



ESCUELA DE DOCTORADO
INTERNACIONAL DE LA USC

Rafael J.
Cobas Paz

Tesis doctoral

Balance embólico-hemorrágico
en el paciente anciano con
fibrilación auricular

Santiago de Compostela, 2022

Programa de doctorado en Investigación Clínica en Medicina

TESIS DE DOCTORADO

**BALANCE EMBÓLICO-
HEMORRÁGICO EN EL PACIENTE
ANCIANO CON FIBRILACIÓN
AURICULAR**

Rafael J. Cobas Paz

ESCUELA DE DOCTORADO INTERNACIONAL DE LA UNIVERSIDAD
DE SANTIAGO DE COMPOSTELA PROGRAMA DE DOCTORADO
EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN MEDICINA

SANTIAGO DE COMPOSTELA
AÑO 2022

RAFAEL J. COBAS PAZ

DECLARACIÓN DEL AUTOR DE LA TESIS

Balance embólico-hemorrágico en el paciente anciano con fibrilación auricular

D. Rafael José Cobas Paz

Presento mi tesis, siguiendo el procedimiento adecuado al Reglamento y declaro que:

- 1) La tesis abarca los resultados de la elaboración de mi trabajo.
- 2) De ser el caso, en la tesis se hace referencia a las colaboraciones que tuvo este trabajo.
- 3) Confirmo que la tesis no incurre en ningún tipo de plagio de otros autores ni de trabajos presentados por mí para la obtención de otros títulos.
- 4) La tesis es la versión definitiva presentada para su defensa y coincide la versión impresa con la presentada en formato electrónico.

En Santiago de Compostela, septiembre de 2022.

Firmado:
Rafael J. Cobas Paz

RAFAEL J. COBAS PAZ

AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES Y TUTOR DE LA TESIS

Balance embólico-hemorrágico en el paciente anciano con fibrilación auricular

D. Sergio Raposeiras Roubin (director)
D. Emad Abu-Assi Alnakeeb (director)
D. Arturo González Quintela (tutor)

INFORMA/N:

Que la presente tesis, se corresponde con el trabajo realizado por D. Rafael José Cobas Paz, bajo nuestra dirección y tutela, y autorizamos su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como directores y tutores de esta no incurre en las causas de abstención establecidas en la Ley 40/2015.

De acuerdo con lo indicado en el Reglamento de Estudios de doctorado, declaramos también que la presente tesis doctoral es idónea para ser defendida en base a la modalidad de “Monográfica con reproducción de publicaciones”, en los que la participación del doctorando fue decisiva para su elaboración y las publicaciones se ajustan al Plan de Investigación.

En Santiago de Compostela, septiembre de 2022

Firmado:

Arturo González Quintela
Sergio Raposeiras Roubin
Emad Abu-Assi Alnakeeb

RAFAEL J. COBAS PAZ

CONFLICTO DE INTERESES

El doctorando, Rafael J. Cobas Paz, declara no tener ningún conflicto de interés en relación con la presente tesis doctoral.

En Santiago de Compostela, septiembre de 2022

Firmado:
Rafael J. Cobas Paz

RAFAEL J. COBAS PAZ

AGRADECIMIENTOS

A mis directores de tesis, el Dr. **Sergio Raposeiras Roubin** y el Dr. **Emad Abu-Assi**. Ellos son el combustible que, desde el primer día que inicié el camino en el fantástico mundo de la Cardiología, ha impulsado mi interés en la investigación clínica.

Al Dr. **Arturo González Quintela**, por ser el profesor más influyente durante mi formación universitaria.

A todos los compañeros del **servicio de Cardiología del Hospital Álvaro Cunqueiro**, liderados por el Dr. Andrés Íñiguez Romo, con los que tengo la fortuna de trabajar y compartir experiencias cada día.

A mis **abuelos**, ellos me inculcaron la cultura del esfuerzo y me enseñaron la importancia del crecimiento intelectual para el desarrollo personal. Vuestro legado será eterno.

A mis padres, **Socorro** y **Aurelio**, quienes siempre han antepuesto su bienestar personal al de todos sus hijos.

A mis hermanas, **Cris** y **Ana**, por ser mis confidentes, mi apoyo y el espejo en el que mirarme.

A **Marta**, por todas las aventuras vividas durante media vida. El amor de mi vida.

RAFAEL J. COBAS PAZ

ÍNDICE

1. RESUMEN	15
2. INTRODUCCIÓN	17
2.1. HISTORIA, ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS Y FISIOPATOLÓGICOS DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR	17
2.1.1 Historia de la fibrilación auricular.....	17
2.1.2 Epidemiología de la fibrilación auricular	22
2.1.3 Fisiopatología de la fibrilación auricular.....	33
2.2 DEFINICIÓN ACTUAL DE FIBRILACIÓN AURICULAR	36
2.3 DEFINICIÓN Y EVALUACIÓN DEL PACIENTE ANCIANO	38
2.3.1 Evaluación funcional.....	42
2.3.2 Evaluación cognitiva	46
2.3.3 Evaluación nutricional.....	49
2.3.4 Polifarmacia	50
2.3.5 Evaluación biológica	50
2.3.6 Definición de fragilidad	51
2.4 EVALUACIÓN Y MANEJO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR EN PACIENTES ANCIANOS	53
2.4.1 Evaluación del riesgo tromboembólico	55
2.4.2 Evaluación del riesgo hemorrágico	63
2.4.3 Balance embólico-hemorrágico.....	70
2.4.4 Estrategia de control de ritmo frente a estrategia de control de frecuencia cardíaca.....	72
2.5 FÁRMACOS ANTICOAGULANTES EN PACIENTES ANCIANOS.....	75
2.5.1 Fármacos anticoagulantes antivitamina K (AVK)	76

2.5.2 Anticoagulantes orales de acción directa (ACOD)	79
2.5.3 Agentes reversores de los fármacos anticoagulantes.....	82
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	85
3.1 HIPÓTESIS:	85
3.2 OBJETIVOS	86
3.2.1. Generales:.....	86
3.2.2. Específicos	86
4. MATERIAL Y MÉTODOS	87
4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.....	87
4.2 RECOGIDA DE DATOS.....	88
4.3 POBLACIÓN ESTUDIADA	92
4.4 SEGUIMIENTO	92
4.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	94
5. RESULTADOS	99
5.1 IMPACTO DE LA ANTICOAGULACIÓN ORAL EN ANCIANOS DE EDAD EXTREMA	99
5.1.1 Publicación de resultados	103
5.2 IMPACTO DE LA ANTICOAGULACIÓN ORAL EN PACIENTES CON DEMENCIA Y FIBRILACIÓN AURICULAR	123
5.2.1 Publicación de resultados	125
5.3 INFLUENCIA DEL ESTADO NUTRICIONAL EN EL BALANCE EMBÓLICO - HEMORRÁGICO DE PACIENTES ANCIANOS CON FIBRILACIÓN AURICULAR	150
5.3.1 Publicación de resultados	151
5.4 INCIDENCIA Y PREDICTORES DE SANGRADO MAYOR EN PACIENTES \geq 85 AÑOS CON FIBRILACIÓN AURICULAR	170
5.4.1 Publicación de resultados	172

6. DISCUSIÓN.....	173
6.1 ¿DEBEMOS ANTICOAGULAR A PACIENTES NONAGENARIOS CON FIBRILACIÓN AURICULAR?	173
6.2 ¿LA PRESENCIA DE DEMENCIA ES UN FACTOR DETERMINANTE EN LA VALORACIÓN DEL PACIENTE ANCIANO CON FIBRILACIÓN AURICULAR?	178
6.3 ¿DEBEMOS REALIZAR UNA APROXIMACIÓN AL ESTADO NUTRICIONAL DE UN PACIENTE ANCIANO CON FA?	184
6.4 ¿ES DE UTILIDAD LA ESCALA HASBLED PARA APROXIMARNOS AL RIESGO HEMORRÁGICO DE UN PACIENTE ANCIANO CON FIBRILACIÓN AURICULAR?	189
7. CONCLUSIONES	191
8. MATERIAL SUPLEMENTARIO	193
ANEXO 1: PERMISOS DE REPRODUCCIÓN E INFORMACIÓN SOBRE LAS PUBLICACIONES	193
ANEXO 2: DICTAMEN FAVORABLE DEL COMITÉ DE ÉTICA	195
ANEXO 3: <i>CHECKLIST</i> STROBE.....	197
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	199

RAFAEL J. COBAS PAZ

1. RESUMEN

El envejecimiento progresivo de la población está condicionando un aumento en la prevalencia de enfermedades crónicas como la fibrilación auricular (FA). A pesar de ser un problema de magnitud relevante y creciente, la evidencia científica disponible acerca de este grupo poblacional es insuficiente.

En la práctica clínica, establecer el balance embólico-hemorrágico del paciente anciano con FA supone un gran reto que dificulta la toma de decisiones, especialmente en lo que respecta al inicio o continuación del tratamiento anticoagulante.

El objetivo de la presente tesis es analizar el riesgo embólico, hemorrágico y la mortalidad en pacientes ancianos con FA. Por otro lado, pretendemos evaluar el impacto de la edad extrema, del estado nutricional o del deterioro cognitivo en el balance embólico-hemorrágico.

Para ello, hemos elaborado un registro de pacientes ancianos con FA identificados entre el 1 de enero de 2014 y el 1 de enero de 2018 en el Área Sanitaria de Vigo. A partir de estos datos, hemos llevado a cabo varios análisis retrospectivos analizando los objetivos previamente mencionados.

RAFAEL J. COBAS PAZ

2. INTRODUCCIÓN

2.1. HISTORIA, ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS Y FISIOPATOLÓGICOS DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

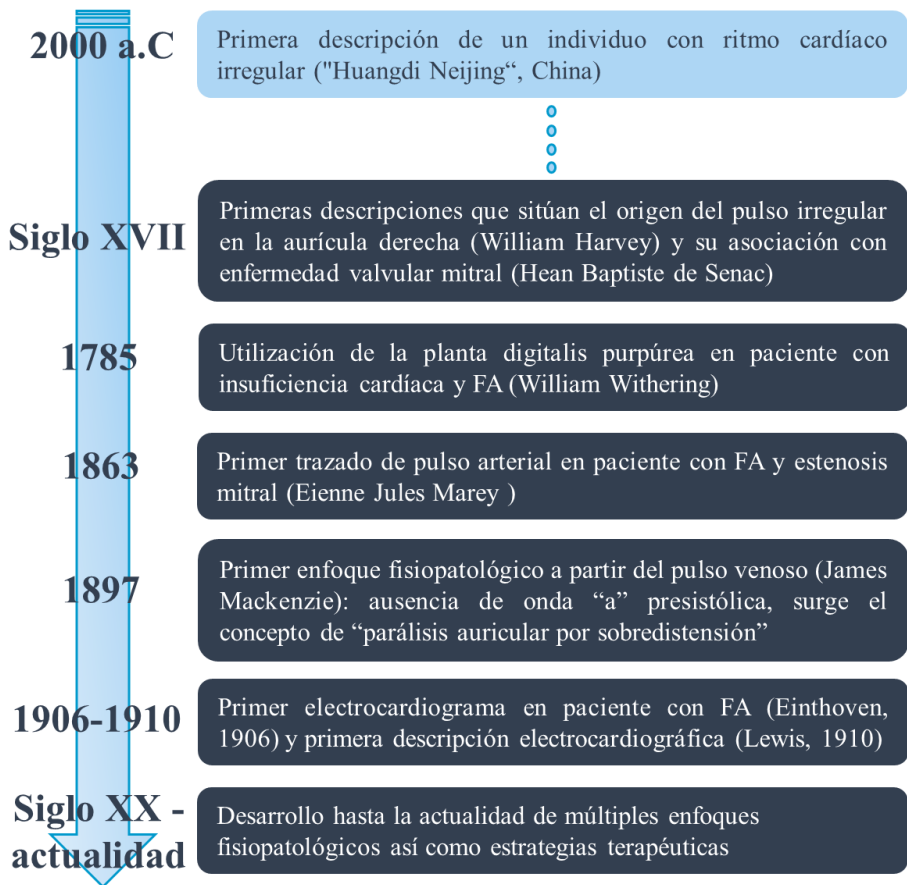
2.1.1 Historia de la fibrilación auricular

Desde los inicios de la humanidad, la medición del ritmo cardíaco ha sido un aspecto que ha fascinado a todas las generaciones, especialmente a aquellos con interés en el restablecimiento de la salud. Una de las primeras descripciones de lo que en la actualidad entendemos como fibrilación auricular (FA) aparece en "*The Huangdi Neijing*", un tratado de salud y enfermedad que se atribuye al emperador chino Huangdi sobre el año 2000 antes de Cristo; en él se relaciona la irregularidad del ritmo cardíaco con un peor pronóstico: "*cuando el pulso es irregular y trémulo y los latidos ocurren a intervalos, entonces el impulso de la vida se desvanece*"¹.

No fue hasta 1628 cuando el médico inglés William Harvey observó de forma directa en modelos animales que, en ocasiones, antes del cese definitivo del latido cardíaco, surgía una contracción irregular que parecía tener origen en la aurícula derecha². Esta observación fue reafirmada años más tarde por el médico francés Jean Baptiste de Senac, quien fue el primero en asociarla con la enfermedad valvular mitral: "*el reflujo de sangre en las aurículas causa contracciones de mayor fuerza, precipitando la ocurrencia de palpitaciones*"³.

En 1785 el médico inglés William Withering publicó su libro "*An Account of the foxglove, and some of its medical uses*" en el que describió su experiencia clínica con la planta *digitalis purpúrea* en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca. En él se describe el caso de un paciente con pulso débil e irregular que se normalizó tras la utilización de digoxina⁴.

Figura 1. Principales hitos en la historia de la FA hasta el siglo XX



Con la popularización del estetoscopio, a raíz de su invención en 1816 por René Laënnec, surgió nueva evidencia acerca de esta enfermedad. En 1827 el británico Robert Adams y, años más tarde Hope (1839), observaron que la irregularidad del ritmo cardíaco estaba muy relacionada con la estenosis mitral; además, observaron que la frecuencia del pulso cardíaco estaba relacionada directamente con el grado de actividad física. Años más tarde, el médico francés Eienne Jules Marey mejoró el modelo original del esfigmógrafo de Karl von Vierordt y publicó en 1863 su principal obra, "*Physiologie médicale de*

la circulation du sang basée sur l'étude graphique des mouvements du coeur et du pouls artériel: avec application aux maladies de l'appareil circulatoire", en la que se muestra el primer trazado de pulso arterial en un paciente con FA y estenosis mitral.

Posteriormente, y antes de la universalización de la electrocardiografía, el médico escocés James Mackenzie desarrolla un extenso estudio sobre el pulso venoso yugular en seres humanos. Uno de sus principales hallazgos fue que, habitualmente, la presencia de un pulso irregular se asociaba con la ausencia de la onda "a" presistólica, la cual está directamente relacionada con la contracción auricular. A raíz de esta observación, Mackenzie fue el primer científico en realizar un enfoque fisiológico del origen de la FA, empleando conceptos como el de "parálisis auricular por sobredistensión" y sugiriendo que este ritmo cardíaco se debía a una migración del marcapasos normal hacia el nódulo auriculoventricular ("origen nodal")⁵.

La invención del electrocardiograma (ECG) a principios del siglo XX por Einthoven supuso una revolución en el análisis del ritmo cardíaco. En 1906 el propio Einthoven registró el primer ECG en FA, aunque se limitó únicamente a dar una aproximación descriptiva de la arritmia ("*pulsus inequalis et irregularis*"), sin profundizar en aspectos fisiopatológicos⁶. Sin embargo, durante las siguientes décadas fue su discípulo, el investigador clínico británico Thomas Lewis, quien contribuyó enormemente a la comprensión de la FA. Utilizando inicialmente el galvanómetro de cuerda de Einthoven, y posteriormente el ECG, realizó las primeras descripciones de trazados eléctricos en pacientes con FA. En 1910, Lewis publicó su principal trabajo en la revista científica "Heart", titulado "*Auricular fibrillation and its relationship to clinical irregularity of the heart*", en el que analizó la causa, la forma de presentación clínica, los registros de pulso arterial, venoso y los trazados electrocardiográficos de 73 pacientes con FA. Definió la FA desde el punto de vista electrocardiográfico como un ritmo ventricular irregular que se caracterizaba por la pérdida de las ondas P auriculares y la sustitución de las mismas por "*ondas fibrilatorias*". Además, postuló que las aurículas no eran indispensables para un correcto funcionamiento hemodinámico del sistema circulatorio, considerándolas más bien como depósitos temporales que

acomodan el flujo sanguíneo durante la sístole ventricular. Por otro lado, desestimó la hipótesis del ritmo nodal de Mackenzie, ya que observó que el ritmo nodal se caracterizaba por un ritmo ventricular regular con ondas P negativas retrógradas⁷ (*figura 1*). Esta observación fue confirmada desde un punto de vista electrofisiológico en 1970 por Bert Bootsma, quien objetivó que las situaciones que modifican las propiedades electrofisiológicas del tejido del nódulo aurículo-ventricular (NAV), como por ejemplo el ejercicio físico o la digoxina, apenas influyen sobre la irregularidad de los ventrículos en pacientes con FA. Por ello, propuso la hipótesis de que la existencia de impulsos auriculares espaciados aleatoriamente y de intensidad también aleatoria, tras alcanzar el NAV desde direcciones también aleatorias, eran los responsables del proceso de renovación de la secuencia del intervalo RR. Por tanto, concluyó que el papel del NAV en la FA únicamente se limita a filtrar y conducir los impulsos auriculares a los ventrículos⁸.

Sin embargo, a pesar del gran avance en el conocimiento de la FA a lo largo del siglo XX, la explicación del patrón irregular del ritmo ventricular en pacientes con FA ha sido históricamente objeto de importantes controversias. A continuación, describiremos de forma breve las tres principales hipótesis desarrolladas durante el siglo pasado (*figura 2*):

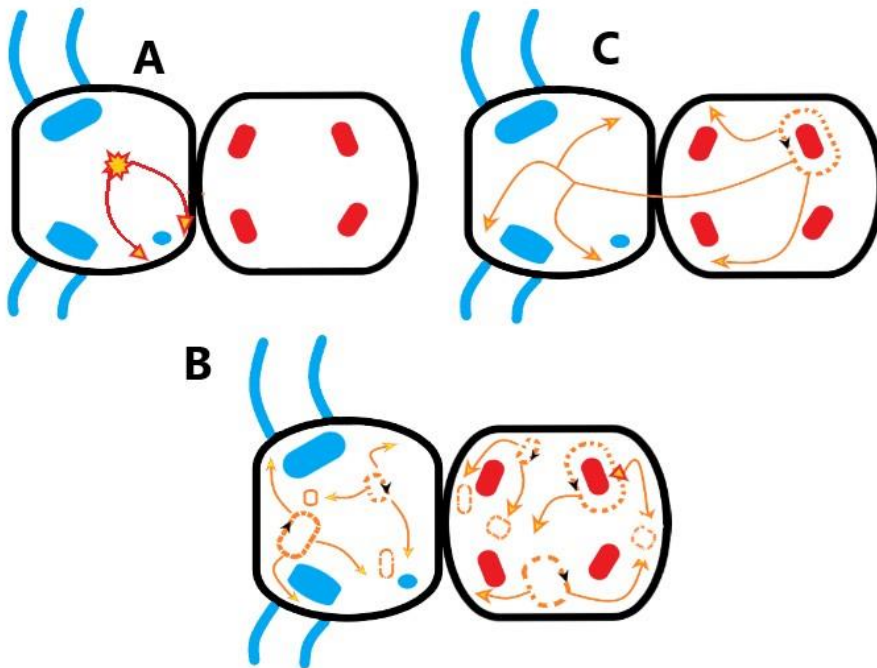
1) Un foco ectópico auricular: esta primera hipótesis, apoyada por el trabajo de Rothberger y Winterberg en un artículo publicado en 1915, sugería que la FA era el resultado de una activación rápida y espontánea de un “foco ectópico auricular”, de tal forma que la irregularidad del ritmo ventricular era el resultado de una interacción entre los frentes de activación producidos por el foco ectópico y el periodo refractario del tejido⁹.

2) Múltiples circuitos de reentrada: esta hipótesis fue introducida por Sir Thomas Lewis y Garrey¹⁰ y sugería la existencia de “múltiples circuitos de reentrada auriculares”. Esta idea fue desarrollada años más tarde por Moe y Abildskov, quienes en los años 50 desarrollaron un modelo informático de FA en el que se mostraba cómo la presencia de múltiples ondas auriculares reentrantes se propagaba simultáneamente

a través de ambas aurículas y, a su vez, se fraccionaban alrededor de áreas de bloqueo de la conducción auricular, derivando todo ello en la formación nuevas ondas “hijas” que se perpetuaban en el tiempo¹¹.

3) Un número limitado de focos de reentrada: esta tercera hipótesis consideraba que el origen de la FA residía en un único circuito de reentrada auricular. Fue Lewis el impulsor de este concepto, quien realizó diversas publicaciones en esta línea. En 2002, Jalife reevaluó y actualizó esta idea a partir de estudios electrofisiológicos en corazones de oveja. Demostró que algunas formas de FA se deben a uno o varios focos de reentrada (“rotadores”) con origen en la aurícula izquierda (AI), extendiéndose el impulso al resto de tejido auricular¹².

Figura 2. Principales teorías acerca de la etiopatogenia de la FA durante el siglo XX: foco ectópico auricular (A), múltiples circuitos de reentrada (B) o número limitado de circuitos de reentrada (C)



El desarrollo de todas estas ideas tuvo un impacto clínico directo. Por ejemplo, a raíz de la hipótesis de Garrey, el cirujano cardiovascular Cox desarrolló un procedimiento quirúrgico que consistía en realizar

incisiones en el tejido auricular con el objetivo de compartimentar la aurícula en zonas eléctricamente aisladas basándose en la idea de la necesidad de una masa crítica auricular para mantener el circuito de reentrada responsable de la perpetuación de la FA y, por tanto, estas incisiones producirían unas áreas de bloqueo que impedirían el desarrollo de los circuitos reentrantes¹³. Este concepto de crear áreas de bloqueo en las aurículas con el objetivo de reducir la masa auricular crítica fue extendido al laboratorio de electrofisiología. Los primeros estudios de ablación lineal con catéter tuvieron un éxito limitado; sin embargo, los estudios de mapeo que los acompañaron condujeron al estado de conocimiento actual¹⁴, el cual lo desarrollaremos en el apartado 2.1.3 (“fisiopatología de la fibrilación auricular”).

2.1.2 Epidemiología de la fibrilación auricular

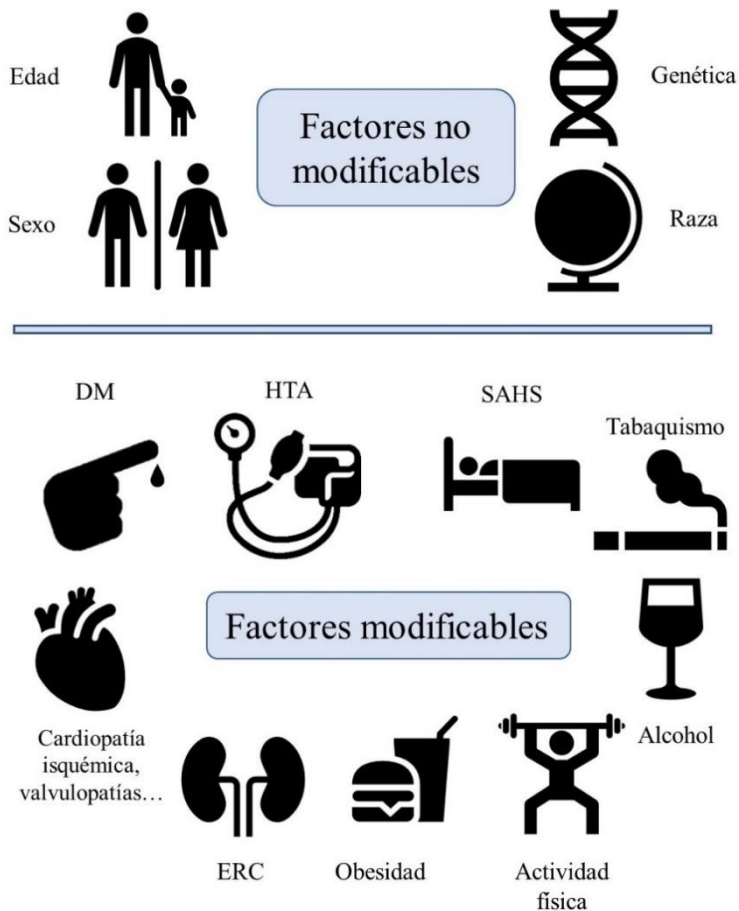
La FA es la arritmia cardíaca sostenida más frecuente en la práctica clínica. Se estima que aproximadamente una de cada cuatro personas va a presentar FA a lo largo de su vida¹⁵.

Tradicionalmente se ha considerado una patología predominantemente benigna, limitándose el tratamiento activo a pacientes sintomáticos con deterioro de su calidad de vida. Sin embargo, en la actualidad sabemos que la FA tiene un impacto pronóstico sobre las personas afectas. La FA se asocia con un aumento de ictus¹⁶, infarto de miocardio¹⁷, insuficiencia cardíaca y disfunción ventricular sistólica¹⁸, deterioro cognitivo y demencia vascular¹⁹, hospitalizaciones²⁰, enfermedad renal crónica²¹, deterioro de la calidad de vida²² y aumento de mortalidad²³.

En las últimas tres décadas se ha observado un aumento progresivo de la prevalencia e incidencia de FA. A nivel mundial, en 2010 se estimaba una prevalencia global de 969 casos por cada 100.000 habitantes (0,9%) y una incidencia de 77,5 casos por cada 100.000 personas-año, siendo estos datos más acusados en países desarrollados y en individuos de mayor edad, estimándose una prevalencia de FA del 9% en mayores de 80 años. Al extrapolar estos datos al total de la población mundial, en el año 2010 habría un total de 33,5 millones de personas con FA, con un crecimiento desde entonces de al menos 5 millones de casos por año²⁴.

Si tenemos en cuenta los datos previamente expuestos, podemos afirmar que la FA es un problema de magnitud relevante y creciente, tanto desde el punto de vista de salud pública como de gasto sanitario. Existen múltiples factores que se han asociado con un mayor riesgo de desarrollar y perpetuar la arritmia. Su conocimiento es de gran utilidad a la hora de comprender los motivos de su impacto epidemiológico creciente. Estos factores de riesgo los podemos clasificar en modificables y no modificables, los cuales desarrollaremos a continuación (*figura 3*).

Figura 3. Los factores de riesgo asociados con el desarrollo de FA se clasifican en modificables y no modificables



Factores no modificables:

1) **Edad:** el creciente envejecimiento de la población es uno de los cambios más significativos que se han producido en los países industrializados desde la segunda mitad del siglo XX, considerándose un proceso sin precedentes en la historia de la humanidad. Desde la perspectiva de salud pública supone un desafío como fuente de complejidad para la provisión de asistencia sanitaria y social. Este aumento de la longevidad ha supuesto un incremento en la prevalencia de enfermedades crónicas, como es el caso de la FA. La prevalencia de FA está directa y estrechamente relacionada con la edad, de tal forma que la presencia de esta patología en individuos menores de 40 años es relativamente infrecuente (prevalencia $< 1\%$)²⁵. Sin embargo, por encima de los 40 años de edad, se estima que aproximadamente el 25% de la población será diagnosticada de FA a lo largo de su vida²⁶. Si nos centramos en los individuos mayores de 85 años, que en 1950 suponían el 1% de la población española, en la actualidad representan el 6,1% y se espera que esas cifras se tripliquen en 2066, alcanzando el 18%²⁷. En pacientes ancianos de edad ≥ 85 años, la prevalencia estimada de FA es del 15%²⁵. Si extrapolamos estos datos a la población española de octogenarios, encontramos que aproximadamente 400.000 personas ≥ 85 años tiene FA, siendo las cifras estimadas para el año 2050 de al menos el doble (*figura 4*).

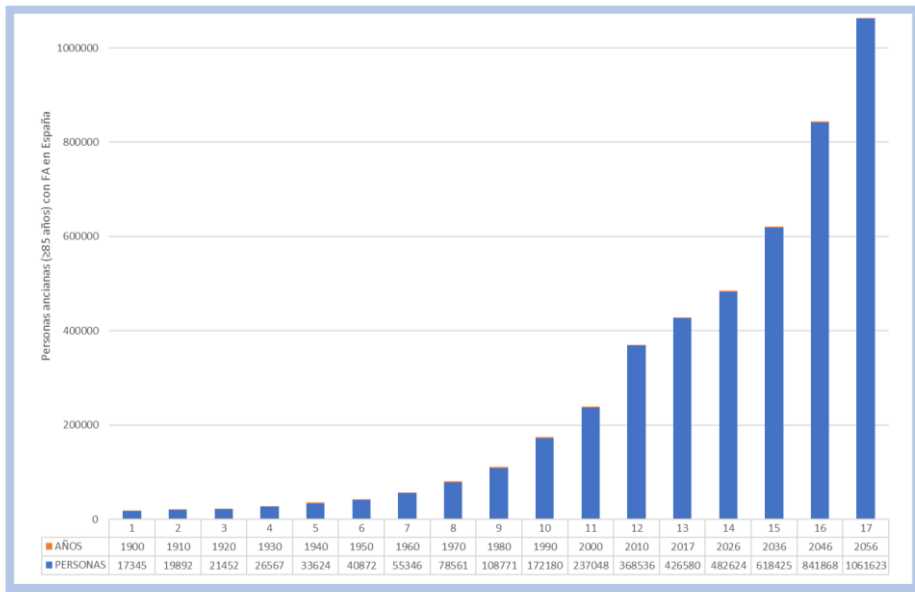
2) **Genética:** en la práctica clínica es frecuente encontrar familias de individuos con una alta incidencia de FA entre sus miembros. Aunque el impacto de factores ambientales es innegable, en los últimos años se han establecido líneas de investigación con el objetivo de identificar factores de riesgo genéticos. Fox y colaboradores analizaron de forma prospectiva la descendencia de los pacientes incluidos en el “*Framingham Heart Study*” (FHS), observando que aquellas personas con al menos un familiar con historia de FA tenían un riesgo aumentado del 40% de desarrollar FA si se comparaban con aquellos sin antecedentes familiares²⁸. Aunque en los últimos años se han identificado más de 35 genes que pudiesen estar relacionados con el desarrollo de FA, únicamente se ha llegado a asociaciones de causalidad en pequeños estudios y series de casos. En un trabajo llevado a cabo por el “*AFGen Consortium*” en 2014, se realizó una secuenciación del

exoma a 1.734 pacientes con FA, sin encontrarse ninguna variante genética relacionada claramente con el desarrollo de la arritmia, ni siquiera en aquellos genes que previamente se habían relacionado con la FA²⁹. Los autores concluyen que, a la espera de nuevos avances en este campo, no parece que la carga genética sea un factor indispensable ni el mecanismo predominante en el desarrollo de FA. Sin embargo, el tamaño muestral de este trabajo es limitado y desconocemos datos acerca de los patrones de herencia y penetrancia de cada una de las variantes. En la actualidad hay trabajos de secuenciación masiva en marcha que tratarán de buscar una correlación entre variantes genéticas y mecanismos fisiopatológicos relacionados con el desarrollo de FA.

3) **Sexo:** tradicionalmente los varones tienen, comparativamente con las mujeres, una incidencia y prevalencia de FA mayor si realizamos un ajuste únicamente por edad. Sin embargo, en números absolutos, el número de personas de ambos sexos con FA es similar, hecho que se puede explicar por una mayor esperanza de vida en el sexo femenino. Por otro lado, la forma de presentación clínica también difiere entre ambos sexos. Las mujeres suelen debutar con síntomas atípicos de larga evolución, como fatiga y debilidad, asociándose a una peor calidad de vida y estado de depresión³⁰.

Los motivos que condicionan una mayor incidencia de FA en varones que en mujeres no son del todo conocidos. Se ha sugerido que uno de los motivos es la coexistencia de diferentes perfiles de riesgo entre ambos sexos. Los varones con FA se caracterizan por una mayor incidencia de enfermedad coronaria y un mayor índice de masa corporal que las mujeres, mientras que las mujeres con diagnóstico de FA tienen una mayor prevalencia de hipertensión arterial (HTA) y enfermedad valvular. En un estudio retrospectivo que incluyó 18.556 pacientes de 3 grandes cohortes: FHS, “*Cardiovascular Health Study*” (CHS) y “*Atherosclerosis Risk in Communities*” (ARIC), se observó que, tras un ajuste por todos aquellos factores de riesgo relacionados con el desarrollo de FA, el sexo no fue un factor predictor independiente del desarrollo de la arritmia³¹.

Figura 4. Crecimiento exponencial del número de personas ancianas (≥ 85 años) con FA en España desde 1900 a 2056 (números estimados desde 2017). Datos extraídos del Instituto Nacional de Estadística²⁷.



4) **Raza:** en los primeros trabajos poblacionales de individuos con FA, las diferencias entre los diversos grupos raciales no fueron analizadas con detenimiento. Sin embargo, en los últimos años ha aumentado el interés sobre las diferencias raciales y étnicas en el campo de la FA. Varios trabajos han demostrado que la FA es más prevalente en individuos de raza blanca “no hispanos” que en hispanos, africanos o chinos, independientemente de la distribución en ambos grupos de los factores de riesgo tradicionales relacionados con el desarrollo de FA³². En dos cohortes multirraciales estadounidenses (ARIC y CHS), los “americanos africanos” tenían una incidencia menor de FA a pesar de una mayor prevalencia de factores de riesgo tradicionales. Además, los autores observaron que el tener ascendencia europea se asociaba de forma independiente a un aumento del riesgo de desarrollar FA, mientras que el tener ascendencia africana confería un efecto protector^{33,34}. En este sentido, se ha observado que determinados polimorfismos de nucleótido simple (SNP) podrían estar relacionados

con el desarrollo de FA en determinados grupos raciales (por ejemplo el SNP intrónico rs4845625 del gen IL6R en individuos blancos³⁵ o el SNP rs4611994 en el gen PITX2 en individuos africanos³⁶).

Factores modificables:

1) **Actividad física:** desde una perspectiva simplista, el riesgo de desarrollar FA es inversamente proporcional al grado de actividad física. En un metaanálisis que incluyó a 93.995 pacientes, el tener una vida sedentaria se asoció de forma significativa con el desarrollo de FA [Odds Ratio (OR) 2,47, intervalo de confianza (IC) del 95% entre 1.25-3.7, $p=0.005$] en comparación con aquellos individuos con un grado de actividad física moderado o intenso³⁷. Una de las explicaciones a esta fuerte asociación es que un estilo de vida sedentario se asocia indirectamente con la coexistencia de otros factores de riesgo clásicamente relacionados con el desarrollo de FA, como son la HTA, un estado proinflamatorio crónico, la obesidad, Diabetes Mellitus (DM), hiperlipidemia, enfermedad coronaria o SAHS. En contraposición, la realización de actividad física de alta intensidad se ha asociado con una reducción significativa del riesgo de desarrollo de FA, facilitada por mecanismos como la reducción de la frecuencia cardíaca y la presión arterial en reposo, mejoría del perfil glucémico o lipídico, así como la disminución del grado de inflamación sistémica³⁸. En este sentido, se han observado reducciones de riesgo del 7% por cada Equivalente Metabólico (MET) alcanzado en una prueba de esfuerzo³⁹.

Sin embargo, y paradójicamente, en los últimos años se ha observado que el riesgo de desarrollar FA parece seguir una distribución no lineal en individuos con un muy alto grado de actividad física o deportistas de competición. En un metaanálisis realizado por Abdulla y colaboradores, concluyeron que el riesgo de desarrollar FA en atletas era 5 veces superior al grupo control⁴⁰. El tipo de deporte también parece tener una influencia en el riesgo de desarrollo de esta arritmia, siendo los deportes de resistencia los que mayor impacto tienen sobre el desarrollo de la misma, especialmente en individuos con más de 2000 horas acumuladas de ejercicio de muy alta intensidad a lo largo de su vida⁴¹. En la actualidad son muchas las hipótesis que tratan dar una explicación a estos resultados en pacientes atletas, como son la

presencia de un sustrato anatómico patológico (dilatación, fibrosis auricular...), factores moduladores (bradicardia, desbalance autonómico...) o factores precipitantes (p. ej. extrasistolia supraventricular)⁴².

Una vida sedentaria se asocia con un mayor riesgo de desarrollar FA. Lo mismo ocurre en individuos que practican actividad física de muy alta intensidad (p. ej. deportistas de competición).

2) **Tabaquismo**: en individuos fumadores, tanto activos como pasivos, existe un riesgo aumentado de desarrollo de FA que varía desde el 32% al 105%, siendo este riesgo directamente proporcional al índice de paquetes-año⁴³. La exposición al humo de tabaco durante la gestación y en la infancia también se ha asociado de forma significativa con un aumento del riesgo de desarrollar FA en la edad adulta, incluso en ausencia de otros factores de riesgo⁴⁴. Aunque en la actualidad todavía no disponemos de suficiente evidencia científica, se ha postulado que la nicotina podría jugar un papel importante en el mecanismo fisiopatológico subyacente, ya que esta se ha relacionado con el aumento del estrés oxidativo, con una activación de procesos inflamatorios, disfunción endotelial, fenómenos ateroscleróticos y, por consiguiente, con la producción de fibrosis y remodelado auricular, aspectos que se han relacionado ampliamente con el desarrollo de FA⁴⁵.

3) **Obesidad**: la presencia de un índice de masa corporal (IMC) en rango de obesidad predispone al desarrollo de factores de riesgo relacionados con la FA, como la HTA, DM, síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS), cardiopatía isquémica... Por otro lado, y de una forma directa, se relaciona con cambios estructurales a nivel cardíaco, ya que conduce al desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda, disfunción sistólica y dilatación auricular⁴⁶. Es por ello que se trata de un factor de riesgo independiente de desarrollo de FA. En un metaanálisis que incluyó a 123.249 individuos, la presencia de obesidad se asoció de forma independiente al desarrollo de FA, con un incremento de riesgo del 49%. Esta relación fue lineal, con un

incremento de riesgo del 4,7% por cada incremento en una unidad de IMC⁴⁷.

4) **Diabetes Mellitus:** la DM, y en concreto la DM tipo 2, es una enfermedad crónica muy común cuya prevalencia ha aumentado progresivamente en las últimas décadas, favorecida principalmente por la "epidemia" mundial de obesidad. En un metaanálisis que incluyó a un total de 108.703 individuos con FA, se observó un incremento de riesgo del 40% en pacientes con DM en comparación con el grupo de individuos no diabéticos⁴⁸. Además, el riesgo de desarrollar FA en este subgrupo poblacional no es estático, sino que se incrementa en torno al 3% anual, de tal forma que el riesgo de desarrollar FA en pacientes diabéticos de >10 años de evolución se sitúa en torno al 65% frente a un 7% en aquellos con un diagnóstico reciente (<5 años)⁴⁹.

Los mecanismos por los que la resistencia a la insulina y la intolerancia a la glucosa favorecen el desarrollo de FA son complejos y no del todo conocidos. Las fluctuaciones en los niveles sanguíneos de glucosa, el estrés oxidativo y la inflamación intervienen en la producción de cambios estructurales (fibrosis y dilatación auricular, disfunción sistólica...), eléctricos (prolongación del tiempo de activación y aumento del periodo refractario auricular), electromecánicos (retraso en la contracción auricular) y un proceso de remodelado autonómico (desbalance de la actividad simpática y parasimpática)⁵⁰.

5) **Hipertensión arterial:** en 2015 se estimaba que el 30-40% de la población adulta en países desarrollados tenía HTA, alcanzando el 60% si sólo se analizaba a los individuos mayores de 60 años⁵¹. La FA y la HTA están estrechamente relacionadas ya que, por un lado, la HTA ha demostrado ser un factor independiente de riesgo de desarrollar FA^{52,53} y, por otro, la presencia de FA puede ser la primera manifestación clínica de la HTA⁵⁴. En la población del FHS con HTA, la OR ajustada por otros factores asociados al desarrollo de FA fue de 1,5 en hombres y 1,4 en mujeres⁵². En el análisis a los 50 años, se observó que la prevalencia de HTA e hipertrofia ventricular izquierda se habían reducido en los últimos años, probablemente debido a una mayor prescripción de fármacos antihipertensivos; sin embargo, el riesgo atribuible al desarrollo de FA se mantuvo invariable⁵⁵. Por

último, es importante mencionar que el riesgo de desarrollar FA en pacientes con HTA está relacionado tanto con cifras elevadas de presión arterial sistólica como diastólica³¹.

Tabla 1. Resumen con los principales factores de riesgo asociados al desarrollo de fibrilación auricular y su incremento de riesgo estimado. Tabla modificada de Andrade y colaboradores⁵⁶

Factor de riesgo	Incremento de riesgo estimado	Comentarios
Edad	2	Por cada incremento de edad en 10 años (>40 años)
Sexo	1,5	Sexo masculino frente a femenino
Raza	1,63	Blancos no hispanos frente a otras razas (EEUU)
Vida sedentaria	2,47	Actividades <4 METs
Tabaquismo	1,51-2,05	Tabaquismo activo y pasivo
Obesidad	1,39-2,35	Asociación directa con el IMC
Diabetes Mellitus	1,39	Relación directa con duración de la enfermedad
Hipertensión arterial	1,5	TA >140/90mmHH y presión diferencial de pulso >20mmHg
SAHS	2,8-5,6	Relación directa con el IAH
Alcohol	1,34-1,46	Dosis dependiente. Curva en "U"
Valvulopatía	1,8-3,4	Mayor riesgo valvulopatías estenóticas izquierdas
Enfermedad renal crónica	1,3-3,2	Dependiente de la tasa de filtrado glomerular
Cáncer	1,3-1,6	Mayor riesgo en cáncer de esófago, mieloma múltiple o determinados quimioterápicos

En lo que respecta a la fisiopatología, a raíz de estudios en animales, se ha sugerido que el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), implicado en el mecanismo fisiopatológico de la HTA, participa no sólo en el desarrollo de hipertrofia miocárdica y fibrosis intersticial, sino también en el remodelado auricular⁵⁷. Sin embargo, en la práctica clínica los bloqueadores del SRAA solo han demostrado ser

efectivos en la reducción de FA en pacientes con insuficiencia cardíaca o hipertrofia ventricular izquierda⁵⁸.

6) **Síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS):** el SAHS es una enfermedad con alta penetrancia en individuos con FA. Los pacientes con SAHS se caracterizan por tener otros factores de riesgo relacionados con el desarrollo de FA, especialmente obesidad. Sin embargo, un índice de apnea-hipopnea (IAH) ≥ 5 ha demostrado asociarse de forma independiente con un incremento del riesgo de desarrollar FA de hasta 4 veces⁵⁹; además, se relaciona con un mayor riesgo de recurrencias tras una cardioversión eléctrica o ablación⁶⁰. Mientras que en pacientes adultos jóvenes existe una relación directa entre el riesgo de presentar FA y la gravedad del SAHS, en los pacientes ancianos sólo la magnitud de la desaturación nocturna de oxígeno se ha relacionado con el posterior desarrollo de FA⁶¹. El impacto del SAHS en el pronóstico de los pacientes con FA fue analizado en el registro ORBIT-AF, donde se observó que los pacientes con SAHS estaban más sintomáticos y tenían un mayor número de hospitalizaciones. Sin embargo, no se encontraron diferencias en lo que respecta a mortalidad, riesgo de ictus o infarto de miocardio⁶².

7) **Consumo de alcohol:** tres metaanálisis han observado que un consumo al menos moderado de alcohol, entendido como más de 7-14 Unidades de Bebida Estandar (UBE) a la semana (7 en mujeres y 14 en varones), es un factor de riesgo independiente de desarrollar FA⁶³⁻⁶⁵. Por otro lado, incluso en individuos que no consumen alcohol de forma habitual, una ingesta perjudicial y puntual ("síndrome del fin de semana") se ha relacionado con el riesgo de caída en FA, especialmente en las primeras horas tras el consumo agudo⁶⁶. En contraposición, una ingesta ligera de alcohol, entendida como menos de 7-14 UBE/semana, ha demostrado conferir un efecto protector. Estos datos refuerzan la teoría previamente establecida de que la enfermedad cardiovascular y el alcohol siguen una curva de riesgo con morfología en "U", de tal forma que una vez sobrepasado el consumo de 7-14 UBE/semanales, el riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares, incluida la FA, aumenta de forma directamente proporcional a la dosis de alcohol ingerida⁶⁷. Por último, destacar que el consumo de alcohol de forma continuada y mantenida se ha asociado a tasas más altas de progresión desde una FA

paroxística a FA persistente⁶⁸, lo cual tiene importantes implicaciones en el manejo terapéutico.

Tanto el consumo agudo como una ingesta crónica de alcohol al menos moderada (> 7-14 UBE/semana) se asocian con un mayor riesgo de caída en FA

8) Cardiopatías de base y otras enfermedades crónicas:

Enfermedad valvular cardíaca: se asocia con un incremento de 1,8-3,4 veces el riesgo de FA, variabilidad que depende del tipo de válvula afecta, siendo las valvulopatías estenóticas izquierdas (especialmente las de etiología reumática) las más proarrítmicas⁵².

Cardiopatías congénitas: la FA y el flutter auricular (FTA) son las taquiarritmias más frecuentes en los pacientes con cardiopatías congénitas, precipitadas por la preexistencia de cicatrices quirúrgicas, defectos anatómicos, alteraciones en el sistema de conducción o debido a la presencia de fibrosis o hipertrofia. El riesgo arrítmico es directamente proporcional a la edad, aunque es frecuente que la edad de aparición se adelante en varias décadas a la media de aparición en individuos sin historia de cardiopatía⁶⁹.

Cardiopatía isquémica: la FA y la cardiopatía isquémica comparten un gran número de factores de riesgo. La isquemia puede también contribuir a la dilatación y el remodelado auricular. Sin embargo, la evidencia disponible no es concluyente acerca de si se trata de un factor de riesgo independiente de desarrollar FA⁵⁶.

Enfermedad renal crónica: existe una asociación independiente y lineal entre el filtrado glomerular o el grado de albuminuria con el riesgo de presentar FA⁷⁰.

Disfunción tiroidea: en el hipertiroidismo existe un aumento del tono beta adrenérgico así como una interacción directa de la hormona tiroidea con los miocardiocitos de las venas pulmonares⁷¹. Es por ello que el hipertiroidismo se asocia a un incremento de 3 a 6 veces el riesgo de desarrollar FA⁷².

Cáncer: como consecuencia del desarrollo de nuevas terapias y las consiguientes mejoras pronósticas en el campo de la onco-hematología,

se ha observado un aumento en la incidencia de FA en este subgrupo poblacional⁷³. Por otro lado, tanto la historia previa de cáncer como el cáncer activo, se han asociado de forma independiente al desarrollo de FA, independientemente de haber recibido tratamiento específico o no^{74,75}. Además, la aparición de FA durante el tratamiento activo del cáncer se ha relacionado con un riesgo 2 veces mayor de presentar un evento tromboembólico y un riesgo 6 veces mayor de desarrollar insuficiencia cardíaca^{76,77}. Los fármacos quimioterápicos relacionados con el desarrollo de FA son principalmente el cisplatino, 5-fluorouracilo, doxorubicina, paclitaxel/docetaxel, gemcitabina y mitoxantrona, entre otros⁷⁶.

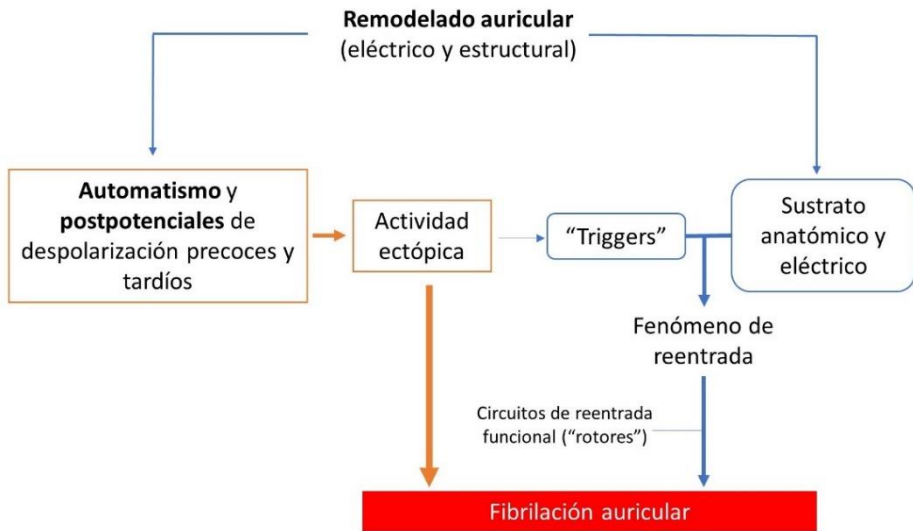
2.1.3 Fisiopatología de la fibrilación auricular

En corazones sanos, la duración del periodo refractario de las aurículas es más corto que el del miocardio ventricular. Esto se traduce en una mayor facilidad para el desarrollo de arritmias rápidas con patrones de conducción complejos, incluso en ausencia de un remodelado auricular patológico. Desde una perspectiva simplista, el inicio de una FA requiere de la aparición de un factor desencadenante o “trigger”, mientras que el mantenimiento de la arritmia suele requerir la coexistencia de un sustrato patológico tanto a nivel anatómico como a nivel mecánico o electrofisiológico (*figura 5*):

Factores desencadenantes o “triggers”: a partir de estudios con mapeado electro-anatómico de las aurículas, se ha observado que gran parte de los episodios espontáneos de FA se inician gracias a latidos extrasistólicos únicos con un origen focal localizado predominantemente en el miocardio auricular situado en la desembocadura de las venas pulmonares. Este tejido difiere del resto de miocardio auricular en sus características electrofisiológicas y anatómicas, lo que le confiere predisposición para la formación de focos ectópicos de despolarización o circuitos de reentrada⁷⁸. Se han descrito “triggers” en otras localizaciones anatómicas menos frecuentes, como en las venas cavas, seno coronario, orejuela izquierda, ligamento de Marshall o “*crista terminalis*”⁷⁹. A partir de este conocimiento, se han desarrollado procedimientos de ablación que tienen como objetivo el

aislamiento de estas regiones y que, en la actualidad, están muy extendidos debido a su efectividad⁸⁰.

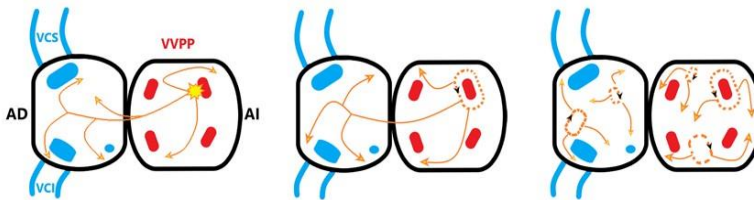
Figura 5. Factores implicados en la inducción y mantenimiento de la fibrilación auricular. Figura adaptada de “Mechanisms of atrial fibrillation” de Rohan S Wijesurendra et al⁷¹



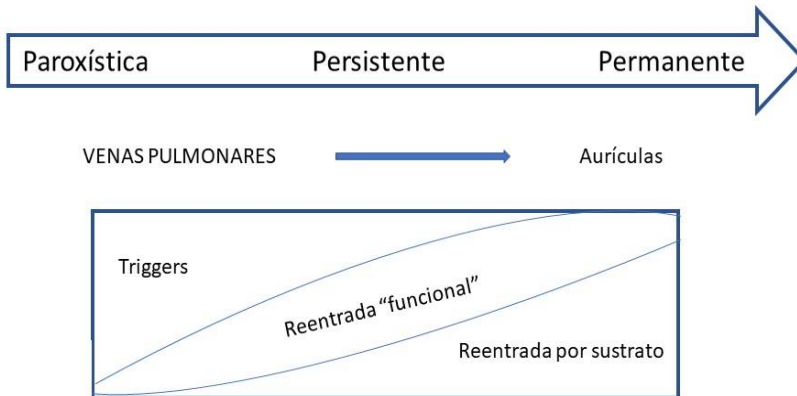
Mecanismos asociados al mantenimiento de la FA: la presencia de múltiples circuitos de reentrada es el mecanismo principalmente relacionado con la perpetuación de la FA. Inicialmente se creía que estos circuitos requerían de una barrera anatómica o escara, sin embargo, se ha visto que estos no son indispensables, surgiendo un nuevo concepto de circuito denominado “reentrada funcional”. En este sentido, en los últimos años se ha desarrollado la idea de “rotors” como una forma especial de reentrada funcional⁸¹. En un rotor, el frente de despolarización tiene una morfología curvada o espiroidea, siendo la velocidad de despolarización dependiente del grado de curvatura. La zona con mayor curvatura tiene la menor velocidad de conducción, lo cual impide que el impulso se dirija hacia el centro de la espiral, existiendo un bloqueo funcional a dicho nivel. A diferencia de los circuitos de reentrada clásicos que permanecen fijados alrededor de una

cicatriz o barrera anatómica, el frente de despolarización en los rotors puede serpentear a través del tejido auricular al no encontrarse con zonas en periodo refractario¹². Esto explica por qué en algunos casos, en los que no existe un remodelado auricular evidente, es suficiente con la despolarización rápida y precoz de un foco ectópico para propagar y mantener la arritmia.

Figura 6. Progresión en el tiempo de los mecanismos implicados en el desarrollo y perpetuación de la fibrilación auricular. 1) Origen focal, 2) circuito simple de reentrada y 3) múltiples circuitos de reentrada. Figura adaptada de “Mechanisms of atrial fibrillation” de Rohan S Wijesurendra y colaboradores⁷¹



Evolución de los mecanismos implicados en función de la expresión clínica de la FA



Con la perpetuación de la FA en el tiempo, se inducen cambios estructurales (principalmente dilatación auricular y fibrosis) y eléctricos (acortamiento del periodo refractario, repolarización acelerada, hiperpolarización por aumento de la salida de potasio, trastornos de la conducción por alteraciones en la expresión y localización de conexinas en los miocitos auriculares...) que promueven

la aparición de múltiples circuitos de reentrada en todo el tejido auricular y patrones de activación auricular caóticos, estrechamente relacionados con el fracaso de los procedimientos de aislamiento de venas pulmonares, así como con el pronóstico^{71,82}.

En base a todo ello, se puede concluir que los mecanismos fisiopatológicos implicados en el mantenimiento de la FA son muy heterogéneos, existiendo gran variabilidad no sólo interindividual sino también en un mismo individuo a lo largo del tiempo (figura 6).

2.2 DEFINICIÓN ACTUAL DE FIBRILACIÓN AURICULAR

Si utilizamos como referencia las guías de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la FA publicadas por la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) en el año 2020⁸³, se establecen dos definiciones de FA: clínica y subclínica. Cada una de estas definiciones tiene diferentes implicaciones en lo que respecta a su manejo.

Fibrilación auricular clínica: FA sintomática o asintomática documentada en un electrocardiograma (ECG) de superficie.

Las características electrocardiográficas de la FA incluyen:

1. Intervalos R-R irregularmente irregulares.
2. Ausencia de ondas P.
3. Mínima oscilación de la línea isoeletrica u ondas fibrilatorias (“ondas F”) a una alta frecuencia, típicamente 300-600 ondas por minuto.

Para establecer el diagnóstico de FA clínica, es necesario que la arritmia se prolongue de forma sostenida durante ≥ 30 segundos⁸⁴. Actualmente ya no es necesario que el diagnóstico se establezca exclusivamente a partir de un ECG de 12 derivaciones. Con el desarrollo de nuevos dispositivos electrónicos capaces de realizar mediciones del ritmo cardíaco, como por ejemplo relojes inteligentes o accesorios como el dispositivo Kardias⁸⁵, se ha acordado que el diagnóstico de FA clínica se

puede establecer a partir trazados electrocardiográficos de una única derivación, siempre y cuando se cumplan claramente las características electrocardiográficas previamente descritas⁸³.

Fibrilación auricular subclínica: término que hace referencia a individuos sin síntomas atribuibles a la FA y en los que nunca se ha documentado una FA clínica.

Se engloban dentro de la definición de FA subclínica los episodios auriculares de alta frecuencia (AHRE, “*atrial high rate episodes*”) detectados en dispositivos electrónicos implantables cardíacos, así como los episodios sugestivos de FA en monitores portátiles cuando no se cumplen criterios definitivos de FA clínica. De forma general y arbitraria, un AHRE requiere la presencia de un evento con respuesta auricular repetitiva a una frecuencia ≥ 175 lpm y duración ≥ 5 min⁸³.

La definición de FA subclínica surge a partir del desarrollo y uso generalizado de dispositivos electrónicos implantables cardíacos y monitores portátiles, permitiendo identificar a un grupo poblacional cada vez más frecuente y poco estudiado en el que las implicaciones pronósticas y el manejo parecen diferir de aquellos con FA clínica. Varios trabajos han mostrado que los pacientes con FA subclínica tienen un mayor riesgo de presentar FA clínica⁸⁶, ictus isquémico⁸⁷, eventos cardiovasculares mayores⁸⁸ y muerte cardiovascular⁸⁹. Por otro lado, aunque en la actualidad no disponemos de suficiente evidencia en lo que respecta a la utilidad del tratamiento anticoagulante en estos individuos, se están llevando a cabo varios ensayos clínicos que en los próximos años aportarán nuevos datos al respecto.

Una vez establecida la definición de FA, es importante clasificarla de forma correcta en base a la forma de presentación, duración y terminación de los episodios. Para ello, el grupo de trabajo de la ESC propone las siguientes definiciones⁸³:

Primer episodio: FA no diagnosticada previamente, siendo esta definición independiente de su duración o la presencia e intensidad de los síntomas asociados.

Paroxística: episodio de FA de menos de 7 días de evolución, independientemente de la forma de finalización.

Persistente: FA de más de 7 días de duración, incluyéndose en este término episodios terminados mediante cardioversión eléctrica o farmacológica.

Persistente de larga evolución: FA de más de 12 meses de duración, siempre y cuando se opte por una estrategia de control de ritmo.

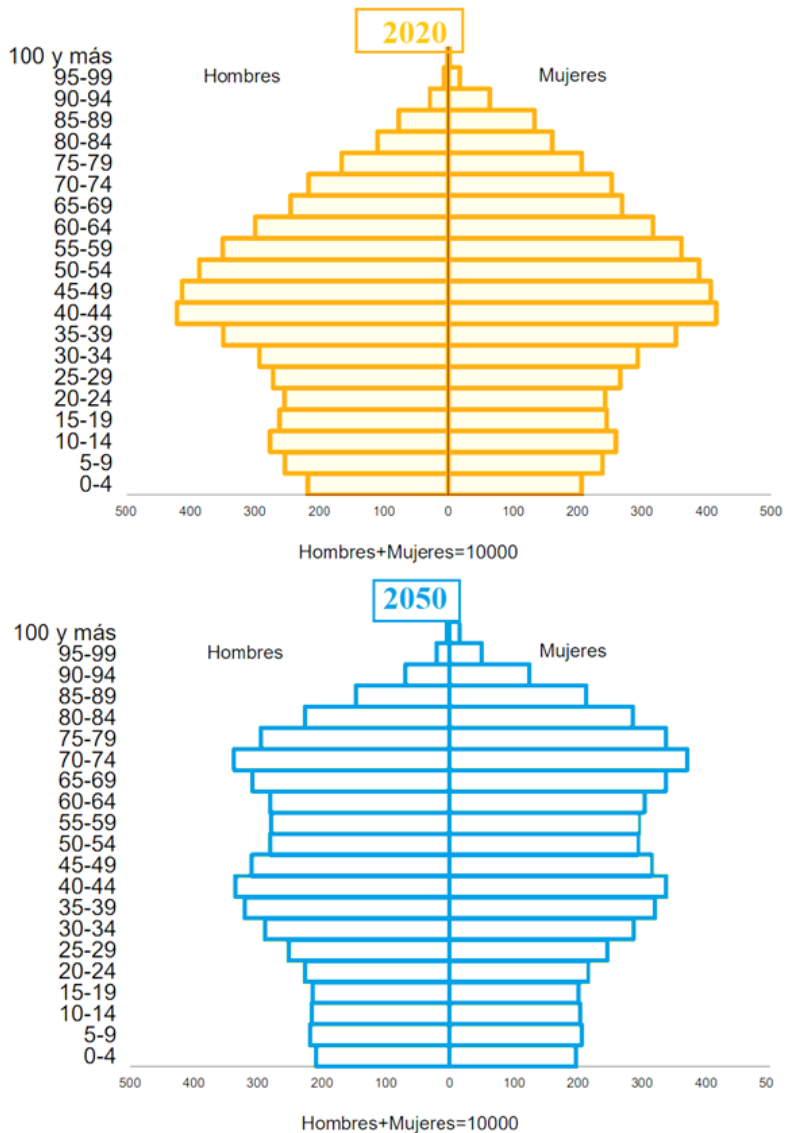
Permanente: término que representa la decisión por parte del facultativo y el paciente de no restablecer el ritmo sinusal.

Además de estas definiciones, se propone abandonar términos antiguos que no aportan información adicional y que pueden dar lugar a confusión, como son los de “FA crónica”, “episodio único de FA” o “FA valvular/no valvular”.

2.3 DEFINICIÓN Y EVALUACIÓN DEL PACIENTE ANCIANO

Durante años se ha definido al paciente anciano en función de su edad cronológica, estableciéndose clásicamente un umbral arbitrario de ancianidad sobre los 65 años. En las últimas décadas estamos presenciando un truncamiento de la pirámide poblacional debido principalmente al aumento de la esperanza de vida, que en la actualidad se sitúa en los 83 años en España (80,4 en hombres y 86,1 años en mujeres)⁹⁰. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que en el año 2050 habrá más de 400 millones de personas mayores de 80 años (*figura 7*). Los cambios socioculturales ocurridos en nuestro entorno han convertido al paciente anciano en una parte fundamental, activa y entusiasta de la población. Aunque es cierto que estamos observando una mejoría de la calidad de vida en las décadas finales de la vida, se estima que al menos el 1% de la población que supera los 65 años de edad es totalmente dependiente para el desarrollo de actividades básicas de la vida diaria (ABVD), mientras que el 10% tiene una incapacidad moderada, porcentajes que se incrementan significativamente si aumentamos el umbral de edad analizado²². Además, en el paciente anciano es habitual la coexistencia de diversas enfermedades crónicas y degenerativas, polifarmacia, consumo frecuente de recursos sanitarios y sociales, así como situaciones de incapacidad permanente que

Figura 7. Pirámide poblacional española en 2020 frente a la estimada para el año 2050: truncamiento poblacional con incremento de los grupos poblacionales situados por encima de los 65 años. Figura modificada del Instituto Nacional de Estadística⁹¹



requieren cuidados continuados. Todo ello se traduce en un gran impacto tanto a nivel sociocultural como a nivel sanitario o económico. Por todo lo previamente comentado, se ha propuesto actualizar la definición de paciente anciano. Por un lado, desde un punto de vista simplista y práctico, son muchos los autores que utilizan la **edad cronológica** como aspecto diferencial entre grupos poblacionales. Se ha propuesto aumentar el umbral de la edad cronológica al menos por encima de los 70 años para definir al paciente anciano²². Sin embargo, esta definición es muy limitada, ya que no ofrece información sobre aspectos como el deterioro de la capacidad funcional, el tiempo estimado hasta el fallecimiento o muchas otras características asociadas al proceso de envejecimiento. En un estudio publicado en 2012 por Jeremy M. Jacobs y colaboradores y en el que se analizaron 3 cohortes de pacientes ancianos (70, 78 y 85 años), se observó que el grupo de 70 años tenía buena salud, pocas comorbilidades, buen estado cognitivo y eran independientes para ABVD. En contraposición, se objetivó un deterioro rápido y progresivo de todas estas características especialmente en la cohorte de 85 años⁹².

Por otro lado, ha surgido con fuerza el concepto de **edad biológica** para definir al paciente anciano. La edad biológica tiene como objetivo representar el déficit entre la esperanza de vida promedio de la población y la esperanza de vida percibida de un individuo de la misma edad. Requiere por tanto de una valoración integral del individuo que incluya desde factores genéticos, nutricionales, capacidad cardiopulmonar... hasta aspectos como el estilo de vida o la situación económica y social⁹³. En la práctica, la principal limitación de esta definición radica en que existen múltiples biomarcadores y mecanismos fisiopatológicos, especialmente moleculares o genómicos, que en la actualidad no son del todo conocidos y que son fundamentales a la hora de definir con precisión la edad biológica (por ejemplo: SNPs en genes relacionados con el envejecimiento, variaciones en la longitud telomérica, fenómenos epigenéticos, alteraciones en la función mitocondrial...). Los biomarcadores pueden ser utilizados para predecir la ocurrencia de una enfermedad, identificar a personas en riesgo, descubrir mecanismos fisiopatológicos de enfermedades relacionadas con el envejecimiento y facilitar el proceso diagnóstico y terapéutico de

las mismas⁹⁴. Son varios los trabajos que han tratado de elaborar herramientas destinadas a alcanzar una aproximación a la edad biológica, aunque su uso no se ha generalizado fuera de un marco teórico^{93,95}.

Figura 8. Importancia de una evaluación geriátrica biológica (fenotipo molecular) en la evaluación geriátrica integral clínica



Teniendo en cuenta lo previamente mencionado, para la valoración del paciente anciano en la práctica clínica habitual se utiliza la denominada evaluación geriátrica integral (EGI). Se trata de un proceso multidimensional e interdisciplinar que tiene como objetivo valorar la situación médica, psicológica y funcional de un individuo con una edad avanzada. Aunque la EGI utiliza parámetros físicos y funcionales, no permite una evaluación geriátrica biológica (EGB), pues no incluye biomarcadores moleculares que podrían aumentar el grado de precisión de la evaluación geriátrica⁹⁶ (**figura 8**).

2.3.1 Evaluación funcional

El objetivo de la valoración funcional es analizar la habilidad del paciente anciano para desarrollar actividades que son indispensables para la vida diaria. Estas actividades se clasifican habitualmente en dos categorías:

1) **Actividades básicas para la vida diaria** (ABVD): se incluyen acciones como por ejemplo alimentarse, asearse, vestirse, usar el aseo, la capacidad de continencia o la capacidad para desdoblarse al menos de una cama a una silla.

2) **Actividades instrumentales para la vida diaria** (AIVD): a diferencia de las previas, permiten desarrollar una vida de forma completamente independiente. Ejemplos de estas son actividades como preparar la comida, autogestión de medicación, tareas del hogar, uso de un teléfono...

A continuación, describiremos tres herramientas o “scores” ampliamente utilizados en la práctica clínica internacional para la evaluación funcional del paciente anciano:

KATZ⁹⁷: mide las actividades y acciones que un individuo debe ejecutar para cubrir las necesidades esenciales. Está compuesto por un total de 6 variables dicotómicas: baño, vestido, uso del aseo, movilidad, continencia y alimentación. La capacidad para realizar cada una de las actividades se valora con un 0, mientras que la incapacidad con un 1. En base a la puntuación final se obtienen un total de 6 categorías, de tal forma que un KATZ A sería un individuo totalmente independiente para ABVD y un KATZ G un paciente completamente dependiente. Su principal limitación es la valoración deficiente de tareas dependientes de las extremidades superiores. Además, presenta poca sensibilidad al cambio de categoría a lo largo del tiempo (*tabla 2*).

Lawton y Brody⁹⁸: analiza un total de 8 habilidades (capacidad para usar el teléfono, realizar compras, tareas del hogar, preparar la comida, lavar la ropa, usar medios de transporte, autogestión de la medicación y administrarse económicamente). A cada una se le asigna un valor numérico de 1 (independiente) o 0 (dependiente). La puntuación final es la suma del valor de todos los ítems, obteniéndose puntuaciones entre 0 (máxima dependencia) y 8 (independencia total). Su principal limitación es la influencia de aspectos culturales, sociales

y del entorno sobre las variables que estudia, siendo necesario adaptarlas a cada individuo (*tabla 3*).

Barthel⁹⁹: valora la capacidad del individuo para realizar de forma dependiente o independiente 10 actividades básicas de la vida diaria (comer, bañarse, vestirse, arreglarse, continencia fecal y urinaria, uso del retrete, traslado sillón/cama, deambulación y subir o bajar escaleras). Se les asigna una puntuación (0, 5, 10, 15) según el tiempo y la necesidad de ayuda que necesitan para llevarla a cabo, obteniéndose una puntuación total que varía de 0 a 100 (siendo 0 totalmente dependiente y 100 totalmente independiente). Su principal limitación es la dificultad para detectar cambios en puntuaciones extremas, además de valorar principalmente tareas dependientes de extremidades inferiores (*tabla 4*).

Tabla 2. Variables dicotómicas incluidas en el índice KATZ

Índice KATZ	
1. Baño	Independiente: Se baña solo o precisa ayuda para lavar alguna zona, como la espalda, o una extremidad con minusvalía
	Dependiente: Precisa ayuda para lavar más de una zona, para salir o entrar en la bañera, o no puede bañarse solo
2. Vestido	Independiente: Saca ropa de cajones y armarios, se la pone, y abrocha. Se excluye el acto de atarse los zapatos
	Dependiente: No se viste por sí mismo, o permanece parcialmente desvestido
3. Uso del WC	Independiente: Va al WC solo, se arregla la ropa y se limpia
	Dependiente: Precisa ayuda para ir al WC
4. Movilidad	Independiente: Se levanta y acuesta en la cama por sí mismo, y puede levantarse de una silla por sí mismo
	Dependiente: Precisa ayuda para levantarse y acostarse en la cama o silla. No realiza uno o más desplazamientos
5. Continencia	Independiente: Control completo de micción y defecación
	Dependiente: Incontinencia parcial o total de la micción o defecación
6. Alimentación	Independiente: Lleva el alimento a la boca desde el plato o equivalente (se excluye cortar la carne)
	Dependiente: Precisa ayuda para comer, no come en absoluto, o requiere alimentación parenteral
KATZ A = 0 puntos (independiente) KATZ G = 6 puntos (totalmente dependiente)	

Tabla 3. Escala de Lawton Brody

CAPACIDAD PARA USAR EL TELÉFONO:		LAVADO DE LA ROPA:	
Utiliza el teléfono por iniciativa propia	1	Lava por sí solo toda su ropa	1
Es capaz de marcar bien algunos números familiares	1	Lava por sí solo pequeñas prendas	1
Es capaz de contestar al teléfono, pero no de marcar	1	Todo el lavado de ropa debe ser realizado por otro	0
No es capaz de usar el teléfono	0	USO DE MEDIOS DE TRANSPORTE:	
HACER COMPRAS:		Viaja solo en transporte público o conduce su propio coche	1
Realiza todas las compras necesarias independientemente	1	Es capaz de coger un taxi, pero no usa otro medio de transporte	1
Realiza independientemente pequeñas compras	0	Viaja en transporte público cuando va acompañado por otra persona	1
Necesita ir acompañado para hacer cualquier compra	0	Solo utiliza el taxi o el automóvil con ayuda de otros	0
Totalmente incapaz de comprar	0	No viaja	0
PREPARACIÓN DE LA COMIDA:		RESPONSABILIDAD RESPECTO A SU MEDICACIÓN:	
Organiza, prepara y sirve las comidas por sí solo adecuadamente	1	Es capaz de tomar su medicación a la hora y con la dosis correcta	1
Prepara adecuadamente las comidas si se le proporcionan los ingredientes	0	Toma su medicación si la dosis le es preparada previamente	0
Prepara, calienta y sirve las comidas, pero no sigue una dieta adecuada	0	No es capaz de administrarse su medicación	0
Necesita que le preparen y sirvan las comidas	0		
CUIDADO DE LA CASA:		MANEJO DE SUS ASUNTOS ECONÓMICOS:	
Mantiene la casa solo o con ayuda ocasional (para trabajos pesados)	1	Se encarga de sus asuntos económicos por sí solo	1
Realiza tareas ligeras, como lavar los platos o hacer las camas	1	Realiza las compras de cada día, pero necesita ayuda en las grandes compras, bancos...	1
Realiza tareas ligeras, pero no puede mantener un adecuado nivel de limpieza	1	Incapaz de manejar dinero	0
Necesita ayuda en todas las labores de la casa	1	0 = máxima dependencia 8 = independencia total	
No participa en ninguna labor de la casa	0		

Tabla 4. Índice de Barthel

COMER:		VESTIRSE	
Totalmente independiente	10	Independiente: capaz de ponerse y de quitarse la ropa, abotonarse, atarse los zapatos	10
Necesita ayuda para cortar carne, el pan, etc.	5	Necesita ayuda	5
Dependiente	0	Dependiente	0
ASEARSE		ARREGLARSE	
Independiente: entra y sale solo del baño	5	Independiente para lavarse la cara, las manos, peinarse, afeitarse, maquillarse, etc.	5
Dependiente	0	Dependiente	0
DEPOSICIONES (semana previa)		MICCIÓN (semana previa)	
Continencia normal	10	Continencia normal, o es capaz de cuidarse de la sonda si tiene una puesta	10
Ocasionalmente algún episodio de incontinencia, o necesita ayuda para administrarse supositorios o lavativas	5	Un episodio diario como máximo de incontinencia, o necesita ayuda para cuidar de la sonda	5
Incontinencia	0	Incontinencia	0
USO DEL RETRETE		ESCALONES	
Independiente para ir al cuarto de asco, quitarse y ponerse la ropa...	10	Independiente para bajar y subir escaleras	10
Necesita ayuda para ir al retrete, pero se limpia solo	5	Necesita ayuda física o supervisión para hacerlo	5
Dependiente	0	Incapaz de manejar dinero	0
TRASLADARSE		DEAMBULAR	
Independiente para ir del sillón a la cama	15	Independiente, camina solo 50 metros	15
Mínima ayuda física o supervisión para hacerlo	10	Necesita ayuda física o supervisión para caminar 50 metros	10
Necesita gran ayuda, pero es capaz de mantenerse sentado solo	5	Independiente en silla de ruedas sin ayuda	5
Dependiente	0	Dependiente	0
<p>Puntuación Índice de Barthel: <20 dependencia total / 20-35 dependencia grave / 40-55 dependencia moderada / 60 o más dependencia leve / 100 independiente</p>			

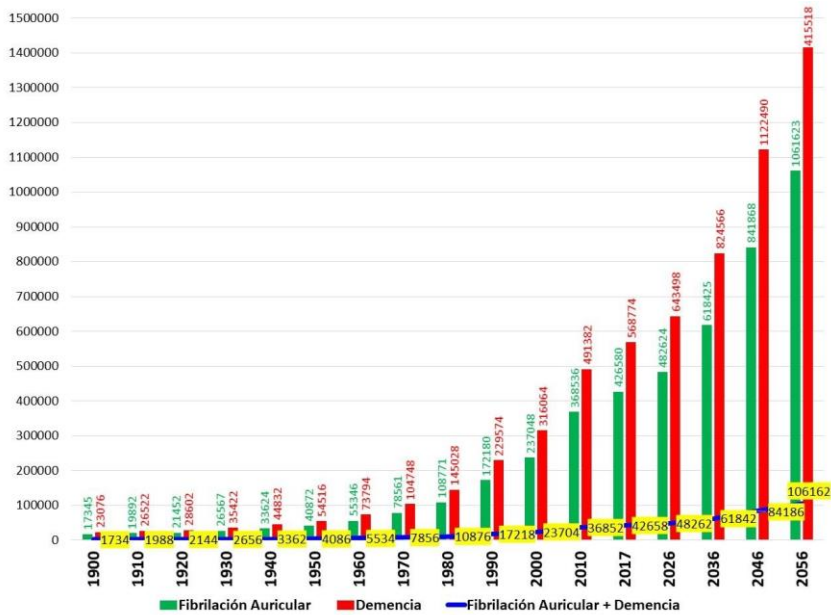
2.3.2 Evaluación cognitiva

De todas las causas de deterioro cognitivo en el paciente anciano, la demencia es la más importante, debiéndose hacer un despistaje de la misma en toda valoración geriátrica. La demencia es un síndrome clínico caracterizado por un déficit global, adquirido y progresivo, de las habilidades cognitivas y la capacidad para funcionar de forma independiente. En la evolución de este síndrome, los pacientes muestran distintos niveles de alteración del comportamiento. Supone una carga de cuidados, tanto para los familiares como para el sistema de salud, que es directamente proporcional al tiempo de evolución de la enfermedad. La enfermedad de Alzheimer, la demencia vascular y la demencia por cuerpos de Lewy representan alrededor del 90% de todos los casos de demencia¹⁰⁰. El aumento global de la longevidad ha supuesto un incremento en la prevalencia de enfermedades crónicas, como ocurre con la FA y la demencia. Se estima que entre el 3 y el 5% de los pacientes con FA tiene diagnóstico de demencia¹⁰¹, siendo ese porcentaje próximo al 10% en los pacientes octogenarios¹⁰². En pacientes ≥ 85 años, la prevalencia global estimada de demencia es del 20%. Si extrapolamos estos datos a la población española, se estima que en la actualidad existen 600.000 individuos de ≥ 85 años con demencia, siendo las cifras esperadas para el año 2050 de al menos el doble²⁷(*figura 9*).

El diagnóstico precoz de demencia permite iniciar un tratamiento de forma precoz y ayuda a los familiares a prepararse para necesidades futuras. También es de utilidad para adelantarse a síntomas que típicamente se asocian con las etapas iniciales de la demencia, como la depresión o la irritabilidad. En este sentido, están disponibles diversas herramientas para la evaluación cognitiva y despistaje de demencia en la práctica clínica¹⁰³. Una de las escalas más utilizadas es el “*Mini-Mental State Examination*” (MMSE)¹⁰⁴. Esta incluye preguntas enfocadas en áreas como la orientación espacio-temporal, memoria y concentración, cálculo matemático, lenguaje y percepción visoespacial. Una vez respondidas, se obtiene una puntuación entre 30 y 0 puntos, de tal forma que un resultado entre 30 y 27 puntos descarta el deterioro cognitivo y una puntuación < 6 refleja un deterioro cognitivo severo. Sin embargo, su principal limitación es su baja sensibilidad a

la hora de detectar cambios numéricos evolutivos, especialmente en etapas avanzadas de la enfermedad.

Figura 9. Evolución del número de personas con FA (columnas verdes) y demencia (columnas rojas) en España hasta desde 1900 a 2056 (números estimados desde 2017). Datos extraídos del Instituto Nacional de Estadística²⁷



La escala FAST ("*Functional Assessment Staging*") y la escala de deterioro global de Reisberg (GDS) tienen la capacidad de definir cada una de las fases de la enfermedad (deterioro cognitivo leve, demencia leve, moderada y severa) y, además, tienen una mayor precisión a la hora de caracterizar cambios evolutivos en fases avanzadas. La escala GDS₁₀₅ contempla 7 fases que discurren desde la normalidad (GDS 1 = ausencia de alteración cognitiva) a la etapa más grave y avanzada (GDS 7 = defecto cognitivo muy grave). El mismo Reisberg, unos años después de la GDS, publica la escala FAST₁₀₆. Esta última integra no solo información cognitiva, sino también funcional, subdividiendo las etapas finales (etapas 6 y 7) en varios apartados en función de la situación funcional del individuo (*tabla 6*).

Tabla 6. Comparación de las escalas FAST y GDS para la evaluación de la demencia

	GDS	FAST	Grado de demencia
1	Sin pérdidas cognitivas.	Sin pérdidas cognitivas.	Normalidad
2	Alteración cognitiva subjetiva. Quejas de memoria o de otras funciones cognitivas.	Déficit subjetivo en evocación de palabras o localización de objetos.	Deterioro cognitivo subjetivo
3	Déficits de memoria o cognitivos sutiles, observables por terceros.	Déficits percibidos en contextos demandantes (por ejemplo, en el trabajo).	Deterioro cognitivo leve
4	Déficits claros en el examen clínico. Deterioro cognitivo moderado.	Asistencia en tareas complejas, como gestión de finanzas o planificar la comida de una celebración.	Demencia leve
5	Dificultad en el recuerdo de detalles personales importantes.	Asistencia en la elección apropiada de la ropa.	Demencia moderada
6	Gran incapacidad para verbalizar episodios recientes de su vida. Puede olvidar el nombre del cónyuge. Frecuentes alteraciones conductuales. Deterioro cognitivo grave.	FAST 6a: Asistencia para vestirse	Demencia moderadamente grave
		FAST 6b: Asistencia para ducharse	
		FAST 6c: Asistencia para el uso adecuado del aseo (tirar de la cadena, limpiarse...)	
		FAST 6d: Incontinencia urinaria	
		FAST 6e: Incontinencia fecal	
7	Pocas palabras inteligibles o incompetencia verbal. Deterioro cognitivo y motor muy grave.	FAST 7a: Habla limitada a una media docena de palabras	Demencia grave
		FAST 7b: Habla inteligible limitada a una palabra	
		FAST 7c: Pérdida de la capacidad de andar	
		FAST 7d: Pérdida de la capacidad de mantenerse sentado	
		FAST 7e: Pérdida de la capacidad de sonreír	
		FAST 7f: Pérdida de la capacidad de sostener la cabeza	

2.3.3 Evaluación nutricional

El estado nutricional del paciente anciano está influenciado por muchos factores, como el grado de demencia, depresión, limitaciones funcionales, polifarmacia... siendo común la existencia de una ingesta inadecuada de macro y micronutrientes¹⁰⁷. La prevalencia de malnutrición es baja en pacientes con buena vida basal (5-10%), sin embargo es significativamente mayor en pacientes ancianos dependientes u hospitalizados (30-60%)¹⁰⁸. En la valoración nutricional del paciente anciano se debe incluir una lista de verificación de salud nutricional, un registro real del número y tipo de ingestas, una exploración física que incluya signos asociados a una nutrición inadecuada y un estudio de laboratorio ordinario. Existen herramientas diseñadas para la detección de malnutrición en la práctica clínica: la escala "CONtrolling NUTritional status" (CONUT) fue desarrollada por Ignacio de Ulibarri y colaboradores en 2005 como una herramienta de screening del estado nutricional en pacientes hospitalizados. Incluye parámetros como la albúmina, colesterol total o el recuento total de linfocitos. Una puntuación de 0-1 es considerada normal, mientras que el riesgo de malnutrición se puede clasificar en leve (2-4), moderado (5-8) y severo (9-12)¹⁰⁹ (**tabla 5**).

El "*Geriatric Nutrition Risk Index*" (GNRI) es otra herramienta diseñada específicamente con el objetivo de detectar el grado de malnutrición en el paciente anciano, así como la predicción de complicaciones asociadas. Inicialmente se desarrolló para la evaluación nutricional en pacientes subagudos, sin embargo se ha demostrado su aplicabilidad tanto durante la fase de hospitalización como en la fase crónica¹¹⁰. Para su cálculo es necesario la aplicación de la siguiente fórmula:

$$\text{GNRI} = [1.489 * \text{albúmina (g/L)}] + [41.7 * (\text{peso real} / \text{peso ideal calculado mediante fórmula de Lorentz})]$$

Categoriza a los pacientes en 3 categorías en función del riesgo de tener complicaciones relacionadas con la malnutrición¹¹¹: >98 (normal), 92-

98 (malnutrición ligera), 82-91 (malnutrición moderada), <82 (malnutrición severa).

CONUT (puntos)	Albúmina (g/dL)	Linfocitos totales/mL	Colesterol (mg/dL)	Riesgo malnutrición (puntuación total)
0	3,5-4,5	>1600	>180	
1		1.200-1.599	140-180	Sin riesgo: 0-1
2	3-3,49	800-1200	100-139	Riesgo leve : 2-4
3		<800	<100	Riesgo
4	2,5-2,9			moderado : 5-8
6	<2,5			Riesgo grave : >8

Tabla 5. Escala “CONtrolling NUTritional status” (CONUT)

2.3.4 Polifarmacia

Se define como el uso o administración de un mayor número de medicamentos de los que están clínicamente indicados. Este es un problema de magnitud relevante, habiéndose observado que hasta un tercio de los ingresos de pacientes ancianos son debidos a efectos secundarios o consecuencias del tratamiento farmacológico habitual domiciliario¹¹². En esta línea, la Sociedad Americana de Geriátría ha desarrollado un listado actualizado de fármacos (“Beers Criteria”) que deben ser evitados en el paciente anciano. Sirve de apoyo a los profesionales médicos, a los propios ancianos y a sus cuidadores para asegurarse de qué medicaciones son apropiadas y cuáles se deberían evitar¹¹³.

2.3.5 Evaluación biológica

La gran complejidad del proceso de envejecimiento lleva implícito que sea poco probable encontrar un único biomarcador capaz de caracterizar la edad biológica. En el campo del envejecimiento biológico o molecular, en los últimos años se han llevado a cabo múltiples avances: se han encontrado algunas variantes genéticas asociadas con el proceso de envejecimiento (APOE, FOXO3A...) ¹¹⁴, la longitud de los telómeros se ha postulado como un biomarcador de envejecimiento así como una diana terapéutica¹¹⁵, la epigenética ha

demostrado jugar un papel fundamental en el envejecimiento y se podría convertir en un predictor más potente que la edad cronológica¹¹⁶, se ha observado que vías hormonales como la de la hormona del crecimiento¹¹⁷ y mecanismos inflamatorios se asocian con el proceso de envejecimiento¹¹⁸... Pese a esta novedosa y emergente evidencia científica, actualmente no disponemos de marcadores biológicos que tengan un impacto real y directo en nuestra clínica diaria. Sin embargo, parece obligado que, en el futuro, la correcta identificación de la edad biológica se basará en modelos validados que combinen múltiples parámetros biológicos con los marcadores médicos, psicológicos y funcionales convencionales⁹⁶.

2.3.6 Definición de fragilidad

De forma general, el término “fragilidad” hace referencia a un estado de vulnerabilidad y deterioro relacionado con el envejecimiento. Los individuos frágiles se caracterizan por tener un mayor riesgo de dependencia, discapacidad, morbimortalidad, hospitalización e institucionalización¹¹⁹. Se ha reportado una mortalidad de 3 a 5 veces superior a la observada en individuos no frágiles^{120,121}. Como consecuencia, los ancianos frágiles tienen una menor capacidad para tolerar y adaptarse a factores estresores como por ejemplo una enfermedad aguda o un procedimiento invasivo¹²². Por ejemplo, en el ámbito de la Cardiología, la fragilidad se ha asociado de forma significativa e independiente a un mayor riesgo de mortalidad a corto y medio plazo en pacientes sometidos a recambio valvular aórtico por vía percutánea¹²³.

La fisiopatología de este síndrome no es del todo conocida, aunque recientemente ha cobrado importancia la idea de que se trata de una desregulación de los mecanismos implicados en la respuesta a factores estresores, estando implicados diversos sistemas como el endocrino, inmunológico, autonómico y otros sistemas metabólicos, así como fenómenos inflamatorios. Se ha teorizado que el origen de esta desregulación y, en última instancia, de la fragilidad, está impulsada por cambios moleculares relacionados con el envejecimiento, por la genética, fenómenos ambientales y por un estado de enfermedad específico¹²⁴.

No existe ninguna herramienta “*gold estándar*” para el diagnóstico de fragilidad. Es fundamental destacar que la edad, de forma aislada, no define un estado de fragilidad¹²⁵. Se ha propuesto que todas las personas mayores de 70 años y los adultos con enfermedades crónicas o con una pérdida de peso superior al 5% durante un año se sometan a pruebas de detección de fragilidad, aunque la evidencia que respalda este enfoque no es sólida¹¹⁹.

La mayoría de las herramientas desarrolladas para evaluar la fragilidad se centran en dos aspectos:

1) la **fragilidad “física” o “fenotípica”**, caracterizada por un deterioro biológico que condiciona síntomas tales como la pérdida de peso, debilidad o marcha enlentecida. La herramienta más utilizada para valorar la fragilidad fenotípica es la “*Fried Frailty Tool*” (FFT)¹²⁶, la cual incluye 5 variables (pérdida de peso, fuerza de agarre reducida, dificultad para iniciar movimientos, velocidad de la marcha y disminución de la actividad física semanal).

2) **índice de fragilidad (IF) o “acumulación de déficits”**, caracterizado por explorar el grado de deterioro funcional, cognitivo y comorbilidades. Incluye signos, síntomas, parámetros de laboratorio y una evaluación cognitiva, de discapacidades y también de comorbilidades. El IF requiere aplicar un cuestionario de más de 20 preguntas que, a diferencia del FFT, no requiere de la presencia del paciente¹²⁷. Aunque tanto el FFT como el IF son herramientas ampliamente validadas, citadas y utilizadas en trabajos de investigación, su aplicación en la práctica clínica está condicionada por su complejidad y duración. Es por ello que han surgido herramientas de diagnóstico rápido efectivas y validadas. La escala FRAIL es una de ellas. Su principal ventaja radica en que se puede aplicar en pocos minutos en la consulta. Incluye 5 cuestiones dicotómicas: Fatiga, Resistencia, deambulación (“*Ambulation*”), enfermedades (“*Illnesses*”) y pérdida de peso (“*Loss of weight*”). Una puntuación de 3-5 clasifica al paciente como frágil, 1-2 como pre-frágil y 0 como robusto o no frágil¹²⁸ (*tabla 7*).

La fragilidad debe ser incluida en la valoración geriátrica integral. Su identificación precoz debe servir de punto de partida para establecer planes terapéuticos como programas grupales de ejercicio físico,

consejo nutricional, revisión de polifarmacia, entrenamiento cognitivo, terapia ocupacional o incluso tratamiento paliativo.

Tabla 7. Escala FRAIL para la detección de fragilidad

	Pregunta	Respuesta “no” = 1	Estado de fragilidad
F	¿Se siente cansado?	1	<p>0 = robusto 1-2 = pre-frágil 3 o más = frágil</p>
R	¿Puede subir un piso de escaleras?	1	
A	¿Puede caminar una manzana?	1	
I	¿Tiene más de 5 enfermedades?	1	
L	¿Ha perdido > %% de su peso en los últimos 6 meses?	1	

2.4 EVALUACIÓN Y MANEJO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR EN PACIENTES ANCIANOS

La FA en el paciente anciano se asocia con un aumento del riesgo de deterioro cognitivo en sujetos con y sin antecedente de ictus, así como con un mayor grado de discapacidad y reducción de calidad de vida¹²⁹. Es por ello que se ha incluido dentro de los parámetros empleados para la evaluación de fragilidad¹³⁰. Antes de decidir cuál va a ser el manejo y tratamiento de un paciente anciano con FA, es necesario realizar una valoración integral (*figura 10*) que incluya sus antecedentes médicos, comorbilidades y una caracterización del riesgo tromboembólico y hemorrágico, así como de los factores de riesgo modificables y no modificables asociados al desarrollo de FA, los cuales ya han sido mencionados previamente. Además, es fundamental interrogar acerca de la severidad, duración y densidad de los episodios. Por último, en todo paciente con diagnóstico de FA, se requiere una evaluación del sustrato arrítmico mediante al menos un ecocardiograma transtorácico⁸³.

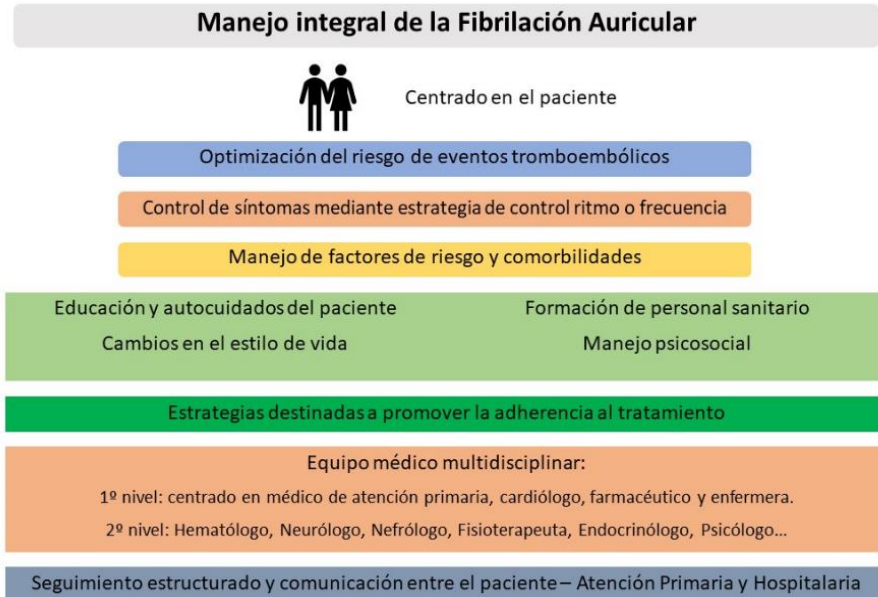
A la hora de valorar la situación clínica de individuos ancianos con FA, hay que tener en cuenta que los síntomas asociados a esta arritmia son muy diversos: palpitaciones, debilidad o astenia, clínica presincopal,

disminución de la capacidad de ejercicio, disnea... En ocasiones, y especialmente en pacientes con alguna cardiopatía de base, el paciente puede presentar síntomas más graves como por ejemplo angina, hipotensión o signos y síntomas de insuficiencia cardíaca¹³¹. Sin embargo, la mayoría de los individuos con episodios recurrentes de FA permanecen asintomáticos¹³². Se ha desarrollado una escala de síntomas, de gran utilidad clínica, validada y desarrollada por la European Heart Rhythm Association (EHRA). Esta clasificación contempla cuatro grandes categorías en función de los síntomas asociados a la FA y el impacto sobre su calidad de vida (I - pacientes asintomáticos, II - pacientes sintomáticos pero no limitados funcionalmente en su vida diaria, III - síntomas severos y afectación funcional, IV- síntomas discapacitantes que imposibilitan el desarrollo de la vida diaria normal)¹³³. Posteriormente, en 2014, se propuso una actualización (clasificación EHRA modificada) que subdivide la clase EHRA II en “A” y “B” en función de la percepción que el paciente tiene de sus síntomas (*tabla 8*). El objetivo de esta modificación es principalmente evaluar el coste-efectividad de intervenciones como la ablación, donde la clase EHRA 2B parece ser el umbral adecuado para llevar a cabo el procedimiento¹³⁴.

Tabla 8. Impacto de los síntomas de FA de acuerdo a la clasificación de la “European Heart Rhythm Association” (EHRA) y sus diferencias con la clasificación EHRA modificada

EHRA	Síntomas	Clasificación EHRA modificada	
1	Ninguno		
2	Síntomas leves que no afectan a la actividad diaria normal.	2a	Síntomas no molestos para el paciente
		2b	Paciente preocupado y molesto por los síntomas
3	Síntomas severos que afectan a la actividad diaria normal		
4	Síntomas incapacitantes que impiden continuar con una actividad diaria normal.		

Figura 10. *Diferentes esferas y ámbitos de actuación en pacientes ancianos con Fibrilación Auricular (FA)*



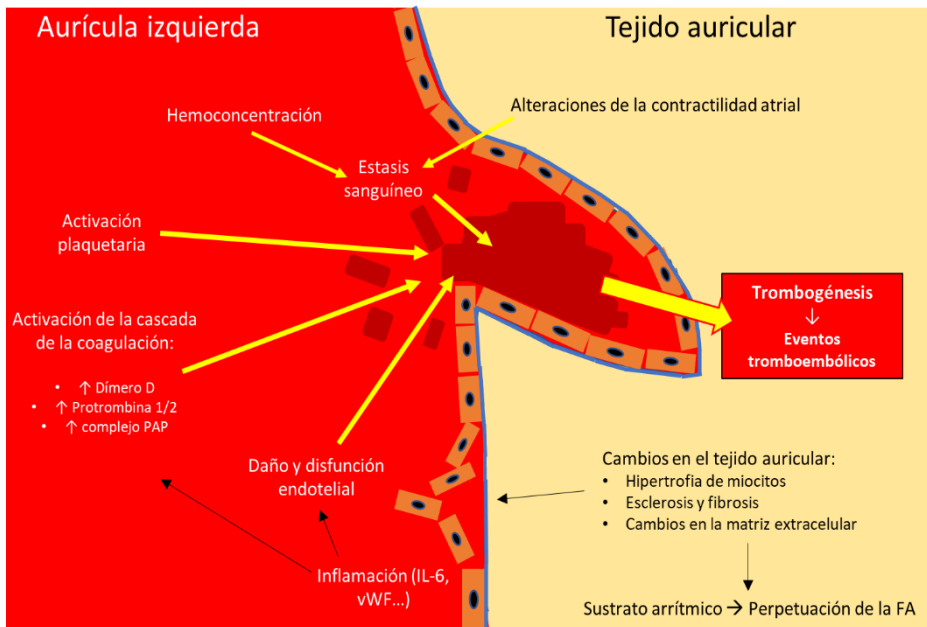
A continuación, vamos a desarrollar de forma detallada cuál es la evidencia y herramientas disponibles para la evaluación del riesgo tromboembólico y hemorrágico en los pacientes ancianos con FA, los diferentes fármacos anticoagulantes disponibles y las estrategias a seguir en función de los síntomas asociados a la arritmia.

2.4.1 Evaluación del riesgo tromboembólico

La complicación más temida de la FA es el tromboembolismo arterial. Este se define como una obstrucción del flujo sanguíneo arterial por material trombótico embolizado, el cual tiene su origen en una región proximal a la oclusión. Es necesario que, en la zona de la oclusión, la superficie endotelial esté intacta, aspecto diferencial con la trombosis arterial. Actualmente sabemos que la fisiopatología del tromboembolismo arterial en la FA es multifactorial, no pudiéndose justificar únicamente por un estado de estasis sanguíneo secundario a una AI hipocontráctil. Se ha observado que la fisiopatología de la

formación de trombos en el seno de la FA reúne las tres características clásicas de la tríada de Virchow: daño endotelial (o cambios estructurales), estasis sanguínea y estado de hipercoagulabilidad¹³⁵ (*figura 11*).

Figura 11. Componentes de la tríada de Virchow involucrados en la formación de trombos en pacientes con fibrilación auricular (FA). Figura modificada de Watson y colaboradores¹⁶²



A continuación, desglosamos brevemente estos tres aspectos:

Daño endotelial: en pacientes con FA ocurren cambios estructurales a nivel de ambas aurículas, entre los que se incluyen la dilatación de cavidades, hipertrofia de miocitos, fibrosis, cambios en la matriz extracelular y, por consiguiente, daño y disfunción endotelial. Como comentamos previamente, estos cambios estructurales sirven de sustrato arritmico y por tanto forman parte del mecanismo de perpetuación de la FA. Sin embargo, también juegan un papel fundamental en la formación de trombos, ya que favorecen la liberación de factores pro-inflamatorios. A modo de ejemplo, en individuos con

FA se han observado niveles sanguíneos de interleucina 6 o proteína C reactiva de alta sensibilidad más elevados que en individuos en ritmo sinusal, asociándose esto con la activación de la cascada de coagulación a través de la liberación de metaloproteasas¹³⁶ y condicionando un peor pronóstico^{137,138}. Además, el endotelio atrial tiene la capacidad para expresar receptores de angiotensina II, un componente fundamental del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). En pacientes con FA se ha observado una sobreexpresión de estos receptores¹³⁹. La angiotensina II tiene la capacidad de estimular la producción de citoquinas inflamatorias, favorece la agregación plaquetaria y contribuye a la disfunción endotelial al aumentar la degradación de óxido nítrico y la producción del inhibidor-1 del activador del plasminógeno (PAI-1)¹⁴⁰⁻¹⁴³.

Estasis sanguíneo: es evidente que la FA condiciona un fracaso de la contracción auricular y por lo tanto condiciona una situación de estasis sanguíneo. Sin embargo, la existencia de un flujo sanguíneo auricular disminuido se acentúa con otros factores como son el grado de dilatación auricular o la coexistencia de una valvulopatía como la estenosis mitral. La dilatación de la AI ha demostrado ser un factor de riesgo independiente de ictus¹⁴⁴. La región que típicamente se asocia con un mayor grado de estasis sanguíneo es la orejuela izquierda (OI). La OI es una estructura anatómica compleja con características embriológicas, anatómicas y fisiopatológicas diferentes al resto de la AI. Es una extensión muscular que nace próxima a la vena pulmonar superior izquierda, localizada en la región anterolateral si tomamos como referencia la válvula mitral. Su morfología es muy variable entre individuos, típicamente es alargada y estrecha, con un ostium de morfología elíptica y en más de la mitad de los casos conformada por dos o más lóbulos. Forma parte de la estructura contráctil de la AI gracias a sus prominentes trabeculaciones musculares¹⁴⁵. Por todo esto, es una zona con predisposición al estasis sanguíneo, siendo la localización más frecuente de formación de trombos intracardíacos en pacientes con FA¹⁴⁶. El desarrollo y universalización de la ecocardiografía transesofágica ha permitido observar de una forma directa la presencia de trombos auriculares y la existencia de estasis sanguíneo a través de la visualización de ecocontraste espontáneo. La

presencia de este último se ha asociado de forma independiente con un aumento del riesgo de tromboembolismo¹⁴⁷. Por otro lado, la presencia de un estado de hemoconcentración, situación frecuentemente observada en pacientes con tratamiento diurético, se ha correlacionado con la existencia de ecocontraste espontáneo y por tanto pudiese favorecer la ocurrencia de eventos tromboembólicos a través de mecanismos mediados por el fibrinógeno y la activación plaquetaria¹⁴⁸. Por último, es frecuente observar ecocontraste espontáneo aproximadamente en 1 de cada 3 pacientes posteriormente a la realización de una cardioversión eléctrica efectiva¹⁴⁹, motivo por el que las guías de práctica clínica recomiendan mantener la anticoagulación al menos durante un mes tras dicho procedimiento⁸³.

Estado de hipercoagulabilidad: los principales facilitadores de la formación de trombos son diversas proteínas intravasculares relacionadas con la cascada de la coagulación, la fibrinólisis y la función plaquetaria. En individuos con FA es característica la existencia de una alteración en las funciones de la coagulación y la fibrinólisis¹⁴⁰. Esto se ha demostrado a través de la medición de marcadores indirectos de la cascada de coagulación, como son los complejos trombina-antitrombina, fragmentos de protrombina F1+2 (péptidos liberados de la protrombina durante la formación de trombos), Dímero D (producto resultado de la degradación de fibrina), factor de Von Willebrand (glicoproteína presente en el plasma y cuya liberación está estrechamente relacionada con el daño endotelial y la adhesión plaquetaria, participando en las fases iniciales de la cascada de la coagulación) y la trombina (producto final de la cascada de la coagulación)^{150,151,139}. Todos ellos se encuentran elevados en pacientes con FA. Por otro lado, lo mismo ocurre con factores que intervienen en el proceso de la destrucción de trombos, observándose niveles sanguíneos elevados del complejo plasmina-antiplasmina (complejo PAP, asociado a actividad fibrinolítica reciente), del activador de plasminógeno tisular (t-PA, una enzima endotelial que cataliza la conversión de plasminógeno en plasmina) y del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1, el cual tiene un efecto antagónico al t-PA y que sorprendentemente se considera un factor de riesgo del desarrollo de trombos)^{140,152,153}.

Por último, numerosos estudios han observado un aumento de la actividad plaquetaria en pacientes con FA a través de la medición de factores como la selectina-P soluble (sP-sel) y la beta-tromboglobulina (moléculas que intervienen en la adhesión y agregación plaquetaria). A pesar de ello, el aumento de la actividad plaquetaria no se ha correlacionado con un aumento significativo e independiente del riesgo tromboembólico. Existen diversas teorías que han tratado de explicar esta falta de asociación, como que la concentración sérica de sP-sel es directamente proporcional al número de comorbilidades o que el aumento de la actividad plaquetaria ocurre en las primeras 12h tras la caída en FA para luego descender^{140,154,155}. La ausencia de una relación causal entre la presencia de FA y un incremento del riesgo tromboembólico mediado por un aumento de la actividad plaquetaria coincide con la experiencia y evidencia disponible en la práctica clínica, ya que se ha demostrado una clara superioridad del tratamiento anticoagulante frente a la terapia antiagregante (tanto antiagregación simple como doble antiagregación) en la prevención de eventos tromboembólicos¹⁵⁶⁻¹⁵⁸, especialmente en los pacientes mayores de 75 años¹⁵⁹⁻¹⁶¹. En base a estos resultados, las guías de práctica clínica de la ESC del año 2020 no recomiendan la utilización de la antiagregación plaquetaria en la profilaxis del tromboembolismo en pacientes con FA (recomendación III, nivel de evidencia A)⁸³.

2.4.1.1. Herramientas desarrolladas para la estimación del riesgo tromboembólico en pacientes con FA

Con el objetivo de predecir y estratificar el riesgo de eventos tromboembólicos (ictus o embolismos sistémicos) en pacientes con FA, se han desarrollado diversas calculadoras. Estas herramientas son de utilidad en la práctica clínica para identificar a aquellos individuos que se pueden beneficiar de tratamiento anticoagulante. Inicialmente, las variables utilizadas en estas calculadoras incluían factores de riesgo tradicionales como la edad, sexo y comorbilidades cardiovasculares. Recientemente han surgido nuevas herramientas que incluyen además biomarcadores que se han asociado con el riesgo tromboembólico, como por ejemplo los péptidos natriuréticos o troponinas cardíacas, entre otros^{163,164}. Es necesario destacar que muchos de estos factores de

riesgo lo son a su vez del riesgo de recurrencia de FA. En la **tabla 9** se muestran las principales calculadoras de riesgo tromboembólico desarrolladas hasta la fecha. Estas deben sacrificar la precisión por otros aspectos como la simplicidad y utilidad en la práctica clínica. Además, deben tener una muy buena capacidad discriminativa para identificar individuos de bajo riesgo, pues es el grupo que no se va a beneficiar de una estrategia de tratamiento preventiva. En este sentido, tanto el CHA₂DS₂-VASc como el ABC score son las dos calculadoras con una mejor capacidad predictiva de eventos tromboembólicos¹⁶⁵. Debido a su mayor simplicidad y evidencia científica que la avala, las guías de práctica clínica recomiendan la utilización de la calculadora CHA₂DS₂-VASc como primera opción para la estimación del riesgo tromboembólico con una clase de recomendación I, nivel de evidencia A₈₃. La calculadora CHA₂DS₂-VASc tiene su origen en una cohorte de 1.084 pacientes extraídos del registro “Euro Heart Survey on FA”, donde se incluyeron pacientes con FA no valvular que no estaban recibiendo tratamiento anticoagulante y en los que se disponía de información acerca de los eventos tromboembólicos ocurridos durante el primer año de seguimiento. La media de edad de los pacientes incluidos fue de 66 ± 14 años, de los cuales el 28,5% tenía ≥ 75 años. Los autores realizaron una regresión logística univariada y multivariada en la que incluyeron los principales factores de riesgo de eventos tromboembólicos identificados en estudios previos: edad, sexo, DM, enfermedad coronaria, IC, HTA, historia de ictus o AIT, otros eventos tromboembólicos y arteriopatía periférica. En el análisis univariado resultaron significativos el sexo femenino, historia de arteriopatía periférica, ictus/AIT y la diabetes. Sin embargo, tras el análisis multivariado, únicamente el sexo femenino se asoció de forma independiente y significativa a la ocurrencia de eventos tromboembólicos. En base a esto, los autores propusieron un sencillo sistema de puntuación (CHA₂DS₂-VASc, **tabla 10**). Esta calculadora demostró un mayor valor predictivo que los modelos previamente publicados. Mientras que en el “score” CHADS₂ hasta el 60% de los pacientes eran clasificados como de riesgo intermedio, este modelo únicamente clasificó al 15% de los individuos como de riesgo intermedio, mientras que alrededor de las tres cuartas partes fueron

reclasificados como de alto riesgo tromboembólico. Por otro lado, en el grupo clasificado como bajo riesgo no se observaron eventos tromboembólicos (0% anual) ¹⁶⁶.

En los últimos años, la escala CHA2DS2-VASc ha ganado importancia como herramienta para la estratificación de riesgo, incluso extendiéndose su aplicación a campos específicos como el de la IC o el infarto agudo de miocardio ^{167,168}. Sin embargo, la evidencia científica que apoya la utilidad de esta escala en pacientes ancianos es limitada. Es sabido que varios de los parámetros incluidos en la escala CHA2DS2-VASc están relacionados con el envejecimiento. En este sentido, en un trabajo prospectivo realizado por Fumagalli y colaboradores, y en el que incluyeron 134 pacientes mayores de 60 años con el diagnóstico de FA persistente, observaron que el CHA2DS2-VASc se correlacionaba de forma significativa con la capacidad neurocognitiva, síntomas depresivos y deterioro físico (calculados mediante MMSE, GDS y “*Short Physical Performance Battery*”, respectivamente). Es por ello que esta calculadora podría ser de utilidad como un indicador del grado de fragilidad y, por tanto, tener un papel en la toma de decisiones terapéuticas en este grupo poblacional infrarrepresentado ¹⁶⁹.

Tabla 10. Factores de riesgo y sistema de puntuación de la escala CHA2DS2-VASc

Factores de riesgo	Puntuación
Insuficiencia cardíaca congestiva o FEVI <40%	1
Hipertensión arterial	1
Edad ≥ 75 años	2
Diabetes mellitus	1
Ictus/AIT/EP	2
Enfermedad vascular previa (IM, arteriopatía periférica o ateromatosis aórtica)	1
Edad 65-74 años	1
Sexo femenino	1
Puntuación total:	
0: Bajo riesgo	
1: Riesgo intermedio	
≥2: Riesgo elevado	

Siglas: FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; AIT, accidente cerebral isquémico transitorio; EP, embolismo periférico; IM, infarto de miocardio.

Calculadora de riesgo isquémico	Autor (año)	Tamaño muestral	Situación clínica	Variables	Eventos	Categorías (tasa eventos-año)	Validado
CHADS2	<u>Grage</u> et al. (2001) [165]	1733	FANV, sin ACO	IC, HTA, edad, DM, ictus/AIT	Ictus/AIT	0-bajo riesgo (1.9%) 1-riesgo intermedio (2.8%) ≥2- alto riesgo (4-18%)	Sí [152]
CHA2DS2-VASC	<u>Lip</u> et al. (2010) [166]	1084	FANV, sin ACO	IC, HTA, edad, sexo, DM, embolismo sistémico, arteriopatía periférica	Ictus/AIT y embolismo periférico	0-bajo riesgo (0%) 1-riesgo intermedio (1.3%) ≥2- alto riesgo (2.2-1.5-2%)	Sí [167]
ATRIA	Singer et al. (2013) [168]	10927	FANV, sin ACO	Ictus previo, edad, sexo, DM, IC, HTA, proteinuria, EGe o ERCT	Ictus/AIT y embolismo periférico	Bajo riesgo 0-5 (<1%) Riesgo intermedio-6 (1-1.9%), alto riesgo (≥2)	Sí [129]
ABC	<u>Hijazi</u> et al. (2016) [130]	14701	FANV, com/sin ACO	Ictus/AIT previo, edad, Tnl, NT-proBNP	Ictus/AIT y embolismo periférico	Bajo (<1%), intermedio (1-2%), alto (>2%)	Sí [169]
GARFIELD-FA	Fox et al. (2017) [170]	39898	FANV, com/sin ACO o AAG	Edad, FC, TAS; historia: EAP, sangrado, IC, ERC o uso de ACO, entre otros.	Mortalidad todas causas, ictus/AIT, embolismo periférico y sangrado mayor	Bajo riesgo: 2% mortalidad total, 0.8% eventos tromboembólicos. Riesgo intermedio-alto: 5.9% mortalidad total, 1.7% eventos tromboembólicos.	Sí [170]
Delta CHA2DS2-VASC	Chao et al. (2018) [171]	31309	FANV sin ACO ni AAG	IC, HTA, edad, sexo, DM, embolismo sistémico, arteriopatía periférica	Ictus/AIT	5 categorías: 0,1,2,3 y ≥4 (0,92-4,99%)	No

Tabla 9. Calculadoras diseñadas para la estimación del riesgo tromboembólico en pacientes con FA. Modificada de Pallazola et al.[72]

Síglas: FANV, fibrilación auricular no valvular; ACO, anticoagulación oral; IC, insuficiencia cardiaca; HTA, hipertensión arterial; DM, diabetes mellitus; AIT, accidente isquémico transitorio; FGe, filtrado glomerular estimado; ERCT, enfermedad renal crónica en situación terminal; Tnl, troponina I; NT-proBNP, fracción N-terminal del péptido natriurético cerebral; AAG, antiagregación; FC, frecuencia cardiaca; EAP, enfermedad arterial periférica; TAS, tensión arterial sistólica.

En lo que respecta a su capacidad predictiva, un estudio retrospectivo realizado por Xing y colaboradores en el que se incluyeron 1.071 pacientes mayores de 75 años con y sin diagnóstico de FA, observaron que el score CHA2DS2-VASc tenía una aceptable capacidad predictiva de eventos tromboembólicos en ambos grupos; sin embargo, no se demostró su capacidad predictiva para mortalidad por todas las causas¹⁷⁰.

A pesar de que todavía existen grandes interrogantes en la estimación del riesgo tromboembólico y aplicabilidad de calculadoras de riesgo en pacientes ancianos, las guías de práctica clínica de la ESC recomiendan, independientemente de la edad, la utilización de la calculadora CHA2DS2-VASc en todos los individuos con FA con el objetivo de identificar a aquellos que se benefician de tratamiento anticoagulante. Con una clase de recomendación I y nivel de evidencia A, la anticoagulación oral (ACO) estaría indicada en individuos con una puntuación CHA2DS2-VASc ≥ 2 en varones y ≥ 3 en mujeres, mientras que no lo estaría en puntuaciones de 0 en varones o 1 en mujeres. En aquellos varones con una puntuación de 1 o mujeres con una puntuación de 2, el beneficio de la ACO sería ligeramente favorable, pudiéndose considerar (clase de recomendación IIa, nivel de evidencia B)⁸³.

2.4.2 Evaluación del riesgo hemorrágico

Cuando se pretende iniciar una terapia antitrombótica con el objetivo de reducir los eventos tromboembólicos en pacientes con FA, es necesario analizar el riesgo hemorrágico y, en base esto, establecer la indicación del tratamiento anticoagulante en función del balance neto embólico-hemorrágico. Un metaanálisis de 8 ensayos clínicos aleatorizados que incluyó a 55.789 pacientes con FA tratados con warfarina observó que las tasas anuales de sangrado mayor se situaban entre el 1.4 al 3.4%¹⁷¹. La mayor parte de estos eventos se observan en los primeros meses de tratamiento, especialmente en aquellos individuos que reciben tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K (AVK). Esto es principalmente debido a que en las etapas iniciales del tratamiento con AVK existe una mayor labilidad del INR, lo cual es un aspecto diferencial con respecto al tratamiento con

anticoagulantes orales de acción directa (ACOD). En este sentido, podemos afirmar que el uso de la anticoagulación tiende a desenmascarar a individuos de alto riesgo hemorrágico que por métodos tradicionales pasan inadvertidos o que inicialmente fueron clasificados como de bajo o moderado riesgo hemorrágico¹⁷².

Son muchos los factores de riesgo hemorrágico identificados (modificables y no modificables), entre los que se incluyen factores clínicos, biológicos y genéticos. Muchos de ellos están también relacionados con el riesgo tromboembólico, lo cual complica su capacidad y utilidad para separar o discriminar ambos riesgos en la práctica clínica. Los principales marcadores de riesgo están resumidos en la **tabla 11**. El marcador clínico hemorrágico más determinante en el paciente anciano es la edad¹⁷³, si bien es cierto que la propia edad se asocia a otros factores relacionados con el riesgo de sangrado, como son la presencia de comorbilidades (enfermedad renal crónica, anemia, DM, HTA...), polifarmacia y deterioro cognitivo, entre otros. En un estudio que incluyó a más de 700 pacientes-año de seguimiento, se observó que aquellos pacientes mayores de 75 años tenían un incremento de más de 6 veces el riesgo de eventos hemorrágicos mayores en comparación con aquellos < 75 años, reportando un riesgo relativo (RR) de 6,6 [IC 95%, 1,2–37,0; p=0,032]¹⁷⁴. Otro estudio de estructura similar mostró resultados superponibles¹⁷⁵. Sin embargo, en un estudio de cohortes reciente que incluyó a 3.313 pacientes anticoagulados exclusivamente con AVK, el riesgo hemorrágico únicamente aumentó ligeramente en el subgrupo de pacientes >90 años si se comparaban con aquellos con edad comprendida entre 70-79 años [Hazard Ratio (HR) 1,26; IC 95%, 1,05-1,50]¹⁷⁶.

Otro marcador clínico de gran relevancia en el paciente anciano es el riesgo de caídas. Este aspecto, en la práctica clínica, ha supuesto tradicionalmente un motivo para la no prescripción o retirada del tratamiento anticoagulante debido principalmente a la percepción por parte de los clínicos de que el riesgo de caídas, especialmente en el paciente anciano, se asocia a un incremento del riesgo hemorrágico. En un trabajo de Gage y colaboradores¹⁷⁷ observaron un incremento significativo del riesgo de hemorragias intracraneales asociadas con el uso de warfarina en una cohorte de pacientes con edad media de 80

años, diagnosticados de FA y con alto riesgo de caídas. Sin embargo, a pesar de ello, en este mismo trabajo la warfarina se asoció a una reducción significativa del compuesto de eventos clínicos entre los que se incluyeron ictus, sangrado intracraneal, infarto de miocardio y muerte. En otro estudio retrospectivo que incluyó a 7.156 pacientes con FA, la historia previa de caídas aumentó el riesgo de sangrado mayor significativamente [HR 3,32, IC 95% 1,23-8,91; $p= 0.02$]. Se estima que los pacientes ancianos con riesgo de caídas tienen una media de 1,81 caídas por año. De estas, sólo 1 de cada 10 van a causar algún evento clínico relevante. En un estudio realizado por Malcolm y colaboradores, concluyeron que serían necesarias 295 caídas por año para que el riesgo de sangrado mayor contrarrestase el efecto beneficioso del tratamiento anticoagulante¹⁷⁸. En base a la evidencia científica disponible, se considera que el tener historia de caídas es un factor de riesgo de eventos hemorrágicos mayores pero que, de forma aislada, no debe condicionar el retirar o no iniciar tratamiento anticoagulante.

Son necesarias aproximadamente **295 caídas al año** para que el riesgo de sangrado mayor contrarreste el efecto beneficioso del tratamiento anticoagulante

En lo referente a los biomarcadores de riesgo hemorrágico, el más importante en pacientes que reciben AVK es el INR. Se estima que cada aumento en una unidad, por encima del valor de $INR = 2,5$, se asocia a un incremento de dos veces el riesgo de mortalidad¹⁷⁹. Es por ello que mantener los niveles de INR entre 2-3 es fundamental para alcanzar un aceptable beneficio neto embólico-hemorrágico. Sin embargo, en los últimos años ha ganado una mayor importancia la medición del tiempo en rango terapéutico (TRT), el cual es un parámetro que tiene en cuenta la labilidad del INR en vez de valores absolutos puntuales, asociándose de forma contundente al riesgo de eventos hemorrágicos futuros¹⁷².

Tabla 11. Principales factores de riesgo hemorrágico en pacientes con anticoagulación oral⁸³

Modificables	Potencialmente modificables	No modificables	Biomarcadores
HTA	Fragilidad y riesgo de caídas	Edad >65 años	GDF-15
Uso de AAG o AINES	Anemia	Historia de sangrado	Cistatina C/CKD-EPI
Consumo excesivo de alcohol	Plaquetopenia	ERC terminal o trasplante renal	HsTnT
Mala adherencia a ACO	ERC con FGe <60mL/min	Cirrosis hepática	vWF
Trabajos peligrosos	Apoyo sanitario en pacientes con VKA	Malignidad	
Terapia puente con HBPM		Factores genéticos	
Mal control de INR		Eventos aterotrombóticos previos	
Optimización del tipo de ACO		DM	
		Deterioro cognitivo o demencia	

Siglas: HTA, hipertensión arterial; AAG, antiagregantes; AINES, antiinflamatorios no esteroideos; ACO, anticoagulación oral; HBPM, heparina de bajo peso molecular; INR, ratio internacional normalizado; ERC, enfermedad renal crónica; FGe, filtrado glomerular estimado; DM, diabetes mellitus; GDF-15, factor de diferenciación de crecimiento; HsTnT, troponina T de alta sensibilidad; vWf, factor de von Willebrand

2.4.2.1. Herramientas desarrolladas para la estimación del riesgo hemorrágico en pacientes con FA

En base a todos los factores previamente descritos y representados en la **tabla 11**, se han desarrollado múltiples calculadoras de riesgo que hemos resumido en la **tabla 12**.

Estas calculadoras de riesgo son de utilidad a la hora de aproximarnos de una forma rápida y sencilla al riesgo hemorrágico de nuestros pacientes y, por tanto, tomar decisiones en la práctica clínica

diaria en lo que respecta al tratamiento anticoagulante. Sin embargo, están condicionadas por múltiples limitaciones que hacen que su capacidad predictiva sea, a lo sumo, modesta, especialmente en lo que respecta a la predicción de sangrados intracraneales, los cuales tienen un mayor impacto sobre la morbimortalidad en el paciente anciano¹⁷⁹. El sistema de puntuación HAS-BLED surge en el año 2010 a partir de una cohorte de 3.978 pacientes ambulatorios y hospitalizados con FA extraídos del “*Euro Heart Survey*”¹⁸². Tiene como finalidad evaluar el riesgo a un año de hemorragia mayor definida como sangrado intracraneal, hospitalización por sangrado, caída de la hemoglobina $>2\text{g/dL}$ o necesidad de transfusión. Es necesario destacar que en la cohorte original el 45% de los pacientes tenía una edad > 65 años, que el 64,8% recibía ACO (de los cuales el 12% recibían además un antiagregante) y que únicamente el 10,2% no recibía anticoagulantes ni antiagregantes. Tras el análisis multivariado, las variables que se asociaron fuertemente con la ocurrencia de eventos hemorrágicos fueron la edad, HTA, insuficiencia renal, abuso de alcohol y la historia previa de sangrado. Debido al número bajo de eventos detectados y el corto periodo de seguimiento, se añadieron a la calculadora de riesgo otros factores de riesgo que se habían asociado previamente y de forma consistente al desarrollo de sangrado. En base a esto, se elaboró una calculadora con un sistema de puntuación que varía entre 0-9 puntos y que incluye 8 variables clínicas, tal y como se muestra en la **tabla 13**.

La calculadora de riesgo hemorrágico HAS-BLED ha demostrado ser la más balanceada en términos de sensibilidad y especificidad, con un buen valor predictivo en términos generales (estadístico c 0,72)¹⁹², aumentando su capacidad predictiva en pacientes con FA que no reciben ACO en el momento de su empleo (estadístico c 0,85). Por ello, esta calculadora es la recomendada en las guías de práctica clínica de la ESC para realizar una aproximación al riesgo hemorrágico en pacientes con FA⁸³. En contraposición, otras calculadoras como la ORBIT y ATRIA se caracterizan por su elevada especificidad y la ABC por su elevada sensibilidad¹⁹². De acuerdo con las guías de práctica clínica de la ESC, una puntuación elevada en la calculadora HAS-BLED, o en cualquier otra, no debe obligar irremediablemente a suspender la ACO. En aquellos pacientes

identificados como de alto riesgo hemorrágico debemos centrar nuestra atención en los factores de riesgo modificables con el objetivo de suprimirlos. Por otro lado, se debe realizar un seguimiento clínico estrecho en aquellos individuos con un riesgo de sangrado elevado a expensas de factores de riesgo no modificables, reevaluando el riesgo hemorrágico en cada revisión clínica⁸³.

Tabla 13. Factores de riesgo y sistema de puntuación de la escala HAS-BLED

	<i>Factor de riesgo</i>	<i>Puntuación</i>
<i>H</i>	HTA (incontrolada, sistólica >160mmHg)	1
<i>A</i>	Función renal alterada: - ERC en diálisis, trasplante renal - Creatinina >2.26mg/dL	1
	Función hepática alterada: - Cirrosis hepática o bilirrubina >2x valor normal ó - GPT/GOT >3x del valor normal.	1
<i>S</i>	Historia previa de ictus	1
<i>B</i>	Sangrado mayor previo	1
<i>L</i>	Labilidad del INR	1
<i>E</i>	Edad > 65 años	1
<i>D</i>	Consumo perjudicial de alcohol (>7 UBE/semana)	1
	Consumo de fármacos favorecedores de sangrado (antiplaquetarios o AINES)	1
	Puntuación total: 0: Bajo riesgo 1: Riesgo bajo-moderado 2: Riesgo moderado 3-5: riesgo alto >5: riesgo muy alto	

Siglas: HTA, hipertensión arterial; ERC, enfermedad renal crónica; INR, índice internacional normalizado; GPT, enzima transaminasa glutámico pirúvica; GOT, enzima transaminasa glutámico oxalacética; UBE, Unidad de Bebida Estándar; AINES, antiinflamatorios no esteroideos.

Calculadoras de riesgo hemorrágico	Autor (año)	Tamaño muestral	Variables	Eventos	Riesgo anual predicho	Validado
HEMORR2HAGES	Gage et al. (2006) [180]	3932	Hepatopatía/nefropatía, enolismo, neoplasia, edad, cantidad y función plaquetaria, historia de sangrado, HTA, anemia, riesgo de caída, ictus previo.	Tiempo hasta hospitalización por sangrado	0 (1.9%), 1 (2.5%), 2 (5.3%), 3 (8.4%), 4 (10.4%) y >4 (12.3%)	Sí [181]
HAS-BLED	Pisters et al. (2010) [182]	3456	HTA, nefropatía, hepatopatía, ictus previo, sangrado mayor previo o predisposición, labil INR, edad, fármacos favorecedores de sangrado, enolismo.	Sangrado mayor	0.9% a >10%	Sí [183][184][185]
ATRIA hemorrágico	Fang et al. (2011) [186]	6123	Anemia, ERC con FGe <30mL/min, HTA, edad, hemorragia previa	Sangrado mayor	Bajo riesgo (0.76%), alto riesgo (5.8%)	Sí [187]
ORBIT	O'Brien et al. (2015) [188]	7411	Edad, anemia, historia de sangrado, FGe <60mL/min, antiagregantes	Sangrado mayor	0-2, bajo (1.7-2.9%); 3, intermedio (4.7%); 4-7, alto (6.8-14.9%)	Sí [189]
ABC hemorrágico	Hijazi et al. (2016) [190]	14537	Sangrado previo, edad, troponina T, GDF-15, hemoglobina	Sangrado mayor	Bajo (0.6%), intermedio (1.67%) y alto (4.87%)	Sí [191]

Tabla 12. Calculadoras diseñadas para la estimación del riesgo hemorrágico en pacientes con FA₁₇₂

Síglas: HTA, hipertensión arterial; ERC, enfermedad renal crónica; FGe, filtrado glomerular estimado; GDF-15, factor de diferenciación de crecimiento.

2.4.3 Balance embólico-hemorrágico

En pacientes con FA, la ACO reduce la incidencia de eventos tromboembólicos. Sin embargo, su beneficio se ve contrarrestado por un aumento en el riesgo hemorrágico. Históricamente, la ocurrencia de eventos hemorrágicos se ha asumido como un precio razonable a pagar. Sin embargo, se ha demostrado que los sangrados se asocian de forma independiente a una mayor mortalidad¹⁹³. Además, el envejecimiento o la edad avanzada pueden reducir el beneficio neto embólico-hemorrágico¹⁹⁴. En concreto, el sangrado intracraneal es ampliamente reconocido como el principal determinante de mal pronóstico en pacientes que reciben ACO¹⁹⁵, de tal forma que en la práctica clínica el impacto percibido de los sangrados extracraneales sobre futuros eventos adversos es considerado como inferior al impacto de una hemorragia intracraneal. Sin embargo, no se puede negar que los sangrados extracraneales se relacionan con un aumento de las hospitalizaciones, en muchas ocasiones requieren procedimientos invasivos y, en ocasiones, discontinuación del tratamiento antitrombótico o anticoagulante. En un subanálisis del ensayo clínico “*Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation*” (ARISTOTLE, ensayo pivotal del apixaban en el que se analiza su superioridad frente a warfarina en pacientes con FA) se observó que tanto el sangrado intracraneal como el extracraneal clínicamente relevante se asociaban con un incremento significativo de mortalidad a los 30 días¹⁹⁶.

Las guías de práctica clínica categorizan a todos los pacientes >75 años como de alto riesgo tromboembólico, de tal forma que justifica el inicio de ACO en todos ellos una vez realizada una valoración del riesgo hemorrágico e identificados los factores de riesgo hemorrágico modificables⁸³. Pese a ello, en la práctica clínica diaria, la decisión de iniciar una terapia anticoagulante en el paciente anciano continúa suponiendo un reto, ya que este subgrupo poblacional se caracteriza por ser muy heterogéneo y en el que el balance embólico-hemorrágico no sólo está influido por los factores de riesgo tradicionales sino también por otras variables como las comorbilidades asociadas, polifarmacia y aspectos funcionales y sociales¹⁹⁴. A pesar de que existen estudios observacionales que han observado un beneficio clínico de la ACO en

pacientes con edad avanzada y FA^{197,198}, los datos en vida real muestran un escenario muy diferente, en el que la prescripción de fármacos anticoagulantes por parte de los médicos disminuye significativamente conforme los pacientes tienen una mayor edad¹⁹⁹.

Por otro lado, como hemos comentado previamente, la decisión de anticoagular a un paciente anciano con FA depende principalmente de un equilibrio o balance entre la reducción de eventos embólicos esperados tras el inicio del tratamiento con ACO frente al aumento de los sangrados. A partir de esta idea surge el concepto de beneficio neto embólico-hemorrágico, el cual tiene como objetivo representar de forma sencilla el peso del riesgo embólico frente al riesgo hemorrágico. Sin embargo, no sólo es importante la ocurrencia de un evento embólico o hemorrágico, sino que también lo son la localización y la magnitud de los mismos, así como su impacto sobre la mortalidad. En un trabajo retrospectivo publicado por Raposeiras y colaboradores²⁰⁰ que incluyó a 9.365 pacientes mayores de 75 años con FA mostró que tanto la ocurrencia de eventos embólicos como hemorrágicos se asocian de forma significativa a un aumento de la mortalidad, aunque el riesgo de muerte fue un 33% superior tras un evento tromboembólico que después de un sangrado. Sin embargo, lo más destacable de este trabajo es que, por un lado, la ocurrencia de una hemorragia intracraneal se asoció con un pronóstico similar al de aquellos que presentaron un evento embólico mayor (ictus isquémico o embolismo periférico). Por otro lado, el pronóstico de los individuos que habían sufrido un AIT era mejor que el de aquellos con un sangrado mayor. Por último, otro aspecto destacable que podemos extraer de este trabajo es que, tras la ocurrencia de un evento embólico o hemorrágico, el riesgo de mortalidad es muy elevado durante el primer año, lo cual refuerza la importancia de hacer una correcta estratificación de riesgo.

En pacientes ancianos con FA:

- Los eventos embólicos y hemorrágicos tienen un impacto en la mortalidad tanto a corto como largo plazo.
- Mortalidad: evento embólico mayor = sangrado intracraneal
evento embólico menor (AIT) < sangrado mayor

En conclusión, resulta evidente que existe una falta de evidencia científica que permita aproximarnos al beneficio neto real embólico-hemorrágico que tiene la ACO sobre pacientes ancianos con FA. La principal dificultad radica en que se trata de un grupo poblacional muy heterogéneo, infrarrepresentado en los principales ensayos clínicos con fármacos anticoagulantes, con una horquilla de edad muy amplia y en el que existen importantes diferencias en todas las esferas (estado funcional y cognitivo, polifarmacia, comorbilidades, soporte familiar, nutricional...).

2.4.4 Estrategia de control de ritmo frente a estrategia de control de frecuencia cardíaca

Definimos estrategia de control de ritmo como el conjunto de acciones médicas destinadas a restablecer y mantener el ritmo sinusal durante el mayor tiempo posible. En contraposición, la estrategia de control de frecuencia cardíaca no persigue restablecer el ritmo sinusal, sino que busca mantener una adecuada frecuencia cardíaca (FC). El objetivo principal de ambas estrategias es disminuir la sintomatología asociada a la FA, ya que ensayos clínicos como el “*The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management*” (AFFIRM)²⁰¹ o “*Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation*” (RACE)²⁰² no han encontrado diferencias entre ambas estrategias a la hora de reducir el riesgo tromboembólico. A continuación, desarrollaremos cada una de ellas.

2.4.4.1 Estrategia de control de frecuencia cardíaca

Podemos definir cuatro escenarios en los que optar por una estrategia de control de FC. En primer lugar, todo paciente con FA se beneficia de un adecuado control de FC pues, incluso en aquellos pacientes en los que se ha optado por una estrategia de control de ritmo, un adecuado control de FC es crucial a la hora de disminuir los síntomas. En segundo lugar, es el tratamiento de primera línea en pacientes asintomáticos o levemente sintomáticos (EHRA I o IIa), especialmente si son pacientes ancianos, ya que la evidencia disponible no ha demostrado que la búsqueda del ritmo sinusal tenga un impacto en la supervivencia, aspecto diferencial con el tratamiento

anticoagulante en estos pacientes. El tercer escenario incluiría a todos aquellos pacientes en los que el control del ritmo ha fracasado. Por último, la estrategia de control de FC es de elección en aquellos pacientes en los que el riesgo de recuperar el ritmo sinusal supera al beneficio, como por ejemplo ocurre en el síndrome bradicardia-taquicardia⁸³.

Una vez establecida esta estrategia, el objetivo de FC a perseguir es controvertido. En 2010 se publicó el ensayo clínico RACE II, el cual incluyó a 614 pacientes con FA permanente y edad media de 69 años, a los que se aleatorizó a recibir una estrategia de control de FC estricta (objetivo FC < 80lpm) frente a una estrategia más permisiva (objetivo FC < 110lpm). No se encontraron diferencias en el compuesto primario que incluyó muerte cardiovascular, hospitalizaciones por IC, ictus, embolismo sistémico, sangrado y eventos arrítmicos significativos²⁰³. A raíz de este estudio, las recientes guías de práctica clínica de la ESC establecen una clase de recomendación IIa, nivel de evidencia B, para un objetivo de FC en reposo < 110lpm⁸³.

Para conseguir este objetivo de FC, disponemos principalmente de cuatro grupos farmacológicos: betabloqueantes, calcioantagonistas no dihidropirimidínicos, digoxina y fármacos antiarrítmicos (FAA) con cronotropismo negativo. Los betabloqueantes y calcioantagonistas son los fármacos de primera elección en pacientes con FA y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $\geq 40\%$, mientras que los betabloqueantes y la digoxina serían el tratamiento de primera línea en aquellos pacientes con FEVI < 40%, donde los calcioantagonistas estarían contraindicados. Los betabloqueantes son probablemente los fármacos más utilizados en pacientes ancianos; sin embargo, estos pueden condicionar efectos secundarios que, en este grupo poblacional, pueden ser críticos, como ocurre con los trastornos del ritmo, la hipotensión o la reducción de la tolerancia al ejercicio físico. La digoxina no se recomienda como primera línea en pacientes ancianos activos con buena vida basal, ya que su efecto cronotrope negativo actúa únicamente sobre la FC en reposo. Por otro lado, los fármacos antiarrítmicos como la amiodarona, están relegados a un último escalón tras el fracaso del resto de grupos farmacológicos. La combinación de diferentes grupos farmacológicos es posible, a excepción de la

asociación betabloqueante y calcioantagonista, que estaría contraindicada⁸³.

Por último, la ablación del nodo aurículo-ventricular seguida de implante de un marcapasos, con o sin terapia de resincronización, se podría considerar en pacientes muy sintomáticos a pesar de tratamiento cronotrope negativo a dosis máximas toleradas y en los que el control de ritmo no es una opción²⁰⁴.

2.4.4.2 Estrategia de control de ritmo

Las alternativas terapéuticas destinadas a restablecer y mantener el ritmo sinusal incluyen los fármacos antiarrítmicos y procedimientos como la cardioversión eléctrica y la ablación por catéter⁸³.

Los FAA más utilizados en la práctica clínica diaria en pacientes ancianos son la amiodarona y los FAA de clase IC, flecainida y propafenona (de acuerdo con la clasificación de Vaughan-Williams)²⁰⁵. Sin embargo, en el paciente anciano es habitual observar deterioros transitorios o permanentes de la función renal y/o hepática, motivo por el que se pueden potenciar muchos de los efectos secundarios de los FAA. La evidencia disponible sugiere que la quinidina, flecainida, sotalol y dofetilida son los FAA más propensos a inducir arritmias ventriculares²⁰⁶. Por este motivo y de forma general, no se recomienda la utilización de FAA de clase I en pacientes ancianos y, en caso de requerirse su utilización, la administración de estos medicamentos debe realizarse con una vigilancia estrecha de la duración del intervalo PR, QRS y QT⁸³. La amiodarona oral debe considerarse como el FAA de primera elección en pacientes ancianos, aspecto diferencial con pacientes más jóvenes, en donde se debe limitar su uso a largo plazo por su asociación con toxicidad hepática, tiroidea y pulmonar. En comparación con otros FAA, la amiodarona en el paciente anciano se relaciona con una menor tasa de eventos arrítmicos malignos, bradicardia o hipotensión. Por otro lado, la dronedarona no se debe considerar como un FAA de primera línea en el paciente anciano, ya que el estudio PALLAS (“*Permanent Atrial fibrillation Outcome Study Using Dronedronone on Top of Standard Therapy*”) mostró un mayor riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes mayores de 75 años con hipertensión y diabetes²⁰⁷.

El aislamiento de venas pulmonares mediante ablación por catéter de radiofrecuencia o crioablación es un procedimiento que en la última década ha sufrido un crecimiento exponencial. Sin embargo, los pacientes ancianos se han excluido de los principales ensayos clínicos por razones de seguridad. Las mejoras en las técnicas, material y el aumento de la experiencia hacen que en la actualidad este sea un procedimiento de creciente utilidad para el control de ritmo en este subgrupo poblacional. La evidencia disponible acerca de su eficacia y seguridad procede de pequeños estudios retrospectivos. En un estudio que incluyó a 94 pacientes mayores de 75 años se observó que la tasa de éxito del procedimiento era similar a la esperable en pacientes jóvenes, especialmente en el subgrupo de pacientes con FA paroxística²⁰⁸. En el trabajo de Nademanee y colaboradores¹³⁵ se observó una tasa de complicaciones del 7,3% en las primeras 24h del procedimiento, de las cuales sólo el 3,4% fueron complicaciones mayores, datos que están en consonancia con las tasas reportadas en grupos poblacionales más jóvenes²⁰⁹. Por otro lado, se alcanzó el mantenimiento del ritmo sinusal en aproximadamente 8 de cada 10 pacientes mayores de 75 años sometidos al procedimiento de ablación por catéter¹³⁵. Además de la ablación por catéter de radiofrecuencia, el aislamiento de venas pulmonares mediante crioablación es otra técnica prometedora en pacientes ancianos ya que, a diferencia de la ablación mediante radiofrecuencia, tiene un menor riesgo de complicaciones, entre las que se incluyen la estenosis de una vena pulmonar o daño esofágico¹⁴⁶.

2.5 FÁRMACOS ANTICOAGULANTES EN PACIENTES ANCIANOS

Los fármacos clasificados como anticoagulantes incluyen los administrados por vía parenteral o subcutánea (heparina sódica y heparina de bajo peso molecular, respectivamente), los anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K (AVK; warfarina y acenocumarol) y los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD). Son de utilidad en la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con FA, pero también en otras entidades como la prevención y tratamiento del tromboembolismo venoso. Se entiende que el fármaco anticoagulante

ideal es aquel que no requiere una monitorización estrecha ni ajuste de dosis en insuficiencia renal o hepática, es de fácil administración, con disponibilidad de un agente reversor, con pocas interacciones farmacológicas y que sea cose-efectivo, así como seguro. Desgraciadamente, ninguno de los anticoagulantes conocidos cumple todas estas características (*figura 12*). Los anticoagulantes orales (AVK y ACOD) son los más utilizados en la práctica clínica para la prevención a largo plazo de eventos tromboembólicos en el contexto de la FA. A continuación, desarrollaremos sus principales características, así como la evidencia científica que los respalda.

2.5.1 Fármacos anticoagulantes antivitamina K (AVK)

Los AVK o dicumarínicos son fármacos utilizados desde hace décadas para el tratamiento de la enfermedad tromboembólica arterial y venosa. La vitamina K es fundamental para el proceso de síntesis hepática de los factores de la coagulación II, VIII, IX y X (vía intrínseca) así como factores reguladores como la proteína C y S. Los fármacos AVK inhiben competitivamente la vitamina K epóxido reductasa (VKOR1), que es una enzima que se encarga de modular la γ -carboxilación de residuos de glutamato en las regiones N-terminales de las proteínas dependientes de vitamina K. El resultado de estos fármacos es una carboxilación parcial o descarboxilación de dichas proteínas y, como resultado, se obtienen factores de coagulación dependientes de vitamina K con actividad reducida. Esta pérdida de actividad ocurre de forma progresiva, ya que los AVK actúan sobre los factores de la coagulación sintetizados tras el inicio del tratamiento, de tal forma que el efecto completo no se objetiva hasta transcurridos 5-7 días²¹⁰.

En este grupo farmacológico se incluyen tanto al acenocumarol como a la warfarina. En nuestro medio el fármaco anticoagulante más utilizado es el acenocumarol (sintrom), el cual se caracteriza por tener una vida media algo más corta que la warfarina (5-9 horas frente a 36-48 horas). El principal defecto de los AVK radica en la dificultad para su dosificación. Esta se ve influida por factores genéticos y ambientales

(consumo de alimentos ricos en vitamina K, interacciones con otros fármacos, comorbilidades...).

Los parámetros de laboratorio utilizados para la monitorización del fármaco y ajuste de dosis tras su inicio son el tiempo de protrombina (TP) y la ratio internacional normalizado (INR). El TP mide los segundos que tarda una muestra de sangre en coagularse tras la administración de tromboplastina. El INR es un método de estandarización que pretende disminuir las diferencias entre reactivos de tromboplastina mediante un proceso de calibración en el que todas las tromboplastinas comerciales se comparan con una preparación de referencia internacional. El INR de un individuo que no recibe aVK es próximo a 1. Un valor de 2 o 3 significa que el tiempo que tarda en coagularse la muestra de sangre es el doble que la de un paciente sin anticoagulación o control. El objetivo de INR habitual en FA no valvular es de entre 2 y 3, con un objetivo de tiempo en rango terapéutico (TRT) $\geq 70\%$ ²¹¹. Dado que el efecto de estos fármacos es dinámico, para alcanzar y mantener este objetivo de INR es necesaria una monitorización crónica (desde múltiples controles a la semana hasta aproximadamente un control al mes). Esto supone un impacto en la calidad de vida de los pacientes y, además, supone un coste económico importante para el sistema sanitario²¹².

Con el objetivo de identificar precozmente a individuos con alta probabilidad de no alcanzar valores adecuados de TRT, recientemente se ha creado y validado una novedosa calculadora denominada SAME-TT2R2, la cual incluye 5 variables que tradicionalmente se habían relacionado con un mal control de INR (sexo, edad < 60 años, ≥ 3 comorbilidades, fármacos con riesgo de interacción con AVK y tabaquismo). Una puntuación de > 2 puntos identifica a pacientes con alto riesgo de no cumplir objetivos de INR y que, por tanto, se podrían beneficiar de iniciar tratamiento directamente con un ACOD en lugar de un AVK²¹³.

Figura 12. Principales ventajas y desventajas de los anticoagulantes de acción directa (ACODs) frente los anticoagulantes antagonistas de la vitamina K (AVK) en la práctica clínica diaria

A favor de los ACODs	A favor de los AVK
<p>No requieren una monitorización del INR</p> <p>Inicio de acción inmediato sin necesidad de terapia puente</p> <p>Manejo más sencillo en el contexto de una cirugía no urgente</p> <p>Utilidad en pacientes con dificultades para el acceso a controles rutinarios (dependencia, ámbito rural...)</p> <p>Menores interacciones farmacológicas o dietéticas</p> <p>Mejor eficacia y seguridad en pacientes con mal control de INR</p> <p>Disponibilidad de agentes reversores específicos (idarucizumab para dabigatrán y andexanet alfa para inhibidores del factor Xa)</p>	<p>Son más económicos.</p> <p>No superioridad del ACODs en pacientes con buen control de INR</p> <p>Una única dosis al día.</p> <p>Vida media más larga (el impacto de una dosis olvidada es menor que en aquellos con ACODs)</p> <p>Menor incidencia de sangrado gastrointestinal</p> <p>Menor incidencia de discontinuación de tratamiento</p> <p>Monitorización del tratamiento más sencilla</p> <p>No es necesaria una monitorización de la función renal.</p> <p>Se pueden administrar en FGe < 15mL/min</p>

Siglas: FGe, filtrado glomerular estimado; INR, ratio internacional normalizado

Comparados con placebo, los anticoagulantes AVK reducen de forma general el riesgo de ictus en un 64% y la mortalidad en un 26%²¹⁴. En la actualidad continúan siendo los fármacos más utilizados a nivel mundial. Son los únicos con seguridad demostrada en pacientes con FA y valvulopatía mitral reumática y/o prótesis mecánicas⁸³. Su seguridad es directamente proporcional al TRT (objetivo $\geq 70\%$) medido mediante el método de Rosendaal (método que asume una progresión lineal entre dos valores de INR y calcula el INR específico para cada día) o mediante porcentaje de INR en rango (TRT directo). En este sentido, existe una correlación estrecha entre el TRT y la ocurrencia de eventos embólicos o hemorrágicos²¹¹. En pacientes con un TTR $\geq 70\%$, la eficacia de los AVK es similar a la de los ACODs en la prevención de ictus isquémico, mientras que los ACODs tienen un mejor perfil

hemorrágico especialmente a expensas de una ligera disminución de los sangrados intracraneales²¹⁵, como veremos a continuación.

2.5.2 Anticoagulantes orales de acción directa (ACOD)

Los ACOD se clasifican en dos grupos en función de su diana terapéutica: los inhibidores directos de la trombina (dabigatran) y los inhibidores del factor X activado (rivaroxaban, apixaban y edoxaban). En 2010, dabigatran fue el primer ACOD aprobado por la FDA (United States Food and Drug Administration) para la prevención de ictus y embolismos sistémicos en pacientes con FA no valvular, extendiéndose esta aprobación al resto de ACOD en los años posteriores. Estos fármacos tienen un tiempo de acción rápido, vida media corta, pocas interacciones farmacológicas o alimentarias y una farmacocinética muy predecible, lo que permite administrar una dosis fija sin necesidad de una monitorización estrecha de parámetros de laboratorio. Todas estas ventajas, sumado a la eficacia demostrada en los ensayos clínicos pivotaes, han supuesto una revolución en la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con FA. En la actualidad, las guías de práctica clínica europeas y americanas los sitúan en un primer escalón por encima de los fármacos AVK, siendo los anticoagulantes de primera elección²¹³. En la **tabla 14** mostramos las principales características de los cuatro ensayos clínicos pivotaes de los ACOD²¹⁶⁻²¹⁹.

En un metaanálisis²²⁰ que incluyó estos 4 ensayos clínicos, los ACOD se asociaron con una reducción significativa del riesgo de ictus o embolismo sistémico de un 19%, así como con una reducción también significativa del riesgo de ictus hemorrágico (51%). Aunque la reducción del riesgo de ictus isquémico fue similar a la observada en pacientes con AVK, los ACOD se asociaron a una reducción significativa del 10% en mortalidad por todas las causas, aspecto diferencial frente a los AVK. En cuanto a eventos hemorrágicos, y en comparación con los AVK, los ACOD redujeron de forma no significativa el riesgo de sangrado mayor (14%) pero se asociaron con un incremento significativo de hemorragias gastrointestinales (25%). A raíz de la generalización de estos fármacos en la práctica clínica, la evidencia científica en vida real obtenida a partir de estudios observa-

Ensayo clínico	Fármaco	Pacientes (n)	Media edad (años)	Definición objetivo primario	Objetivo primario (% personas-año)	Definición objetivo seguridad	Sangrado mayor (% personas-año)	HIC (% personas-año)	Mortalidad por todas las causas (% personas-año)	TRT (media)	Seguimiento (años)
RE-LY ²¹⁶	<u>Dabigatran</u> - 150mg cada 12h - 110mg cada 12h	18,113 6015/6022	71	ictus o embolismo sistémico	- 1.11/1.69 (SUP) - 1.53/1.69 (NI)	Sangrado mayor de acuerdo a la definición de la ISTH	- 3.11/3.36 (NS) - 2.71/3.36 (S)	- 0.10/0.38 (S) - 0.12/0.38 (S)	- 3.64/4.13 (NS) - 3.75/4.13 (NS)	64%	2
ROCKET-AF ²¹⁷	<u>Rivaroxaban</u> vs <u>warfarina</u> - 20mg cada 24h vs <u>warfarina</u>	14,264 7,131/7133	73	ictus o embolismo sistémico	1.7/2.2 (NI)	Sangrado mayor y menor clínicamente relevante	- 3.6/3.4 (NS) * Mayor y menor: 14.9/14.5 (NS) * Sangrado GI mayor: 3.2/2.2 (S)	- 0.5/0.7 (S)	- 1.90/2.20 (NS)	55%	1.9
ARISTOTLE ²¹⁸	<u>Apixaban</u> - 5mg cada 12h vs <u>warfarina</u>	18,201 9,120/9081	70	ictus o embolismo sistémico	1.27/1.60 (SUP)	Sangrado mayor de acuerdo a la definición de la ISTH	- 2.13/3.09 (S)	- 0.33/0.88 (S)	- 3.52/3.94 (S)	62%	1.8
ENGAGE-TIMI 48 ²¹⁹	<u>Edoxaban</u> - 60mg cada 24h - 30mg cada 24h vs <u>warfarina</u>	21,105 7,035/7,036	72	ictus o embolismo sistémico	- 1.18/1.5 (NI) - 1.61/1.5 (NI)	Sangrado mayor de acuerdo a la definición de la ISTH	- 2.75/3.43 (S) - 1.61/3.43 (S)	- 0.39/0.85 (S) - 0.26/0.85 (S)	- 3.99/4.35 (NS) - 3.80/4.35 (NS)	65%	2.8

Tabla 14. Características de los principales ensayos clínicos pivotaes de los fármacos anticoagulantes de acción directa para la indicación de prevención de ictus y embolismos sistémicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular.

Siglas: SUP, superioridad estadísticamente significativa; NI, no inferioridad estadísticamente significativa; S, significancia estadística; NS, diferencias sin significancia estadística; GI, gastrointestinal; TRT, tiempo en rango terapéutico; Hb, hemoglobina; ISTH, Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (sangrado mayor: \geq 2g/dL, transfusión \geq 2 CH o sangrado sintomático en órgano crítico); CH, concentrado de hematies; HIC, hemorragia intracraneal

-cionales ha reafirmado la efectividad y seguridad reportada en los ensayos clínicos pivotaes.

Por otro lado, tal y como hemos comentado previamente, en pacientes con alto riesgo embólico, pero también muy alto riesgo hemorrágico (como es el caso del paciente anciano), la sustitución del AVK por ácido acetil salicílico (AAS) era una estrategia recurrente. En la actualidad desponemos de evidencia sólida que desaconseja la utilización de AAS en la prevención de eventos tromboembólicos en el contexto de la FA^{159,160}. En esta línea, y en lo que respecta a los ACOD, en el ensayo clínico AVERROES (“*Apixaban Versus ASA to Prevent Stroke In AF Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment*”) se incluyeron 5.599 pacientes que no se consideraban candidatos adecuados a un anticoagulante tipo AVK o que habían rechazado dicha terapia. Se les aleatorizó a recibir AAS o apixaban 5mg dos veces al día (o 2.5mg cada 12h si se cumplían al menos dos de los siguientes criterios: creatinina sérica entre 1.5-2.5mg/dL, edad superior a 80 años y peso menor de 60Kg). En comparación con el AAS, apixaban se asoció con una reducción significativa del riesgo embólico, sin observarse diferencias significativas en sangrado mayor o hemorragia intracraneal²²¹.

Para concluir, no debemos olvidar que en nuestro país más del 40% de los pacientes octogenarios tienen algún grado de ERC²²². Esto es de gran relevancia a la hora de valorar el inicio de un ACOD en este grupo poblacional. Los pacientes con ERC terminal fueron excluidos de los ensayos clínicos pivotaes debido a que estos fármacos tienen un alto grado de excreción renal (dabigatran 80%, rivaroxaban 36%, apixaban 27%, edoxaban 50%)²²³. Por otro lado, el porcentaje incluido de pacientes con ERC estadio IV fue muy reducido. En el ARISTOTLE²¹⁸, únicamente el 4,7% de los pacientes recibió la dosis reducida de apixaban (2.5mg cada 12h) de acuerdo a los criterios del AVERROES previamente mencionados, confirmándose su efectividad y seguridad hasta un filtrado glomerular estimado (FGe) de 15mL/min. En lo que respecta a rivaroxaban, en el ensayo clínico ROCKET-AF²¹⁷, los individuos con un FGe entre 30-49mL/min recibieron una dosis de 15mg/24h, sin observarse diferencias relevantes en eficacia y seguridad en comparación con la dosis de 20mg administrada en pacientes con un

FGe >49mL/min. Por otro lado, dabigatran es el ACOD que se elimina en mayor proporción por vía renal. En el RELY₂₁₆ se observó que la eficacia del fármaco no se veía influida por la función renal, sin embargo en individuos con un FGe <80mL/min el perfil de seguridad fue mejor en el grupo de dabigatran 110mg, especialmente en pacientes con alto riesgo hemorrágico o que recibían de forma concomitante fármacos que interactuaban con la misma vía metabólica. En el RELY Se excluyeron pacientes con FGe <30mL/min. Por último, en lo que respecta a edoxaban, en el ENGAGE AF-TIMI 48₂₁₉ recibieron una dosis de edoxaban 30mg cada 24h los individuos con FGe 30-50mL/min, peso <60Kg o que recibían un inhibidor potente de la p-glicoproteína. La dosis reducida de 30mg resultó ser no inferior a warfarina en cuanto a eficacia y fue superior en la prevención de sangrados mayores.

La agencia europea del medicamento y la FDA, en base a la evidencia disponible, han aceptado la administración de los ACOD en pacientes con FGe >15mL/min (>30mL/min en el caso del dabigatran). En la **tabla 15** se muestran los diferentes criterios de ajuste posológico para cada uno de los ACOD.

2.5.3 Agentes reversores de los fármacos anticoagulantes

Como ya hemos mencionado previamente, una de las características del anticoagulante “ideal” es la disponibilidad de agentes capaces de revertir su efecto.

El efecto anticoagulante del acenocumarol o warfarina puede persistir durante días tras su retirada. La vitamina K puede servir de agente reversor en caso de querer suprimir de forma relativamente rápida su efecto anticoagulante. El inicio del efecto de la vitamina K depende principalmente de la vía de administración, siendo de 1-2h en el caso de la administración endovenosa. En caso de requerir una reversión en un periodo de tiempo más corto (típicamente en una situación de emergencia vital), es necesario recurrir a unidades de plasma fresco congelado o complejo protrombínico⁰²²⁴.

En lo que respecta a los ACODs, el idarucizumab (agente reversor del dabigatrán) y andexanet alfa (agente reversor de los inhibidores del factor Xa) son eficaces a la hora de revertir la acción anticoagulante de

los ACODs, restaurando la hemostasia fisiológica en un corto periodo de tiempo^{225,226}. Su indicación se reserva para situaciones de sangrados muy graves con riesgo vital asociado o en caso de necesidad por cirugía urgente. No se deben utilizar en otras situaciones puesto que su administración se ha relacionado con un retraso en el reinicio del ACOD y a la ocurrencia de eventos trombóticos. El uso de concentrados de complejo protrombínico de 4 factores se puede considerar como un tratamiento alternativo para revertir el efecto anticoagulante de rivaroxaban, apixaban y edoxaban, si bien la evidencia científica es muy limitada en este contexto⁸³.

Tabla 15. Criterios recomendados para el ajuste posológico de los ACODs

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Dosis diana	150/12h	20mg/24h	5mg/12h	60mg/24h
Dosis reducida	110/12h	15/24h	2.5/12h	30mg/24h
Criterios de reducción de dosis	Si uno de los siguientes: - Edad ≥ 80 años - Uso concomitante de verapamilo - Riesgo hemorrágico elevado	FGe 15-49 mL/min	Si 2 de 3 criterios: - Edad ≥ 80 años - Peso ≤ 60kg - Creatinina sérica ≥ 1.5mg/dL	Si uno de los siguientes: - FGe 15-50mL/min - Peso ≤ 60kg - Uso de dronadaron, ciclosporina, eritromicina o ketoconazol
Insuficiencia renal	FGe 30-49mL/min: 150mg/12h o 110mg/12h si alto riesgo hemorrágico Contraindicado si FGe <30mL/min	FGe 15-29mL/24h: rivaroxabán 15mg/24h (precaución) Contraindicado si FGe <15mL/min	FGe 15-29mL/24h: apixaban 2.5mg/12h (precaución) Contraindicado si FGe <15mL/min	FGe 15-29mL/24h: edoxaban 30mg/12h (precaución) Contraindicado si FGe <15mL/min

Siglas: FGe: filtrado glomerular estimado; ACODs, anticoagulantes orales de acción directa.

RAFAEL J. COBAS PAZ

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1 HIPÓTESIS:

El paciente anciano con FA se caracteriza por tener un riesgo elevado de eventos embólicos. Sin embargo, es también sabido que el riesgo de sangrados, tanto mayores como menores, aumenta significativamente y de forma progresiva con la edad, de tal forma que el paciente anciano es considerado también como de alto riesgo hemorrágico. En la práctica clínica, establecer el balance neto embólico-hemorrágico del paciente anciano con FA supone un gran reto que dificulta la toma de decisiones, especialmente en lo que respecta al inicio o continuación del tratamiento anticoagulante. La evidencia científica disponible es muy limitada y proviene exclusivamente de pequeños estudios retrospectivos.

La hipótesis principal de nuestro trabajo sitúa a los pacientes ancianos como un grupo poblacional sobre el que creemos que las recomendaciones generales de las guías de práctica clínica son insuficientes para realizar una correcta aproximación a su riesgo embólico y hemorrágico. Además, consideramos que existen aspectos inherentes al envejecimiento, habitualmente no evaluados en la práctica clínica, que tienen un impacto en la eficacia y seguridad de los fármacos anticoagulantes, así como en el pronóstico a corto y largo plazo. La valoración del paciente anciano requiere de un análisis integral, por lo que factores de riesgo que no se incluyen en el manejo habitual de pacientes con FA, como son el grado de demencia o el estado nutricional, tienen un impacto tanto en el riesgo tromboembólico como hemorrágico y, por tanto, podrían mitigar el potencial efecto beneficioso de la terapia anticoagulante.

3.2 OBJETIVOS

3.2.1. Generales:

Evaluar la mortalidad de pacientes ancianos que han sido diagnosticados de FA, independientemente del tratamiento anticoagulante recibido.

Analizar el riesgo tromboembólico y hemorrágico durante el seguimiento en este subgrupo poblacional.

Identificar aquellas características que tengan una influencia sobre el riesgo embólico-hemorrágico y que, por tanto, sean de utilidad a la hora de tomar decisiones relacionadas con el inicio o continuación del tratamiento anticoagulante en pacientes ancianos.

3.2.2. Específicos

Analizar el beneficio de la anticoagulación oral mediante el estudio de las diferencias, en términos pronósticos, entre individuos anticoagulados (tanto con ACOD como con AVK) como no anticoagulados y en grupos específicos de pacientes ancianos:

- 1) Pacientes ancianos con edades extremas (≥ 90 años).
- 2) Pacientes ancianos con algún grado de malnutrición.
- 3) Pacientes ancianos con demencia al menos de grado moderada.

Analizar la incidencia real y los predictores de sangrado mayor en pacientes ancianos con FA, así como establecer la utilidad de la escala HAS-BLED como predictor de eventos hemorrágicos en este subgrupo poblacional.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se elaboró un registro retrospectivo de todos los casos incidentes y prevalentes de FA del Área Sanitaria de Vigo comprendidos entre el 1 de enero de 2014 y el 1 de enero de 2018. El Área Sanitaria de Vigo engloba a una población aproximada de 430.000 personas e incluye al hospital Álvaro Cunqueiro, Hospital Meixoeiro, Hospital Nicolás Peña y a un total de 50 centros de Atención Primaria y consultorios. Para la elaboración del registro, al que denominamos CardioCHUVI-FA, inicialmente se procedió a la identificación de los pacientes empleando bases de datos administrativas tanto hospitalarias como ambulatorias. Para ello se recurrió a los Sistemas de Información de Análisis Complejo (SIAC) del Servicio Gallego de Salud, tanto de Atención Primaria como de Asistencia Hospitalaria, utilizando los códigos 427.31 de la novena edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9) y K78 de la Clasificación Internacional de Atención Primaria (CIAP). Estos sistemas permiten recuperar datos clínicos normalizados y estructurados de la historia clínica electrónica en los ámbitos de Atención Primaria (SIAC-AP), hospitalario (SIAC-HA), farmacia (SIAC-PF) y acerca de características clínicas (SIAC-CID). Los códigos 427.31 de la CIE-9 y K78 de la CIAP hacen referencia a la patología “fibrilación auricular”.

El estudio se ha desarrollado de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité Ético Autonómico de Investigación de Galicia (código HAC-ACO-2018-01, registro 2018/258).

4.2 RECOGIDA DE DATOS

En primera instancia, se diseñó la estructura de una base de datos utilizando el soporte de una aplicación online para proyectos de investigación sanitaria denominada “pInvestiga”, a la que se puede acceder a través del siguiente enlace: <https://www.pinvestiga.com>. A continuación, establecimos cuatro grupos de variables: 1) antecedentes personales, 2) tratamiento farmacológico, 3) datos ecocardiográficos y analíticos y 4) seguimiento. Seguidamente, realizamos una selección de las variables más relevantes en cada uno de estos grupos. En las tablas expuestas a continuación mostramos de forma detallada todas las variables cualitativas y cuantitativas recogidas:

1) Antecedentes

Datos personales	
Código de identificación personal	Centro de salud asignado
Caso (incidente o prevalente)	Edad (años)
Fecha de nacimiento (dd/mm/aaaa)	Fecha de inicio del seguimiento (dd/mm/aa)
Género (mujer o varón)	
Factores de riesgo cardiovascular, peso y talla	
Peso (kg)	Talla (cm)
Hipertensión arterial (sí o no)	Diabetes (sí o no)
Antecedentes cardiológicos	
Cardiopatía isquémica (sí o no)	Infarto agudo de miocardio (sí o no)
Insuficiencia cardíaca (sí o no)	Cirugía cardíaca (sí o no)
Prótesis valvular (biológica, mecánica o no)	
Antecedentes de arteriopatía o embolismos	
Arteriopatía periférica (sí o no)	Tromboembolismo pulmonar (sí o no)
Embolismo periférico (sí o no)	Ictus o AIT (sí o no)
Antecedentes pneumológicos	
EPOC o asma (sí o no)	SAHS (sí o no)

Otros antecedentes	
Enfermedad renal crónica (sí, no o en diálisis)	Hepatopatía (sí, no o cirrosis)
Neoplasia maligna (sí o no)	Úlcus (sí o no)
Ingreso previo por sangrado (sí o no)	
Fibrilación auricular	
Tipo de FA (paroxística, persistente o permanente)	Duración (<1 mes, 1-12 meses, 12-36 meses, >36 meses o indeterminada)

2) Tratamiento farmacológico

Anticoagulantes	
ACO de inicio (aldocumar, warfarina, NACO o heparina)	Retirada de la ACO (sí o no). Si sí: 1) Fecha de retirada 2) Motivo de la retirada
Cambio de ACO durante el seguimiento (sí o no). Si “sí”: 1) Fecha del cambio 2) Segundo ACO 3) Motivo del cambio	
Antiagregantes	
Aspirina (sí o no)	Clopidogrel (sí o no)
Otros antiagregantes (sí o no)	
Antiarrítmicos	
Amiodarona (sí o no)	Propafenona (sí o no)
Flecainida (sí o no)	
Control de frecuencia cardíaca	
Betabloqueantes (sí o no)	Verapamilo o diltiazem (sí o no)
Digoxina (sí o no)	
Cardiovasculares	
IECA (sí o no)	ARA-II (sí o no)
Antialdosterónico (sí o no)	Estatina (sí o no)
Otros fármacos	
AINes (sí o no)	Corticoides (sí o no)
IBP (sí o no)	

3) Datos ecocardiográficos y analíticos

Ecocardiograma	
Fecha del ecocardiograma (dd/mm/aaaa)	FEVI (%)
Miocardiopatía hipertrófica (sí o no)	Insuficiencia aórtica (no, leve/moderada/severa)
Insuficiencia mitral (no, leve/moderada/severa)	Insuficiencia tricuspídea (no, leve/moderada/severa)
Estenosis aórtica (no, leve/moderada/severa)	Estenosis mitral (no, leve/moderada/severa)
Aurícula izquierda dilatada (no, leve/moderada/severa)	
Parámetros analíticos	
Hemoglobina (g/dL)	Creatinina (mg/dL)
Leucocitos (total/mL)	GOT (U/L)
NTproBNP (pg/dL)	GPT (U/L)
Albúmina (g/dL)	INR

4) Seguimiento

Estado vital	
Vivo (última fecha vivo) o fallecido (fecha del fallecimiento y causa de la muerte)	
Embolismos	
Ictus (sí o no). Si “sí”:	Embolia periférica (sí o no). Si “sí”:
<ol style="list-style-type: none"> Fecha del evento (dd/mm/aaaa) Último INR antes del evento 	<ol style="list-style-type: none"> Fecha del AIT (dd/mm/aaaa) Último INR antes del AIT

AIT (sí o no). Si “sí”: 3) Fecha del evento (dd/mm/aaaa) 4) Último INR antes del evento	TEP (sí o no). Si “sí”: 1) Fecha del evento (dd/mm/aaaa) 2) Último INR antes del evento
Sangrados	
Sangrado intracraneal (sí o no). Si “sí”: 1) Fecha del evento (dd/mm/aaaa) 2) Último INR antes del evento	Sangrado con ingreso (sí o no). Si “sí”: 1) Fecha del evento (dd/mm/aaaa) 2) Último INR antes del evento 3) Localización del sangrado 4) Transfusión (sí o no)
Sangrado sin ingreso (sí o no). Si “sí”: 1) Fecha del evento (dd/mm/aaaa) 2) Último INR antes del evento 3) Localización del sangrado	
Otros	
Ingreso por IC (fecha ingreso)	Ingreso por IAM (fecha ingreso)
Descompensación por FA rápida (fecha ingreso)	Descompensación por FA lenta (fecha ingreso)
Cardioversión eléctrica (fecha de la CVE)	Recurrencia de FA tras CVE (sí o no)
Implante de marcapasos (fecha del implante)	Implante de DAI/TRC (fecha del implante)
Ablación de FA (fecha del procedimiento)	Recurrencia de FA post- ablación.

En una segunda fase, se realizó una revisión sistemática de la historia clínica de cada uno de los pacientes. El diagnóstico de FA se confirmó mediante el análisis de los electrocardiogramas disponibles en la historia clínica electrónica de cada paciente, de

acuerdo con la definición vigente en ese momento. Seguidamente, se recogieron todas las variables disponibles previamente mencionadas. Se excluyeron los pacientes con prótesis mecánicas y estenosis mitral moderada o grave. También se excluyeron los pacientes que recibían tratamiento crónico con heparinas de bajo peso molecular.

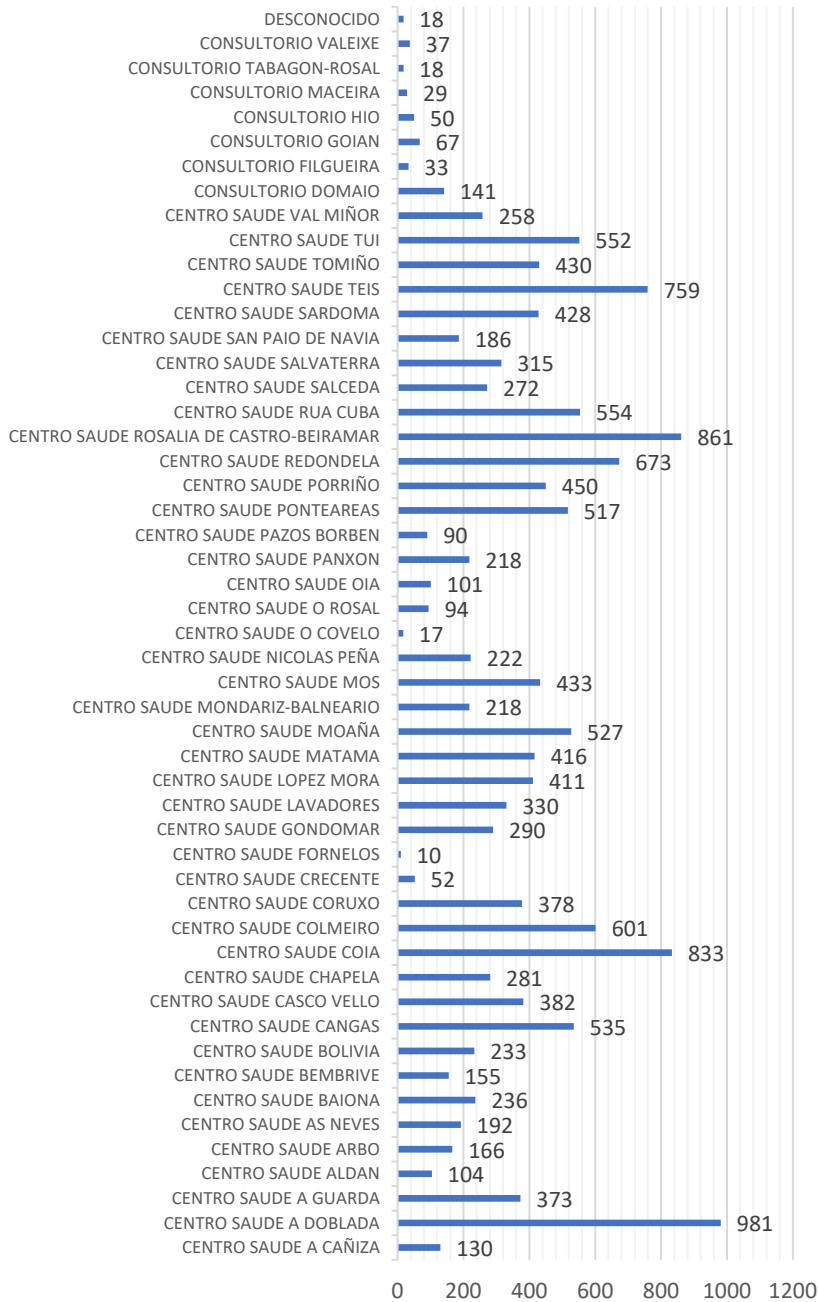
4.3 POBLACIÓN ESTUDIADA

A través de los SIAC, se identificaron un total de 16.975 pacientes del Área Sanitaria de Vigo (*figura 13*). Tras seleccionar únicamente a aquellos con edad ≥ 80 años, obtuvimos 5.667 casos prevalentes e incidentes de FA no valvular en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2014 y el 1 de enero de 2018. Con el objetivo de recoger todas las variables de cada uno de los pacientes, y realizar un análisis de las mismas de forma precoz, primero se recogieron los datos de los individuos de mayor edad. A todos ellos se les calcularon las puntuaciones en las escalas de riesgo CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED. Por otro lado, con el fin de analizar los patrones de tratamiento anticoagulante, se recogieron el tipo de anticoagulante que estaban recibiendo de forma ambulatoria al inicio del seguimiento. Se definió el TRT como el periodo de tiempo en el que el INR del paciente se encontraba entre 2-3. El cálculo se realizó mediante el método convencional (porcentaje de valores de INR que están en rango en los últimos 6 meses). En aquellos que recibían ACOD, se emplearon las recomendaciones de la ESC en cuanto a la definición de dosificación óptima.

4.4 SEGUIMIENTO

El objetivo clínico principal de este trabajo fue analizar la mortalidad total por cualquier causa durante el seguimiento, por lo que se recogieron todos los eventos fatales de los individuos incluidos. La finalización del seguimiento para cada uno de los pacientes se produjo en el momento de su fallecimiento o en la última fecha en que se tuvo constancia de su estado vital. Como objetivos secundarios, se recogieron todos los eventos embólicos

Figura 13. Distribución de los centros asistenciales ambulatorios asignados a pacientes con FA en el área sanitaria de Vigo



y hemorrágicos identificados durante el seguimiento. Hemos considerado como eventos embólicos los accidentes cerebrovasculares (ictus isquémico y accidente isquémico transitorio/AIT), el tromboembolismo pulmonar y la embolia periférica. Únicamente se tuvieron en cuenta los ictus o AIT cuyo diagnóstico fuese confirmado por Neurólogos. El AIT fue definido como un déficit neurológico transitorio causado por isquemia focal cerebral, espinal o retiniana, sin evidencia de infarto agudo mediante pruebas de imagen. El ictus isquémico fue confirmado con pruebas de imagen que incluyeron el TAC y la RM cerebral. En lo que respecta a los eventos hemorrágicos, hemos considerado las hemorragias clínicamente relevantes según la definición de la International Society on Thrombosis and Haemostasis²²⁷. La decisión de anticoagular o no a cada uno de los pacientes se estableció en función del criterio clínico del médico responsable del mismo. Los pacientes que experimentaron cambios de tratamiento (de sin anticoagulación a anticoagulación oral o viceversa) se han considerado en el estudio dentro de cada grupo de tratamiento mientras lo estuvieron recibiendo, por lo que la variable anticoagulación oral resulta dependiente del tiempo.

De las variables analizadas, hubo menos de un 2% de valores perdidos para cada variable ($n < 70$), por lo que se decidió no realizar ningún método específico de ajuste por la presencia de estos valores perdidos.

4.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Descripción de las variables del estudio:

En el caso de las variables cuantitativas continuas en las que se asume una distribución muestral normalizada, se han empleado la media y la desviación estándar como medidas descriptivas de tendencia central y dispersión, respectivamente. Para las variables que no cumplieran los criterios de distribución de normalidad, se emplearon la mediana y el rango intercuartílico. Por otro lado, las variables categóricas se expresaron como porcentajes o proporciones.

Idoneidad del tamaño de la muestra:

De acuerdo con la incidencia de eventos en las diferentes cohortes durante el periodo de seguimiento, se comprobó que el tamaño muestral era suficiente para la detección de una diferencia estadísticamente significativa con un IC del 95% y un poder estadístico del 80% (asumiendo un porcentaje máximo de pérdidas en el seguimiento del 15%).

Comparación de variables categóricas y cuantitativas:

Se recogieron y compararon las características basales de las diferentes cohortes de pacientes ancianos con FA en base a la presencia o no de demencia o malnutrición; a su vez, cada uno de estos grupos fue comparado en función de si recibían tratamiento anticoagulante o no.

Las variables cuantitativas continuas, expresadas como media \pm desviación típica, se compararon con el test de la t de Student. En el caso de no seguir una distribución normal, se realizó una comparación de muestras mediante un test no paramétrico de Mann-Whitney-Wilcoxon.

Por otro lado, las variables categóricas, expresadas como porcentajes, se compararon con el test de la chi-cuadrado (χ^2). Aquellas variables categóricas con un pequeño tamaño muestral se compararon mediante una prueba exacta de Fisher.

Análisis de supervivencia:

Para analizar el riesgo de presentar eventos durante el seguimiento (muerte, embolias y hemorragias), en función de la variable analizada (demencia, malnutrición, uso o no de anticoagulación...), se utilizó un modelo robusto de regresión de Cox o modelo de riesgos proporcionales, siendo la variable anticoagulación oral tiempo-dependiente. En este sentido se realizó un ajuste por aquellas variables que se habían asociado con la ocurrencia de eventos en el análisis univariado o cuya asociación con los eventos clínicos se había demostrado previamente de forma consistente. Por otro lado, para verificar la hipótesis de riesgos proporcionales, se realizó el análisis de los residuos de Schoenfeld. Los resultados se han expresado en forma de tasas de incidencia y como razón de tasas o HR con un IC del 95%.

Se consideraron como estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$.

Por último, para la estimación y representación gráfica de la función de supervivencia se ha utilizado el procedimiento no paramétrico propuesto por Kaplan-Meier.

Modelo de riesgos competitivos:

En los estudios retrospectivos, el seguimiento es finalizado tras la ocurrencia del evento de interés (muerte, embolia o hemorragia). Sin embargo, cabe la posibilidad de que los individuos del estudio puedan experimentar más de un evento a lo largo del seguimiento (evento embólico o hemorrágico recurrente), interfiriendo esto en la observación de nuevos eventos de interés. Además, la ocurrencia de uno de estos eventos puede condicionar cambios en el tratamiento (por ejemplo, la retirada de la anticoagulación en un paciente que ha presentado un evento hemorrágico). En presencia de eventos competitivos, el modelo de regresión de Cox no es adecuado, pues trata los eventos como observaciones censuradas, es decir, el análisis se reduce a un escenario de tiempo hasta la ocurrencia del primer evento. Fine y Gray (F&G) modificaron el modelo de Cox para tener en cuenta la presencia de riesgos competitivos. Para ello, mantuvieron las observaciones de riesgos competitivos en el conjunto de riesgo con una ponderación decreciente. De esta forma, el método F&G proporciona un modelo de los riesgos de subdistribución, relacionando directamente las covariables con la función de incidencia acumulada del evento de interés, que es el indicador de riesgo adecuado en esta situación.

En nuestro trabajo, dado que las cohortes empleadas tienen una tasa de mortalidad muy elevada, se realizó un análisis regresión de riesgos competitivos mediante este modelo de F&G, considerando la muerte como un evento competitivo. Los resultados fueron expresados como una subdistribución HR (sHR) y un IC del 95%, siendo gráficamente representados en forma de curvas de incidencia acumulada.

Cálculo del beneficio neto embólico-hemorrágico:

El beneficio neto embólico-hemorrágico se calculó como la diferencia absoluta entre el riesgo de eventos embólicos y el

riesgo de sangrado mayor. Para ello, determinamos la tasa diaria promedio (TDP) de eventos embólicos y hemorrágicos mayores durante el seguimiento de todos los pacientes de nuestra cohorte. La TDP para un intervalo dado se definió como el número total de eventos en ese intervalo dividido por el número total de pacientes-día de seguimiento (número de pacientes multiplicado por el número total de días que cada paciente estaba en riesgo durante ese período). La diferencia entre la TDP de eventos embólicos y la TDP de eventos hemorrágicos se modeló mediante fracciones polinomiales. Una diferencia positiva indica un exceso de riesgo embólico, mientras que las diferencias negativas indican un exceso de riesgo hemorrágico.

Análisis por emparejamiento: puntuación de propensión emparejada o “Propensity score matching” (PSM):

En nuestro trabajo se observaron importantes diferencias entre las características basales de los diferentes grupos, especialmente al comparar las características basales de los individuos con malnutrición o demencia en función de si recibían tratamiento anticoagulante o no. Con el objetivo de homogenizar los diferentes grupos, se realizó un PSM. Este método estadístico tiene como objetivo realizar una “pseudoaleatorización” o emparejamiento de diferentes grupos muestrales, de tal forma que se obtienen grupos equiparables en lo que respecta a sus características basales pero que difieren únicamente en la variable o tratamiento de interés (por ejemplo, el recibir anticoagulación oral o no).

Las puntuaciones de propensión fueron estimadas mediante un modelo de regresión logística múltiple, tomando el tratamiento anticoagulación oral como variable dependiente. En dicho procedimiento se introdujeron las variables basales que resultaron estadísticamente significativas entre los grupos de comparación. Se testó la capacidad de discriminación del PSM mediante el cálculo del área bajo la curva. A continuación, se llevó a cabo un pareamiento por la puntuación de propensión previamente hallada para cada individuo, y se compuso una cohorte en la que todas las covariables medidas estaban bien equilibradas entre los grupos de comparación. El pareamiento fue realizado empleando el algoritmo “PS matching” (SPSS versión 25.0) con protocolo 1:1

con el valor adyacente más cercano, un caliper de 0,2 desviaciones estándar y con el método de emparejamiento “nearest neighbor matching”.

El análisis de comparación de medias y proporciones se estimó para todas las variables antes y después de completar el emparejamiento de todos los datos, con el objetivo de mostrar el desequilibrio pre-pareamiento y post-pareamiento.

Soporte estadístico:

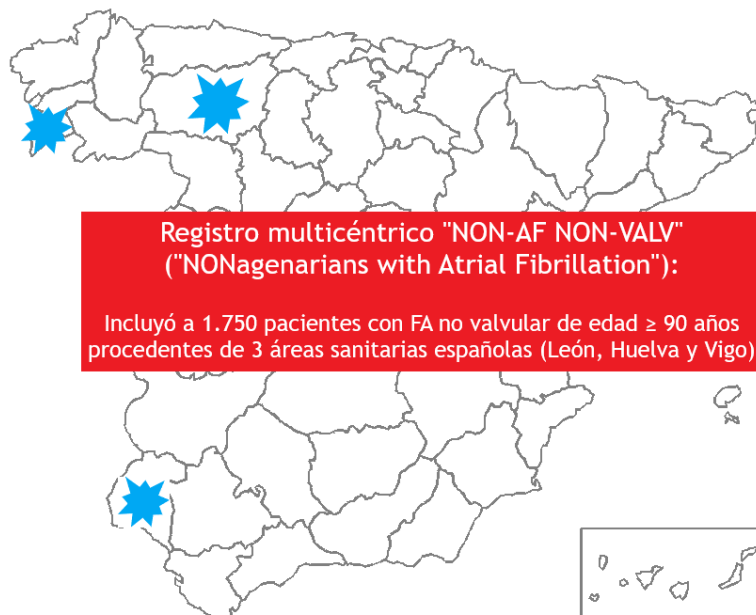
Los análisis estadísticos se realizaron con los programas informáticos SPSS (“Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corporation) versión 25.0 y Stata MP64 versión 15.0. (desarrollado por StataCorp).

5. RESULTADOS

5.1 IMPACTO DE LA ANTICOAGULACIÓN ORAL EN ANCIANOS DE EDAD EXTREMA

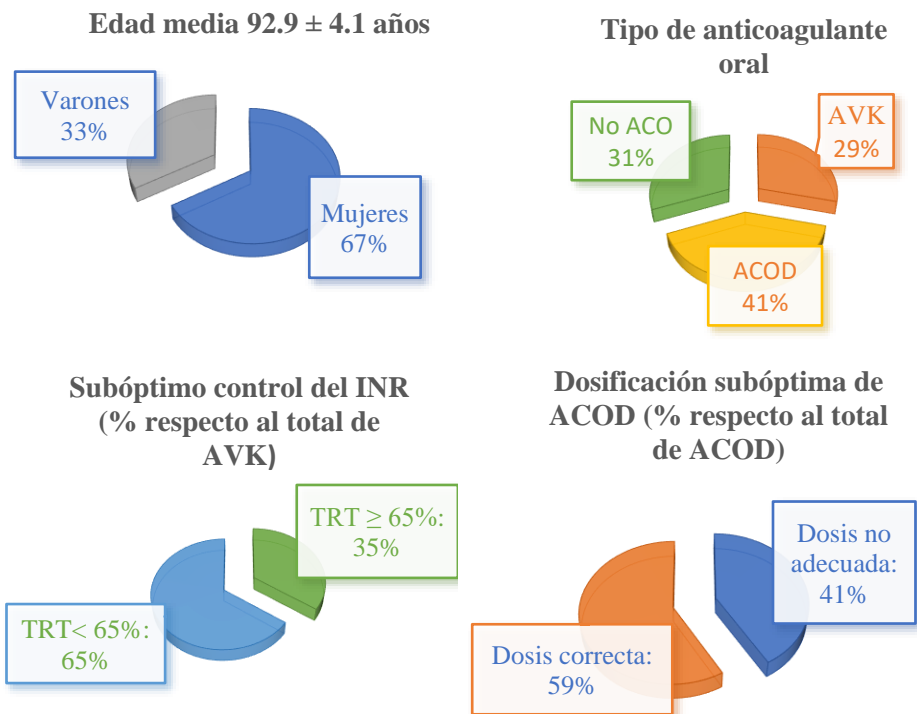
Existe muy poca información acerca de la relación entre eventos embólicos o hemorrágicos y la ACO en pacientes ancianos ≥ 90 años, un grupo poblacional cada vez más prevalente. Bajo esta premisa, exploramos estos aspectos en un registro multicéntrico de pacientes nonagenarios con FA. El objetivo principal fue analizar el beneficio de la ACO y, posteriormente, realizar un análisis exploratorio del beneficio asociado a los diferentes tipos de ACO (AVK y ACOD).

Figura 14. Áreas sanitarias españolas incluidas en el registro "NON-AF NON-VALV"



Identificamos un total de 1.750 pacientes nonagenarios con diagnóstico de FA valvular entre enero de 2013 y diciembre de 2018 en tres áreas sanitarias españolas (Vigo, León y Huelva) (*figura 14*). Se incluyeron tanto los casos prevalentes como incidentes. En la *figura 15* mostramos las principales características de esta cohorte de pacientes nonagenarios:

Figura 15. Principales características de la población del registro “Non-AF NON-VALV”



Durante un seguimiento medio de $23,6 \pm 16,6$ meses (mediana de 21,3 meses), un total de 988 pacientes fallecieron (56.5%). Las tasas crudas de mortalidad fueron significativamente menores en pacientes anticoagulados [20,1 fallecimientos (IC 95% 18,6-21,9) por cada 100 pacientes-año] en comparación con los no anticoagulados [31,8 fallecimientos (IC 95% 28,9-35,1) por cada 100 pacientes-año; $p <$

0,001]. En la **figura 16** mostramos el número de eventos embólicos y hemorrágicos identificados durante el seguimiento.

Figura 16. Número y tipo de eventos embólicos y hemorrágicos mayores identificados durante el seguimiento (AIT: accidente isquémico-transitorio)



La tasa cruda de eventos embólicos fue de 4,3 eventos (IC 95%, 3,6-5,2) por cada 100 pacientes-año anticoagulados, frente a 5,0 eventos (IC 95%, 3,9-6,4) por cada 100 pacientes-año no anticoagulados ($p = 0,355$). No se observaron diferencias significativas en la tasa de eventos embólicos entre pacientes que recibieron AVK frente a aquellos con ACOD [5,0 (IC 95%, 3,9-6,4) y 3,8 (IC 95%, 2,9-4,9) por cada 100 pacientes-año, respectivamente; $p = 0,113$]. Por otro lado, aquellos que recibieron ACO tenían una mayor tasa cruda de eventos hemorrágicos que el grupo no anticoagulado [5,4 (IC 95%, 4,6-6,4) frente a 3,2 (IC 95%, 2,4-4,4) por cada 100 pacientes-año; $p = 0,246$]. Tras la realización de un análisis multivariado (regresión de Cox), los ACOD se asociaron de forma significativa con un menor riesgo de muerte y eventos embólicos en comparación con la no anticoagulación (HR 0,87, IC 95% 0,61-0,92), aspecto diferencial con el grupo de pacientes que recibían AVK (HR 0,87, IC 95% 0,72-1,05). Estos resultados fueron confirmados tras la realización de un “*propensity score matching*”. En lo referente a los eventos hemorrágicos, tanto los ACOD como los AVK se asociaron a un mayor riesgo de sangrado. Sin embargo, a

diferencia de los AVK, el aumento de eventos hemorrágicos no fue estadísticamente significativo en los pacientes con ACOD ($p = 0,074$). Por último, únicamente los AVK se asociaron de forma significativa a un mayor riesgo de sangrado intracraneal (HR 4,43; IC 95% 1,48-13,31).

Tabla 16. Comparación de las características basales de los pacientes nonagenarios del registro “CardioCHUVI-FA” frente al registro “NON-AF NON-VALV”

	CardioCHUVI-FA	NON-AF NON-VALV
Edad, años	92,5 ± 2,6	92,9 ± 4,1
Sexo femenino, %	71,0	66,7
HTA, %	77,7	75,0
DM, %	15,3	16,5
Cardiopatía isquémica, %	12,2	13,9
Arteriopatía periférica, %	5,6	4,3
Historia de IC, %	26,2	30,2
Historia de ictus, %	18,5	17,4
Ingreso previo por sangrado, %	7,4	6,3
Cáncer previo, %	11,7	12,7
CKD-EPI, mL/min/1,73m ²	54,3 ± 18,8	49,4 ± 17,8
Anemia, %	35,9	31,1
FEVI ≤40%, %	2,8	2,1
Antiagregación, %	34,2	25,9
Anticoagulados, %	57,6	69,5
Betabloqueantes, %	25,2	26,2
Digoxina, %	23,7	21,7
IECA/ARA-2, %	43,0	37,7
CHAD2DS2-VASc, puntuación	4,5 ± 1,3	4,5 ± 1,3
HASBLED, puntuación	3,0 ± 1,0	2,8 ± 1,0

HTA: hipertensión arterial; DM, diabetes mellitus; IC: insuficiencia cardíaca; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA-2: bloqueadores del receptor de angiotensina II.

5.1.1 Publicación de resultados

Los resultados detallados de este análisis fueron publicados durante el periodo del doctorado (18 de noviembre de 2019) en forma de artículo original en una revista indexada y con sistema de revisión por pares: *Journal of the American Medical Directors Association* (factor de impacto 4,367, primer cuartil de la categoría *Geriatrics & Gerontology*). Los coautores de esta publicación han dado el consentimiento para la utilización de este artículo en la presente tesis doctoral. Además, la editorial ha concedido el correspondiente permiso para la reproducción del material publicado, el cual mostramos a continuación.

Revista: Journal of the American Medical Directors Association (JAMDA).

Editorial: Elsevier.

Título: “Vitamin K Antagonists and Direct Oral Anticoagulants in Nonagenarian Patients With Atrial Fibrillation”.

Fecha publicación online: 18 de noviembre de 2019.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2019.08.033>

Idioma: inglés.

Autores: Sergio Raposeiras-Roubín MD, PhD^a, David Alonso Rodríguez MD, PhD^b, Santiago Jesús Camacho Freire MD^c, Emad Abu-Assi MD, PhD^a, Rafael Cobas-Paz MD^a, Carlos Rodríguez Pascual MD, PhD^d, Julio García Comesaña MD^e, Alberto González-Carrero López MD^f, Naiara Cubelos Fernández MD^b, Álvaro López-Masjuán Ríos MD^c, María Cespón-Fernández MD^a, Isabel Muñoz-Pousa MD^a, Berenice Caneiro-Queija MD^a, Adrián Rodríguez Albarrán MD^c, Sara Álvarez Castañera MD^b, Julia Verísimo Guillén MD^a, Alberto Carpintero Vara MD^d, Cristina Barreiro Pardo MD, PhD^a, Pablo Domínguez-Erquicia MD^a, Luis Manuel Domínguez-Rodríguez MD^a, José Francisco Díaz Fernández MD^c, Felipe Fernández Vázquez MD, PhD^b, Andrés Iñiguez-Romo MD, PhD^a

^a Department of Cardiology, University Hospital Alvaro Cunqueiro, Vigo, Spain

^b Department of Cardiology, University Hospital of Leon, Spain

c Department of Cardiology, University Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, Spain

d Department of Geriatric Medicine, University Hospital Alvaro Cunqueiro, Vigo, Spain

e Directive Staff, University Hospital, Orense, Spain

f Hospital Admission Department, University Hospital Alvaro Cunqueiro, Vigo, Spain

INTRODUCTION

The number of nonagenarians is growing steadily worldwide, from 18,8 million in 2015 to an expected 50,3 million in 2040¹. Atrial fibrillation (AF) is very frequent in this population, affecting close to 20% of patients². Few data have been reported on the relationship between thrombosis or hemorrhage and oral anticoagulation in nonagenarians because this population is under-represented in clinical trials and cohort studies³. In daily clinical practice, up to 1 in 3 nonagenarians with nonvalvular AF do not receive oral anticoagulation^{1,4}, mainly because of the subjective feeling on the part of physicians that this approach considerably increases the risk of bleeding.

There is broad interest in the best antithrombotic treatment for nonagenarian patients with AF. Unfortunately, no sufficiently powered controlled trials have been performed in this age group. Therefore, we explored this issue in a large, multicenter registry of nonagenarian patients with AF. The aim of the present study was to determine the benefit of oral anticoagulation in patients with nonvalvular AF aged 90 years by exploring differences in use between vitamin K antagonists (VKAs) and direct oral anticoagulants (DOACs).

METHODS

Study Design and Population

This study was based on data from the “NONagenarians with Atrial Fibrillation” (NON-AF NON-VALV) project, which provided a multicenter registry of patients aged 90 years with a confirmed diagnosis of nonvalvular AF from 3 health areas in Spain (Vigo, Leon, and Huelva). We identified patients with an inpatient or outpatient diagnosis of AF (International Classification of Diseases, Ninth

Revision code 427.31; International Classification of Diseases, Tenth Revision codes I48.0, I48.1, I48.2) between January 1, 2013 and December 31, 2017. The clinical history of all patients with AF identified was retrospectively reviewed by cardiologists to confirm the diagnosis of nonvalvular AF and collect data on baseline variables, treatment, and follow-up. The diagnosis of AF was only considered confirmed when the patient's electrocardiogram showed AF. Nonvalvular AF was defined as AF without moderate-severe mitral stenosis and with mechanical prosthetic valve replacements⁵.

A total of 1.750 patients with AF aged 90 years were identified and divided into 3 groups based on the medications used for stroke prevention (*Supplementary Figure 1*): nonoral anticoagulation (n = 534), VKA (n = 500), and DOAC (n = 716). To assess treatment patterns, all outpatient prescriptions for oral anticoagulants dispensed during follow-up were identified. Time in therapeutic range was defined as the duration of time in which the patient's international normalized ratio (INR) values were within a desired range (INR 2–3). The optimal dose of DOACs was based on European recommendations⁶. Patients who switched from nonoral anticoagulation to oral anticoagulation or vice versa during the study period, or those who switched from VKA to DOAC or vice versa, remained in the study and crossed over into the new treatment group. Observation ended in the case of death.

Follow-up and baseline variables had <2% missing data (n < 35). No method was used to impute missing values or adjust the model for the presence of missing data. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and was approved by the local ethics committee (Autonomic Committee of Research Ethics from Galicia, code HAC-ACO-2018-01, registry 2018/258).

Follow-Up and Outcomes

We assessed 2 clinical end points for efficacy and safety. The primary efficacy end point was the composite of death and embolic events. The safety end point was major bleeding events. Embolic events were defined as a composite of any cerebrovascular accident (CVA), pulmonary embolism, or peripheral embolism. The diagnosis

of CVA was made by experienced neurologists, considering only symptomatic CVA and including both ischemic stroke and transient ischemic attack (TIA). TIA was defined as a transient episode of neurologic dysfunction caused by focal brain, spinal cord, or retinal ischemia, without acute infarction. Ischemic stroke was confirmed with concomitant imaging studies of the brain, including computed tomography or magnetic resonance imaging. Major bleeding was defined as any bleeding requiring hospitalization. Bleeding was divided into intracranial hemorrhage (ICH) and non-ICH.

Statistical Analyses

The statistical analysis was performed with SPSS Statistics Version 25.0 (IBM, Armonk, NY) and Stata MP64 v15 (StataCorp, College Station, TX). The efficacy end point (death and embolic events) was assessed using a robust Cox regression analysis. The proportional hazards assumption was tested using the Schoenfeld residual test, which showed no nonproportionality. Hazard ratios (HRs) with their 95% confidence intervals (CI) were obtained. Because of the high mortality rate in patients ≥ 90 years of age, the safety end point (major bleeding) was assessed by competing-risk regression using the Fine and Gray model, considering death as a competing risk. Results were reported as subdistribution HR and 95% CI.

Multivariable models for both efficacy and safety end points were constructed using a stepwise selection method with an entry level of significance of 0.10, forcing other clinically relevant variables into the final model regardless of their significance to control for confounding (*Supplementary Tables 1 and 2*). Therefore, multivariable models included adjustment for age, female sex, hypertension, diabetes mellitus, coronary artery disease, prior stroke or TIA, history of congestive heart failure, known left ventricular ejection fraction 40%, known severe aortic stenosis, known grade 3 mitral regurgitation, chronic pulmonary obstructive disease, prior cancer, prior hospitalization for bleeding, anemia (defined as hemoglobin levels < 12.0 g/dL in women and < 13.0 g/dL in men), glomerular filtration rate according to the Chronic Kidney Disease Epidemiology

Collaboration (CKD-EPI) equation (mL/min/1,73 m²), antiplatelet therapy, treatment with proton pump inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs, CHA₂DS₂-VASC (congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 years, diabetes mellitus, stroke or transient ischemic attack, vascular disease, age 65 to 74 years, sex category) score, and HASBLED (Hypertension, Abnormal liver/renal function, Stroke history, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly, Drug/alcohol usage) score. Kaplan-Meier estimates of the cumulative risk were used to evaluate the incidence and the timing of events according to the anticoagulation therapy.

We also performed propensity score matching analyses for 2 kinds of comparisons among patients with AF aged ≥ 90 years: VKA vs nonoral anticoagulation, and DOAC vs nonoral anticoagulation. We calculated the propensity scores for the likelihoods of receiving VKA or DOAC compared with nonoral anticoagulation by multivariate logistic regression analyses, based on all the baseline covariates listed in **Table 1**. We applied a greedy 1:1 matching algorithm without replacement and defined optimal matching as a standard deviation of 0,2. Values were considered statistically significant when the P value was $<0,05$.

RESULTS

Study Population

A total of 1.750 patients aged 90 years or older were evaluated. Mean age was $92,9 \pm 4,1$ years (range 90,0–112,7), and 66,7% of patients (n = 1167) were female. The main baseline characteristics are reported in Table 1. Anticoagulation was prescribed in 1.216 (69,5%) patients. The CHA₂DS₂-VASC score was higher in patients who received oral anticoagulants compared with those who did not, whereas the HASBLED score was lower (**Table 1**). A VKA was prescribed in 500 patients (41,1% of oral anticoagulation patients) and a DOAC in 716 (58,9%). All of the VKA patients received

Table 1 Clinical Characteristics of Patients According to the Use or Nonuse of Oral Anticoagulation, and Differences Between Patients Anticoagulated With VKAs vs DOACs

Variables	Total Population (n = 1750)	Oral Anticoagulation (n = 1216)	Nonoral Anticoagulation (n = 534)	P	DOAC (n = 716)	VKA (n = 500)	P
Age, y	92.9 ± 4.1	92.6 ± 4.3	93.5 ± 3.6	<.001	93.0 ± 5.2	92.1 ± 2.6	<.001
Female sex, %	66.7	64.8	71.0	.012	60.9	70.4	.001
Hypertension, %	75.0	76.5	71.5	.028	77.7	74.8	.248
Diabetes mellitus, %	16.5	17.9	13.3	.016	19.3	16.0	.143
Coronary artery disease, %	13.9	14.2	13.3	.605	15.5	12.4	.127
Peripheral artery disease, %	4.3	4.6	3.7	.416	3.5	6.2	.027
Prior heart failure, %	30.2	35.8	17.6	<.001	43.9	24.2	<.001
Prior stroke, %	17.4	17.0	18.2	.562	17.0	17.0	.986
Prior admission for bleeding, %	6.3	6.3	6.4	.926	7.4	4.6	.047
COPD, %	7.9	7.6	8.6	.454	6.7	8.8	.174
Cancer, %	12.7	13.6	10.9	.118	14.4	12.4	.320
CKD-EPI, ml/min/1.73 m ²	49.4 ± 17.8	49.3 ± 17.2	49.8 ± 19.0	.608	48.5 ± 17.3	50.4 ± 17.0	.055
Anemia, %	31.1	25.4	44.0	<.001	21.4	31.2	<.001
Known left LVEF ≤ 40%	2.1	1.9	2.6	.328	0.6	3.8	<.001
Known severe aortic stenosis, %	3.0	3.1	2.6	.568	0.8	4.6	<.001
Known moderate-severe MR, %	2.9	2.4	4.1	.047	1.7	5.2	.001
Antiplatelet therapy, %	25.9	8.1	66.5	<.001	5.9	11.2	.001
Beta-blocker therapy, %	26.2	30.5	16.3	<.001	32.0	28.4	.182
Calcium blockers, %	2.5	2.7	2.1	.421	2.0	3.8	.051
Digoxin therapy, %	21.7	23.8	17.0	.002	24.9	22.2	.284
ACE/ARB, %	37.7	42.4	27.2	<.001	39.0	47.2	.004
Statin therapy, %	17.7	20.3	11.6	<.001	18.7	22.6	.098
NSAID therapy, %	5.1	5.1	5.1	.970	5.4	4.6	.509
Proton pump inhibitor, %	55.8	59.4	54.2	.045	59.4	46.8	<.001
CHA2DS ₂ -Vasc, points	4.5 ± 1.3	4.5 ± 1.3	4.3 ± 1.3	.003	4.6 ± 1.3	4.5 ± 1.4	.143
HASBLED, points	2.8 ± 1.0	2.7 ± 1.0	3.1 ± 1.0	<.001	3.2 ± 0.9	3.1 ± 1.0	<.001

ACE/ARB, angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin II receptor blocker; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; LVEF, left ventricular ejection fraction; MR, mitral regurgitation; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug.

acenocoumarin. Time in therapeutic range was available for 84,6% of VKA patients (n = 423). Of these, only 35,2% (n = 149) had a time in therapeutic range $\geq 65\%$ (Figure 1, A). As for DOACs, 105 patients received dabigatran (14,7% of DOAC patients), 339 rivaroxaban (47,3%), 237 apixaban (33,1%), and 35 edoxaban (4,9%). A significant proportion of DOAC patients received a suboptimal dose (41,5%, n = 297): 35,3% were underdosed and 6,1% overdosed. The rate of suboptimal dosing was higher for apixaban and lower for dabigatran (Figure 1, B). The mean CHA2DS2-VASC score was similar for DOAC and VKA patients, although the HASBLED score was higher in VKA patients than in DOAC patients (**Table 1**).

Efficacy Outcomes

A total of 988 patients died (56,5%) during a mean follow-up of $23,6 \pm 16,6$ months (median 21,3 months). Crude mortality rates were significantly lower in oral anticoagulation [20,1 (95% CI 18,6–21,9) per 100 patient-years] vs nonoral anticoagulation patients [31,8 (95% CI 28,9–35,1) per 100 patient-years; $P < ,001$]. VKA patients had higher crude mortality rates than DOAC patients [22,9 (95% CI 20,4–25,7) vs 17,9 (95% CI 15,9–20,1) per 100 patient-years; $P = ,009$].

Embolic events were recorded in 180 patients (10,3%): 116 strokes (6,6%), 41 TIAs (2,3%), and 41 systemic embolisms (1,8%; 13 pulmonary embolisms, 18 peripheral embolism). The crude rates of embolic events were 4,3 (95% CI 3,6–5,2) per 100 oral anticoagulation patient-years vs 5,0 (95% CI 3,9–6,4) per 100 nonoral anticoagulation patient-years ($P = ,355$). There were no significant differences in the crude rates of embolic events between VKAs and DOACs [5,0 (95% CI 3,9–6,4) and 3,8 (95% CI 2,9–4,9) per 100 patient-years, respectively; $P = ,113$]. Those variables associated with a higher risk of death and embolic events are shown in the **Supplementary Table 1**. The crude rate of death and embolic events was 22,8 (95% CI 21,1–24,7) per 100 oral anticoagulation patients vs 34,1 (95% CI 30,9–37,5) per 100 non oral anticoagulation patients ($P < ,001$). The absolute decrease in death and embolisms was higher for DOACs than for VKAs (Figure 2). For VKA patients, the rates of death and embolic events were higher in patients with time in therapeutic range $< \text{vs}$

≥65% [4,3 (95% CI 3,0–6,1) vs 3,1 (95% CI 1,7–5,4) per 100 patient-years, although the differences were not significant ($P = ,338$) (**Figure 1, A**). For DOAC patients, rates of death and embolic events were similar in patients with and without an optimal dose [3,8 (95% CI 2,7–5,4) vs 3,7 (95% CI 2,5–5,6); $P = ,912$] (**Figure 1, B**).

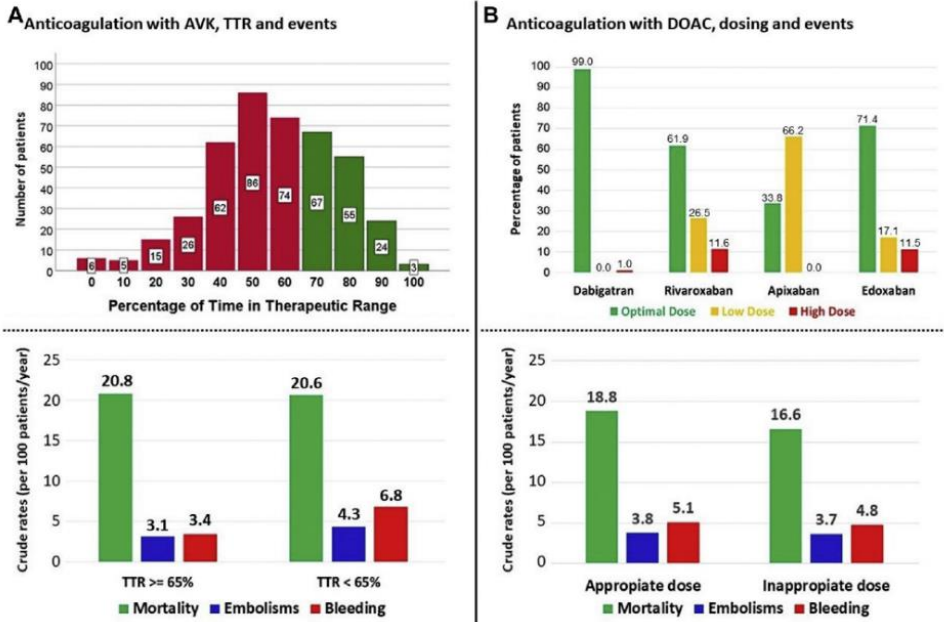


Fig. 1. Prevalence (upper panels) and impact (lower panels) of (A) suboptimal quality of VKA anticoagulation [defined as time in therapeutic range (TTR) <65%] and (B) inappropriate DOAC dosing (low dose when it is prescribed lower dose than optimal; high dose when it is prescribed higher dose than optimal).

After multivariate Cox regression analysis, anticoagulation was significantly associated with a lower risk of death and embolic events (HR 0,81; 95% CI 0,68–0,96; $P = ,016$) than nonoral anticoagulation. This lower risk of death and embolic events was reported only for DOACs (HR 0,75; 95% CI 0,61–0,92; $P = ,005$), but not for VKA therapy (HR 0,87; 95% CI 0,72–1,05; $P = ,137$) (**Figure 3, A**). Similar results were reported after propensity score matching analysis (**Figure 4**).

Safety Outcomes

Major bleeding was recorded in 186 patients (10,6%). Those variables associated with a higher risk of major bleeding are shown in the Supplementary Table 2. Oral anticoagulation patients had higher crude bleeding rates than nonoral anticoagulation patients [5,4 (95% CI 4,6–6,4) vs 3,2 (95% CI 2,4–4,4) per 100 patient-years, $P = ,004$] Crude rates of major bleeding were similar ($P = ,246$) for DOAC [5,0 (95% CI 4,0-6,2) per 100 patient-years] and VKA patients [6,0 (95% CI 4,7-7,5) per 100 patient-years]. Although the absolute increase in major bleeding was similar for DOACs and VKAs, the net benefit (difference between reduction in death/embolisms and increase in bleeding) was favorable to DOACs (*Figure 2*).

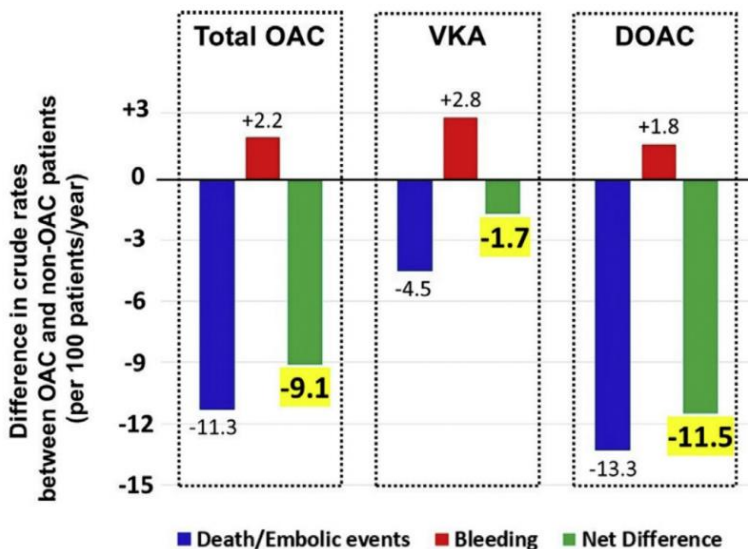


Fig. 2. Difference in outcomes (death/embolisms, bleeding) between patients receiving or not oral anticoagulation (OAC), according to the type of oral anticoagulant (VKA and DOAC). Net difference refers to the difference between the decrease in mortality and embolic events and the increase in hemorrhagic events with and without oral anticoagulation.

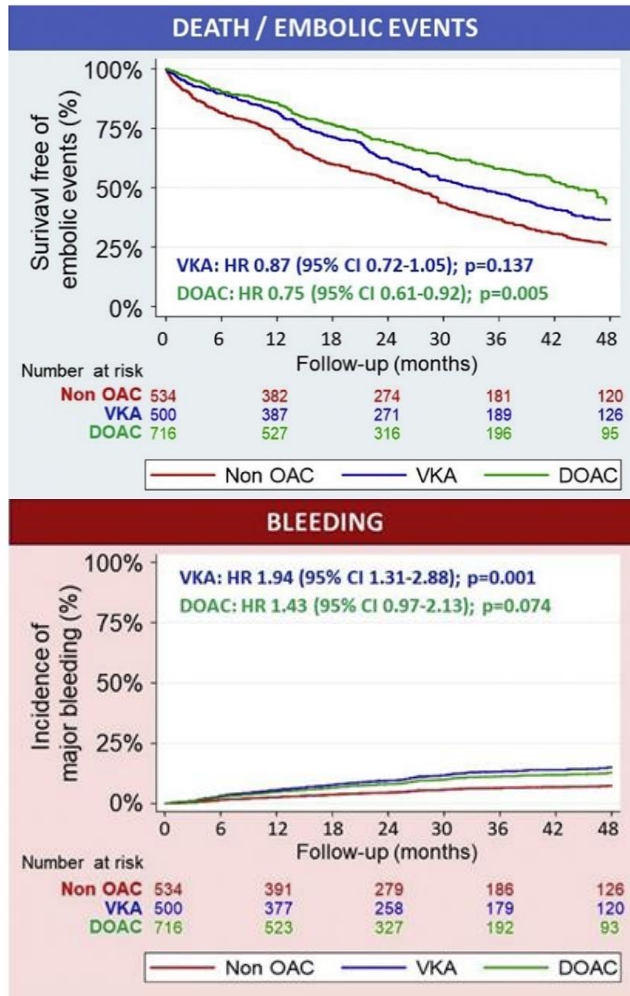


Fig. 3. Kaplan-Meier curves for efficacy (A, survival free of embolic events) and safety (B, major bleeding incidence) of oral anticoagulants (VKAs and DOACs).

For VKA patients, higher bleeding rates were concentrated in patients with time in therapeutic range <65% [6,8 (95% CI 5,1–9,9) per 100 patient-years vs 3,4 (95% CI 2,0–5,8) per 100 patient-years in those with time in therapeutic range ≥65%; P = ,027] (**Figure 1, A**). For DOAC patients, there were no differences between patients with an optimal and nonoptimal doses [5,1 (95% CI 3,8–6,8) vs 4,8 (95% CI 3,3–6,9) per 100 patient-years; P = ,702] (**Figure 1, B**).

After multivariate adjustment, oral anticoagulation proved to be a potent predictor of major bleeding, especially for VKAs (HR 1,94; 95% CI 1,31–2,88; $P = ,001$). A trend toward higher bleeding risk was observed for DOACs (HR 1,43; 95% CI 0,97–2,13; $P = ,074$) (Figure 3, B). Similar results were reported after propensity score matching analysis (Figure 4).

A total of 29 ICH were reported during follow-up (1,7%). In comparison with nonoral anticoagulation patients, the ICH rate was higher for VKA patients [1,2 (95% CI 0,7–2,0) vs 0,5 (95% CI 0,2–1,0) per 100 patient-years; $P = ,056$] and similar for DOAC patients [0,5 (95% CI 0,3–1,0) per 100 patients/year; $P = ,987$]. After multivariate adjustment, VKA showed a higher risk of ICH (HR, 4,43; 95% CI 1,48–13,31; $P = ,008$), whereas DOAC did not (HR 1,59; 95% CI 0,44–5,79; $P = ,475$).

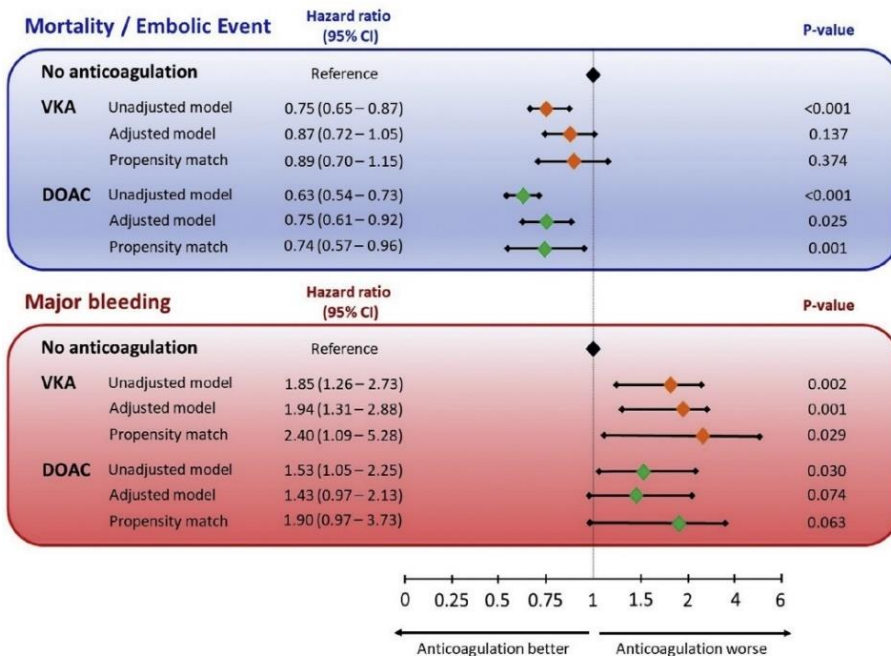


Fig. 4. Risks of death/embolic events and major bleeding stratified based on anticoagulant therapy (VKAs and DOACs).

DISCUSSION

We present real-world data from a multicenter registry of nonagenarian patients. Several findings deserve special attention: (1) one out of every 3 nonagenarian patients with nonvalvular AF does not receive oral anticoagulation; (2) when a VKA is prescribed, 2 out of 3 patients are poorly anticoagulated, with a time in therapeutic range <65%, which implies a higher risk of adverse events, especially bleeding events; (3) when a DOAC is prescribed, 1 out of 3 are underdosed; (4) oral anticoagulation in patients with nonvalvular AF aged >90 years is associated with a lower risk of total mortality and embolic events, although the bleeding risk is doubled; (5) in comparison with nonoral anticoagulation, DOACs are associated with a lower risk of death and embolic events, whereas VKAs are not; and (6) the risk of major bleeding is increased with both DOACs and VKAs, although a higher risk of ICH was only observed for VKAs.

Increasing age predisposes patients to both thromboembolic and bleeding events⁷. Balancing risks and benefits of different antithrombotic strategies in older populations with nonvalvular AF is important and particularly difficult. In daily clinical practice, the concern over bleeding often leads to underuse of oral anticoagulation in older AF patients. This has been attributed to the perception among physicians that the hazards outweigh the benefits. In this sense, each increasing decade has previously been associated with a 14% decrease in prescription of warfarin⁸. Our results show that 30,5% of patients with nonvalvular AF aged ≥ 90 years did not receive oral anticoagulation. This finding is consistent with those of other recent observational studies with contemporary older AF populations^{1,9} with oral anticoagulation rates >65% in patients aged >85 years. When compared with data from older European registries, the results of previous studies show a favorable temporal development for oral anticoagulation rates in the last 10 years, with oral anticoagulation use doubling in very old patients¹⁰. Despite this improvement, oral anticoagulation rates can still be improved because 1 in 3 nonagenarian nonvalvular AF patients remain without oral anticoagulation. Also of interest is the significant geographic variability in the use of oral anticoagulation among older patients

across countries, as previously reported¹¹. In the United States, oral anticoagulation rates in older patients are similar to those described in Europe^{12,13}. However, in Asian populations, oral anticoagulation rates in older patients are significantly lower than in Europe and America: <25% in octagenarians¹⁴ and <20% in nonagenarians⁴. This substantial geographic heterogeneity in the use of oral anticoagulation represents an opportunity for education and implementation of consistent guideline-based recommendations.

The analysis of the net clinical benefit, in which both ischemic and bleeding events are included, seems to be essential for careful evaluation of the risk-benefit ratio of oral anticoagulation in very old patients, especially when such an analysis can be obtained from real-world investigations. In our study of nonagenarian non valvular AF patients, we found a positive net clinical benefit with oral anticoagulation, and although oral anticoagulation was associated with double the bleeding risk, the risk of mortality and embolic events was reduced by 28%. This result was consistent with those of Chao et al, who found a positive net clinical benefit of oral anticoagulation treatment over no antithrombotic therapy in a selected population of nonagenarian AF patients from Taiwan; however, only ICH was investigated⁴. Previous data on AF patients aged >85 years based on both intra- and extracranial bleeding show a 0.8% excess absolute risk of thromboembolic events at 1 year compared with major bleeding events⁹. Therefore, these findings support earlier knowledge that the higher the age of the patient, the greater the net clinical benefit of oral anticoagulation¹⁵. Accordingly, the major concern in this group of patients appears to be the thromboembolic risk rather than the propensity of bleeding related to oral anticoagulation.

Nonagenarian patients are under-represented in randomized clinical trials of DOACs; less than 1% of AF patients in trials were aged 90 years or older^{16,17}. In our study, DOACs in comparison with nonoral anticoagulation were associated with a lower risk of death and embolic events, whereas VKAs were not. With regard to hemorrhagic events, both DOACs and VKAs increase the risk of major bleeding, although only VKAs increase the risk of ICH. The other 2 studies that analyze oral anticoagulation in nonagenarian patients with non-

valvular AF also showed the benefit of oral anticoagulation in this older population, with a lower risk of ICH with DOACs than with VKA^{4,18}.

Another very interesting finding of our study is that nonstandard oral anticoagulation dosing is not uncommon. As far as we are aware, no studies have evaluated the quality of anticoagulation in AF patients aged ≥ 90 years based on time in therapeutic range. However, we have data for octogenarians treated with VKAs in whom the quality of anticoagulation was mainly associated with comorbidities¹⁹. In our study, only 35,2% of patients had a time in therapeutic range $\geq 65\%$. Although the crude rates for mortality and embolic events were similar between patients with and without time in therapeutic range $\geq 65\%$, the rate of bleeding was higher in patients with time in therapeutic range $< 65\%$. Therefore, control of anticoagulation - in the form of closer follow-up - should be emphasized in nonagenarian patients who are prescribed VKAs. As for the dose of DOAC, 41,5% of patients who were treated with DOACs received a nonstandard dose. Prior studies reported also high rates of nonstandard DOAC dose in older patients²⁰. In our study, rates of death, embolic events, and major bleeding did not differ in patients whose anticoagulant doses differed from the standard recommended dose. In this sense, clinical trials are likely to be necessary to test the correct dose of DOACs and their effectiveness in the older population. Prescribing and maintaining Food and Drug Administration -recommended doses of DOACs in the older patients is more challenging than initially perceived. Fluctuations in renal function, comorbidities, and concomitant antiplatelet use may necessitate more individualized dosing strategies with these agents²¹. Surely this is an area where more scientific evidence is needed.

Limitations

This study is subject to a series of limitations. It was a clinical record-based retrospective observational study, not a randomized trial. Despite careful multivariable adjustment and propensity score matching, selection bias is highly probable, and there may have been residual confounding. In addition, as the study population comprised nonselected real life patients, the decision on the type and

dosage of oral anticoagulation was made by the attending physician. Therefore, these data need confirmation by a randomized, prospective, clinical study. This could have generated further bias despite extensive adjustments for confounders. Moreover, some of the analyses performed in this study may have been under-powered owing to the small simple size. Other limitations include the lack of data on comorbidity (Charlson comorbidity index), frailty, neurologic function, socioeconomic status, and falls. Furthermore, because data on weight were unavailable for >50% of patients, we used the CKD-EPI equation rather than the Cockcroft-Gault method to calculate estimated glomerular filtration rate. However, the CKD-EPI equation has been shown to be more accurate in assessing renal function in the older patients than the Cockcroft-Gault method²².

CONCLUSIONS AND IMPLICATIONS

The results of this large observational cohort of nonagenarian patients with nonvalvular AF strongly supports the use of oral anticoagulation to prevent mortality and thromboembolic events in this population. We found that DOACs, not VKAs, were associated with a lower risk of death and embolic events. Although both carry a higher bleeding risk than nonoral anticoagulation, only VKAs were associated with a higher risk of ICH. Therefore, our results suggest that in nonagenarian patients, in whom it is difficult to maintain an adequate time in therapeutic range when a VKA is prescribed, DOAC could be considered the anticoagulant treatment of choice. These data need confirmation by a randomized, prospective, clinical study.

REFERENCES

1. Lahoz C, Cardenas J, Salinero-Fort MA, Mostaza JM. Prevalence of atrial fibrillation and associated anticoagulant therapy in the nonagenarian population of the Community of Madrid, Spain. *Geriatr Gerontol Int* 2019;19:203e207.
2. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: The Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006;27:949e953.

3. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014;129: 837e847.

4. Chao TF, Liu CJ, Lin YJ, et al. Oral anticoagulation in very elderly patients with atrial fibrillation: A nationwide cohort study. *Circulation* 2018;138:37e47.

5. Lip GYH, Collet JP, Caterina R, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation associated with valvular heart disease: A joint consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the ESC Working Group on Valvular Heart Disease, Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA),

Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), South African Heart (SA Heart) Association and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace* 2017;19:1757e1758.

6. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39:1330e1393.

7. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2015;131:157e164.

8. Brophy MT, Snyder KE, Gaehde S, et al. Anticoagulant use for atrial fibrillation in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1151e1156.

9. Patti G, Lucerna M, Pecun L, et al. Thromboembolic risk, bleeding outcomes and effect of different antithrombotic strategies in very elderly patients with atrial fibrillation: A subanalysis From the PREFER in AF (PREvention of Thromboembolic Events-European Registry in Atrial Fibrillation). *J Am Heart Assoc* 2017;6. pii: e005657.

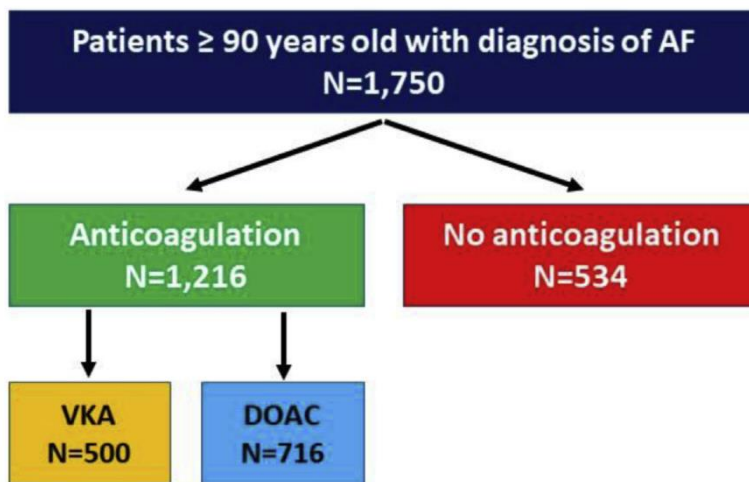
10. Wutzler A, von Ulmenstein S, Attanasio P, et al. Treatment of nonagenarians with atrial fibrillation: Insights from the Berlin Atrial Fibrillation (BAF) Registry. *J Am Med Dir Assoc* 2015;16:969e972.

11. Steinberg BA, Gao H, Shrader P, et al. International trends in clinical characteristics and oral anticoagulation treatment for patients with atrial fibrillation: Results from the GARFIELD-AF, ORBIT-AF I, and ORBIT-AF II registries. *Am Heart J* 2017;194:132e140.
12. Hsu JC, Maddox TM, Kennedy KF, et al. Oral anticoagulant therapy prescription in patients with atrial fibrillation across the spectrum of stroke risk: Insights from the NCDR PINNACLE Registry. *JAMA Cardiol* 2016;1:55e62.
13. Steinberg BA, Shrader P, Thomas L, et al. Factors associated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in patients with new onset atrial fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II (ORBIT-AF II). *Am Heart J* 2017;189: 40e47.
14. Siu CW, Tse HF. Net clinical benefit of warfarin therapy in elderly Chinese patients with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7: 300e306.
15. Wolff A, Shantsila E, Lip GY, Lane DA. Impact of advanced age on management and prognosis in atrial fibrillation: Insights from a population-based study in general practice. *Age Ageing* 2015;44:874e878.
16. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981e992.
17. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139e1151.
18. Giustozzi M, Vedovati MC, Verso M, et al. Patients aged 90 years or older with atrial fibrillation treated with oral anticoagulants: A multicentre observational study. *Int J Cardiol* 2019;281:56e61.
19. Rouaud A, Hanon O, Boureau AS, et al. Comorbidities against quality control of VKA therapy in non-valvular atrial fibrillation: A French national crosssectional study. *PLoS One* 2015;10:e0119043.
20. Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR, et al. Nonvitamin k antagonist oral anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2779e2790.

21. Fava JP, Starr KM, Ratz D, Clement JL. Dosing challenges with direct oral anticoagulants in the elderly: A retrospective analysis. *Ther Adv Drug Saf* 2018;9: 405e414.

22. Flamant M, Haymann JP, Vidal-Petiot E, et al. GFR estimation using the Cockcroft-Gault, MDRD study, and CKD-EPI equations in the elderly. *Am J Kidney Dis* 2012;60:847e849

MATERIAL SUPLEMENTARIO:



Supplementary Fig. 1. Flow chart of study population.

Supplementary Table 1

Univariate Analysis for the Prediction of Embolic Events

Variables	HR (95% CI)	P Value
Age, per 1 y	1.01 (0.99–1.03)	.064
Female sex	0.98 (0.86–1.12)	.811
Hypertension	1.03 (0.90–1.19)	.648
Diabetes mellitus	1.10 (0.93–1.29)	.264
Coronary artery disease	1.06 (0.89–1.26)	.517
Peripheral artery disease	1.26 (0.95–1.68)	.107
Prior heart failure	1.23 (1.08–1.41)	.002
Prior stroke	1.31 (1.12–1.52)	.001
Prior bleeding admission	1.10 (0.87–1.40)	.431
COPD	1.31 (1.05–1.63)	.016
Cancer	1.11 (0.93–1.32)	.265
Creatinine, per 1 mg/dL	1.24 (1.13–1.36)	<.001
CKD-EPI, per 1 mL/min/1.73 m ²	0.99 (0.98–0.99)	.001
Hemoglobin, per 1 g/dL	0.84 (0.81–0.88)	<.001
Anemia	1.78 (1.57–2.02)	<.001
Echocardiography	1.25 (1.10–1.43)	.001
Known LVEF ≤40%	2.31 (1.63–3.27)	<.001
Known moderate-severe aortic stenosis	1.76 (1.30–2.39)	<.001
Known moderate-severe mitral regurgitation	1.19 (0.85–1.67)	.303
Known left atrial moderate-severe dilation	1.24 (1.05–1.48)	.013
Oral anticoagulation	0.68 (0.61–0.77)	<.001
DOAC	0.63 (0.54–0.73)	<.001
VKA	0.75 (0.65–0.87)	<.001
Antiplatelet therapy	1.57 (1.38–1.78)	<.001
Beta-blocker therapy	0.92 (0.79–1.06)	.230
Calcium blockers	0.91 (0.62–1.33)	.615
Digoxin therapy	1.12 (0.97–1.30)	.130
ACEI/ARB	0.97 (0.85–1.10)	.617
Statin therapy	0.88 (0.74–1.03)	.118
NSAID therapy	1.07 (0.81–1.40)	.630
Proton pump inhibitor	1.27 (1.12–1.43)	<.001
CHA2DS2-Vasc, per 1 point	1.11 (1.06–1.17)	<.001
HASBLED, per 1 point	1.26 (1.19–1.34)	<.001

ACEI/ARB, angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin II receptor blocker; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; LVEF, left ventricular ejection fraction; MR, mitral regurgitation; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug.

Supplementary Table 2
Univariate Analysis for the Prediction of Bleeding Event

Variables	HR (95% CI)	P Value
Age, per 1 y	0.99 (0.96–1.02)	.772
Female sex	0.58 (0.43–0.77)	<.001
Hypertension	1.35 (0.95–1.93)	.093
Diabetes mellitus	1.01 (0.68–1.49)	.978
Coronary artery disease	1.44 (0.99–2.09)	.059
Peripheral artery disease	1.09 (0.54–2.22)	.809
Prior heart failure	1.25 (0.91–1.71)	.163
Prior stroke	0.78 (0.51–1.19)	.252
Prior bleeding admission	2.78 (1.83–4.21)	<.001
COPD	0.95 (0.53–1.70)	.854
Cancer	1.61 (1.11–2.34)	.012
Creatinine, per 1 mg/dL	1.42 (1.21–1.67)	<.001
CKD-EPI, per 1 mL/min/1.73 m ²	0.98 (0.97–0.99)	<.001
Hemoglobin, per 1 g/Dl	0.89 (0.81–0.98)	.022
Anemia	1.31 (0.97–1.79)	.080
Echocardiography	1.16 (0.85–1.57)	.351
Known LVEF ≤ 40%	0.34 (0.05–2.43)	.284
Known moderate-severe aortic stenosis	2.06 (1.05–4.02)	.035
Known moderate-severe mitral regurgitation	1.37 (0.64–2.91)	.416
Known left atrial moderate-severe dilation	1.01 (0.65–1.57)	.957
Oral anticoagulation	1.67 (1.18–2.37)	.004
DOAC	1.53 (1.04–2.25)	.030
VKA	1.85 (1.26–2.73)	.002
Antiplatelet therapy	0.98 (0.70–1.36)	.890
Beta-blocker therapy	1.47 (0.73–2.99)	.282
Calcium blockers	0.91 (0.65–1.27)	.565
Digoxin therapy	1.05 (0.74–1.50)	.764
ACEI/ARB	0.99 (0.74–1.34)	.991
Statin therapy	1.28 (0.91–1.81)	.161
NSAID therapy	1.06 (0.56–2.00)	.867
Proton pump inhibitor	1.42 (1.05–1.91)	.021
CHA2DS2-Vasc, per 1 point	0.97 (0.86–1.08)	.577
HASBLED, per 1 point	1.20 (1.05–1.38)	.008

ACEI/ARB, angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin II receptor blocker; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; LVEF, left ventricular ejection fraction; MR, mitral regurgitation; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug.

5.2 IMPACTO DE LA ANTICOAGULACIÓN ORAL EN PACIENTES CON DEMENCIA Y FIBRILACIÓN AURICULAR

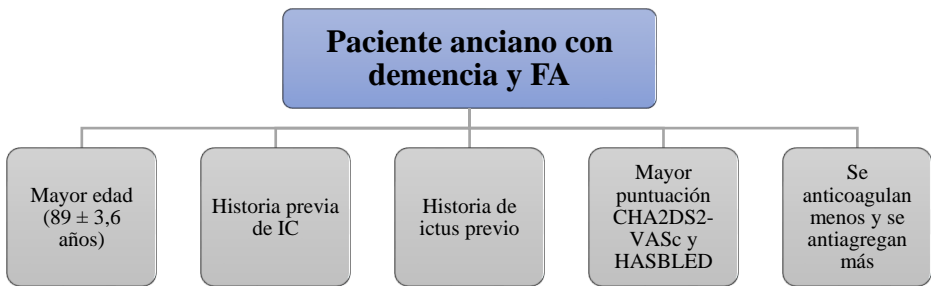
El envejecimiento progresivo de la población se asocia a un aumento de la prevalencia de FA y demencia. La gran mayoría de estos pacientes van a requerir tratamiento anticoagulante. Sin embargo, se desconoce cuál es el impacto de la anticoagulación oral en este subgrupo concreto de población. Con el objetivo de responder a esta pregunta, seleccionamos en nuestra cohorte de pacientes ancianos (registro CardioCHUVI-FA) a todos aquellos de edad ≥ 85 años con un grado de demencia al menos moderado, de acuerdo a la escala de deterioro cognitivo global de Reisberg (estadios 5-7), que a su vez corresponden a una puntuación en la escala FAST ≥ 5 (*figuras 17-19*).

Figura 17. Registro CardioCHUVI-FA: ancianos con demencia Y FA



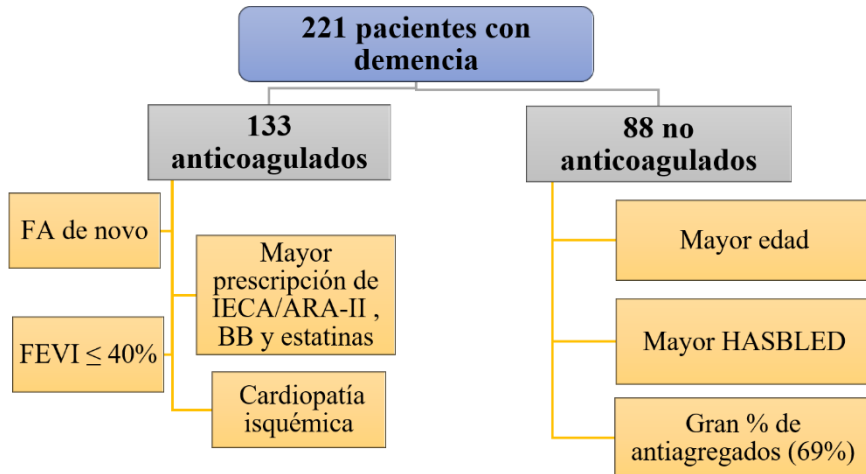
El objetivo clínico principal fue analizar la mortalidad por todas las causas. Como objetivos secundarios, exploramos los eventos embólicos (ictus, AIT, TEP y embolia periférica) y los eventos hemorrágicos clínicamente relevantes de acuerdo a la definición de la “*International Society Thrombosis and Haemostasis*” (ISTH). El impacto de la anticoagulación en la mortalidad, las embolias y las hemorragias se evaluó mediante un análisis multivariado de Cox. En pacientes con demencia, este análisis se complementó con un PSM en función de la prescripción o no de tratamiento anticoagulante.

Figura 18. Principales diferencias de los pacientes ancianos con demencia y FA frente a aquellos sin demencia



Durante un seguimiento de $2,8 \pm 1,7$ años, la anticoagulación se asoció con menor riesgo embólico y mayor riesgo hemorrágico tanto en pacientes con demencia ($HR_{\text{embolias}} = 0,36$; IC 95%, 0,15-0,84; $HR_{\text{hemorragias}} = 2,44$; IC95%, 1,04-5,71) como sin demencia ($HR_{\text{embolias}} = 0,58$; IC95%, 0,45-0,74; $HR_{\text{hemorragias}} = 1,55$; IC95%, 1,21-1,98). Sin embargo, la ACO únicamente se asoció de forma significativa con una menor mortalidad en los pacientes sin demencia ($HR = 0,63$; IC95%, 0,53-0,75), no en pacientes con demencia (HR ajustada = 1,04; IC95%, 0,63-1,72; $p = 0,541$; HR después del PSM = 0,91; IC95%, 0,45-1,83; $p = 0,785$). Estos resultados fueron superponibles a los obtenidos tras repetir el análisis con la exclusión de 11 pacientes que habían sufrido un cambio de tratamiento anticoagulante durante el seguimiento.

Figura 19. Principales diferencias entre pacientes con demencia en función de si recibieron anticoagulación oral o no



5.2.1 Publicación de resultados

Los resultados detallados de este análisis fueron publicados durante el periodo del doctorado (13 de diciembre de 2019) en forma de artículo original en una revista indexada y con sistema de revisión por pares: *Revista Española de Cardiología* (factor de impacto 4,64267, primer cuartil de la categoría “*Cardiac & Cardiovascular systems*”). Los coautores de esta publicación han dado el consentimiento para la utilización de este artículo en la presente tesis doctoral. Además, la editorial ha concedido el correspondiente permiso para la reproducción del material publicado, el cual mostramos a continuación.

Revista: Revista Española de Cardiología.

Editorial: Elsevier.

Título: “*Impacto de la anticoagulación en los pacientes con demencia y fibrilación auricular. Resultados del registro CardioCHUVI-FA*”.

Fecha publicación online: 13 de diciembre de 2019.

DOI: 10.1016/j.recesp.2019.10.022

Idioma: español.

Autores: Rafael Cobas Paz^a, Sergio Raposeiras Roubina^a, Emad Abu-Assia^a, Cristina Barreiro Pardal^b, Julio García Comesaña^c, Alberto González-Carrero López^d, Berenice Caneiro Queija^a, María Cespón Fernández^a, Isabel Muñoz Pousa^a, Pablo Domínguez Erquicia^a, Luis Manuel Domínguez Rodríguez^a, Alberto Carpintero Vara^e, Enrique García Campo^a, Carlos Rodríguez Pascual^e y Andrés Íñiguez Romo^a

a Servicio de Cardiología, Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, Pontevedra, España

b Servicio de Anestesia, Hospital Universitario Montecelo, Pontevedra, España

c Gerencia, Hospital Universitario de Ourense, Ourense, España

d Servicio de Admisión Hospitalaria, Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, Pontevedra, España

e Servicio de Geriatría, Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, Pontevedra, España

INTRODUCCIÓN

El creciente envejecimiento de la población ha supuesto un incremento en la prevalencia de enfermedades crónicas, caso de la fibrilación auricular (FA) y de la demencia¹. En pacientes de edad ≥ 85 años, la prevalencia estimada de FA es del 15%², y la de demencia, del 20%³. No es infrecuente encontrar en pacientes ancianos la coexistencia de ambas enfermedades (FA y demencia). Así se estima que entre el 3 y el 5% de los pacientes con FA tienen diagnosticada una demencia⁴, y ese porcentaje se aproxima al 10% en los pacientes octogenarios⁵. Aplicando estos datos a la población española, se puede estimar que actualmente hay en España unos 40.000 octogenarios con FA y demencia, y para 2050 se estiman cifras superiores a 100.000 pacientes¹.

La importancia de este subgrupo poblacional (ancianos con FA y demencia) no radica únicamente en la magnitud de su prevalencia creciente, sino en su tratamiento^{6,7}. La ACO se ha asociado con una reducción significativa del riesgo de eventos embólicos en pacientes con FA, incluidos los pacientes ancianos. Sin embargo, los pacientes con demencia, sobre todo en sus estadios avanzados, están infrarrepresentados en los ensayos clínicos que evaluaron la anticoagulación. Con este estudio se pretende analizar el impacto

pronóstico de la terapia anticoagulante en pacientes ancianos (edad \geq 85 años) con FA y demencia.

MÉTODOS

Población de estudio

Se analizó a los pacientes procedentes del registro de Cardiología del Complejo Hospitalario de Vigo centrado en Fibrilación Auricular (CardioCHUVI-FA). Se trata de un registro retrospectivo que incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de FA procedentes del área sanitaria de Vigo entre el 1 de enero de 2014 y el 1 de enero de 2018. Para la elaboración de dicho registro, inicialmente se procedió a la identificación de los pacientes empleando bases de datos administrativas tanto hospitalarias como ambulatorias. Para ello se recurrió a los sistemas de información de análisis complejo del Servicio Gallego de Salud tanto de atención primaria como de asistencia hospitalaria, utilizando los códigos 427.31 de la novena edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades y K78 de la Clasificación Internacional de Atención Primaria. Del total de 16.975 pacientes identificados, se seleccionó el subgrupo de pacientes de edad \geq 85 años. Posteriormente, en una segunda fase, se revisó la historia clínica de cada paciente, con vistas a confirmar el diagnóstico de FA (documentado mediante electrocardiograma) y con la intención de recoger datos sobre las variables clínicas basales, estrategia terapéutica y eventos en el seguimiento.

Se excluyó a los pacientes con prótesis mecánicas y estenosis mitral moderada-grave. También se excluyó a los pacientes que recibían tratamiento crónico con heparinas de bajo peso molecular.

De las variables analizadas, hubo menos de un 2% de valores perdidos para cada variable ($n < 70$), por lo que se decidió no realizar ningún método específico de ajuste por la presencia de estos valores perdidos.

El estudio se ha desarrollado de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité Ético Autonómico de Investigación de Galicia (código HAC-ACO-2018-01, registro 2018/258).

Objetivos y seguimiento

El objetivo clínico principal de este estudio es la mortalidad total. Como objetivos secundarios se han analizado los eventos embólicos y hemorrágicos. Como eventos embólicos se han considerado los accidentes cerebrovasculares (ictus embólico y accidente isquémico transitorio), la tromboembolia pulmonar y la embolia periférica. Como eventos hemorrágicos, se han considerado las hemorragias clínicamente relevantes según la definición de la International Society on Thrombosis and Haemostasis^{8,9}. La finalización del seguimiento para cada uno de los pacientes se produjo en el momento de su fallecimiento o en la última fecha en que se tuvo constancia de su estado vital. La decisión de anticoagular o no para cada uno de los pacientes se estableció en función del criterio clínico del médico responsable del paciente. Los pacientes que han experimentado cambios de tratamiento (de sin anticoagulación a anticoagulación oral o viceversa) se han considerado en el estudio dentro de cada grupo de tratamiento mientras lo estuvieron recibiendo, por lo que la variable anticoagulación oral resulta dependiente del tiempo.

Definiciones

En nuestro estudio se analiza únicamente a los pacientes de 85 o más años con diagnóstico de “FA no valvular” según las recomendaciones europeas, por lo que no se considera a los pacientes con prótesis mecánicas y estenosis mitral con área $\leq 1,5$ cm². Los pacientes fueron clasificados en 2 grupos: con y sin demencia moderada-grave, considerando como tales a los pacientes con deterioro cognitivo entre los estadios 5 y 7 de la escala de deterioro cognitivo global de Reisberg¹⁰, que a su vez correspondían con estadios de la escala Functional Assessment Staging ≥ 5 ¹¹. Así pues, no se consideraron los casos de deterioro cognitivo leve ni demencia incipiente/leve, etapa en la que los pacientes desarrollan amnesia pero son funcionalmente autónomos para las actividades de la vida diaria. El diagnóstico de infarto isquémico se confirmó con estudios de imagen concomitantes, incluidas la tomografía computarizada o la resonancia magnética. Se definió como accidente isquémico transitorio el episodio transitorio de disfunción neurológica causada por una

focalidad en el cerebro, la médula espinal o isquemia retiniana, sin lesión de infarto agudo. Las hemorragias se definieron según la clasificación de la International Society on Thrombosis and Haemostasis, y se consideró evento las hemorragias clínicamente relevantes (tanto mayores como menores)^{8,9}.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresan como media desviación típica y se compararon con el test de la t de Student. Las variables categóricas se expresan como porcentajes y se compararon con el test de la χ^2 . El impacto de la anticoagulación oral en la mortalidad, las embolias y las hemorragias se evaluó mediante análisis de regresión de Cox con estimación robusta de la varianza, siendo la variable anticoagulación oral dependiente del tiempo. En dichos análisis se ajustó por las variables que se habían asociado con eventos en el análisis univariado (*tabla 1 del material adicional*) o cuya asociación con los eventos clínicos se había demostrado previamente de forma consistente. Así, los análisis multivariados fueron ajustados por: edad, sexo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, historia de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, ictus previos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ingreso previo por hemorragia, anemia, filtrado glomerular según la ecuación CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\leq 40\%$, puntuaciones de las escalas CHA2DS2-VASc y HAS-BLED, tratamiento con antiagregantes plaquetarios, bloqueadores beta, digoxina, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o antagonistas del receptor de la angiotensina II, estatinas e inhibidores de la bomba de protones. La asunción de riesgos proporcionales se probó utilizando el test residual de Schoenfeld. Los resultados se expresaron como hazard ratio (HR), con sus intervalos de confianza del 95% (IC95%). Se consideraron significativos los resultados con valor de $p < 0,05$. Gráficamente, los resultados se expresaron en forma de curvas de Kaplan Meier.

Asimismo, dentro del grupo de pacientes con demencia, los análisis se complementaron con un “*propensity score matching*”, con vistas a igualar las características basales de los pacientes con y sin

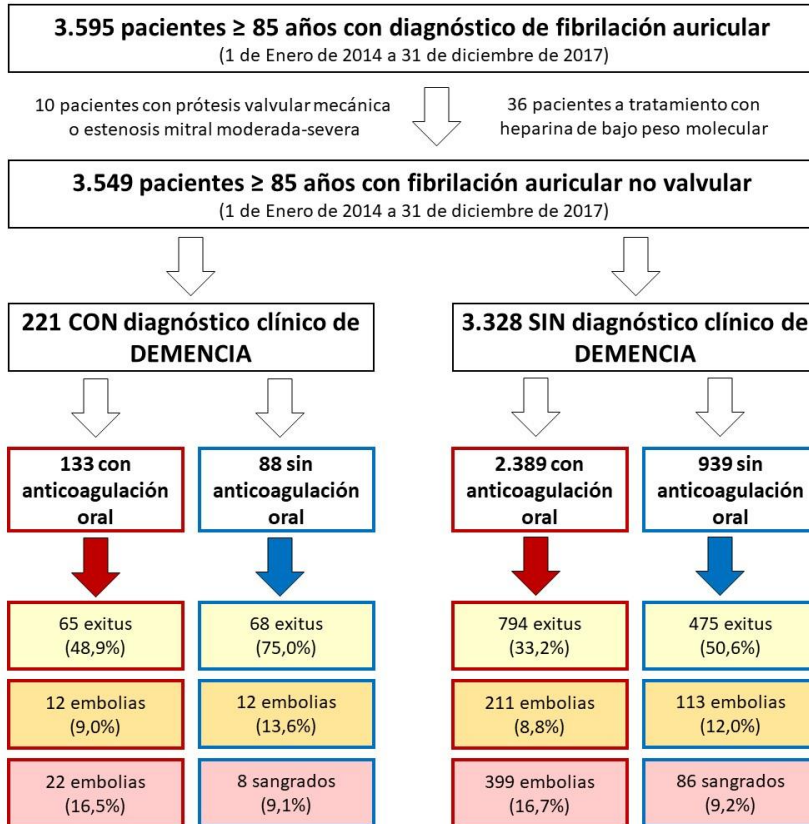
anticoagulación. Para dicho análisis se utilizó un protocolo 1:1 sin reemplazo, con caliper 0,2 para desviaciones estándar y con el método de emparejamiento “*nearest neighbour*”. Las variables independientes para la obtención del propensity score fueron: edad, sexo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, ictus o embolia previa, insuficiencia cardiaca previa o fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\leq 40\%$, antecedente de hemorragias, anemia, CKD-EPI < 60 ml/min/1,73 m², puntuación de la escala CHA2DS2-VASc, puntuación de la escala HAS-BLED, tratamiento antiagregante, terapia con bloqueadores beta, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o antagonistas del receptor de la angiotensina II, digoxina, estatinas e inhibidores de la bomba de protones. Los análisis estadísticos se realizaron con los programas informáticos SPSS versión 25.0 y Stata MP64 versión 15.0.

RESULTADOS

Características basales.

Se identificaron 3.595 pacientes ≥ 85 años con diagnóstico confirmado de FA. De ellos se excluyeron aquellos con prótesis mecánicas y estenosis mitral moderada-severa (n=10) o que recibían tratamiento crónico con heparinas de bajo peso molecular (m=36). Por tanto, la población final del estudio estaba constituida por 3.549 pacientes (**Figura 1**), de los cuales 2.382 eran mujeres, siendo la edad media del grupo de 88.9 ± 3.2 años. De esos pacientes, 221 tenían demencia de grado moderado-severo (6,2%). El 68,3% de los casos de demencia fueron clasificados como enfermedad de Alzheimer, 20,8% como demencia vascular, 3,6% como otras causas de demencia y 7,2% como demencia mixta degenerativa-vascular. En la **tabla 1** se muestran las diferencias en las características basales entre los pacientes con y sin demencia. Los pacientes con demencia eran más mayores, con tasas más altas de historia de insuficiencia cardíaca e ictus isquémico previo, y con mayor puntuación de los scores CHA2DS2-VASC y HASLBED.

Figura 1. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio.



Anticoagulación oral.

De los 3.549 pacientes, 2.522 (71,1%) recibieron terapia anticoagulante (*figura 1*). Los pacientes con demencia recibían menos anticoagulación oral que los pacientes sin demencia (60,2% vs 71,8%; $p < 0,001$). El tipo de anticoagulante oral más empleado fueron los antagonistas de la vitamina K (AVK) (75,9% y 79,6% en los pacientes con y sin demencia, respectivamente; $p = 0,598$), con un tiempo en rango terapéutico que fue similar en ambos grupos (TTR > 60% 45,5% vs 46,3% en los pacientes con y sin demencia, respectivamente; $p = 0,883$). En la **tabla 2** se especifican las características basales de los pacientes

con demencia en función de si recibieron o no tratamiento anticoagulante.

Tabla 1

Diferencias en las características basales, analíticas y ecocardiográficas en el tratamiento médico entre pacientes de edad ≥ 85 años con y sin demencia

Características basales	Demencia (n=221)	Sin demencia (n= 3.328)	p
Edad (años)	89,4 \pm 3,6	88,8 \pm 3,2	0,024
Mujeres	154 (69,7)	2.229 (67,0)	0,407
Hipertensión arterial	145 (65,6)	2.150 (64,6)	0,762
Diabetes mellitus	40 (18,1)	617 (18,5)	0,870
Cardiopatía isquémica	38 (17,2)	525 (15,8)	0,576
Insuficiencia cardiaca	40 (18,1)	446 (13,4)	0,049
Infarto cerebral previo	40 (18,1)	325 (9,8)	< 0,001
Hemorragia previa	15 (6,8)	154 (4,6)	0,144
Anemia	77 (34,8)	1.129 (33,9)	0,780
EPOC	21 (9,5)	351 (10,5)	0,623
FEVI \leq 40%	10 (4,5)	144 (4,3)	0,889
CKD-EPI (ml/min/1,73 m ²)	59,2 \pm 18,6	59,1 \pm 17,2	0,920
Fibrilación auricular <i>de novo</i>	50 (22,6)	826 (24,8)	0,464
CHA ₂ DS ₂ -VASC (puntos)	4,3 \pm 1,3	4,1 \pm 1,2	0,005
HAS-BLED (puntos)	2,9 \pm 1,0	2,7 \pm 1,0	0,012
Anticoagulación oral	133 (60,2)	2.389 (71,8)	< 0,001
Antiagregación	66 (29,9)	637 (19,1)	< 0,001
Bloqueadores beta	54 (24,4)	942 (28,3)	0,215
Digoxina	38 (17,2)	498 (15,0)	0,370
IECA/ARA-II	77 (34,8)	1.417 (42,6)	0,024
Estatinas	39 (17,6)	972 (29,2)	< 0,001
IBP	92 (41,6)	1.533 (46,1)	0,200

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; CHA₂DS₂-VASC: insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años (doble), diabetes mellitus, ictus (doble), enfermedad vascular, edad 65-74 años y sexo (mujer); CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HAS-BLED: hipertensión, función renal/hepática anormal, ictus, antecedentes de hemorragia o predisposición a ella, labilidad de la razón internacional normalizada, edad mayor 65 años y toma concomitante de fármacos o alcohol; IBP: inhibidores de la bomba de protones; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

Salvo otra indicación, los valores expresan n (%) o media \pm desviación estándar.

A lo largo del seguimiento, 29 pacientes (14,2%) con demencia presentaron cambios en el tratamiento antitrombótico (1 inició anticoagulación, 10 suspendieron anticoagulación, 18 cambiaron de AVK a ACOD y 0 pacientes cambiaron de ACOD a AVK). El 41,4% de los cambios fueron debidos a mal control de INR en pacientes a

tratamiento con AVK, el 20,7% por percepción de alto riesgo hemorrágico, el 10,3% por percepción de alto riesgo embólico y 27,6% por motivos desconocidos. Dentro de los pacientes sin demencia, 471 (13,1%) cambiaron de tratamiento antitrombótico (16 iniciaron anticoagulación, 73 suspendieron anticoagulación, 381 cambiaron de AVK a ACOD y 1 paciente cambió de ACOD a AVK). El 44,4% de los cambios fueron debidos a mal control de INR en pacientes a tratamiento con AVK, el 18,9% por percepción de alto riesgo hemorrágico, el 10,9% por percepción de alto riesgo embólico y 25,9% por motivos desconocidos (**figura 1 del Material Suplementario**).

Eventos en el seguimiento.

Los pacientes fueron seguidos durante $2,8 \pm 1,7$ años ($2,9 \pm 1,7$ en el grupo de demencia, $2,4 \pm 1,6$ en el grupo sin demencia). Los pacientes con demencia tenían una mayor mortalidad (incidencia anual 25,9% vs 13,7%, $p < 0,001$), pero similares tasas de eventos embólicos (incidencia anual 4,7% vs 3,6%, $p = 0,219$) y hemorrágicos (incidencia anual 5,6% vs 5,3%, $p = 0,765$) que los pacientes sin demencia. En la **tabla 3** se especifican las características basales de los pacientes con demencia en función de los eventos que presentaron en el seguimiento (mortalidad, embolias y sangrados). Asimismo, en material suplementario (**tabla 2 del material suplementario**) se puede ver la localización del sangrado en función de la presencia o no de demencia, y de si se prescribió o no tratamiento anticoagulante.

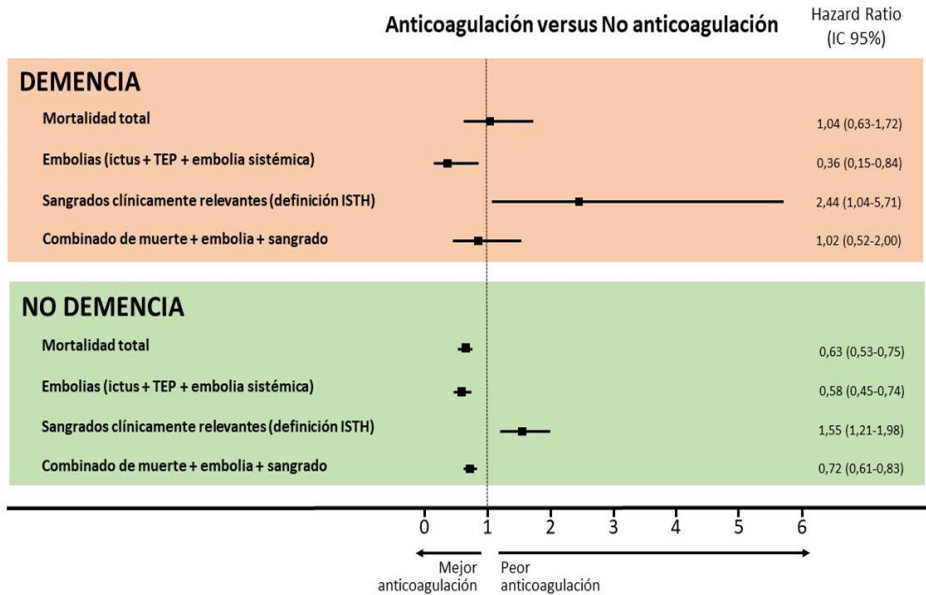
Tras el análisis multivariado, la anticoagulación oral no se asoció con menor mortalidad en los pacientes con demencia (HR 1,04, IC 95% 0,63-1,72; $p = 0,880$), a diferencia de lo que ocurre en los pacientes sin demencia (**figura 2**). Sin embargo, en los pacientes con demencia la terapia anticoagulante sí se asoció con una reducción significativa en la tasa de eventos embólicos (HR 0,36, IC 95% 0,15-0,84; $p = 0,018$), a costa de un aumento considerable del riesgo de eventos hemorrágicos (HR 2,44, IC 95% 1,04-5,71; $p = 0,041$) (**tabla 3 del Material Suplementario**). Para los eventos combinados, la terapia anticoagulante no se asoció con tasas diferentes de mortalidad, eventos embólicos y sangrados totales en los pacientes con demencia (HR ajustada 0,83, IC 95% 0,45-1,53; $p = 0,541$; $p = 0,541$) (**figura 3**).

Tabla 2 Características basales, analíticas, ecocardiográficas y del tratamiento médico de los pacientes de edad ≥ 85 años con demencia tratados con y sin anticoagulación. Resultados antes y después del emparejamiento por puntuación de propensión

Características basales	Antes del propensity score matching		Después del propensity score matching		DE
	Anticoagulación (n = 133)	Sin anticoagulación (n = 88)	Anticoagulación (n = 26)	Sin anticoagulación (n = 26)	
Edad (años)	88,9 ± 3,2	90,2 ± 4,2	88,8 ± 3,3	89,3 ± 3,9	0,609
Mujeres	94 (70,7)	60 (68,2)	19 (73,1)	16 (61,5)	0,375
Hipertensión arterial	86 (64,7)	59 (67,0)	15 (57,7)	17 (65,4)	0,569
Diabetes mellitus	20 (15,0)	20 (22,7)	3 (11,5)	3 (11,5)	1,000
Cardiopatía isquémica	29 (21,8)	9 (10,2)	3 (11,5)	4 (15,4)	0,685
Insuficiencia cardíaca	28 (21,1)	12 (13,6)	3 (11,5)	4 (15,4)	0,685
Infarto cerebral previo	23 (17,3)	17 (19,3)	6 (23,1)	6 (23,1)	1,000
Hemorragia previa	12 (9,0)	3 (3,4)	1 (3,8)	1 (3,8)	1,000
Anemia	40 (30,1)	37 (42,0)	9 (34,6)	8 (30,8)	0,768
EPOC	10 (7,5)	11 (12,5)	1 (3,8)	2 (7,7)	0,552
FEV1 $\leq 40\%$	9 (6,8)	1 (1,1)	1 (3,8)	1 (3,8)	1,000
CKD-EPI (ml/min/1,73 m ²)	60,3 ± 17,7	57,7 ± 19,8	57,6 ± 17,3	58,5 ± 19,2	0,857
Fibrilación auricular <i>de novo</i>	38 (28,6)	12 (13,6)	5 (19,2)	4 (15,4)	0,714
CHA ₂ DS ₂ -VASc (puntos)	4,4 ± 1,3	4,3 ± 1,4	4,3 ± 1,6	4,2 ± 1,3	0,193
HAS-BLED (puntos)	2,8 ± 1,0	3,1 ± 1,0	2,7 ± 0,8	2,6 ± 0,9	0,623
Antiagregantes plaquetarios	5 (3,8)	1 (69,3)	4 (15,4)	4 (15,4)	1,000
Bloqueadores beta	41 (30,8)	13 (14,8)	4 (15,4)	5 (19,2)	0,714
Digoxina	24 (18,0)	14 (15,9)	5 (19,2)	3 (11,5)	0,442
IECA/ARA-II	54 (40,6)	23 (26,1)	7 (26,9)	5 (19,2)	0,510
Estatinas	32 (24,1)	7 (8,0)	5 (19,2)	3 (11,5)	0,442
IBP	51 (38,3)	41 (46,6)	9 (34,6)	7 (26,9)	0,548

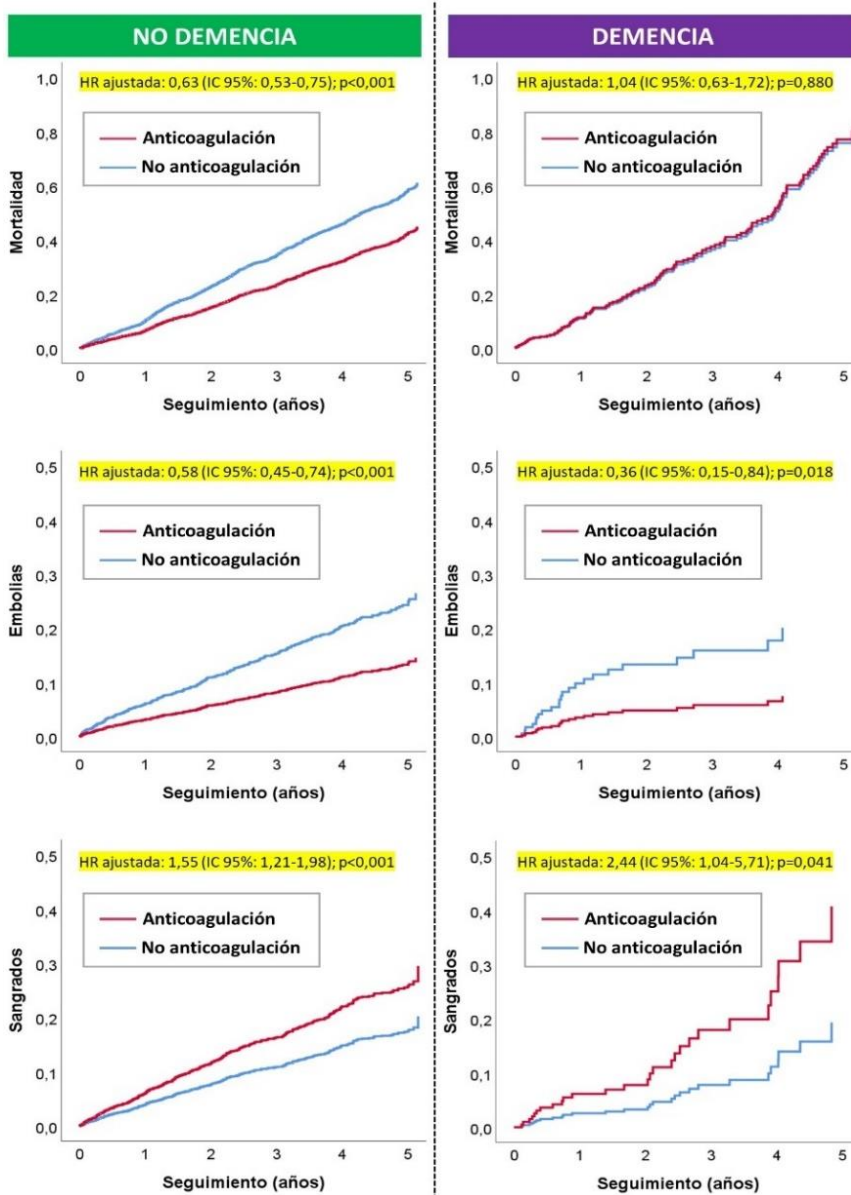
ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; CHA₂DS₂-VASc: insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años (doble), diabetes mellitus, ictus (doble), enfermedad vascular, edad 65-74 años y sexo (mujer); CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEV1: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HAS-BLED: hipertensión, función renal/hepática anormal, ictus, antecedentes de hemorragia o predisposición a ella, labilidad de la razón internacional normalizada, edad mayor 65 años y toma concomitante de fármacos o alcohol; IBP: inhibidores de la bomba de protones; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. Salvo otra indicación, los valores expresan n (%) o media \pm desviación estándar (DE).

Figura 2. Forest plot para la HR ajustada del tratamiento anticoagulante para mortalidad, embolias y hemorragias (HR: Hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; ISTH: International Society Thrombosis and Haemostasis; TEP: tromboembolia pulmonar)



De los 133 pacientes demenciados tratados inicialmente con anticoagulación, a 6 se les quitó la anticoagulación durante el seguimiento sin relación con ningún evento, y a 4 se les suspendió tras un evento hemorrágico (*figura 2 del material adicional*). Por su parte, de los 88 pacientes demenciados no anticoagulados inicialmente, a 1 se le inició anticoagulación durante el seguimiento sin relación con ningún evento embólico ni hemorrágico (*figura 3 de material adicional*). Se repitieron los análisis tras excluir a los 11 pacientes con cambios de tratamiento durante el seguimiento, y se obtuvieron resultados similares (HR ajustada por mortalidad = 1,09; IC95%, 0,67-1,77; $p = 0,731$; HR ajustada para embolias = 0,43; IC95%, 0,21-0,95; $p = 0,033$; HR ajustada por hemorragias = 2,35; IC95%, 1,01-5,97; $p = 0,047$).

Figura 3. Gráficas ajustadas de Kaplan Meier para mortalidad, eventos embólicos y eventos hemorrágicos en pacientes con y sin demencia.



Finalmente, los análisis se complementaron con un análisis con “*propensity score matching*”, emparejando los pacientes demenciados en función del tratamiento anticoagulante. En base a ello se obtuvieron 2 grupos de 26 pacientes equiparables en cuanto a las características del uso o no de terapia anticoagulante (tabla 2). En estos pacientes con FA y demencia, la anticoagulación no se asoció ni con la mortalidad (HR 0,91, IC 95% 0,45-1,83; $p=0,785$) ni con el combinado de muerte, embolias y sangrados (HR 1,02, IC 95% 0,52-2,00; $p=0,962$).

DISCUSIÓN

Nuestro estudio aporta una información clínica relevante en un tema que hasta la actualidad apenas ha sido abordado en la comunidad científica: la utilidad de la anticoagulación oral en los pacientes muy ancianos, de 85 o más años, con demencia y FA. El principal resultado del estudio es que, en esta población, la anticoagulación oral parece que no se asocia con una menor mortalidad. Sin embargo, este no es el único resultado relevante del estudio. A continuación, vamos ir discutiendo los hallazgos más relevantes de nuestro trabajo.

Empezamos por la prevalencia de la demencia en los pacientes con FA. Nuestro estudio se centra en los pacientes ≥ 85 años y considera demencia los casos de grado moderado-grave. Hasta 1 de cada 16 (6,2%) pacientes ≥ 85 años tenía diagnóstico de demencia de grado moderado-grave. El grupo de Rodríguez-Mañero había documentado previamente una incidencia de demencia (sin especificar severidad) del 3,6% en una población de pacientes con FA con una edad media de 76,8 años⁴. Teniendo en cuenta que la prevalencia de la demencia aumenta de forma exponencial con la edad y que la mayor parte de casos son catalogados de demencias leves, nuestro porcentaje de demencia moderada-grave en el grupo de ancianos ≥ 85 años con FA parece consistente. Esto traduce un problema de una magnitud relevante, dado el sobrevejecimiento de la población. Y dicho problema se acentúa según estudios recientes, que han encontrado una asociación entre la FA y el desarrollo posterior de demencia, sobre todo en pacientes no anticoagulados¹². Sin embargo, ¿sabemos cómo manejar a estos pacientes con demencia y FA en lo referente al tratamiento antitrombótico?

Un estudio previamente publicado en base a una encuesta realizada a médicos de EEUU puso de relieve que la demencia era la segunda causa por la que un paciente anciano no se anticoagulaba¹³. Los pacientes con demencia tienen un mayor riesgo de caídas, sangrados e incumplimiento terapéutico, aspectos que pueden condicionar el menor uso de la anticoagulación¹⁴⁻¹⁶. En la población de nuestro estudio, 4 de cada 10 pacientes ≥ 85 años con demencia no se anticoagulaba, pese a tener todos ellos una puntuación CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 puntos. De los que se anticoagulaban, 8 de cada 10 lo hacían con AVK (79,6%), aunque el uso de ACOD aumentaba durante el seguimiento (del 20,4% inicial al 37,2% final). No hubo diferencias en el uso de ACOD entre pacientes con y sin demencia, y tampoco hubo diferencias en el TTR entre ambos grupos de pacientes.

En los pacientes con demencia de nuestro estudio, la anticoagulación oral se asoció de forma significativa con menor riesgo de embolias, pero también con un mayor riesgo hemorrágico. Sin embargo, no se encontraron diferencias en cuanto a mortalidad total, aspecto diferencial con respecto a los pacientes sin demencia. Este supuesto efecto neutro de la anticoagulación sobre la mortalidad en los pacientes con demencia debe interpretarse con cautela, teniendo en cuenta el carácter retrospectivo del análisis y el impacto negativo que puede tener sobre la mortalidad el manejo diagnóstico y terapéutico más conservador al que se someten los pacientes con demencia, y que pudiese neutralizar un plausible impacto beneficioso de los anticoagulantes orales en estos pacientes. Hasta la fecha, y en base a nuestro conocimiento, solamente 2 estudios han analizado el aspecto de la anticoagulación en pacientes con FA y demencia. En el registro nacional sueco de demencia (2007-2014), los autores reportaron menor mortalidad con la anticoagulación oral, pero únicamente cuando se comparaban específicamente con el grupo de no tratamiento antitrombótico, diluyéndose esas diferencias cuando el grupo de referencia para la comparación incluía la antiagregación simple¹⁷. Esto resulta difícil de explicar ya que la antiagregación simple no ha demostrado beneficio pronóstico ni en la demencia vascular¹⁸ ni en los pacientes ancianos con alto riesgo cardiovascular¹⁹. En comparación con nuestro estudio, el registro nacional sueco presenta diferencias

llamativas. Si en nuestro estudio, con una edad ≥ 85 años en todos los pacientes, el 60% de los pacientes con demencia y FA se anticoagulaba (75,9% AVK), en el registro nacional sueco, con una edad media de 82 años, únicamente se anticoagulaba el 26% de los pacientes con FA y demencia (100% AVK), lo cual indica que hay un importante sesgo de selección que condiciona los resultados. Además, en nuestro trabajo únicamente se incluyeron pacientes con demencia moderada-grave, mientras que en el registro nacional sueco se incluyeron pacientes con cualquier grado de deterioro cognitivo, lo que explica que hasta un 40% de los pacientes que se anticoagulaban vivían solos. De forma complementaria, en el registro procedente del Veterans Affairs national healthcare system, en donde únicamente el 19% de los pacientes tenían ≥ 85 años), los autores encontraron una reducción significativa de la mortalidad total con la continuación de la anticoagulación oral en pacientes con FA a los que se les diagnosticaba demencia²⁰. Las fortalezas de nuestro estudio, frente a los 2 previamente descritos, radican en su contemporaneidad (por lo que son aplicables a la era de los ACOD), así como en el grupo poblacional estudiado, que incluye únicamente a los pacientes con demencia de grado moderado-grave (excluyendo deterioro cognitivo leve) y de mayor edad (≥ 85 años), en donde los cardiólogos clínicos tenemos ausencia de evidencia científica y en los que la toma de decisiones es realmente compleja. Cuando los clínicos se enfrentan a este tipo de pacientes siempre se plantean la pregunta de si vale la pena o no iniciar la anticoagulación, siendo conocedores del riesgo hemorrágico asociado. En este sentido, nuestro estudio aporta nueva evidencia al respecto, en un grupo de pacientes que suele ser excluido de los ensayos clínicos. Debemos ser conscientes de la necesidad de realizar un esfuerzo científico para la especialización de la atención a los pacientes con deterioro cognitivo moderado a grave. Nuestro estudio constituye ese primer paso para la creación de una evidencia científica consistente que fundamente o no el uso de la terapia anticoagulante en estos pacientes. Sin embargo, es necesario la realización de un ensayo clínico para poder contestar de forma consistente a esta pregunta. Mientras tanto, se debe destacar la necesidad de hacer una evaluación individualizada de ambos riesgos (embólico y hemorrágico) pasa

consensuar tanto con el paciente como con la familia la decisión terapéutica en relación con la anticoagulación.

CONCLUSIONES

La coexistencia de FA y demencia en pacientes ancianos es frecuente (hasta 1 de cada 16 pacientes ≥ 85 años con FA tiene demencia de grado moderado-grave). De estos pacientes, menos de 2/3 reciben anticoagulación. La terapia anticoagulante en los pacientes ≥ 85 años con FA y demencia moderada-grave no se asoció con una menor mortalidad. Sin embargo, si se asoció a una reducción de los eventos embólicos, aunque con un incremento marcado del riesgo hemorrágico.

LIMITACIONES

A pesar del interés que puedan tener nuestros resultados, se deben considerar las siguientes limitaciones del estudio. Por un lado, las inherentes al carácter retrospectivo del estudio, que pese a la meticulosidad en la recogida de los datos y en la consistencia de los mismos, siempre aportan la posibilidad de errores a la hora de catalogar a los pacientes en los diferentes grupos. Dicho carácter retrospectivo supone, por un lado, el riesgo de infraestimar el porcentaje real de pacientes con demencia (posibilidad de que un cierto porcentaje de pacientes con demencia no sean identificados por sus médicos con dicho diagnóstico en su historia clínica) y, por otro lado, el no conocer con exactitud el motivo por el que los clínicos responsables deciden no anticoagular a estos pacientes. Por otro lado, el tamaño muestral impide hacer estudios de subgrupos que serían de gran interés. A pesar de que se analizan más de 3.500 pacientes, solo 221 tienen demencia moderada-grave, de los cuales solo 133 reciben anticoagulación oral. Si bien es cierto que la tasa de eventos en los pacientes con demencia es alta ($>50\%$ de mortalidad y $> 10\%$ de embolias y de sangrados), la potencia del estudio es subóptima para hacer análisis por tipo de anticoagulante. Además, tampoco hemos analizado si el ajuste de dosis de los ACOD, de acuerdo a la ficha técnica, se realizó correctamente, por lo que es posible que en nuestra cohorte exista una infradosificación relacionada con la sensación de

fragilidad y riesgo hemorrágico que estos pacientes transmiten. Pese a todo ello, consideramos muy interesantes nuestros datos pues aportan, por primera vez, evidencia en el manejo anticoagulante de los pacientes ancianos con demencia y FA, sentando las bases para futuros estudios (idealmente randomizados) que confirmen nuestros hallazgos.

REFERENCIAS

1. Antonio Abellán García AAG, Julio Pérez Díaz, Rogelio Pujol Rodríguez. Un perfil de las personas mayores en España, 2018. Indicadores estadísticos básicos. 2018.
2. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006;27(8):949-53.
3. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement*. 2013;9(1):63-75 e2.
4. Rodríguez-Manero M, Lopez-Pardo E, Cordero A, Kreidieh O, Novo Platas J, Valdes L, et al. Relevance of Dementia in Atrial Fibrillation Patients within a Specific European Health Care Area. *Neuroepidemiology*. 2018;51(1-2):11-8.
5. Tavassoli N, Perrin A, Berard E, Gillette S, Vellas B, Rolland Y, et al. Factors associated with undertreatment of atrial fibrillation in geriatric outpatients with Alzheimer disease. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2013;13(6):425-33.
6. Jacobs LG, Billett HH, Freeman K, Dinglas C, Jumaquio L. Anticoagulation for stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation, including those with falls and/or early-stage dementia: a single-center, retrospective, observational study. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2009;7(3):159-66.
7. Moroney JT, Tseng CL, Paik MC, Mohr JP, Desmond DW. Treatment for the secondary prevention of stroke in older patients: the influence of dementia status. *J Am Geriatr Soc*. 1999;47(7):824-9.
8. Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, Schulman S, Subcommittee on Control of A. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and

venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2015;13(11):2119-26.

9. Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the S, Standardization Committee of the International Society on T, Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2005;3(4):692-4.

10. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry.* 1982;139(9):1136-9.

11. Auer S, Reisberg B. The GDS/FAST staging system. *Int Psychogeriatr* 9 Suppl 1: 167-71, 1997.

12. Friberg L, Andersson T, Rosenqvist M. Less dementia and stroke in low-risk patients with atrial fibrillation taking oral anticoagulation. *Eur Heart J.* 2019 Jul 21;40(28):2327-2335.

13. Dharmarajan TS, Varma S, Akkaladevi S, Lebelt AS, Norkus EP. To anticoagulate or not to anticoagulate? A common dilemma for the provider: physicians' opinion poll based on a case study of an older long-term care facility resident with dementia and atrial fibrillation. *J Am Med Dir Assoc.* 2006;7(1):23-8.

14. Jankowska-Polanska B, Katarzyna L, Lidia A, Joanna J, Dudek K, Izabella U. Cognitive function and adherence to anticoagulation treatment in patients with atrial fibrillation. *J Geriatr Cardiol.* 2016;13(7):559-65.

15. Gumbinger C, Holstein T, Stock C, Rizos T, Horstmann S, Veltkamp R. Reasons underlying non-adherence to and discontinuation of anticoagulation in secondary stroke prevention among patients with atrial fibrillation. *Eur Neurol.* 2015;73(3-4):184-91.

16. Torn M, Bollen WL, van der Meer FJ, van der Wall EE, Rosendaal FR. Risks of oral anticoagulant therapy with increasing age. *Arch Intern Med.* 2005;165(13):1527-32.

17. Subic A, Cermakova P, Religa D, Han S, von Euler M, Kareholt I, et al. Treatment of Atrial Fibrillation in Patients with

Dementia: A Cohort Study from the Swedish Dementia Registry. *J Alzheimers Dis.* 2018;61(3):1119-28.

18. Williams PS, Rands G, Orrel M, Spector A. Aspirin for vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(4):CD001296.

19. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, Lockery JE, Wolfe R, Reid CM, et al. Effect of Aspirin on All-Cause Mortality in the Healthy Elderly. *N Engl J Med.* 2018;379(16):1519-

20. Orkaby AR, Ozonoff A, Reisman JJ, Miller DR, Zhao S, Rose AJ. Continued Use of Warfarin in Veterans with Atrial Fibrillation After Dementia Diagnosis. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65(2):249-56.

MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Diferencias en las características basales de la población total en función de los eventos (mortalidad, embolias y sangrados)

Características basales	Vivo		P	Embolias		P	Sangrados		P
	No (n=1.400)	Sí (n=2.149)		Sí (n=348)	No (n=3.201)		Sí (n=3.034)	No (n=515)	
Edad (años)	89,5 ± 3,7	88,4 ± 2,8	<0,001	88,9 ± 3,5	88,9 ± 3,2	0,801	89,2 ± 3,3	88,8 ± 3,2	0,024
Sexo femenino (%)	66,0%	67,9%	0,241	74,4%	66,4%	0,002	60,8	68,2	0,001
Hipertensión arterial (%)	61,9%	66,4%	0,006	63,8%	64,8%	0,720	68,0	64,1	0,091
Cardiopatía isquémica (%)	17,9%	14,5%	0,007	14,4%	16,0%	0,421	17,3	15,6	0,341
Insuficiencia cardíaca (%)	19,4%	10,0%	<0,001	13,8%	13,7%	0,955	13,6	13,7	0,942
Infarto cerebral previo (%)	12,6%	8,8%	<0,001	13,2%	10,0%	0,058	10,3	10,3	0,996
Sangrado	4,2%	5,6%	0,047	4,3%	4,8%	0,677	8,0	4,2	<0,001

previo (%)									
Anemia (%)	28,1%	43,1%	<0,001	32,8%	34,1%	0,612	38,3	33,3	0,027
Demencia (%)	9,4%	4,2%	<0,001	6,9%	6,2%	0,586	5,8	6,3	0,683
FEVI ≤ 40%	5,4%	3,7%	0,016	3,2%	4,5%	0,256	3,5	4,5	0,309
Hemoglobina (g/dL)	12,5 ± 1,8	13,1 ± 1,5	<0,001	12,9 ± 1,7	12,8 ± 1,6	0,471	12,7 ± 1,9	12,9 ± 1,6	0,023
CKD-EPI (ml/min/1.73 m²)	56,4 ± 18,8	60,9 ± 16,0	<0,001	57,8 ± 17,3	59,3 ± 17,3	0,139	58,7 ± 18,1	59,2 ± 17,2	0,538
Fibrilación auricular de novo (%)	5,4%	37,2%	<0,001	11,5%	26,1%	<0,001	13,2	26,6	<0,001
CHA2DS2-VASC (puntos)	4,2 ± 1,4	4,0 ± 1,2	0,003	4,2 ± 1,3	4,1 ± 1,2	0,109	4,1 ± 1,3	4,1 ± 1,2	0,712
HASBLED (puntos)	2,9 ± 1,0	2,7 ± 1,1	<0,001	2,7 ± 1,1	2,8 ± 1,0	0,607	2,9 ± 1,0	2,7 ± 1,0	0,078
Anticoagulación oral (%)	61,4%	77,4%	<0,001	64,1%	71,8%	0,002	81,7	69,2	<0,001
Antiagregación (%)	28,6%	14,1%	<0,001	25,9%	19,2%	0,003	16,3	20,4	0,031
Beta-bloqueantes (%)	26,9%	28,8%	0,224	28,2%	28,1%	0,966	29,3	27,9	0,493
Digoxina	21,0%	11,3%	<0,001	19,0%	14,7%	0,034	16,9	14,8	0,220
IECA/ARA2	42,5%	41,8%	0,694	36,8%	42,7%	0,034	46,2	41,4	0,041
Estatinas	23,8%	31,5%	<0,001	30,2%	28,3%	0,563	25,8	28,9	0,148

Siglas: ARA2, antagonista del receptor de angiotensina II; CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HR, Hazard Ratio; IBP, inhibidores de la bomba de protones; IECA, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Tabla 2. Localización de los sangrados en pacientes con y sin demencia en función de la terapia anticoagulante.

Sangrado		Demencia [n=221] (30 sangrados, 13 mayores)				No demencia [n=3.328] (485 sangrados, 208 mayores)			
Localización	Severidad	ACO [n=133]		No ACO [n=88]		ACO [n=2.389]		No ACO [n=939]	
		Num	%	Num	%	Num	%	Num	%
Intracranéal	Mayor + menor	0	0%	0	0%	58	14,5%	5	5,8%
	Mayor	0	0%	0	0%	58	14,5%	5	5,8%
Digestivo alto	Mayor + menor	4	18,2%	1	12,5%	38	9,5%	10	11,6%
	Mayor	4	40,0%	1	33,3%	34	19,4%	10	30,3%
Digestivo bajo	Mayor + menor	4	18,2%	2	25,0%	95	23,8%	30	34,9%
	Mayor	3	30,0%	0	0,0%	46	26,3%	10	30,3%
Genitourinario	Mayor + menor	7	31,8%	4	50,0%	77	19,3%	22	25,6%
	Mayor	2	20,0%	1	33,3%	17	9,7%	5	15,2%
Broncopulmonar	Mayor + menor	0	0%	0	0,0%	3	0,8%	2	2,3%
	Mayor	0	0%	0	0,0%	1	0,6%	1	3,0%
Otorrinolaringológico	Mayor + menor	1	4,5%	0	0,0%	63	15,8%	5	5,8%
	Mayor	0	0,0%	0	0,0%	6	3,4%	1	3,0%
Ocular	Mayor + menor	0	0%	0	0,0%	12	3,0%	1	1,2%
	Mayor	0	0%	0	0,0%	3	1,7%	0	0,0%
Vascular	Mayor + menor	1	4,5%	0	0,0%	4	1,0%	2	2,3%
	Mayor	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%

Tabla 3. Análisis multivariado para mortalidad, embolias y sangrados.

Variables	MORTALIDAD AUC: 0,85 ± 0,03		EMBOLIAS AUC: 0,78 ± 0,05		SANGRADOS AUC: 0,74 ± 0,05	
	HR (IC 95%)	P	HR (IC 95%)	P	HR (IC 95%)	P
Edad (por 1 año)	1,04 (0,98-1,11)	0,207	0,78 (0,65-0,94)	0,010	1,13 (1,01-1,27)	0,039
Sexo femenino	0,44 (0,22-0,87)	0,018	0,71 (0,22-2,27)	0,562	0,37 (0,13-1,03)	0,054
Hipertensión arterial	1,77 (0,81-3,86)	0,151	-	-	1,13 (0,32-3,91)	0,857
Diabetes	2,79 (1,18-6,59)	0,019	-	-	-	-
Cardiopatía isquémica	1,90 (0,85-4,23)	0,117	-	-	-	-
Insuficiencia cardíaca	2,09 (0,99-4,40)	0,053	-	-	-	-
Infarto cerebral previo	3,40 (1,01-11,46)	0,049	1,57 (0,36-6,80)	0,544	-	-
Sangrado previo	1,40 (0,56-3,49)	0,474	-	-	1,46 (0,17-12,47)	0,732
Anemia	2,13 (1,19-3,82)	0,011	-	-	2,13 (0,50-8,99)	0,305
EPOC	1,00 (0,53-1,89)	0,991	-	-	-	-
FEVI ≤ 40%	1,26 (0,53-3,01)	0,605	-	-	-	-
CKD-EPI (por 1 ml/min/1.73 m2)	0,99 (0,98-1,00)	0,209	-	-	-	-
Fibrilación auricular de novo	0,15 (0,06-0,37)	<0,001	0,27 (0,13-1,76)	0,269	0,25 (0,06-1,12)	0,071

CHA2DS2-VASC (por 1 punto)	2,04 (1,21-3,46)	0,008	1,03 (0,60-1,76)	0,925	1,09 (0,64-1,88)	0,744
HASBLED (por 1 punto)	0,96 (0,68-1,36)	0,830	0,82 (0,44-1,55)	0,549	1,22 (0,65-2,29)	0,539
Anticoagulación oral	1,04 (0,63-1,72)	0,880	0,36 (0,15-0,84)	0,018	2,44 (1,04-5,71)	0,041
Antiagregación	1,46 (0,81-2,60)	0,206	1,08 (0,30-3,87)	0,904	0,64 (0,14-2,92)	0,560
Digoxina	1,35 (0,84-2,16)	0,210	1,29 (0,39-4,27)	0,681	-	-
IECA/ARA2	-	-	1,26 (0,52-3,02)	0,612	1,03 (0,44-2,44)	0,942
Estatinas	1,28 (0,74-2,21)	0,378	-	-	-	-
IBP (%)	1,04 (0,69-1,57)	0,859	2,03 (0,73-5,62)	0,173	0,69 (0,28-1,69)	0,413

ARA2: antagonista del receptor de angiotensina II; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HR: Hazard Ratio; IBP: inhibidores de la bomba de protones; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Figura 1 Tratamiento anticoagulante inicial y tras cambios en el seguimiento de los pacientes ≥ 85 años con fibrilación auricular, en función de la presencia o no de demencia. ACOD: Anticoagulante de Acción Directa; AVK: Antagonista de la Vitamina- K.

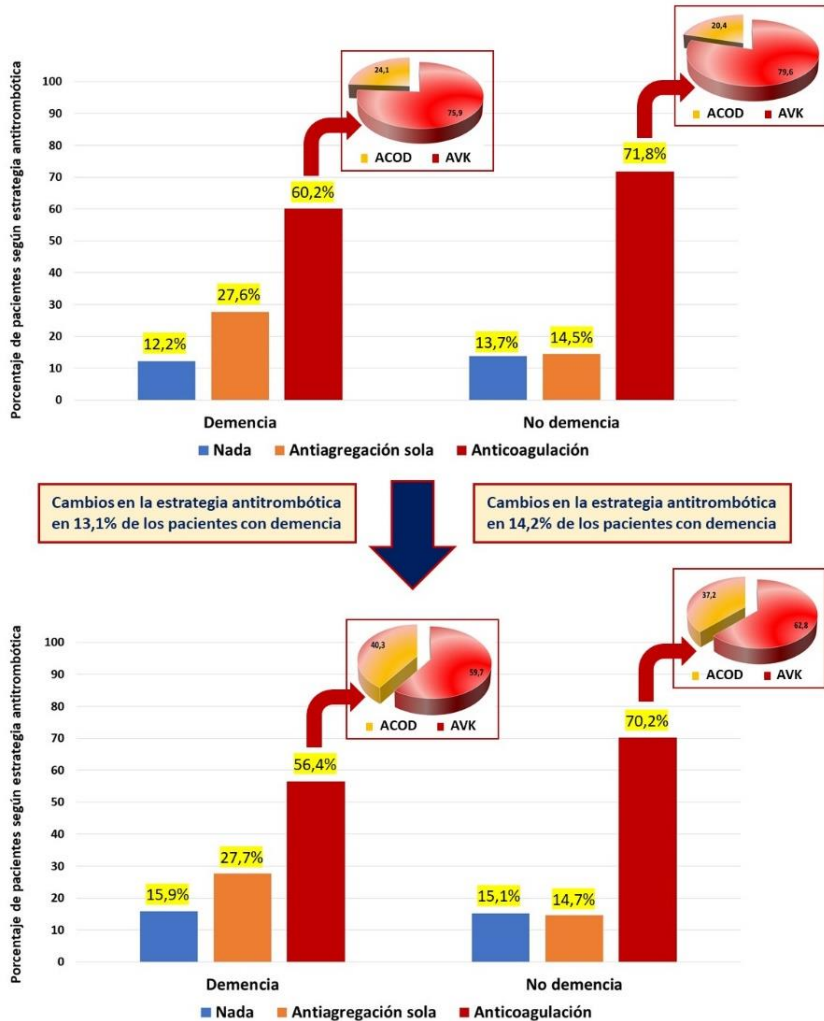


Figura 2. Flujo de seguimiento los pacientes con demencia tratados inicialmente con anticoagulación.

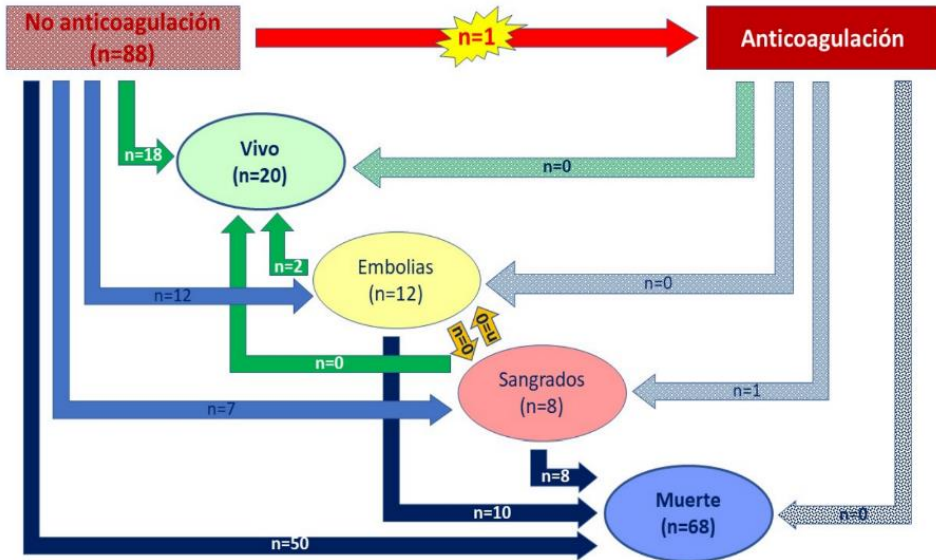
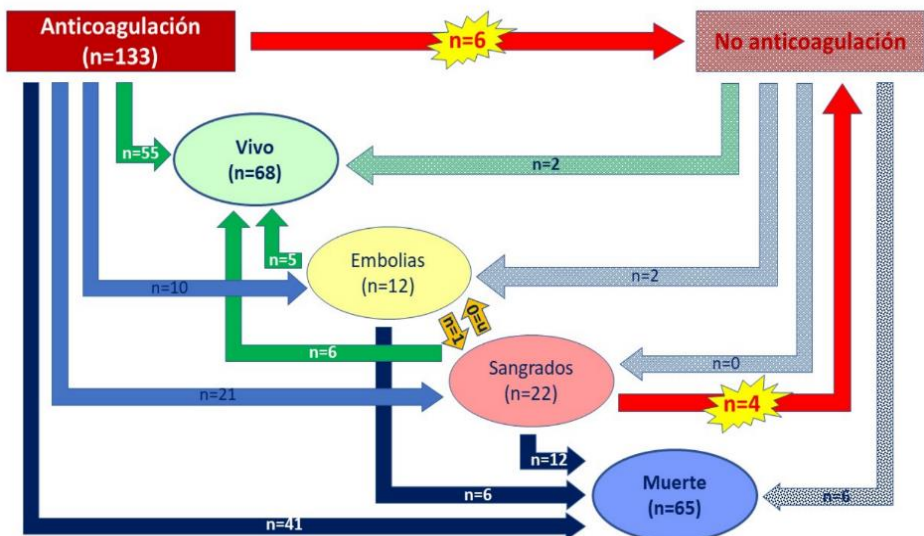


Figura 3. Flujo de seguimiento los pacientes con demencia tratados inicialmente sin anticoagulación



5.3 INFLUENCIA DEL ESTADO NUTRICIONAL EN EL BALANCE EMBÓLICO - HEMORRÁGICO DE PACIENTES ANCIANOS CON FIBRILACIÓN AURICULAR

Existe una fuerte asociación entre malnutrición, inflamación y enfermedad cardiovascular²²⁸. Un mal estado nutricional ha demostrado ser un factor de mal pronóstico en pacientes con IC y ERC, asociándose a mayor mortalidad. Sin embargo, existe un gran desconocimiento acerca del impacto de la malnutrición en pacientes con FA. En base ello, investigamos la prevalencia y el impacto pronóstico de la malnutrición en nuestra cohorte de pacientes ancianos con FA (CardioCHUVI-FA) (*figuras 20,21*).

Figura 20. Registro CardioCHUVI-FA: ancianos con malnutrición Y FA

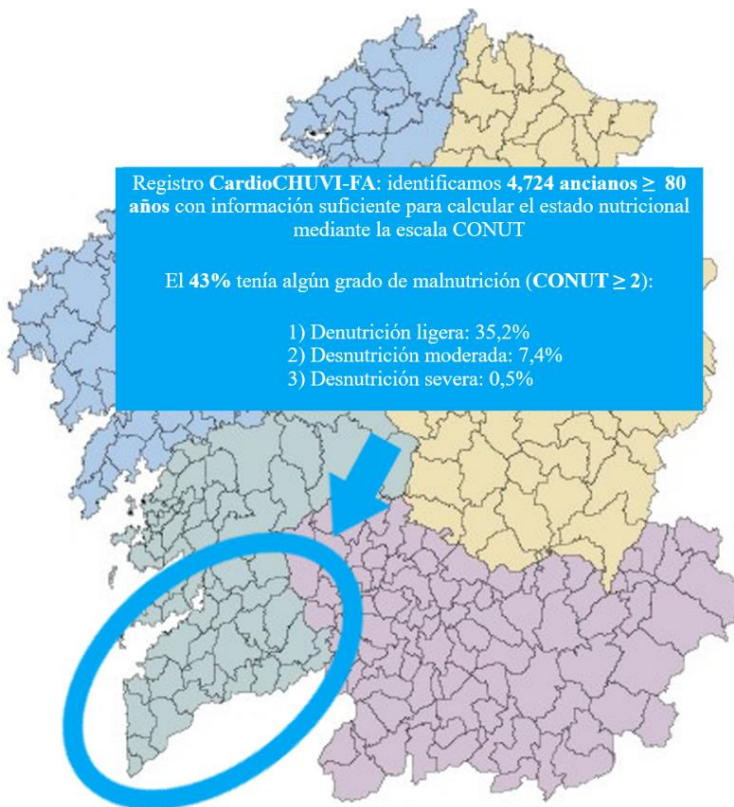


Figura 21. Fenotipo del paciente anciano con malnutrición y FA



Edad avanzada, sexo masculino, demencia, arteriopatía periférica, ictus previo, historia de IC o FEVI $\leq 40\%$, anemia y enfermedad renal crónica

Observamos que la prescripción de anticoagulación fue más frecuente en pacientes con un buen estado nutricional (79,5% frente a 71,7%, $p < 0,001$). El impacto de la malnutrición en la mortalidad fue evaluado mediante regresión de Cox, mientras que su asociación con eventos embólicos y hemorrágicos se analizó mediante un análisis de riesgos competitivos. Tras el análisis multivariado, la malnutrición se asoció con una mayor mortalidad (HR 1,36, IC 95% 1,24– 1,49), tasa de ictus (sHR 1,37, IC 95% 1,10–1,69) y eventos hemorrágicos (sHR 1,29, 95% CI 1,02– 1,64).

Por otro lado, cuando analizamos al subgrupo de pacientes anticoagulados, el balance neto embólico-hemorrágico fue neutral para aquellos individuos con un estado nutricional normal [tasa diaria promedio (TDP) de ictus y sangrado: 4,70 y 4,69 por cada 100.000 pacientes/día, respectivamente; diferencia = +0,01 por cada 100.000 pacientes/día; $p = 0,99$]. Sin embargo, el balance neto embólico-hemorrágico fue negativo para aquellos con algún grado de malnutrición (TDP de ictus y sangrado: 5,38 and 7,61 por cada 100.000 pacientes/día, respectivamente; diferencia = - 2,23 por cada 100.000 pacientes/día; $p = 0,07$).

5.3.1 Publicación de resultados

Los resultados detallados de este análisis fueron publicados durante el periodo del doctorado (13 de marzo de 2020) en forma de artículo original en una revista indexada y con sistema de revisión por pares: *Europace* (factor de impacto 5,214, segundo cuartil de la categoría “*Cardiac & Cardiovascular systems*”). Los coautores de esta

publicación han dado el consentimiento para la utilización de este artículo en la presente tesis doctoral. Además, la editorial ha concedido el correspondiente permiso para la reproducción del material publicado, el cual mostramos a continuación.

Revista: Europace

Editorial: Oxford University Press

Título: “*Impact of malnutrition in the embolic–haemorrhagic trade-off of elderly patients with atrial fibrillation*”

Fecha publicación online: 13 de marzo de 2020.

DOI: 10.1093/europace/euaa017

Idioma: inglés

Autores: Sergio Raposeiras Roubina^a, Emad Abu-Assia^a, Rafael Cobas Paz^a, Cristina Barreiro Pardal^b, Miguel Piñón Esteban^a, Julio García Comesaña^c, Alberto González-Carrero López^d, Berenice Caneiro Queijaa, María Cespón Fernández^a, Isabel Muñoz Pousaa, Pablo Domínguez Erquicia^a, Luis Manuel Domínguez Rodríguez^a, Alberto Carpintero Varaa, Enrique García Campo^a, Borja Ibáñez^e y Andrés Íñiguez Romo^a

^a Servicio de Cardiología, Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, Pontevedra, España

^b Servicio de Anestesia, Hospital Universitario Montecelo, Pontevedra, España

^c Gerencia, Hospital Universitario de Ourense, Ourense, España

^d Servicio de Admisión Hospitalaria, Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, Pontevedra, España

^e Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares, Madrid, España.

INTRODUCTION

The term “malnutrition” represents a highly prevalent and important preventable condition of elderly patients. However, it remains generally underdiagnosed¹. There is a strong association between malnutrition, inflammatory state and cardiovascular disease, which has been described as “malnutrition–inflammation complex syndrome (MICS)”². It has been particularly evaluated in patients with heart failure and chronic kidney disease, in whom malnutrition has

been recognized as a consistent prognostic factor associated with higher mortality³. However, little is known about the impact of nutritional status on the prognosis of atrial fibrillation (AF) patients.

Accordingly, we aim to investigate the prevalence and prognostic relevance of malnutrition in a large cohort of AF patients, focusing on the impact of nutritional status in the embolic–haemorrhagic balance according to the use of anticoagulant therapy.

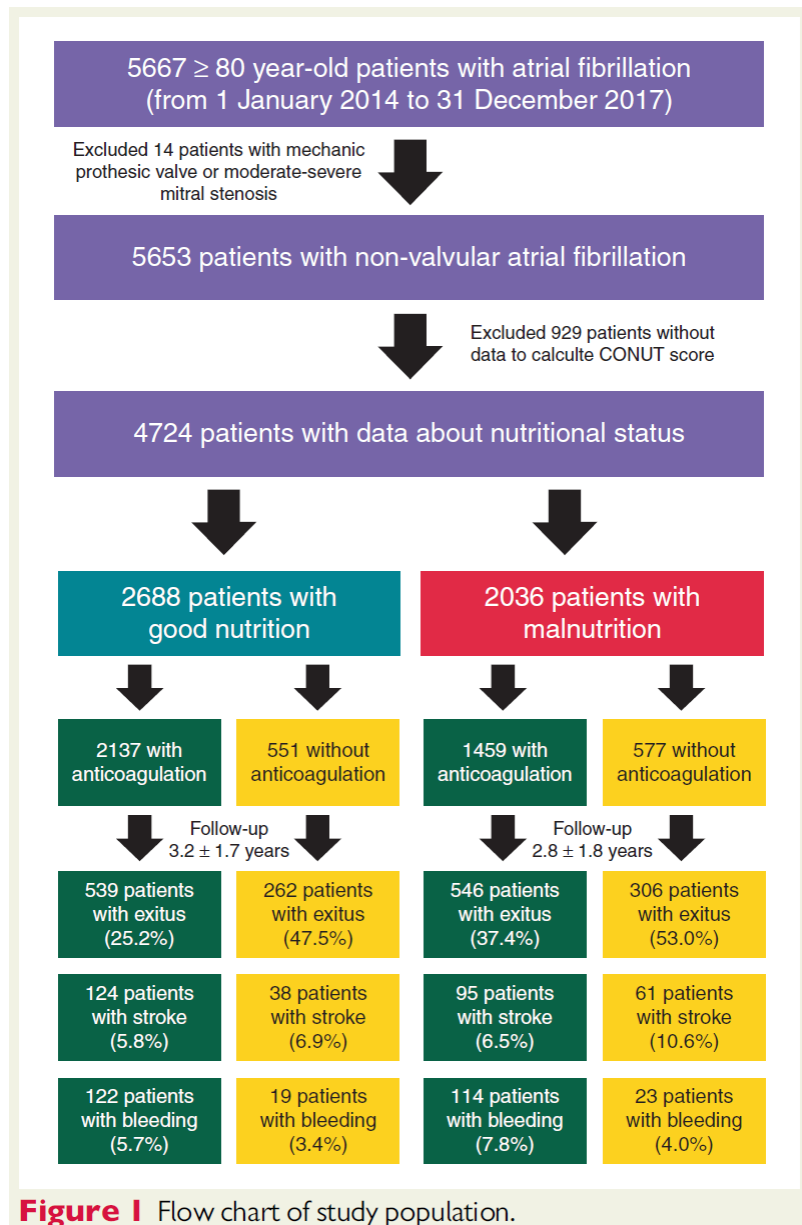
METHODS

Study design and population

For this study, we selected patients from Octagenarian CardioCHUVI-AF registry, which includes all patients from the health area of Vigo with a diagnosis of AF between 1 January 2014 and 31 December 2017. Patients were identified through administrative databases at both hospital and ambulatory levels, using the Galician Healthcare Service information system. The system has several subcomponents termed “Complex Analysis Information Systems” (Sistemas de Información de Análisis Complejos, SIAC) that may be used to retrieve normalized and structured data about primary health care (SIAC-AP), hospital discharges (SIAC-HA), pharmacy (SIAC-PF), and patient characteristics (SIAC-CID). Atrial fibrillation diagnosis was based on codes 427.31 of the 9th edition of the International Classification of Diseases (ICD-9) and K78 of the 2nd edition of International Classification of Primary Care (ICPC-2) K78.

Once patients were identified, we selected those who were ≥ 80 years old. In all patients, the diagnosis of AF was considered adequate when an electrocardiogram was available to confirm it. From the total of 5.667 patients identified, electronic medical records were reviewed, in order to collect data about baseline clinical variables, therapeutic strategy, and follow-up events. CHA₂DS₂-VASC and HAS-BLED scores were calculated for each patient.

Patients with mechanical prosthesis and moderate–severe mitral stenosis (n = 14) or without data to calculate the CONTrolling NUTritional status (CONUT) score (n = 929) were excluded. Thus, the final population of the study consisted of 4.724 patients. Patients



were classed according to their nutritional status (normal vs. malnutrition; *Table 1*) and further divided into subgroups based on their oral anticoagulation treatment status (*Figure 1*). To assess

treatment patterns, all outpatient prescriptions for anticoagulants were identified over the follow-up. For anticoagulated patients treated with vitamin K antagonists (VKAs), time in therapeutic range (TTR) was defined as the duration of time in which the patients international normalized ratio (INR) values were within a desired range (INR 2–3). Therapeutic range was assessed by the conventional method (fraction of INRs within the past 6 months that are in range). For anticoagulated patients treated with direct oral anticoagulants (DOACs), the optimal dose of DOACs was based on European recommendations⁴.

Baseline clinical data had a low percentage of missingness (<2%), thus no single or multiple imputation method was applied throughout the analysis. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and was approved by the local ethics committee (Autonomic Committee of Research Ethics from Galicia, code HAC- ACO-2018-01, registry 2018/258).

Malnutrition diagnosis

Table I Baseline characteristics by nutrition status

Variables	Total population	CONUT		P-value
		Normal	Malnutrition	
Age (years)	87.1 ± 3.9	86.9 ± 3.8	87.4 ± 4.0	<0.001
Female (%)	64.8	67.5	61.2	<0.001
Hypertension (%)	64.5	66.5	61.9	0.001
Diabetes (%)	18.7	18.1	19.5	0.212
PAD (%)	8.8	7.5	10.5	<0.001
CAD (%)	11.6	9.4	14.6	<0.001
Prior stroke (%)	9.2	7.8	11.0	<0.001
Prior heart failure (%)	12.1	11.1	13.5	0.015
COPD (%)	7.6	7.2	8.3	0.170
Prior bleeding (%)	4.6	4.7	4.5	0.831
History of cancer (%)	8.2	8.3	8.1	0.765
Dementia (%)	6.0	5.0	7.2	0.002
Anaemia (%)	30.7	22.3	41.7	<0.001
CKD-EPI <60 mL/min/1.73 m ² (%)	50.1	46.8	54.4	<0.001
Known LVEF ≤40% (%)	4.8	4.2	5.6	0.027
Beta-blockers (%)	29.1	29.4	28.8	0.649
ACEI/ARB (%)	42.1	43.4	40.5	0.045
Statin (%)	30.9	30.2	31.9	0.219
Antiplatelet therapy (%)	17.8	15.8	20.4	<0.001
Anticoagulation (%)	76.1	79.5	71.7	<0.001
CHA ₂ DS ₂ -VASC (points)	3.9 ± 1.2	3.9 ± 1.1	4.0 ± 1.3	0.050
HAS-BLED (points)	2.7 ± 1.0	2.7 ± 1.0	2.8 ± 1.1	<0.001

ACEI/ARB, angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin II receptor blocker; CAD, coronary artery disease; CKD-EPI, chronic kidney disease epidemiology collaboration; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; LVEF, left ventricular ejection fraction; PAD, peripheral artery disease.

Patients were screened for malnutrition using the CONUT score, which was developed by Ignacio de Ulibarri et al.⁵ in 2005 as a screening tool for the nutritional status of hospitalized patients (**Figure 2**). It includes serum albumin, cholesterol, and total lymphocyte count. A score of 0–1 is considered normal (good nutrition), whereas malnutrition can be classified as mild (2–4), moderate (5–8), and severe (9–12).

Follow-up and outcomes

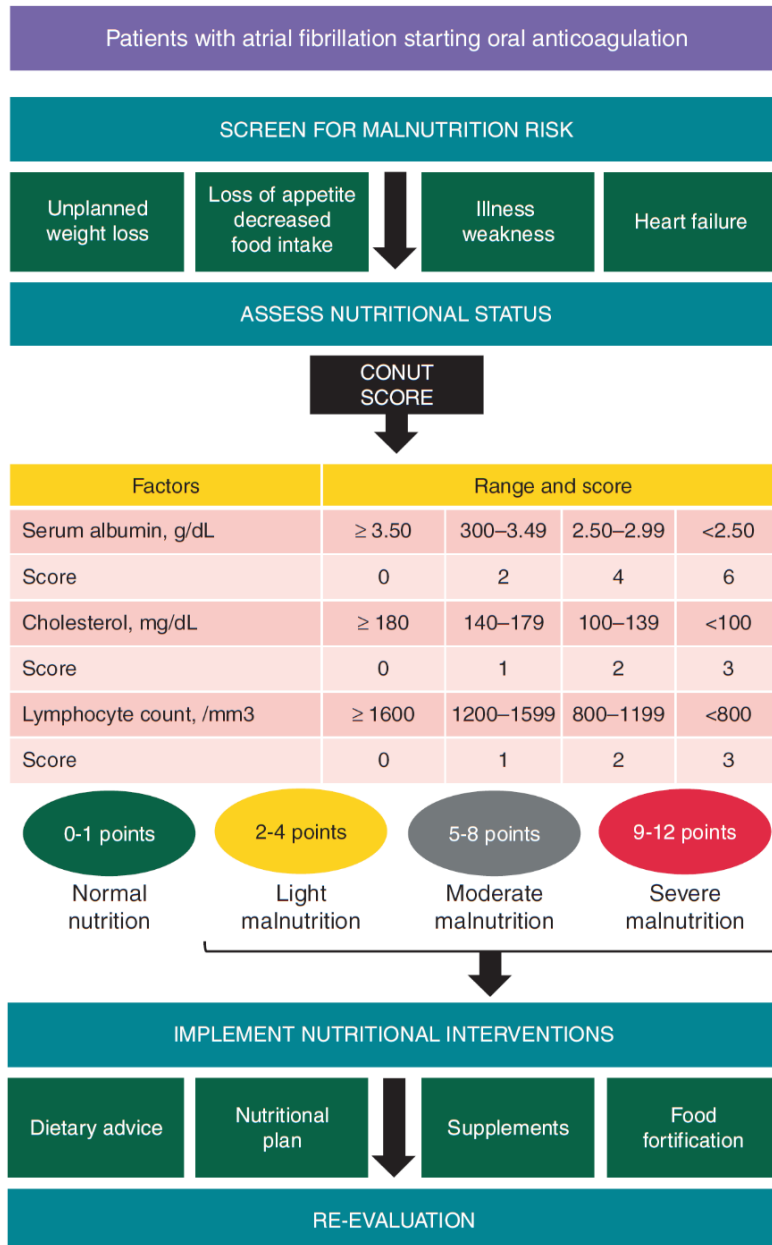
The endpoints were all-cause mortality, ischaemic stroke, and major bleeding. Ischaemic stroke was confirmed with concomitant imaging studies of the brain, including computed tomography or magnetic resonance imaging. Major bleeding was defined using the definition of International Society on Thrombosis and Haemostasis.⁶ Any change in the oral anticoagulation therapy status during the follow-up stage resulted in the outcomes being censored from the point of change.

Statistical analyses

All statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics 25.0 and Stata 15.1. Continuous variables were expressed as mean \pm standard deviation and were compared with the χ^2 test. Categorical variables were expressed as percentages and were compared with the Student's t-test.

A robust Cox analysis was performed to evaluate the impact of nutritional status on mortality, both in patients treated with and without anti-coagulation. This analysis included all those variables that had been associated with higher mortality in the univariate analysis (**Table 2**), together with those variables clinically meaningful according to the previous criteria (see **Figure 3**). The proportional hazards assumption was tested using the Schoenfeld residual test. Estimates were reported as hazard ratios (HRs) with its 95% confidence intervals (CIs). Values were considered statistically significant when the P-value was <0.05 . Kaplan–Meier estimates were used to graphically evaluate the

Figure 2. Proposal of a simple diagnostic algorithm to evaluate nutritional status and to consider nutritional interventions in high-risk patients.



incidence and the timing of death according to presence of malnutrition.

Expected risks of stroke and major bleeding events according to CONUT score in patients with and without anticoagulation were assessed and modelled by polynomial fractions. Because of the high mortality rate in the study population (>_80 years old), the impact of malnutrition on the risk of ischaemic stroke and major bleeding was assessed by competing risk regression using the Fine and Gray model, considering death as a competing risk. Multivariate adjustment was developed including all those variables that had been associated with higher risk of stroke and major bleeding in the univariate analysis (Table 2). Results were reported as sub-distribution HR (sHR) and 95% CI and were graphically represented with cumulative incidence curves.

Due to the important differences in baseline characteristics between patients with good nutrition and those with malnutrition, we have complemented our analysis with a propensity score matching (PSM) analysis. Patients were 1:1 matched according to nutritional status based on propensity score using a <0,2 caliper. Propensity score was calculated using logistic regression with nutritional status (normal or malnutrition) as the dependent outcome and 22 baseline characteristics (**Table 1**) as independent variables. After PSM, we identified 1.778 patient-pairs with balanced baseline characteristics and no significant differences (**Supplementary material, Table S1**).

The embolic–haemorrhagic net benefit was calculated as the absolute difference between the probabilities for stroke and major bleeding events. For this purpose, we determined the average daily rate (ADR) of ischaemic stroke and major bleeding events during the follow-up for all patients. The ADR for a given interval was defined as the total number of events in that interval divided by the total number of patient-days of follow-up (number of patients multiplied by how many days each patient was at risk in that given period)⁷. The difference between the ADR for stroke and the ADR for major bleeding was modelled by polynomial fractions, and it was plotted based on the presence of malnutrition and the use of anticoagulant

therapy. Positive differences indicate excess of embolic risk, whereas negative differences indicate excess of bleeding risk.

RESULTS

Study population

A total of 4724 patients aged 80 years or older were evaluated. Mean age was $8,1 \pm 3,9$ years (range 80,0–103,8), and 64,8% of patients ($n = 3.061$) were female. The main baseline characteristics are reported in Table 1. Mean CHA2DS2-VASC and HAS-BLED scores were $4,0 \pm 1,2$ and $2,7 \pm 1,9$ points, respectively.

Anticoagulation was prescribed in 3.596 (76,1%) patients. A VKA was prescribed in 2.870 patients (60,8% of oral anticoagulant patients), 54,7% ($n = 1.570$) had a TTR $\leq 60\%$. Direct oral anticoagulants were prescribed in 695 (14,7%). Dabigatran was prescribed in 252 patients (36,2% of DOAC patients), rivaroxaban in 278 (40,0%), apixaban in 148 (21,3%), and edoxaban in 17 (2,5%). A significant proportion of DOAC patients received a non-optimal dose (26,0%, $n = 181$). The remaining 31 anticoagulated patients who did not receive VKAs or DOACs were anticoagulated with low molecular weight heparins.

Prevalence of malnutrition

By CONUT score, 2.036 patients had malnutrition (CONUT ≥ 2 : 43,1%): 1.664 (35,2%), 348 (7,4%), and 24 (0,5%) had mild, moderate, and severe malnutrition, respectively. Patients with malnutrition (compared with those with normal nutritional status) were older, more likely men, had lower renal function and were also more likely to have anaemia and history of heart failure and atherosclerotic disease (coronary artery disease, ischaemic stroke, and peripheral artery disease) (**Table 1**). Anticoagulation was more frequently prescribed in patients with good nutrition than in those malnourished (79,5% vs. 71,7%, $P < 0,001$), without differences in the use of DOACs (18,9% vs. 19,9%, $P = 0,438$). For patients treated with VKAs, TTR $\leq 60\%$ was similar between those with and without malnutrition (55,0% vs. 54,5%; $P = 0,786$). In terms of sub-optimal

DOAC dosing that was not in line with the FDA (Food and Drug Administration) recommendations, there were no differences between both groups (27,5% vs. 25,0%; P = 0,408).

Table 2 Univariate association between outcomes (mortality, stroke, and major bleeding) and baseline clinical characteristics

Variables	Mortality		Stroke		Major bleeding	
	HR (95% CI)	P-value	sHR (95% CI)	P-value	sHR (95% CI)	P-value
Age (years)	1.11 (1.10–1.12)	<0.001	1.05 (1.02–1.08)	0.003	1.10 (1.07–1.13)	<0.001
Female	1.01 (0.92–1.10)	0.914	1.31 (1.05–1.65)	0.019	0.72 (0.57–0.91)	0.006
Hypertension	0.97 (0.89–1.07)	0.593	1.08 (0.87–1.35)	0.474	1.10 (0.87–1.39)	0.422
Diabetes	0.96 (0.85–1.08)	0.497	1.02 (0.78–1.35)	0.862	1.22 (0.92–1.61)	0.165
PAD	1.13 (0.98–1.32)	0.100	0.97 (0.65–1.44)	0.872	1.20 (0.82–1.77)	0.350
CAD	1.38 (1.22–1.57)	<0.001	1.07 (0.76–1.50)	0.689	1.51 (1.10–2.08)	0.011
Prior stroke	1.50 (1.31–1.73)	<0.001	1.42 (1.01–1.99)	0.047	0.99 (0.65–1.49)	0.953
Prior heart failure	2.06 (1.84–2.31)	<0.001	1.52 (1.13–2.05)	0.005	1.56 (1.13–2.13)	0.006
COPD	1.38 (1.18–1.62)	<0.001	1.16 (0.77–1.75)	0.465	1.42 (0.95–2.13)	0.088
Prior bleeding	1.74 (1.45–2.07)	<0.001	1.20 (0.75–1.92)	0.441	2.31 (1.55–3.44)	<0.001
History of cancer	1.25 (1.07–1.46)	0.004	0.76 (0.48–1.20)	0.233	1.08 (0.70–1.65)	0.734
Dementia	1.99 (1.72–2.30)	<0.001	1.61 (1.09–2.38)	0.017	1.04 (0.63–1.72)	0.878
Anaemia	1.70 (1.55–1.87)	<0.001	1.05 (0.83–1.33)	0.659	1.98 (1.57–2.49)	<0.001
CKD-EPI <60 mL/min/1.73 m ²	1.35 (1.24–1.48)	<0.001	1.02 (0.83–1.27)	0.817	1.24 (0.99–1.56)	0.063
Malnutrition	1.55 (1.42–1.70)	<0.001	1.43 (1.16–1.77)	<0.001	1.42 (1.13–1.79)	0.002
LVEF ≤40%	1.36 (1.12–1.65)	0.002	0.97 (0.58–1.62)	0.915	0.44 (0.20–1.01)	0.051
Beta-blockers	1.05 (0.95–1.16)	0.365	1.20 (0.96–1.51)	0.116	0.96 (0.74–1.25)	0.787
ACEI/ARB	1.08 (0.99–1.19)	0.067	0.89 (0.71–1.10)	0.288	1.21 (0.96–1.52)	0.107
Statin	0.82 (0.74–0.91)	<0.001	1.07 (0.85–1.34)	0.557	0.85 (0.66–1.10)	0.229
Anticoagulation	0.64 (0.58–0.71)	<0.001	0.62 (0.49–0.78)	<0.001	1.86 (1.34–2.57)	<0.001
Antiplatelet therapy	1.69 (1.52–1.88)	<0.001	1.46 (1.13–1.89)	0.004	0.94 (0.69–1.29)	0.716
CHA ₂ DS ₂ -VASc, per 1 point	1.18 (1.13–1.22)	<0.001	1.15 (1.05–1.26)	0.004	1.06 (0.95–1.18)	0.296
HAS-BLED, per 1 point	1.19 (1.14–1.24)	<0.001	1.03 (0.92–1.15)	0.594	1.15 (1.03–1.28)	0.010

Mortality was assessed by conventional Cox regression; HR and its 95% CI were reported.

Stroke and major bleeding were assessed by competing risk analysis; sHR and 95% CI were reported.

ACEI/ARB, angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin II receptor blocker; CAD, coronary artery disease; CI, confidence interval; CKD-EPI, chronic kidney disease epidemiology collaboration; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; HR, hazard ratio; LVEF, left ventricular ejection fraction; PAD, peripheral artery disease; sHR, sub-distribution hazard ratio.

Prognostic impact of malnutrition

During a mean follow-up of 3,0 ± 1,8 years, 801 patients died (16,9%), 162 had an ischaemic stroke (3,4%) and 141 had a major bleeding (3,0%). Patients with malnutrition were at higher risk for mortality, ischaemic stroke, and bleeding events than patients with normal nutritional status (**Table 2**). After multivariate adjusting, malnutrition was an independent predictor of mortality (HR 1,36, 95% CI 1,24-1,49; P < 0,001), stroke (sHR 1.37, 95% CI 1,10-1,69; P = 0,004), and major bleeding (sHR 1,29, 95% CI 1,02-1,64; P = 0,036). These results were maintained even after the PSM (**Figure 3**). After stratifying for the prescription of anticoagulant therapy, malnutrition

results independent predictor of death and stroke in both therapeutics groups (anticoagulation and non-anticoagulation) but only was independently associated with higher bleeding risk in anticoagulated patients (**Figure 4**).

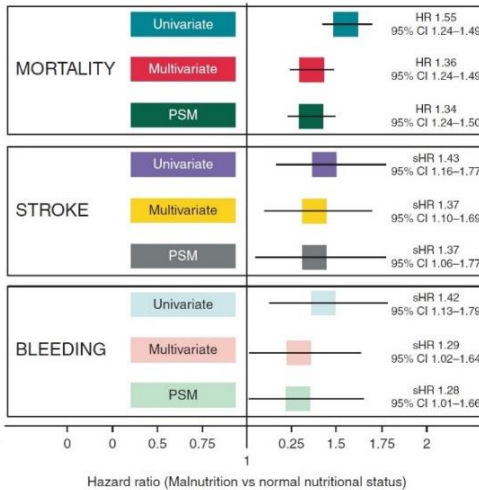


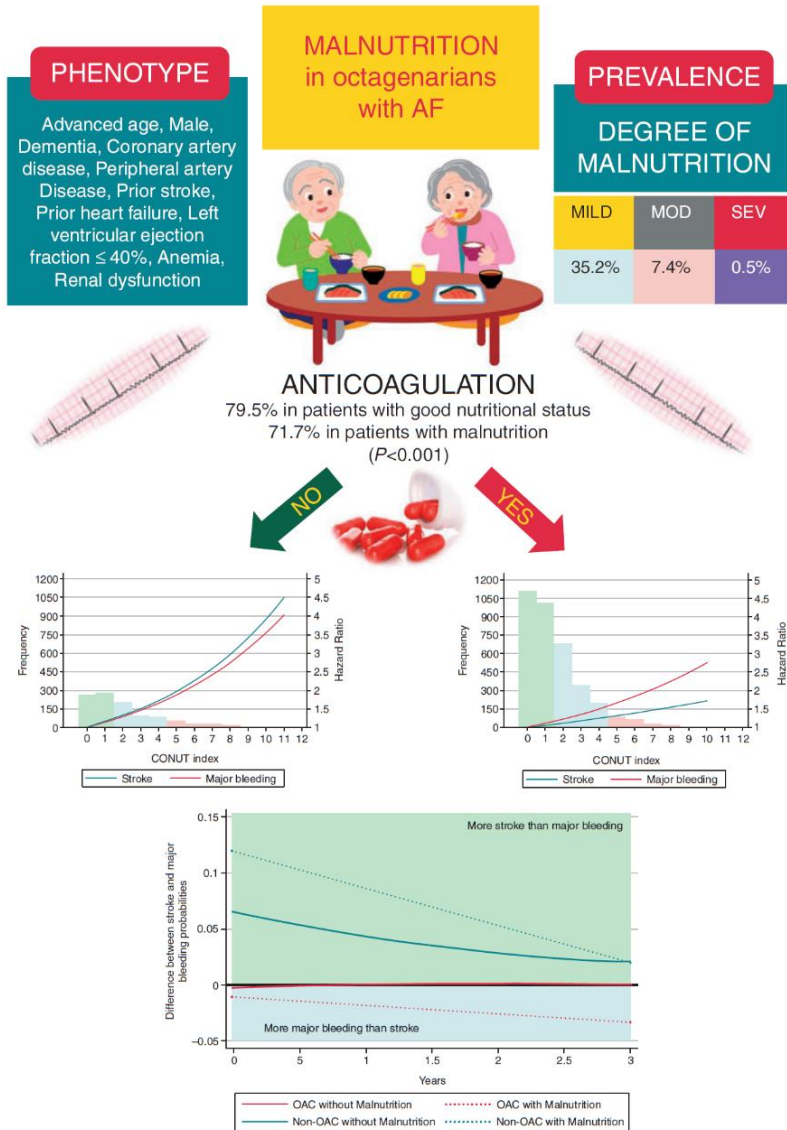
Figure 3 Forest plot of univariate, multivariate, and PSM analysis for prognostic impact of malnutrition on mortality, ischaemic stroke, and major bleeding. Mortality was assessed by conventional Cox regression; HR and its 95% CI were reported. Stroke and major bleeding were assessed by competing risk analysis; sHR and 95% CI were reported. Multivariate analysis for mortality was adjusted for: age, female sex, CAD, prior stroke, prior heart failure, COPD, prior bleeding, history of cancer, anaemia, glomerular filtrate rate according to CKD-EPI equation $<60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, LVEF $\leq 40\%$, therapy with ACEI/ARB, therapy with statins, anticoagulation, antiplatelet therapy, CHA₂DS₂-VASC score, and HAS-BLED score. Multivariate analysis for ischaemic stroke was adjusted for: age, female sex, hypertension, diabetes, PAD, CAD, prior stroke, prior heart failure, dementia, CKD-EPI $<60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, LVEF $\leq 40\%$, anticoagulation, antiplatelet therapy, CHA₂DS₂-VASC score, and HAS-BLED score. Multivariate analysis for major bleeding was adjusted for: age, female sex, hypertension, CAD, prior stroke, prior heart failure, COPD, prior bleeding, history of cancer, anaemia, CKD-EPI $<60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, LVEF $\leq 40\%$, anticoagulation, antiplatelet therapy, CHA₂DS₂-VASC score, and HAS-BLED score. ACEI/ARB, angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II receptor blocker; CAD, coronary artery disease; CI, confidence interval; CKD-EPI, chronic kidney disease epidemiology collaboration; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; HR, hazard ratio; LVEF, left ventricular ejection fraction; PAD, peripheral artery disease; PSM, propensity score matching; sHR, sub-distribution hazard ratio.

Embolico–haemorrhagic balance of anticoagulation according to nutritional status

As the CONUT increased, the risk of stroke and major bleeding increased in both anticoagulated and non-anticoagulated patients. In non-anticoagulated patients, both embolic and haemorrhagic risks increased similarly in parallel as the CONUT score increased. However, in anticoagulated patients, the increase of major bleeding risk was higher than the increase of ischaemic stroke risk (**Figure 5**). For this reason, embolic–haemorrhagic balance with anticoagulation therapy was different according to the nutritional status. In anticoagulated patients, embolic–haemorrhagic event was neutral for those who had normal

nutritional status (ADR_{ischaemic stroke}: 4,70 per 100.000 patients/day
 ≈ ADR_{major bleeding}: 4,69 per 100.000 patients/ day; difference = +

Figure 4. Prevalence, risk factor, and impact of malnutrition in the embolic-haemorrhagic balance of patients with AF according to the treatment with OAC



DISCUSSION

Our study provides relevant clinical information on a topic scarcely studied to date: the impact of nutritional status on embolic-haemorrhagic balance of anticoagulated patients with AF. In this study, we report the following main findings: (i) almost half of ≥ 80 years old patients with AF have some degree of malnutrition; (ii) malnutrition is independently associated with increased risk of death, ischaemic stroke and major bleeding in patients with AF; and (iii) the embolic-haemorrhagic balance in elderly patients with AF could be modulated by malnutrition, tending to be negative (more haemorrhagic than embolic events) in malnourished patients, and neutral in patients with normal nutritional status.

The importance of nutritional status within cardiovascular pathology has been well-studied in heart failure^{1,2}. Currently, advanced heart failure units try to incorporate nutritionists into their teams in order to assess and improve the nutritional status of patients, since it has been seen that the improvement of the nutritional status is associated with an improvement in the prognosis of those patients^{8,9}. In contrast, there are no studies in AF patients assessing the impact of nutritional status on clinical outcomes, as well as the response to anticoagulant treatment. In this sense, there are only studies that analysed the relationship between the body mass index (BMI) and the clinical events of patients with AF^{10,11}. Thus, an association between obesity and a more favourable cardiovascular prognosis (the so-called “obesity paradox”) has been reported in patients with AF, where being overweight or obese was associated with a lower risk of cardiovascular death or all-cause mortality¹². However, no study has analysed the prognostic impact of nutritional status beyond BMI.

In our population of patients ≥ 80 years with AF, we have reported a high prevalence of malnutrition (43,1%), although only 7,9% had moderate-severe malnutrition. The prevalence of malnutrition in European and American population ≥ 65 years old has been reported to vary between 10% and 60%, depending on malnutrition definition and study population (higher rates in institutionalized geriatric very elderly population)¹³. A study of 22.007 non-institutionalized ≥ 65 years old people from Spain found that 25,4% were at risk of malnutrition

according to Mini Nutritional Assessment test¹⁴, while the prevalence was found to be as high as 57% in an institutionalized geriatric population in the same country¹⁵. Thus, the results of our study are quite consistent, reporting that up to 4 out of 10 elderly patients with AF are malnourished. The prevalence of such high malnutrition is not difficult to explain. Older adults tend to be more prone to nutritional deficiencies, because ageing may come with an accumulation of diseases and impairments¹⁶. These include cognitive and physical decline, depressive symptoms, emotional variations, and poor oral health, along with socioeconomic changes¹⁷. All these factors may directly influence the balance between nutritional needs and intake. Even in cases of adequate nutrient and energy intake, the nutritional status of older adults can be challenged by a compromised nutrient metabolism (such as absorption, distribution, storage, utilization, and excretion), drug–nutrient interactions, or altered nutrient needs¹⁸.

Malnutrition has been associated with a decline in general functional status and with high hospitalization and readmission rates and increased mortality¹⁹. To the best of our knowledge, this is the first study that links the nutritional status with the prognosis of patients with AF, including mortality, ischaemic stroke, and major bleeding events. The fact that malnutrition resulted as an independent risk factor for morbidity and mortality in elderly patients with AF is relevant due to malnutrition being a potentially modifiable risk factor. Therefore, an intervention on the nutritional status has the potential to change the evolutionary course of the disease. This is of utmost importance in anticoagulated patients, given that we have shown that malnutrition was associated with a negative embolic-haemorrhagic balance in elderly patients with AF that were anticoagulated. Therefore, in octogenarian patients with AF who will receive anticoagulant therapy, emphasis should be placed on the assessment of nutritional status (**Figure 2**). Multidisciplinary teamwork is crucial for the successful management of these patients in order to minimize embolic and haemorrhagic complications. The advice of clinical dietitians will help for developing a monitoring plan: oral nutritional supplementation could be an effective means to counteract weight loss, improve nutritional status, and reduce complications in malnourished older patients with AF ²⁰.

LIMITATIONS

This study is subjected to several limitations. This is a retrospective observational single-centre study with unselected real-life patients; hence no causal inferences can be made. The main outcome “malnutrition” was measured using CONUT score, a screening tool, instead of evaluating the dietary intake in detail or the body composition. We used only this nutritional score; we did not compare the prognostic value with another validated nutritional screening tools or with more complex comprehensive nutritional assessment. Despite this, it should be taken into account that the prognostic impact of the CONUT score has been analysed in several populations with cardiovascular diseases being a simple tool with clinical impacts. We also Could not specifically assess the impact of the severity of the malnutrition on the outcomes, because only 7.4% and 0.5% of patients had moderate and severe malnutrition, respectively. Moreover, we did not investigate the changes in nutritional status over time. Considering all those limitations, it is worth noting the scientific contribution that our study implies. Recognition of the high prevalence and poor prognosis associated with malnutrition in elderly patients with AF should emphasize the need for further research into its assessment and management.

CONCLUSIONS

We have found that malnutrition is highly prevalent in ≥ 80 years old patients with AF, and it was associated with higher mortality, ischaemic stroke, and major bleeding. In anticoagulated elderly patients, a worse embolic-haemorrhagic balance was found when they were malnourished. Taking this into account, nutritional assessment and treatment could be a routine part of care for all elderly persons with AF. The findings from this study are hypothesis generating and merit further investigation.

REFERENCES

1. Jagadeswaran et, Indhumathi et al. Inflammation and nutritional status assessment by malnutrition inflammation score and its outcome

7. in pre-dialysis chronic kidney disease patients. *Clin Nutr* 2019;38:341–7.
2. Sze S, Pellicori et al. Prevalence and prognostic significance of malnutrition using 3 scoring systems among outpatients with heart failure: a comparison with body mass index. *JACC Heart Fail* 2018;6: 476–86.
3. Martin-Sanchez et al. Effect of risk of malnutrition on 30-day mortality among older patients with acute heart failure in Emergency Departments. *Eur J Intern Med* 2019;65:69–77.
4. Steffel et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: executive summary. *Europace* 2018;20:1231–42.
5. Ignacio de Ulibarri J, Gonzalez-Madrono A, de Villar NG, Gonzalez P, Gonzalez B, Mancha A et al. CONUT: a tool for controlling nutritional status. First validation in a hospital population. *Nutr Hosp* 2005;20:38–45.
6. Schulman S, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005;3:692–4.
7. Giustino G, Mehran R, Dangas GD, Kirtane AJ, Redfors B, Genereux P et al. Characterization of the average daily ischemic and bleeding risk after primary PCI for STEMI. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1846–57.
8. Wawrzencyk A, Anaszewicz M, Wawrzencyk A, Budzynski J. Clinical significance of nutritional status in patients with chronic heart failure—a systematic review. *Heart Fail Rev* 2019;24:671–700.
9. Barge-Caballero E, Garcia-Lopez F, Marzoa-Rivas R, Barge-Caballero G, Couto-Mallon D, Paniagua-Martin MJ et al. Prognostic value of the nutritional risk index in heart transplant recipients. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2017;70:639–45.
10. Senoo K, Lip GY. Body mass index and adverse outcomes in elderly patients with atrial fibrillation: the AMADEUS trial. *Stroke* 2016;47:523–6.

11. Ardestani A, Hoffman HJ, Cooper HA. Obesity and outcomes among patients with established atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2010;106:369–73.

12. Sandhu RK, Ezekowitz J, Andersson U, Alexander JH, Granger CB, Halvorsen S et al. The ‘obesity paradox’ in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) trial. *Eur Heart J* 2016;37:2869–78.

13. Elia M, Zellipour L, Stratton RJ. To screen or not to screen for adult malnutrition? *Clin Nutr* 2005;24:867–84.

14. Cuervo M, Garcia A, Ansorena D, Sanchez-Villegas A, Martinez-Gonzalez M, Astiasaran I et al. Nutritional assessment interpretation on 22,007 Spanish community-dwelling elders through the Mini Nutritional Assessment test. *Public Health Nutr* 2009;12:82–90.

15. De Luis DA et al. Nutritional status in a multicenter study among institutionalized patients in Spain. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011;15:259–65.

16. de Morais C, Oliveira B, Afonso C, Lumbers M, Raats M, de Almeida MD. Nutritional risk of European elderly. *Eur J Clin Nutr* 2013;67:1215–9.

17. van Bokhorst-de van der Schueren et al. Prevalence and determinants for malnutrition in geriatric outpatients. *Clin Nutr* 2013;32:1007–11.

18. Favaro-Moreira NC, Krausch-Hofmann S, Matthys C, Vereecken C, Vanhauwaert E, Declercq A et al. Risk factors for malnutrition in older adults: a systematic review of the literature based on longitudinal data. *Adv Nutr* 2016;7:507–22.

19. Ahmed T, Haboubi N. Assessment and management of nutrition in older people and its importance to health. *Clin Interv Aging* 2010;5:207–16.

20. Abizanda et al. Effects of an oral nutritional supplementation plus physical exercise intervention on the physical function, nutritional status, and quality of life in frail institutionalized older adults: the ACTIVNES study. *J Am Med Dir Assoc* 2015;16: 439e9–439.e16.

Supplementary Table. Baseline characteristics by nutrition status after propensity score matching.

Abbreviations: ACEI/ARB: Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor / Angiotensin II Receptor Blocker; CAD: Coronary Artery Disease; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology collaboration; COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction; PAD: Peripheral Artery Disease; SMD: Standardized Mean Difference

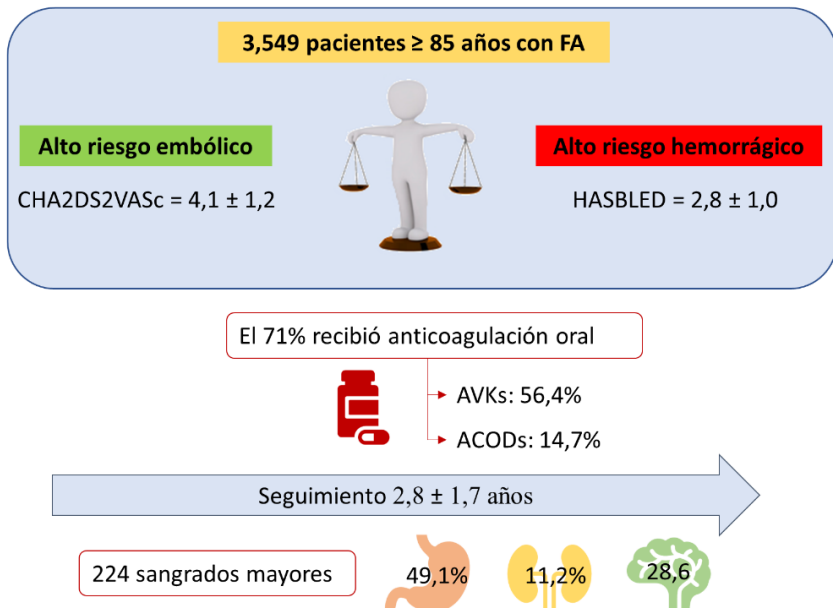
Variables	CONUT		P Value	SMD
	Normal (n=1,778)	Malnutrition (n=1,778)		
Age, years	87.4 ± 3.9	87.3 ± 3.9	0.342	-0.031
Female, n (%)	1117 (62.8%)	1111 (62.5%)	0.862	-0.006
Hypertension, n (%)	1117 (62.8%)	1109 (62.4%)	0.808	-0.008
Diabetes, n (%)	340 (19.1%)	341 (19.2%)	0.898	0.004
PAD, n (%)	162 (9.1%)	172 (9.7%)	0.527	0.020
CAD, n (%)	217 (12.2%)	238 (13.4%)	0.292	0.033
Prior stroke, n (%)	176 (9.9%)	165 (9.3%)	0.570	-0.018
Prior heart failure, n (%)	229 (12.9%)	219 (12.3%)	0.544	-0.020
COPD, n (%)	139 (7.8%)	142 (8.0%)	0.852	0.006
Prior bleeding, n (%)	82 (4.6%)	82 (4.6%)	0.936	-0.003
History of cancer, n (%)	142 (8.0%)	140 (7.9%)	0.853	-0.006
Dementia, n (%)	116 (6.5%)	119 (6.7%)	0.788	0.009
Anemia, n (%)	586 (33.1%)	597 (33.6%)	0.776	0.009
CKD-EPI <60 ml/min/1.73 m ² , n (%)	926 (52.1%)	921 (51.8%)	0.867	-0.006
Known LVEF ≤ 40%, n (%)	85 (4.8%)	94 (5.3%)	0.541	0.020
B-blockers, n (%)	500 (28.1%)	503 (28.3%)	0.852	0.006
ACEI/ARB, n (%)	724 (40.7%)	731 (41.1%)	0.811	0.008
Statin, n (%)	555 (31.2%)	564 (31.7%)	0.773	0.010
Antiplatelet therapy, n (%)	348 (19.6%)	322 (18.1%)	0.247	-0.038
Anticoagulation, n (%)	1330 (74.8%)	1314 (73.9%)	0.398	-0.025
CHA2DS2-VASC, points	3.9 ± 1.2	3.9 ± 1.2	0.890	0.004
HASBLED, points	2.7 ± 1.1	2.7 ± 1.0	0.860	-0.006

5.4 INCIDENCIA Y PREDICTORES DE SANGRADO MAYOR EN PACIENTES ≥ 85 AÑOS CON FIBRILACIÓN AURICULAR

En pacientes ancianos con FA, a pesar de que el riesgo tromboembólico es alto, existe un limitante importante que en la práctica clínica condiciona el inicio del tratamiento antitrombótico: el riesgo hemorrágico. Es por ello que a partir de nuestra cohorte de pacientes ancianos con FA analizamos la incidencia real y los predictores de sangrado mayor.

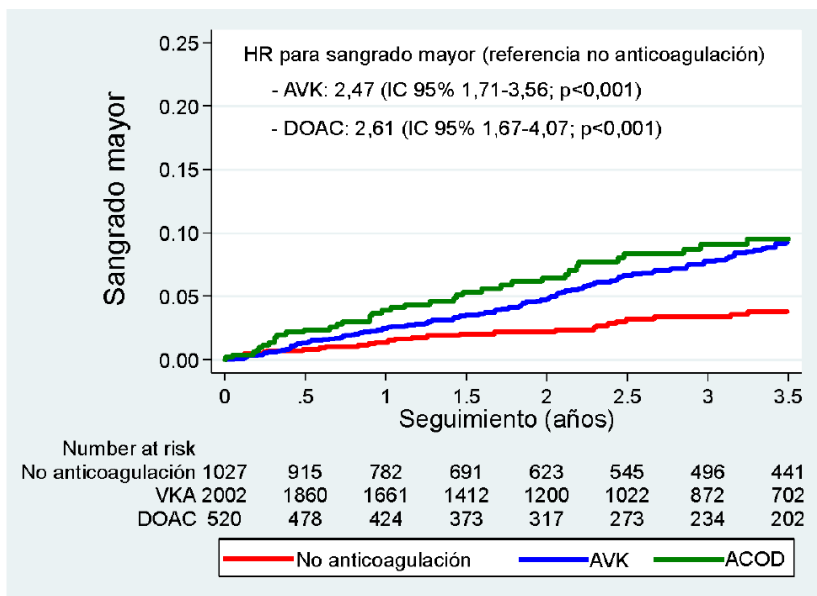
A partir del registro CardioCHUVI-FA previamente descrito, se identificaron 3.549 pacientes con diagnóstico de FA no valvular y edad ≥ 85 años. De estos, 1.166 (33%) eran varones. La edad media fue de $88,9 \pm 3,2$ años. Se calculó la puntuación CHA2DS2-VASc y HAS-BLED en todos ellos: la puntuación media de CHA2DS2-VASc fue de $4,1 \pm 1,2$ y la del HAS-BLED $2,8 \pm 1,0$. Del total de pacientes, el 71,1% recibió anticoagulación oral (56,4% AVK y 14,7% ACOD).

Figura 22. Riesgo embólico-hemorrágico estimado y localización de los eventos hemorrágicos durante el seguimiento de una cohorte de pacientes ancianos con FA



Durante un seguimiento de $2,8 \pm 1,7$ años, observamos un total de 224 sangrados mayores (2,3 eventos por 100 pacientes/año, IC 95% 2,0-2,6). La mayor parte de los sangrados fueron digestivos (49,1%), seguidos de los intracraneales (28,6%) y los genitourinarios (11,2%) (*figura 22*). Tras el ajuste multivariado, resultaron predictores de sangrado mayor: la edad (HR 1,09, IC 95% 1,04-1,13; $p < 0,001$), la anemia (HR 1,63, IC 95% 1,14-2,33; $p = 0,008$), el antecedente de ingresos previos por sangrado (HR 2,55, IC 95% 1,58-4,11; $p < 0,001$) y la anticoagulación oral (HR 3,84, IC 95% 2,47-5,95; $p < 0,001$). En este sentido, y en comparación con la no anticoagulación, tanto los AVK como los ACOD se asociaron de forma significativa con un mayor riesgo de sangrado mayor [2,47 (IC 95%, 1,71-3,56; $p < 0,0001$) y 2,61 (IC 95%, 1,67-4,07; $p < 0,001$) respectivamente] (*figura 23*).

Figura 23. Riesgo de sangrado mayor en pacientes anticoagulados frente a no anticoagulados



Por otro lado, la escala HAS-BLED no se asoció con un mayor riesgo hemorrágico durante el seguimiento (HR no ajustada 1,12, IC 95% 0,99-1,27; $p=0,056$; HR ajustada 0,93; IC 95% 0,73-1,19; $p=0,567$).

5.4.1 Publicación de resultados

Los resultados de este análisis fueron presentados en la modalidad de comunicación oral en el Congreso Nacional de Enfermedades Cardiovasculares (17-19 octubre 2019), organizado por la Sociedad Española de Cardiología.



4023-4 - INCIDENCIA Y PREDICTORES DE SANGRADOS MAYORES EN PACIENTES MAYORES DE 85 AÑOS CON FIBRILACIÓN AURICULAR

Rafael Cobas Paz, Sergio Raposeiras Roubín, Emad Abu-Assi, Berenice Caneiro Queija, Enrique García Campo, Isabel Muñoz Pousa, María Cespón Fernández, Luis Manuel Domínguez Rodríguez, Pablo Domínguez Erquicia y Andrés Íñiguez Romo, del Hospital Universitario Alvaro Cunqueiro, Vigo (Pontevedra).

Congreso: Congreso Nacional de Enfermedades Cardiovasculares (17-19 octubre 2019)

Título: *“Incidencia y predictores de sangrados mayores en pacientes mayores de 85 años con fibrilación auricular”*

Autores: Rafael Cobas Paz^a, Sergio Raposeiras Roubin^a, Emad Abu-Assi^a, Berenice Caneiro Queijaa, Enrique García Campo^a, Isabel Muñoz Pousaa, María Cespón Fernández^a, Luis Manuel Domínguez Rodríguez^a, Pablo Domínguez Erquicia^a, Andrés Íñiguez Romo^a.

^a Servicio de Cardiología, Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, Pontevedra, España

6. DISCUSIÓN

6.1 ¿DEBEMOS ANTICOAGULAR A PACIENTES NONAGENARIOS CON FIBRILACIÓN AURICULAR?

Nuestro trabajo con datos de vida real muestra los resultados de un registro multicéntrico de pacientes nonagenarios pertenecientes a tres áreas de salud nacionales. A continuación, desglosaremos y desarrollaremos los resultados más relevantes:

1 de cada 3 pacientes nonagenarios con FA “no valvular” no está anticoagulado.

Estimar el balance embólico-hemorrágico en pacientes ancianos con FA supone siempre un reto. Las guías de práctica clínica apoyan la idea de anticoagular, de forma general, a todos los pacientes mayores de 75 años. Sin embargo, es frecuente que la percepción de un riesgo hemorrágico magnificado por parte de los facultativos se traduzca en una infratilización del tratamiento anticoagulante. En este sentido, un estudio retrospectivo de cohortes observó una reducción de la prescripción de warfarina del 14% por cada década de vida ganada²²⁹. Nuestros resultados muestran que el 30,5% de los pacientes nonagenarios no reciben ACO. Estos hallazgos son concordantes con los publicados recientemente en otros dos estudios retrospectivos de pacientes ancianos: 1) Carlos Lahoz y colaboradores²³⁰ reportaron una prevalencia de ACO en pacientes nonagenarios con FA del 67,7%; 2) una cohorte de pacientes ≥ 85 años con FA derivada del estudio multicéntrico y multinacional “PREFER-AF”²³¹ (“*the PREvention of thromboembolic events-European Registry in Atrial Fibrillation*”)

mostró una prevalencia de prescripción de ACO del 77,8%. Aunque es cierto que todavía existe margen de mejora, ya que 1 de cada 3 pacientes en nuestro medio no está anticoagulado, es importante destacar que la prescripción de ACO en pacientes nonagenarios era inferior al 40% en registros europeos más antiguos²³². Por último, también se debe tener en cuenta la gran variabilidad y heterogeneidad geográfica: mientras que en Estados Unidos la prescripción de ACO en este grupo poblacional es similar a la reportada en nuestro medio²³³, en Asia es inferior al 20%²³⁴.

Del total de pacientes nonagenarios anticoagulados, **2 de cada 3** tiene un **TRT <65%**

Hasta la fecha, no hemos encontrado ningún estudio que analice el TRT en pacientes ≥ 90 años. En un estudio transversal francés²³⁵ en el que se incluyó a 2.164 pacientes ≥ 80 años, se observó que el 22,5% tenía un TRT <65%. Uno de los principales factores asociados de forma significativa al mal control de INR fue la presencia de múltiples comorbilidades (índice de Comorbilidad de Charlson ≤ 3). En nuestro trabajo, sólo el 35,2% de los pacientes tenía un TRT $\geq 65\%$. Aunque las tasas crudas de mortalidad y eventos embólicos fueron similares entre pacientes con buen y mal control de INR, la tasa de sangrado fue mayor en pacientes con un TRT <65%. Estos resultados refuerzan la importancia de perseguir de forma activa un buen control de INR en pacientes nonagenarios con FA que reciben un anticoagulante del tipo AVK, en especial si tienen un riesgo hemorrágico muy elevado.

1 de cada 3 pacientes nonagenarios anticoagulados con un ACOD recibe una **dosis subóptima**

En pacientes nonagenarios, las fluctuaciones en la función renal, las comorbilidades, el uso concomitante de fármacos antiagregantes o la polifarmacia condicionan que el ajuste de la dosis del ACOD no sea sencillo. En nuestra cohorte, el 41,5% de los pacientes a tratamiento con

un ACOD recibía una dosis incorrecta, definida de acuerdo a las recomendaciones de la ficha técnica de cada uno de los ACOD. En la práctica clínica, esta dosificación inadecuada ya se había puesto de manifiesto en un estudio retrospectivo previo en el que el 43% de los pacientes con indicación para una reducción de dosis estaba sobredosificado, lo cual se asociaba con un mayor riesgo de sangrado. En el extremo opuesto, el 13% de los pacientes sin indicación para una reducción de dosis estaban infradosificados, asociándose esto a un mayor riesgo de ictus²³⁶. En nuestro trabajo, las tasas de mortalidad, eventos embólicos y sangrado mayor fueron similares entre pacientes con o sin dosis adecuadas de ACOD.

Nuestros hallazgos sugieren que, en pacientes nonagenarios con FA, la elección de la dosis óptima del ACOD debería ser individualizada. Además de las recomendaciones generales de ajuste posológico, podrían existir otros factores inherentes al paciente anciano que tuviesen influencia sobre la efectividad y seguridad de estos fármacos. Nuestro trabajo sirve como punto de partida para el futuro desarrollo de estudios aleatorizados que tengan como objetivo analizar la dosis óptima de los diferentes ACOD en pacientes nonagenarios.

La anticoagulación oral en pacientes nonagenarios con FA se asocia con un **menor riesgo de mortalidad y eventos embólicos, a expensas de duplicar el riesgo hemorrágico**

Por otro lado, en nuestro estudio observamos que la ACO en pacientes nonagenarios con FA condiciona un beneficio clínico neto positivo (a favor de la ACO). A pesar de que la anticoagulación se asoció con un aumento significativo del riesgo hemorrágico, la mortalidad y el riesgo de eventos embólicos se redujo en un 28%. Nuestros resultados son consistentes con los publicados por Chao y colaboradores, quienes encontraron un beneficio clínico neto positivo a favor del tratamiento anticoagulante en pacientes nonagenarios de Taiwan; sin embargo, a diferencia de nuestro trabajo, únicamente recogieron como eventos hemorrágicos los sangrados intracraneales²³⁴. En una cohorte de pacientes ancianos (>85 años con FA) derivada del PREFER-AF, y en

la que se analizaron sangrados hemorrágicos intra y extracraneales, se observó un exceso de riesgo absoluto de eventos tromboembólicos del 0,8% anual en comparación con los eventos hemorrágicos mayores, siendo el beneficio clínico neto de la ACO positivo²³¹. En la **tabla 17** representamos las principales diferencias de nuestro trabajo con estos dos estudios:

Tabla 17. Principales diferencias de los registros que han evaluado el impacto de la anticoagulación en pacientes nonagenarios con FA

	NON-AF NON-VALV	Chao et al. ²³⁴	PREFER-AF²³¹
Tipo estudio	Retrospectivo	Retrospectivo	Retrospectivo
Tamaño muestral	1.750	10.852	505
Edad	≥ 90 años	≥ 90 años	≥ 85 años
ACO, %	69,5	16	77,8
Objetivo primario	Ictus/AIT y embolismos periféricos + mortalidad	Ictus isquémico	Ictus/AIT y embolismos periféricos
Objetivo seguridad	Sangrado mayor	HIC	Sangrado mayor
Beneficio clínico neto	-9.1 ACO -1.7 AVK -11.5 ACOD	-1.72	- 2.2

Beneficio clínico neto: diferencia entre la variación en números absolutos de las tasas crudas de eventos embólicos/mortalidad y hemorrágicos; AIT: accidente isquémico transitorio; HIC: hemorragia intracraneal; ACO: anticoagulación oral; AVK: anticoagulante antivitaminas K; ACOD: anticoagulante de acción directa.

Los **ACOD** se asocian con **menor riesgo de muerte y eventos embólicos**, aspecto diferencial con los AVK

Nuestros resultados refuerzan la idea de que, a mayor edad del paciente, mayor es el beneficio clínico neto de la ACO. En pacientes de edad avanzada, el peso de los eventos tromboembólicos parece superar al exceso de riesgo hemorrágico asociado al tratamiento anticoagulante. Además de lo previamente expuesto, y como ya hemos mencionado, los pacientes nonagenarios están infrarrepresentados en los ensayos clínicos randomizados. En estos, este grupo poblacional representa menos del 1% del total de los individuos incluidos^{216,221}. En nuestro trabajo, tras analizar de forma separada el impacto de los diferentes tipos de anticoagulantes, observamos que únicamente los ACOD se asociaban con una reducción de riesgo del compuesto mortalidad por cualquier causa y eventos embólicos. Esta reducción no se observó en el grupo que recibía un AVK. En contraposición, tanto los ACOD como los AVK aumentaron el riesgo de sangrado mayor, aunque únicamente los AVK se asociaron de forma significativa a un mayor riesgo de hemorragia intracraneal. Hasta la fecha, otros dos estudios habían analizado el impacto de la ACO en pacientes nonagenarios. En un registro multicéntrico que incluyó 546 pacientes nonagenarios, tanto los ACOD como los AVK redujeron de forma significativa los eventos embólicos (ictus/AIT/embolismo periférico), sin encontrarse diferencias de efectividad entre ambos grupos farmacológicos; por otro lado, tampoco se observaron diferencias en cuanto a eventos hemorrágicos mayores, a excepción de un aumento significativo de los sangrados intracraneales en el grupo con AVK²³⁷. Estos resultados son superponibles a los reportados por Chao y colaboradores²³⁴. Probablemente, el motivo principal de no haber alcanzado en nuestro trabajo la significación para el objetivo de eficacia en el grupo de AVK se justifique por el alto porcentaje de pacientes con un TRT <65%. En conclusión, los resultados de este estudio retrospectivo multicéntrico, en el que se incluyeron pacientes nonagenarios con FA de nuestra práctica clínica diaria, apoyan el uso de la ACO con el objetivo de disminuir la mortalidad y los eventos tromboembólicos. En

nuestra población, los ACOD redujeron de forma significativa el riesgo de muerte y eventos embólicos, beneficio no observado en aquellos que recibían un AVK. Aunque ambos tipos de anticoagulante se asociaron con un mayor riesgo de sangrado, únicamente los AVK aumentaron de forma significativa los sangrados intracraneales. En base a ello, nuestros resultados sugieren que, en pacientes nonagenarios, en los que es difícil mantener un adecuado TRT, los ACOD deberían ser considerados como los anticoagulantes de primera elección.

6.2 ¿LA PRESENCIA DE DEMENCIA ES UN FACTOR DETERMINANTE EN LA VALORACIÓN DEL PACIENTE ANCIANO CON FIBRILACIÓN AURICULAR?

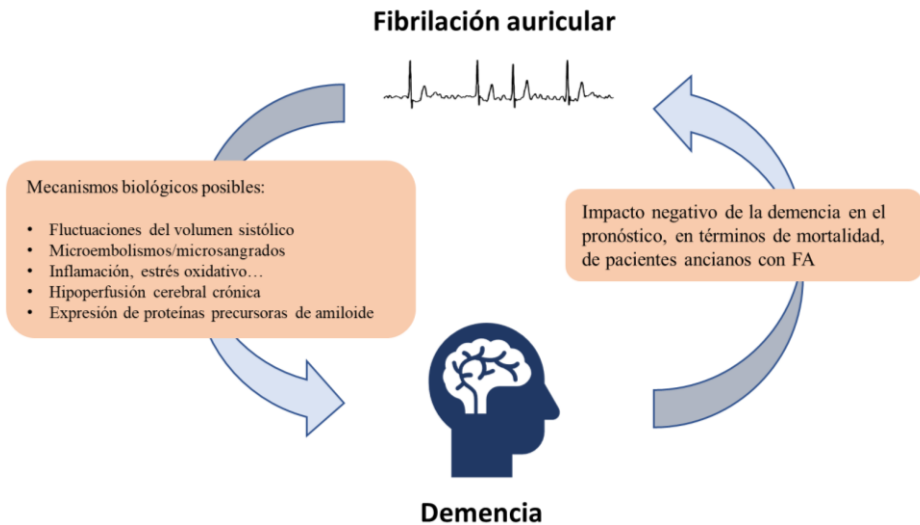
La utilidad de la ACO en pacientes muy ancianos con demencia y FA es un tema que hasta la fecha apenas se ha abordado en la comunidad científica. Una encuesta distribuida a médicos de Estados Unidos puso de manifiesto que las principales razones por las que no anticoagulaban a sus pacientes ancianos eran, en primer lugar, el riesgo de caídas y, en segundo lugar, el diagnóstico de demencia. Además, el 88% de los encuestados consideraban la antiagregación simple como una opción alternativa a la ACO²³⁸. A partir del registro unicéntrico CardioCHUVI-FA, tratamos de aportar nueva evidencia clínica que nos ayude en la toma de decisiones en pacientes ancianos con FA y diagnóstico de demencia. A continuación, desglosaremos nuestros hallazgos principales.

1 de cada 16 (6,2%) pacientes \geq 85 años tiene diagnóstico de demencia de grado moderado o severo.

En un trabajo prospectivo que incluyó a 7.990 pacientes de un área sanitaria similar a la nuestra, con diagnóstico de FA y una media de edad de $76,83 \pm 10,5$ años, la prevalencia de cualquier grado de demencia fue del 3,6%¹⁰¹. Si tenemos en cuenta que la prevalencia de demencia aumenta exponencialmente con la edad y que la mayor parte de los casos fueron catalogados de demencia leve, nuestros resultados parecen consistentes. Además, en el trabajo de Rodríguez-Mañero y

colaboradores, los datos recogidos no fueron revisados por un observador independiente, lo que podría condicionar un infradiagnóstico de demencia. Esta alta prevalencia de demencia de grado al menos moderado traduce un problema de magnitud relevante, especialmente si tenemos en cuenta el envejecimiento progresivo de la población. Además, este problema se acentúa si incluimos los resultados de estudios recientes en los que se ha encontrado una asociación entre la FA y el posterior desarrollo de demencia, especialmente en pacientes no anticoagulados e independientemente de haber presentado previamente un ictus²³⁹. Un metaanálisis que incluyó a 46.637 pacientes pertenecientes a un total de 15 estudios, mostró que la FA se asocia con un mayor riesgo de desarrollo de demencia durante el seguimiento (HR 2,0, IC 95% 1.4–2.7)²⁴⁰. Para explicar esta asociación se han sugerido diversos mecanismos biológicos posibles: fluctuaciones en el gasto cardíaco que podrían contribuir a daño tromboembólico e hipoperfusión cerebral crónica²⁴¹, microinfartos silentes (especialmente en pacientes no anticoagulados)²⁴², aumento de la expresión de proteínas precursoras de amiloide²⁴³... (*figura 24*).

Figura 24. La FA se asocia con un mayor riesgo de desarrollar demencia, mientras que la presencia de demencia tiene un impacto negativo sobre la mortalidad en pacientes ancianos con FA



4 de cada 10 pacientes ≥ 85 años con demencia **no se anticoaguló** a pesar de tener indicación para ello

En la población de nuestro estudio, 4 de cada 10 pacientes ≥ 85 años con demencia de grado al menos moderado no se anticoagulaba pese a tener todos ellos una puntuación CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 . De los que se anticoagulaban, 8 de cada 10 lo hacía con AVK (79,6%), aunque el uso de ACOD aumentó durante el seguimiento (del 20,4% inicial al 37,2% final). En nuestra cohorte, desconocemos con exactitud el motivo por el que los clínicos responsables decidieron no anticoagular a estos pacientes. Sin embargo, es sabido que el paciente anciano con demencia tiene un mayor riesgo de caídas, hemorragias e incumplimiento terapéutico, aspectos que podrían condicionar una menor prescripción de ACO. En un estudio prospectivo que incluyó a 111 pacientes con FA, la edad y una peor puntuación en el MMSE (Mini Mental State Examination) se asociaron de forma independiente con una peor adherencia al tratamiento anticoagulante²⁴⁴. Por otro lado, Gumbinger y colaboradores analizaron a 1.049 pacientes con FA e ingreso reciente por un ictus/AIT. Del total de pacientes anticoagulados, el 39% no tenían una correcta adherencia al tratamiento anticoagulante; además, observaron que, en 2 de cada 3 casos, el médico de Atención Primaria fue el responsable de la no prescripción de ACO por percibir un riesgo excesivo de caídas y coexistencia de demencia²⁴⁵. Por último, es sabido que el riesgo hemorrágico aumenta progresivamente con la edad: un estudio retrospectivo que incluyó a 4.202 pacientes con FA (696 pacientes de edad ≥ 80 años), la tasa de incidencia de sangrado mayor aumentó gradualmente de 1,5 casos por cada 100 pacientes-año en <60 años hasta 4,2 casos por cada 100 pacientes-año en pacientes ≥ 80 años²⁴⁶.

En nuestro estudio, el aumento de la prescripción de ACOD se puede explicar por la generalización y familiarización de los facultativos con estos fármacos durante el periodo de seguimiento de nuestro trabajo. Por otro lado, aunque a priori los ACOD pudieran salvar parte de los impedimentos relacionados con la no prescripción de AVK en los pacientes con demencia, en nuestra cohorte no observamos diferencias en la prescripción de ACOD entre ambos grupos (con y sin demencia).

Tampoco observamos que los pacientes con demencia, en comparación con aquellos sin demencia, tuvieran un peor control del INR.

En pacientes con demencia, la ACO se asoció a una disminución de eventos embólicos y a un aumento de eventos hemorrágicos, **sin asociarse esto a una reducción en la mortalidad total.**

En los pacientes con demencia de nuestro estudio, la ACO se asoció de manera significativa con un menor riesgo de embolias, pero también con un mayor riesgo de sangrado mayor. Sin embargo, no se encontraron diferencias en cuanto a mortalidad por cualquier causa, aspecto diferencial con los pacientes sin demencia. Este efecto neutro de la ACO sobre la mortalidad debe interpretarse con cautela, teniendo en cuenta el carácter retrospectivo del análisis y el impacto negativo que puede tener en la mortalidad el manejo diagnóstico y terapéutico más conservador al que se somete a los pacientes con demencia, el cual pudiese neutralizar un posible impacto beneficioso de la ACO en estos pacientes. Hasta la fecha, solamente hemos identificado dos estudios que hayan analizado el impacto de la ACO en pacientes con FA y demencia. En la **tabla 18** reflejamos las principales características de estos 2 trabajos, comparándolas con las de nuestro estudio. Al comparar los resultados del registro nacional sueco con nuestro estudio, encontramos diferencias muy significativas. En el registro nacional sueco de demencia²⁴⁷, los autores reportaron una reducción de la mortalidad en aquellos a tratamiento con un ACO frente a los no anticoagulados ni antiagregados (HR 0,84; IC 95%, 0,59–0,98). Sin embargo, en nuestro trabajo, los pacientes antiagregados se incluyeron en el grupo de “no anticoagulación”. En el registro sueco, tras analizar la mortalidad en pacientes anticoagulados con demencia frente a los antiagregados no anticoagulados, la diferencia no resultó ser estadísticamente significativa (HR 0,93; IC 95%, 0,84–1,03). Sin embargo, la antiagregación sí se asoció con una reducción significativa de la mortalidad al compararla con el grupo de referencia sin anticoagular ni antiagregar (HR 0,91; IC 95%, 0,83–0,99). Esto resulta difícil de explicar, ya que la antiagregación plaquetaria simple no ha demostrado beneficio pronóstico en la demencia vascular²⁴⁹ ni en

pacientes ancianos con alto riesgo cardiovascular²⁵⁰. Por un lado, en nuestro trabajo, la edad de todos los pacientes era ≥ 85 años y el 60% de los pacientes con FA y demencia recibió ACO (la mayoría, el 75,9%, con AVK); en contraposición, en el registro sueco la media de edad fue de 82 años y únicamente se anticoaguló al 26% de los pacientes con FA y demencia, a todos ellos con AVK. Estas diferencias traducen un importante sesgo de selección, de tal forma que en el registro sueco los pacientes con demencia no anticoagulados probablemente tuviesen un peor pronóstico percibido por el facultativo que valoró la terapia anticoagulante.

En otro registro derivado del “*Veterans Affairs National Healthcare System*”²⁴⁸ también se analizó el impacto de la demencia en el pronóstico de pacientes ancianos con FA, anticoagulados o no. En este trabajo la media de edad fue de $79,5 \pm 6,0$, teniendo únicamente el 19% una edad superior a los 85 años. Observaron una reducción significativa de la mortalidad total y los eventos embólicos en pacientes con FA a los que se les diagnosticaba de demencia y se les mantenía la ACO. Es importante mencionar que, tanto en el registro nacional sueco como en el registro derivado del “*Veterans Affairs National Healthcare System*”, se incluyeron pacientes con cualquier grado de demencia. Sin embargo, es sabido que el impacto de la demencia sobre la memoria, el comportamiento y las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria está muy influido por el grado de la misma. Las personas con deterioro cognitivo leve tienen alteraciones ligeras de la memoria y de la capacidad de pensamiento. Estas alteraciones no llegan a ser lo suficientemente importantes como para afectar al trabajo, a la autonomía o a las relaciones interpersonales. Es por ello que, muy probablemente, el impacto de la anticoagulación en este subgrupo poblacional sea muy similar al impacto sobre cualquier otro paciente anciano con FA de su misma edad y comorbilidades. Sin embargo, los pacientes con estadios más avanzados de demencia, presentan una repercusión sobre las actividades básicas e instrumentales (control de la medicación, autocuidado, deterioro funcional, inestabilidad de la marcha...) así como un deterioro marcado de la memoria y alteraciones del comportamiento.

Tabla 18. Comparación de los registros que han evaluado el impacto de la anticoagulación en ancianos con FA

	SDR²⁴⁷	VANHS²⁴⁸	CardioCHUVI-FA
Tipo de estudio	Retrospectivo	Retrospectivo	Retrospectivo
Pacientes con demencia y FA, n	8.096	2.572	221
Periodo inclusión, años	2007-2014	2006-2010	2014-2018
Edad media, años	81 con ACO 83 sin ACO	79,5 ± 6,0	88,9 ± 3,2
ACO, %	26 (AVK)	16 (AVK)	60,2 (75,9% con AVK)
AAG, %	37	Desconocido	29,9
Definición demencia	Cualquier grado de demencia (MMSE)	Cualquier grado de demencia (código ICD-9)	Demencia moderada o severa (FAS o DCGR)
Definición eventos embólicos	Ictus isquémico	Ictus isquémico	Ictus isquémico/AIT, TEP y embolia sistémica
Definición eventos hemorrágicos	HIC traumática y no traumática, sangrados clínicamente relevantes	Sangrados mayores	Sangrados mayores
Riesgo tromboembólico	ACO vs no ACO: HR 0,76; IC 95%, 0,59-0,98	ACO vs no ACO (PSM): HR 0,74; IC 95%, 0,54-0,99, p = 0,047	ACO vs no ACO: HR 0,36; IC 95%, 0,15-0,84; p = 0,018
Riesgo hemorrágico	ACO o AAG vs no ACO ni AAG: HR 1,08, IC 95% 0,87-1,35 ACO vs AAG: HR 1,28; IC 95%, 1,03-1,59	ACO vs no ACO (PSM): HR 0,78; IC 95%, 0,61-1,01, p = 0,06	ACO vs no ACO: HR 2,44; IC 95%, 1,04-5,71; p = 0,041
Riesgo mortalidad	ACO vs no ACO ni AAG: HR 0,84; IC 95%, 0,59-0,98 AAG vs no ACO ni AAG: HR 0,91; IC 95%, 0,83-0,99. ACO vs AAG: HR 0,93; IC 95%, 0,84-1,03	ACO vs no ACO (PSM): HR 0,72; IC 95%, 0,60-0,87, p < 0,001	ACO vs no ACO: HR 1,04; IC 95%, 0,63-1,72; p = 0,880 ACO vs no ACO (PSM): HR 0,91; IC 95%, 0,45-1,83; p = 0,785

En la práctica clínica, los cardiólogos carecemos de evidencia científica suficiente para la toma de una decisión tan compleja como es el anticoagular o no a este grupo poblacional cada vez más prevalente. Con el objetivo de facilitar la toma de decisiones, en un artículo de revisión recientemente publicado en la Revista Española de Geriátrica y Gerontología²⁵¹, se ha propuesto la recomendación de anticoagular a todos aquellos pacientes con un grado de deterioro cognitivo leve-moderado (GDS ≤ 5). Por otro lado, en aquellos con un deterioro cognitivo moderado-severo (GDS = 6-7), aconsejan tomar una decisión individualizada en base a una valoración geriátrica integral (evaluación del estado nutricional, comorbilidades, riesgo de caídas, polifarmacia, expectativa de vida y medicamentos potencialmente inadecuados).

Para concluir, nuestro trabajo aporta información clínica relevante acerca de la prevalencia y el impacto del tratamiento anticoagulante en pacientes de edad ≥ 85 años con FA y demencia moderada o severa. Se trata de un grupo de pacientes muy prevalente en el que la ACO no se asocia de manera significativa con una disminución de la mortalidad, aunque sí con una reducción de eventos tromboembólicos y aumento de los eventos hemorrágicos. Creemos que las fortalezas de nuestro análisis, en comparación con los previamente reportados, radican en: 1) su contemporaneidad, ya que nuestros resultados son aplicables a la era de los ACOD, y 2) el grupo poblacional estudiado, que incluye únicamente a los pacientes con demencia clínicamente relevante (grados moderado o severo) y de mayor edad (≥ 85 años). Dado su carácter retrospectivo, nuestro estudio constituye un primer paso para la elaboración de estudios prospectivos y ensayos clínicos aleatorizados que consoliden nuestras observaciones y permitan responder de forma definitiva a la pregunta aquí planteada.

6.3 ¿DEBEMOS REALIZAR UNA APROXIMACIÓN AL ESTADO NUTRICIONAL DE UN PACIENTE ANCIANO CON FA?

La importancia del estado nutricional en las enfermedades cardiovasculares ha sido bien estudiada en el campo de la IC. La mejoría del estado nutricional en pacientes con IC se asocia a un mejor pronóstico²⁵². En base a ello, las unidades de IC han normalizado la

evaluación sistemática del estado nutricional durante el seguimiento, incorporando incluso nutricionistas a su equipo con el objetivo de corregir estados de malnutrición y, por tanto, alcanzar una mejoría pronóstica²⁵³. Sin embargo, no existen estudios que analicen de forma directa si el estado nutricional en pacientes con FA tiene un impacto clínico pronóstico. Tampoco conocemos si la malnutrición tiene impacto sobre la efectividad y seguridad del tratamiento anticoagulante. En esta línea, dos estudios analizaron la relación entre el índice de masa corporal (IMC) y la ocurrencia de eventos clínicos en pacientes con FA. A partir de una cohorte del ensayo clínico “AMADEUS” (“*Evaluating the Use of SR34006 Compared to Warfarin or Acenocoumarol in Patients With Atrial Fibrillation*”), que incluyó a 1.588 pacientes ancianos de edad ≥ 75 años clasificados en tres categorías (IMC normal, sobrepeso u obesidad), se observó una asociación significativa entre la existencia de obesidad y una menor tasa de ictus y muerte por cualquier causa, así como con un mejor control del TRT²⁵⁴. En otro estudio retrospectivo que incluyó a pacientes más jóvenes (edad media en torno a los 70 años), y que también analizó el impacto de la obesidad en pacientes con FA, se observó que aquellos individuos con sobrepeso u obesidad tenían una menor tasa de mortalidad por cualquier causa²⁵⁵. Por lo tanto, podemos afirmar que existe una asociación entre obesidad y un pronóstico cardiovascular favorable en pacientes ancianos con FA (“paradoja de la obesidad”)²⁵⁶. Sin embargo, más allá del sobrepeso o la obesidad, nadie ha analizado el impacto de la malnutrición en individuos con FA. A continuación, desglosaremos los principales resultados de nuestro trabajo:

Aproximadamente **4 de cada 10** pacientes ≥ 80 años con FA (43,1%) tienen **algún grado de malnutrición**.

En nuestra cohorte de pacientes ≥ 80 años con FA, reportamos una alta prevalencia de malnutrición (43,1%), aunque sólo el 7,9% tenía malnutrición de grado al menos moderado. Nuestros resultados son consistentes con los previamente publicados. En países desarrollados, la prevalencia reportada de malnutrición en individuos ≥ 65 años abarca

una gran horquilla, variando entre el 10% al 60%²⁵⁷. Esto es debido a las diferentes definiciones de malnutrición y métodos de valoración empleados. Un estudio transversal que evaluó el estado nutricional 22.007 pacientes españoles ≥ 65 años, no institucionalizados, observó que el 25,4% estaba en riesgo de malnutrición de acuerdo al Mini Nutritional Assessment (MNA)²⁵⁸. La mayor prevalencia de malnutrición se ha reportado en pacientes institucionalizados con edades extremas, describiéndose una prevalencia próxima al 57% en este grupo poblacional²⁵⁹. Nuestro trabajo muestra que, en nuestro medio, 4 de cada 10 pacientes ancianos con FA está malnutrido. Existen diversos factores implicados en esta alta prevalencia de malnutrición. Los pacientes ancianos son más propensos a presentar malnutrición, ya que el envejecimiento condiciona la acumulación de diversas enfermedades y deficiencias. Por ejemplo, la elección de alimentos de fácil masticación se ha asociado a un mayor riesgo de malnutrición en pacientes ancianos²⁶⁰. El deterioro cognitivo y funcional, la depresión, las variaciones en el estado emocional, las enfermedades buco-dentarias y los cambios socioeconómicos son factores que podrían influir directamente sobre el equilibrio entre las necesidades nutricionales y el consumo, condicionando un peor estado nutricional²⁶¹. Incluso, en casos con una ingesta equilibrada de nutrientes, el estado nutricional puede verse afectado por trastornos en el metabolismo de nutrientes (alteraciones en la absorción, distribución, depósito, utilización y eliminación de nutrientes), por interacciones fármaco-nutriente o por necesidades nutricionales alteradas²⁶².

Una dieta inadecuada y la malnutrición están asociados con un deterioro

La **malnutrición** se asocia de forma independiente con un **mayor riesgo de muerte, ictus isquémico y sangrado mayor** en pacientes ancianos con FA.

del estado funcional, alteración de la función muscular, disminución de la masa ósea, disfunción inmunitaria, anemia, función cognitiva reducida, mala cicatrización de heridas, retraso en la recuperación de la cirugía y, por último, a una mayor tasa de hospitalizaciones, reingresos y a una mayor mortalidad²⁶³. Nuestro trabajo es el primero que relaciona el estado nutricional con el pronóstico de pacientes con FA,

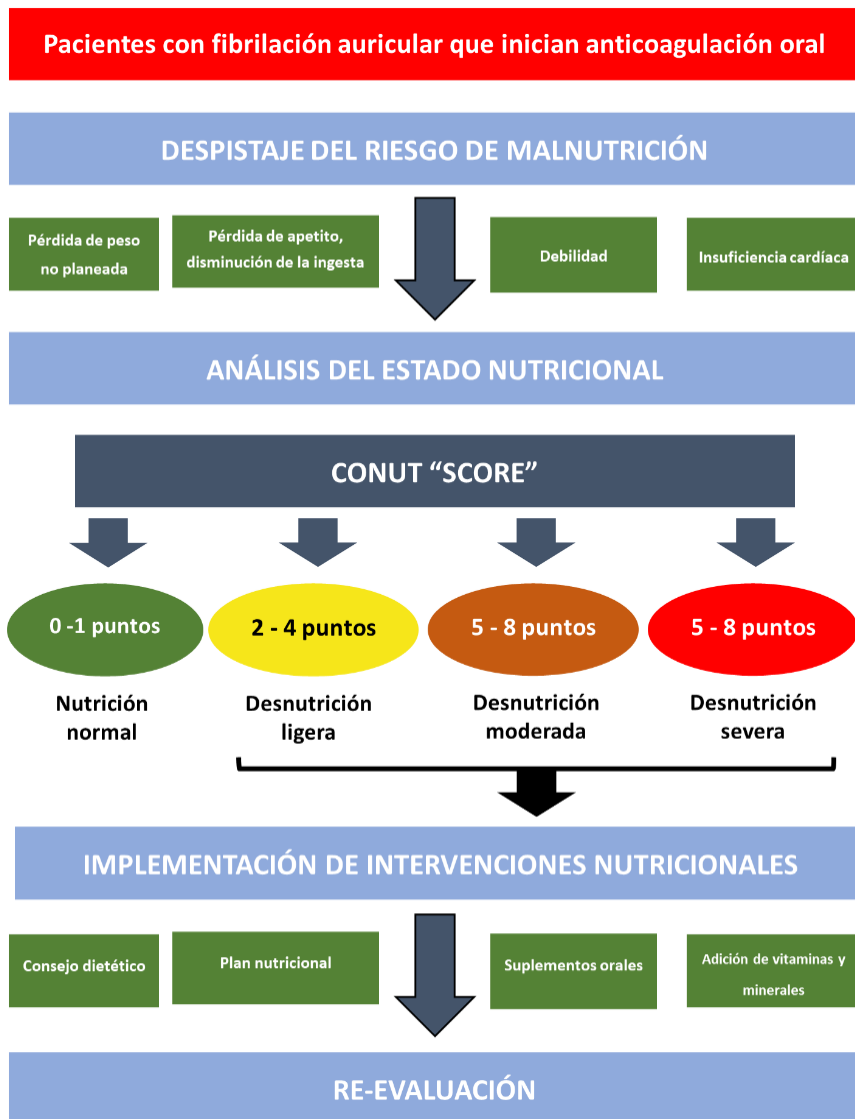
incluyendo eventos clínicos como mortalidad, ictus isquémico y sangrado mayor. El hecho de que la malnutrición sea un factor de riesgo independiente de morbilidad y mortalidad en pacientes ancianos con FA tiene una relevancia clínica directa, ya que este es un factor de riesgo potencialmente modificable. Por lo tanto, en nuestra práctica clínica, la intervención sobre el estado nutricional de pacientes ancianos con FA podría condicionar un cambio en el curso evolutivo de la enfermedad. Esto es especialmente importante en el grupo de pacientes ancianos que reciben anticoagulación como terapia preventiva de eventos embólicos, donde hemos observado que la malnutrición se asocia a un balance embólico-hemorrágico negativo.

Por tanto, en pacientes octogenarios con FA que van a recibir o que reciben un ACO, deberíamos analizar su estado nutricional de forma

El **balance embólico-hemorrágico** en pacientes ancianos con FA podría estar **modulado por la desnutrición**, tendiendo a ser negativo (más eventos hemorrágicos que embólicos) en pacientes desnutridos, y neutral en pacientes con estado nutricional normal.

rutinaria. La implantación de equipos multidisciplinares, similares a los desarrollados en otras patologías cardiovasculares (como por ejemplo en las Unidades de IC), es crucial para un manejo integral de estos pacientes. La corrección del estado nutricional podría desplazar la balanza de eventos embólico-hemorrágicos desde un balance negativo, caracterizado por un exceso de eventos hemorrágicos mayores, hacia un balance predominantemente neutro. En este sentido, en un estudio multicéntrico, prospectivo y observacional que incluyó a 91 ancianos institucionalizados (edad ≥ 70 años), la administración de suplementos orales hiperproteicos e hipercalóricos durante un seguimiento de 12 semanas, se relacionó con una mejoría funcional, nutricional y de la calidad de vida²⁶⁵. Es por ello que, en el manejo del paciente anciano con FA, el apoyo mediante dietistas clínicos podría ser de utilidad en el desarrollo de un plan de seguimiento, ya que la suplementación nutricional oral es un medio eficaz para contrarrestar la pérdida de peso, mejorar el estado nutricional y reducir las complicaciones en pacientes mayores desnutridos con FA.

Figura 25. Propuesta de algoritmo para el diagnóstico y manejo del estado nutricional en el paciente anciano con FA



En la **figura 25** mostramos un algoritmo de utilidad práctica para el diagnóstico y manejo del estado nutricional en el paciente anciano con

FA. Incluye, en un primer paso, la identificación o despistaje de pacientes en riesgo de malnutrición. En un segundo escalón, su clasificación de acuerdo a la escala “CONUT” y, en un tercer escalón, las estrategias correctoras.

6.4 ¿ES DE UTILIDAD LA ESCALA HASBLED PARA APROXIMARNOS AL RIESGO HEMORRÁGICO DE UN PACIENTE ANCIANO CON FIBRILACIÓN AURICULAR?

De acuerdo con la evidencia científica disponible, en los pacientes de edad ≥ 75 años con FA, y en ausencia de factores de riesgo adicionales, se estima un riesgo anual de eventos tromboembólicos en torno al 2,2% (3,2% en el caso del sexo femenino), motivo por el que las guías de práctica clínica recomiendan el inicio de tratamiento anticoagulante⁸³. Sin embargo, en nuestra cohorte, 1 de cada 3 pacientes ancianos con FA no recibió ACO. Uno de los principales motivos es que la edad avanzada también se asocia con un riesgo aumentado de sangrado²⁴. En la práctica clínica, la aproximación al riesgo hemorrágico en este grupo poblacional es compleja; sin embargo, es habitual que la simple percepción de un riesgo hemorrágico elevado sea suficiente para no iniciar la ACO²³⁸.

La **edad**, la presencia de **anemia**, el antecedente de ingresos previos por **sangrado** y la **ACO** resultaron ser **factores predictores de sangrado mayor** en el paciente anciano con FA

Nuestro estudio pone de manifiesto el riesgo real de sangrado mayor en una cohorte de pacientes muy ancianos y no seleccionados. Hemos detectado que la edad, la coexistencia de anemia, el antecedente de ingreso previo por sangrado mayor y el tratamiento con ACO son factores que se relacionan de forma independiente con el riesgo de sangrado mayor durante el seguimiento. Tres de estos cuatro factores de riesgo, excepto la coexistencia de anemia, están incluidos en la calculadora HAS-BLED, cuya utilización está recomendada por las

guías de práctica clínica para la estratificación del riesgo hemorrágico. Una puntuación elevada en esta escala no debería obligarnos irremediamente a suspender la terapia anticoagulante, sino a identificar los factores potencialmente modificables y corregirlos. Por otro lado, cualquier paciente de edad ≥ 65 años, sin comorbilidades, es clasificado de bajo riesgo hemorrágico (un punto). En nuestro trabajo, la escala HAS-BLED no resultó ser un predictor independiente de eventos hemorrágicos mayores. Una de las hipótesis que podría explicar este hallazgo es que, en la calculadora HAS-BLED, el peso o riesgo atribuible a la edad no es extrapolable a nuestra cohorte de pacientes ancianos, donde la edad media se sitúa en los 89 años. Si analizamos la corte de validación del HAS-BLED, observamos que la edad ≥ 65 años contribuye al 11% de la puntuación total de la calculadora. Aunque existen múltiples variables “edad-dependientes” asociadas de forma directamente proporcional con un aumento del riesgo de sangrado, existen características inherentes al paciente anciano que aumentan el riesgo hemorrágico y que, además, son más frecuentes en edades extremas (cambios en la biología vascular, riesgo de caídas, cambios en la farmacocinética y farmacodinámica...) ²⁶⁵. En base a ello, nuestro trabajo sugiere que la calculadora HAS-BLED

La **escala HAS-BLED** podría **infraestimar el riesgo hemorrágico** de los pacientes ancianos con FA

podría infraestimar el riesgo hemorrágico en pacientes ancianos con FA al no tener en cuenta el impacto de las edades extremas sobre dicho riesgo y, por tanto, no se debería utilizar en nuestra práctica clínica en este contexto.

7. CONCLUSIONES

1. En nuestro medio, existe un porcentaje muy elevado de pacientes nonagenarios con FA que no recibe ningún tipo de tratamiento anticoagulante a pesar de tener indicación para ello.
2. La mayoría de los pacientes nonagenarios anticoagulados con un AVK tienen un tiempo en rango terapéutico <65%. Además, uno de cada tres pacientes anticoagulados con un ACOD recibe una dosis inadecuada del mismo de acuerdo con la ficha técnica.
3. Hemos observado un beneficio de la ACO en pacientes nonagenarios con FA. La ACO se asoció de forma significativa con una menor mortalidad y un menor número de eventos embólicos, especialmente en individuos anticoagulados con un ACOD.
4. La ACO en pacientes ancianos con FA duplica el riesgo hemorrágico, el cual tiene también un impacto en el pronóstico. La edad, la presencia de anemia, el antecedente de ingresos previos por sangrado y la ACO resultaron ser factores predictores independientes de sangrado mayor. La escala HAS-BLED, recomendada por las guías de práctica clínica para la aproximación al riesgo hemorrágico, podría infraestimar el riesgo de sangrado en pacientes ancianos con FA.
5. La demencia de grado moderado o severo es muy prevalente en pacientes ancianos ≥ 85 años con FA. En nuestra área sanitaria, aproximadamente la mitad de este grupo poblacional no está anticoagulado.

6. La ACO en pacientes con demencia de grado moderado-severo y FA no se asoció con una reducción en la mortalidad por cualquier causa, a pesar de reducir significativamente el riesgo de eventos embólicos y aumentar el riesgo de eventos hemorrágicos. A raíz de estos resultados, estos pacientes podrían no beneficiarse del tratamiento anticoagulante.

7. La presencia de algún grado de malnutrición es frecuente en pacientes octogenarios con FA. La malnutrición se asocia de forma independiente y significativa con un mayor riesgo de muerte, ictus isquémico y sangrado mayor en pacientes ancianos con FA. En base a esto, este grupo poblacional podría no beneficiarse del tratamiento anticoagulante.

7. En todo paciente anciano con FA se debería realizar una aproximación individualizada al balance embólico-hemorrágico mediante una valoración geriátrica integral que incluya el estado nutricional y el grado de demencia.

8. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ANEXO 1: PERMISOS DE REPRODUCCIÓN E INFORMACIÓN SOBRE LAS PUBLICACIONES

Las figuras y tablas adaptadas a partir de artículos originales, e incluidas en la presente tesis, han sido reproducidas gracias a la adquisición de permisos en línea del *Copyright Clearance Center*.

Todos los artículos mencionados en la presente tesis han sido reproducidos con permiso de las diferentes editoriales:

Publicaciones

Journal of the American Medical Directors Association .

- Factor de impacto: 4,367, primer cuartil de la categoría “*Geriatrics & Gerontology*” (2019).
- Editorial: Elsevier.
- Páginas: 99-122 (capítulo 5.1)
- Contribución del doctorando: diseño del estudio, recogida de datos, apoyo en el análisis estadístico y apoyo en la redacción de resultados.

Revista Española de Cardiología:

- Factor de impacto: 4,64267, primer cuartil de la categoría “*Cardiac & Cardiovascular systems*” (2019).
- Editorial: Elsevier.
- Páginas: 123-149 (capítulo 5.2)
- Contribución del doctorando: diseño del estudio, recogida de datos, análisis estadístico y redacción de resultados.

Europace

- Factor de impacto: 5,214, segundo cuartil de la categoría “*Cardiac & Cardiovascular systems*”(2020).
- Editorial: Oxford Academic.
- Páginas: 150-169 (capítulo 5.3)
- Contribución del doctorando: diseño del estudio, recogida de datos, apoyo en el análisis estadístico y apoyo en la redacción de resultados.

Permisos de reproducción

Editorial Elsevier:

<https://www.elsevier.com/about/policies/copyright/permissions>

As an Elsevier journal author, you have the right to include the article in a thesis or dissertation (provided that this is not to be published commercially) whether in full or in part, subject to proper acknowledgment; see [the Copyright page](#) for more information. No written permission from Elsevier is necessary.

This right extends to the posting of your thesis to your university's repository provided that if you include the published journal article, it is embedded in your thesis and not separately downloadable.

Editorial Oxford Academic:

<https://global.oup.com/academic/rights/permissions/outperm/?cc=us&lang=en&>

After publication you may reuse the following portions of your content without obtaining formal permission for the activities expressly listed below:

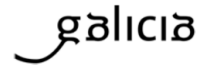
- inclusion within your thesis or dissertation.

ANEXO 2: DICTAMEN FAVORABLE DEL COMITÉ DE ÉTICA



XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE
Secretaría Xeral Técnica

Edificio Administrativo San Lázaro
15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA
Teléfono: 881546425
ceic@sergas.es



DICTAMEN DEL COMITÉ AUTONÓMICO DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE GALICIA

Paula M. López Vázquez, Secretaria del Comité Autonomico de Ética de la Investigación de Galicia

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 12/06/18 :

Título:Registro observacional retrospectivo de pacientes con Fibrilación Auricular del Área de Vigo. CardioCHUVI-FA

Promotor: Sergio Raposeiras Roubín

Tipo de estudio: EPA OD

Version: versión 1.5 de 17 de mayo de 2018

Código del Promotor:HAC-ACO-2018-01

Código de Registro: 2018/258

Y, tomando en consideración las siguientes cuestiones:

- La pertinencia del estudio, teniendo en cuenta el conocimiento disponible, así como los requisitos legales aplicables, y en particular la Ley 14/2007, de investigación biomédica, el Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica, la ORDEN SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las Directrices sobre estudios Posautorización de Tipo Observacional para medicamentos de uso humano.
- La idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, justificación de los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, así como los beneficios esperados.
- Los principios éticos de la Declaración de Helsinki vigente.
- Los Procedimientos Normalizados de Trabajo del CEIC de Galicia

Emite un **INFORME FAVORABLE** para la realización del estudio por el/la investigador/a del centro:

Centros	Investigadores Principales
Hospital Álvaro Cunqueiro	Sergio Raposeiras Roubín



Y HACE CONSTAR QUE:

- 1 El CAEIG cumple los requisitos legales vigentes (R.D 1090/2015 y la Ley 14/2007)
- 2 El CAEIG tanto en su composición como en sus PNTs cumple las Normas de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95).
- 3 La composición actual del CAEIG es:

Susana María Romero Yuste (Presidenta). Médico Especialista en Reumatología.
Irene Zarra Ferro (Vicepresidenta). Farmacéutica de Atención Especializada.
Paula M^a López Vázquez, (Secretaria). Médico Especialista en Farmacología Clínica.
Juan Vázquez Lago (Secretario Suplente). Médico Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.
Jesús Alberdi Sodupe. Médico especialista en Psiquiatría.
Rosendo Bugarín González. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Juan Casariego Rosón. Médico Especialista en Cardiología.
Nuria Carballeda Feijóo. Miembro lego. Representante de los intereses de los pacientes.
Juana M^a Cruz del Río. Trabajadora Social.
Ana Belen Cruz Valiño. Licenciada en Derecho.
Juan Fernando Cueva Bañuelos. Médico Especialista en Oncología Médica.
José Álvaro Fernández Rial. Médico Especialista en Medicina Interna.
José Luis Fernández Trisac. Médico Especialista en Pediatría.
M^a José Ferreira Díaz. Diplomada Universitaria de Enfermería.
Pilar Gayoso Diz. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Agustín Pía Morandeira. Farmacéutico de Atención Primaria
Manuel Portela Romero. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Carmen Rodríguez-Tenreiro Sánchez. Licenciada en Farmacia.
Diego Santos García. Médico Especialista en Neurología.
M^a Asunción Verdejo González. Médico Especialista en Farmacología Clínica

En Santiago de Compostela, a 14 de junio de 2018



ANEXO 3: CHECKLIST STROBE

	Item No	Recommendation	Page
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract	15
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	15
Introduction			
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	17-83
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	85-86
Methods			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	87
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	88-94
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up	89-94
		(b) For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed	N/A
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	94-95, 104-107 127-128 153-158
Data sources/ measurement	8	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	94-98
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	116-117, 140-141, 166
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	95
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	95
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	94-98,
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions	106-107,
		(c) Explain how missing data were addressed	129-130,
		(d) If applicable, explain how loss to follow-up was addressed	156-158
		(e) Describe any sensitivity analyses	
Results			
Participants	13	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed	107-108, 130-132, 153
		(b) Give reasons for non-participation at each stage	107-108, 130-132, 159
		(c) Consider use of a flow diagram	120, 131, 154

Descriptive data	14	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	108, 132, 134, 153-158
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	127, 153
		(c) Summarise follow-up time (eg, average and total amount)	109, 133, 160
Outcome data	15	Report numbers of outcome events or summary measures over time	109, 133-137, 160-161
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included	109-113, 133-137, 159-163
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized	109-113, 159-163
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	112-113, 137
Discussion			
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	191-192
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	116-117, 140-141, 166
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	177-178, 184, 187, 190
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	173-190
Other information			
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	8

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] G. Y. H. Lip and D. G. Beevers, “ABC of Atrial Fibrillation: HISTORY, EPIDEMIOLOGY, AND IMPORTANCE OF ATRIAL FIBRILLATION,” *Bmj*, vol. 311, no. 7016, p. 1361, 1995, doi: 10.1136/bmj.311.7016.1361.
- [2] B. Lüderitz, “History of cardiac rhythm disorders.,” *Z. Kardiol.*, vol. 91 Suppl 4, pp. 50–5, Aug. 2002, doi: 10.1007/s00392-002-1408-8.
- [3] J. McMichael, “History of artrial fibrillation 1628-1819. Harvey - de Senac - Laennec,” *Br. Heart J.*, vol. 48, no. 3, pp. 193–197, 1982, doi: 10.1136/hrt.48.3.193.
- [4] J. N. Norman, “William Withering and the Purple Foxglove: A Bicentennial Tribute,” *J. Clin. Pharmacol.*, vol. 25, no. 7, pp. 479–483, 1985, doi: 10.1177/009127008502500702.
- [5] D. Lippi, G. Mascia, and L. Padeletti, “Sir James Mackenzie: From auricular paralysis and nodal rhythm to auricular fibrillation,” *J. Interv. Card. Electrophysiol.*, vol. 31, no. 3, pp. 263–266, 2011, doi: 10.1007/s10840-011-9568-y.
- [6] W. Einthoven, “The telecardiogram,” *Am. Heart J.*, vol. 53, no. 4, pp. 602–615, Apr. 1957, doi: 10.1016/0002-8703(57)90367-8.
- [7] T. Lewis, “A Lecture ON THE EVIDENCES OF AURICULAR FIBRILLATION, TREATED HISTORICALLY: Delivered at University College Hospital,” *Bmj*, vol. 1, no. 2663, pp. 57–60, 1912, doi: 10.1136/bmj.1.2663.57.
- [8] B. K. Bootsma, A. J. Hoelsen, J. Strackee, and F. L. Meijler, “Analysis of R-R intervals in patients with atrial fibrillation at rest and during exercise.,” *Circulation*, vol. 41, no. 5, pp. 783–794, 1970, doi: 10.1161/01.CIR.41.5.783.
- [9] K. M. Flegel, “From delirium cordis to atrial fibrillation: Historical

- development of a disease concept,” *Ann. Intern. Med.*, vol. 122, no. 11, pp. 867–873, 1995, doi: 10.7326/0003-4819-122-11-199506010-00010.
- [10] W. Garrey, “Auricular fibrillation,” *Physiol Rev*, vol. 4:25, pp. 215–250, 1924, [Online]. Available: <https://journals.physiology.org/doi/abs/10.1152/physrev.1924.4.2.215>.
- [11] G. K. Moe and J. A. Abildskov, “Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge,” *Am. Heart J.*, vol. 58, no. 1, pp. 59–70, 1959, doi: 10.1016/0002-8703(59)90274-1.
- [12] J. Jalife, O. Berenfeld, and M. Mansour, “Mother rotors and fibrillatory conduction: A mechanism of atrial fibrillation,” *Cardiovasc. Res.*, vol. 54, no. 2, pp. 204–216, 2002, doi: 10.1016/S0008-6363(02)00223-7.
- [13] J. L. Cox *et al.*, “The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 101, no. 3, pp. 406–26, Mar. 1991, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1999934>.
- [14] S. Hanon, M. Shapiro, and P. Schweitzer, “A troubled beginning: Evolving concepts of an old arrhythmia,” *J. Electrocardiol.*, vol. 38, no. 3, pp. 213–217, 2005, doi: 10.1016/j.jelectrocard.2005.01.007.
- [15] G. Chatterjee, Nimrat Walker, “Lifetime Risk of Atrial Fibrillation by Race and Socioeconomic Status,” *Physiol. Behav.*, vol. 176, no. 10, pp. 139–148, 2017, doi: 10.1161/CIRCEP.118.006350.Lifetime.
- [16] G. Y. H. Lip, R. Nieuwlaat, R. Pisters, D. A. Lane, and H. J. G. M. Crijns, “Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach: The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation,” *Chest*, vol. 137, no. 2, pp. 263–272, Feb. 2010, doi: 10.1378/chest.09-1584.
- [17] F. Z. Dawood *et al.*, “AF and the risk of MI,” vol. 174, no. 1151,

- pp. 107–114, 2014, doi: 10.1001/jamainternmed.2013.11912.Atrial.
- [18] Y. Miyasaka *et al.*, “Incidence and mortality risk of congestive heart failure in atrial fibrillation patients: A community-based study over two decades,” *Eur. Heart J.*, vol. 27, no. 8, pp. 936–941, 2006, doi: 10.1093/eurheartj/ehi694.
- [19] S. Udompanich, G. Y. H. Lip, S. Apostolakis, and D. A. Lane, “Atrial fibrillation as a risk factor for cognitive impairment: A semi-systematic review,” *Qjm*, vol. 106, no. 9, pp. 795–802, 2013, doi: 10.1093/qjmed/hct129.
- [20] B. A. Steinberg *et al.*, “Drivers of hospitalization for patients with atrial fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF),” *Am. Heart J.*, vol. 167, no. 5, pp. 735-742.e2, May 2014, doi: 10.1016/j.ahj.2014.02.003.
- [21] H. Watanabe, T. Watanabe, S. Sasaki, K. Nagai, D. M. Roden, and Y. Aizawa, “Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: The Niigata preventive medicine study,” *Am. Heart J.*, vol. 158, no. 4, pp. 629–636, Oct. 2009, doi: 10.1016/j.ahj.2009.06.031.
- [22] R. Robles, M^a; Miralles and A. Llorach, I; Cervera, “Definición y objetivos de la especialidad de geriatría. Tipología de ancianos y población diana.” *Tratado Geriatría para Resid.*, pp. 25–32, 2010, [Online]. Available: https://www.segg.es/download.asp?file=/tratadogeriatría/PDF/S3_5-05_01_I.pdf.
- [23] Y. Miyasaka *et al.*, “Mortality Trends in Patients Diagnosed With First Atrial Fibrillation. A 21-Year Community-Based Study,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 49, no. 9, pp. 986–992, 2007, doi: 10.1016/j.jacc.2006.10.062.
- [24] S. S. Chugh *et al.*, “Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: A global burden of disease 2010 study,” *Circulation*, vol. 129, no. 8, pp. 837–847, 2014, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
- [25] J. Heeringa *et al.*, “Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: The Rotterdam study,” *Eur. Heart J.*, vol. 27, no. 8, pp.

- 949–953, 2006, doi: 10.1093/eurheartj/ehi825.
- [26] D. M. Lloyd-Jones *et al.*, “Lifetime risk for development of atrial fibrillation: The framingham heart study,” *Circulation*, vol. 110, no. 9, pp. 1042–1046, 2004, doi: 10.1161/01.CIR.0000140263.20897.42.
- [27] J. Abellán García, Antonio; Ayalla García, Alba; Pérez Díaz, “Un perfil de las personas mayores en España,” 2018.
- [28] P. Palatini, C. S. Fox, R. S. Vasan, and E. J. Benjamin, “Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring [3] (multiple letters),” *J. Am. Med. Assoc.*, vol. 292, no. 10, pp. 1174–1175, 2004, doi: 10.1001/jama.292.10.1174-b.
- [29] S. A. Lubitz *et al.*, “Whole Exome Sequencing in Atrial Fibrillation,” *PLoS Genet.*, vol. 12, no. 9, pp. 1–12, 2016, doi: 10.1371/journal.pgen.1006284.
- [30] D. Ko, F. Rahman, R. B. Schnabel, X. Yin, E. J. Benjamin, and I. E. Christophersen, “Atrial fibrillation in women: Epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis,” *Nat. Rev. Cardiol.*, vol. 13, no. 6, pp. 321–332, 2016, doi: 10.1038/nrcardio.2016.45.
- [31] A. Alonso *et al.*, “Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF consortium,” *J. Am. Heart Assoc.*, vol. 2, no. 2, 2013, doi: 10.1161/JAHA.112.000102.
- [32] C. J. Rodriguez *et al.*, “Atrial fibrillation incidence and risk factors in relation to race-ethnicity and the population attributable fraction of atrial fibrillation risk factors: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis,” *Ann. Epidemiol.*, vol. 25, no. 2, pp. 71-76.e1, 2015, doi: 10.1016/j.annepidem.2014.11.024.
- [33] A. Alonso *et al.*, “Incidence of atrial fibrillation in whites and African-Americans: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study,” *Am. Heart J.*, vol. 158, no. 1, pp. 111–7, Jul. 2009, doi: 10.1016/j.ahj.2009.05.010.
- [34] K. P. Tamirisa *et al.*, “Racial and Ethnic Differences in the Management of Atrial Fibrillation,” *CJC Open*, 2021, doi: 10.1016/j.cjco.2021.09.004.
- [35] and K. T. aUniversity Marlena S. Fejzoa, Aromalyn Magtirab, Frederic Paik Schoenberg, Kimber MacGibbonc, Patrick Mullind,

- Roberto Romeroe, f, “Large-Scale Candidate Gene Analysis in Whites and African- Americans Identifies IL6R Polymorphism in Relation to Atrial Fibrillation: The NHLBI CARE Project,” *Bone*, vol. 23, no. 1, pp. 1–7, 2008, doi: 10.1161/CIRCGENETICS.110.959197.Large-Scale.
- [36] D. F. Gudbjartsson *et al.*, “Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25,” *Nature*, vol. 448, no. 7151, pp. 353–357, 2007, doi: 10.1038/nature06007.
- [37] S. Mohanty *et al.*, “Differential Association of Exercise Intensity With Risk of Atrial Fibrillation in Men and Women: Evidence from a Meta-Analysis,” *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, vol. 27, no. 9, pp. 1021–1029, 2016, doi: 10.1111/jce.13023.
- [38] D. Mozaffarian, C. D. Furberg, B. M. Psaty, and D. Siscovick, “Physical activity and incidence of atrial fibrillation in older adults: the cardiovascular health study.,” *Circulation*, vol. 118, no. 8, pp. 800–7, Aug. 2008, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.785626.
- [39] W. T. Qureshi *et al.*, “Cardiorespiratory fitness and risk of incident atrial fibrillation results from the henry ford exercise testing (FIT) project,” *Circulation*, vol. 131, no. 21, pp. 1827–1834, 2015, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014833.
- [40] J. Abdulla and J. R. Nielsen, “Is the risk of atrial fibrillation higher in athletes than in the general population? A systematic review and meta-analysis,” *Europace*, vol. 11, no. 9, pp. 1156–1159, 2009, doi: 10.1093/europace/eup197.
- [41] N. Calvo *et al.*, “Emerging risk factors and the dose-response relationship between physical activity and lone atrial fibrillation: A prospective case-control study,” *Europace*, vol. 18, no. 1, pp. 57–63, 2015, doi: 10.1093/europace/euv216.
- [42] E. Guasch, L. Mont, and M. Sitges, “Mechanisms of atrial fibrillation in athletes: What we know and what we do not know,” *Netherlands Hear. J.*, vol. 26, no. 3, pp. 133–145, 2018, doi: 10.1007/s12471-018-1080-x.
- [43] A. M. Chamberlain *et al.*, “Smoking and incidence of atrial fibrillation: Results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study,” *Hear. Rhythm*, vol. 8, no. 8, pp. 1160–1166, 2011,

- doi: 10.1016/j.hrthm.2011.03.038.
- [44] S. Dixit *et al.*, “Secondhand smoke and atrial fibrillation: Data from the Health eHeart Study,” *Hear. Rhythm*, vol. 13, no. 1, pp. 3–9, 2016, doi: 10.1016/j.hrthm.2015.08.004.
- [45] A. Goette *et al.*, “Cigarette smoking induces atrial fibrosis in humans via nicotine,” *Heart*, vol. 93, no. 9, pp. 1056–1063, Sep. 2007, doi: 10.1136/HRT.2005.087171.
- [46] B. D. Powell, M. M. Redfield, K. A. Bybee, W. K. Freeman, and C. S. Rihal, “Association of Obesity With Left Ventricular Remodeling and Diastolic Dysfunction in Patients Without Coronary Artery Disease,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 98, no. 1, pp. 116–120, 2006, doi: 10.1016/j.amjcard.2006.01.063.
- [47] N. Wanahita, F. H. Messerli, S. Bangalore, A. S. Gami, V. K. Somers, and J. S. Steinberg, “Atrial fibrillation and obesity—results of a meta-analysis,” *Am. Heart J.*, vol. 155, no. 2, pp. 310–315, Feb. 2008, doi: 10.1016/j.ahj.2007.10.004.
- [48] R. R. Huxley, K. B. Filion, S. Konety, and A. Alonso, “Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 108, no. 1, pp. 56–62, 2011, doi: 10.1016/j.amjcard.2011.03.004.
- [49] S. Dublin *et al.*, “Diabetes mellitus, glycemic control, and risk of atrial fibrillation,” *J. Gen. Intern. Med.*, vol. 25, no. 8, pp. 853–858, 2010, doi: 10.1007/s11606-010-1340-y.
- [50] A. Wang, J. B. Green, J. L. Halperin, and J. P. Piccini, “Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus: JACC Review Topic of the Week,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 74, no. 8, pp. 1107–1115, 2019, doi: 10.1016/j.jacc.2019.07.020.
- [51] C. K. Chow *et al.*, “Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries,” *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, vol. 310, no. 9, pp. 959–968, 2013, doi: 10.1001/jama.2013.184182.
- [52] W. . Kannel, P. . Wolf, E. . Benjamin, and D. Levy, “Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates 11Reprints are not available.”, *Am. J. Cardiol.*, vol. 82, no. 7, pp. 2N-9N, Oct. 1998, doi: 10.1016/S0002-9149(98)00583-9.

- [53] I. Grundvold *et al.*, “Upper normal blood pressures predict incident atrial fibrillation in healthy middle-aged men: A 35-year follow-up study,” *Hypertension*, vol. 59, no. 2, pp. 198–204, 2012, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.179713.
- [54] G. Y. H. Lip *et al.*, “Hypertension and cardiac arrhythmias: A consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana,” *Europace*, vol. 19, no. 6, pp. 891–911, 2017, doi: 10.1093/europace/eux091.
- [55] R. B. Schnabel *et al.*, “50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study,” *Lancet*, vol. 386, no. 9989, pp. 154–162, Jul. 2015, doi: 10.1016/S0140-6736(14)61774-8.
- [56] J. Andrade, P. Khairy, D. Dobrev, and S. Nattel, “The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: Relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms,” *Circ. Res.*, vol. 114, no. 9, pp. 1453–1468, 2014, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.303211.
- [57] Y. Shi, D. Li, J. C. Tardif, and S. Nattel, “Enalapril effects on atrial remodeling and atrial fibrillation in experimental congestive heart failure,” *Cardiovasc. Res.*, vol. 54, no. 2, pp. 456–461, 2002, doi: 10.1016/S0008-6363(02)00243-2.
- [58] M. P. Schneider, T. A. Hua, M. Böhm, K. Wachtell, S. E. Kjeldsen, and R. E. Schmieder, “Prevention of Atrial Fibrillation by Renin-Angiotensin System Inhibition. A Meta-Analysis,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 55, no. 21, pp. 2299–2307, 2010, doi: 10.1016/j.jacc.2010.01.043.
- [59] R. Mehra *et al.*, “Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The sleep heart health study,” *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 173, no. 8, pp. 910–916, 2006, doi: 10.1164/rccm.200509-1442OC.
- [60] R. Kanagala *et al.*, “Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation,” *Circulation*, vol. 107, no. 20, pp. 2589–2594, 2003, doi: 10.1161/01.cir.0000068337.25994.21.

- [61] A. S. Gami *et al.*, “Obstructive Sleep Apnea, Obesity, and the Risk of Incident Atrial Fibrillation,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 49, no. 5, pp. 565–571, 2007, doi: 10.1016/j.jacc.2006.08.060.
- [62] F. Holmqvist *et al.*, “Impact of obstructive sleep apnea and continuous positive airway pressure therapy on outcomes in patients with atrial fibrillation - Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF),” *Am. Heart J.*, vol. 169, no. 5, pp. 647-654.e2, 2015, doi: 10.1016/j.ahj.2014.12.024.
- [63] S. C. Larsson, N. Drca, and A. Wolk, “Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: A prospective study and dose-response meta-analysis,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 64, no. 3, pp. 281–289, 2014, doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.048.
- [64] A. V. Samokhvalov, H. M. Irving, and J. Rehm, “Alcohol consumption as a risk factor for atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis,” *Eur. J. Prev. Cardiol.*, vol. 17, no. 6, pp. 706–712, 2010, doi: 10.1097/HJR.0b013e32833a1947.
- [65] S. Kodama *et al.*, “Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: A meta-analysis,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 57, no. 4, pp. 427–436, 2011, doi: 10.1016/j.jacc.2010.08.641.
- [66] A. Voskoboinik, S. Prabhu, L. han Ling, J. M. Kalman, and P. M. Kistler, “Alcohol and Atrial Fibrillation: A Sobering Review,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 68, no. 23, pp. 2567–2576, 2016, doi: 10.1016/j.jacc.2016.08.074.
- [67] P. E. Ronksley, S. E. Brien, B. J. Turner, K. J. Mukamal, and W. A. Ghali, “Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: A systematic review and meta-analysis,” *Bmj*, vol. 342, no. 7795, p. 479, 2011, doi: 10.1136/bmj.d671.
- [68] A. Ruigómez, S. Johansson, M. A. Wallander, and L. A. García Rodríguez, “Predictors and prognosis of paroxysmal atrial fibrillation in general practice in the UK,” *BMC Cardiovasc. Disord.*, vol. 5, pp. 1–10, 2005, doi: 10.1186/1471-2261-5-20.
- [69] P. Khairy *et al.*, “Arrhythmia burden in adults with surgically repaired tetralogy of fallot: A multi-institutional study,” *Circulation*, vol. 122, no. 9, pp. 868–875, 2010, doi:

- 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.928481.
- [70] A. Alonso *et al.*, “Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: The atherosclerosis risk in communities (ARIC) Study,” *Circulation*, vol. 123, no. 25, pp. 2946–2953, 2011, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.020982.
- [71] R. S. Wijesurendra and B. Casadei, “Mechanisms of atrial fibrillation,” *Heart*, vol. 105, no. 24, pp. 1860–1867, 2019, doi: 10.1136/heartjnl-2018-314267.
- [72] C. Selmer *et al.*, “The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: A large population cohort study,” *BMJ*, vol. 345, no. 7885, pp. 1–12, 2012, doi: 10.1136/bmj.e7895.
- [73] H.-M. Chang, T. M. Okwuosa, T. Scarabelli, R. Moudgil, and E. T. H. Yeh, “Cardiovascular Complications of Cancer Therapy,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 70, no. 20, pp. 2552–2565, Nov. 2017, doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.1095.
- [74] J. P. Yun *et al.*, “Risk of Atrial Fibrillation According to Cancer Type: A Nationwide Population-Based Study.,” *JACC. CardioOncology*, vol. 3, no. 2, pp. 221–232, Jun. 2021, doi: 10.1016/j.jacc.2021.03.006.
- [75] W. T. O’Neal *et al.*, “Relation between cancer and atrial fibrillation (from the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke Study).,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 115, no. 8, pp. 1090–4, Apr. 2015, doi: 10.1016/j.amjcard.2015.01.540.
- [76] D. Farmakis, J. Parissis, and G. Filippatos, “Insights Into Onco-Cardiology,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 63, no. 10, pp. 945–953, Mar. 2014, doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.026.
- [77] Y. Hu *et al.*, “Incident thromboembolism and heart failure associated with new-onset atrial fibrillation in cancer patients,” *Int. J. Cardiol.*, vol. 165, no. 2, pp. 355–357, May 2013, doi: 10.1016/j.ijcard.2012.08.036.
- [78] MICHEL HAÏSSAGUERRE, M.D., PIERRE JAÏS, M.D., DIPEN C. SHAH, M.D., ATSUSHI TAKAHASHI, M.D., MÉLÈZE HOCINI, M.D., M. D. GILLES QUINIOU, M.D., STÉPHANE GARRIGUE, M.D., ALAIN LE MOUROUX, M.D., PHILIPPE LE MÉTAYER, and M. . AND JACQUES CLÉMENTY,

- “Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Impulses Originating in the Pulmonary Veins,” *Cardiol. Rev.*, vol. 7, no. 2, p. 65, 1999, doi: 10.1097/00045415-199903000-00006.
- [79] P. Santangeli and F. E. Marchlinski, “Techniques for the provocation, localization, and ablation of non-pulmonary vein triggers for atrial fibrillation,” *Heart Rhythm*, vol. 14, no. 7, pp. 1087–1096, 2017, doi: 10.1016/j.hrthm.2017.02.030.
- [80] N. F. Marrouche *et al.*, “Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 378, no. 5, pp. 417–427, 2018, doi: 10.1056/nejmoa1707855.
- [81] M. S. Guillem, A. M. Climent, M. Rodrigo, F. Fernández-Aviles, F. Atienza, and O. Berenfeld, “Presence and stability of rotors in atrial fibrillation: Evidence and therapeutic implications,” *Cardiovasc. Res.*, vol. 109, no. 4, pp. 480–492, 2016, doi: 10.1093/cvr/cvw011.
- [82] A. C. Fonseca *et al.*, “Patients with undetermined stroke have increased atrial fibrosis: A cardiac magnetic resonance imaging study,” *Stroke*, vol. 49, no. 3, pp. 734–737, 2018, doi: 10.1161/STROKEAHA.117.019641.
- [83] G. Hindricks *et al.*, “2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS),” *Eur. Heart J.*, pp. 1–126, 2020, doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
- [84] J. S. Steinberg, H. O’Connell, S. Li, and P. D. Ziegler, “Thirty-Second Gold Standard Definition of Atrial Fibrillation and Its Relationship with Subsequent Arrhythmia Patterns: Analysis of a Large Prospective Device Database,” *Circ. Arrhythmia Electrophysiol.*, vol. 11, no. 7, pp. 1–10, 2018, doi: 10.1161/CIRCEP.118.006274.
- [85] A. M. L. S. M. Christopher, “Wearing Your Heart on Your Sleeve: the Future of Cardiac Rhythm Monitoring,” *Physiol. Behav.*, vol. 176, no. 1, pp. 100–106, 2016, doi: 10.1007/s11886-019-1223-8.Wearing.
- [86] G. Boriani *et al.*, “Detection of new atrial fibrillation in patients with cardiac implanted electronic devices and factors associated with transition to higher device-detected atrial fibrillation burden,”

- Hear. Rhythm*, vol. 15, no. 3, pp. 376–383, 2018, doi: 10.1016/j.hrthm.2017.11.007.
- [87] I. C. Van Gelder *et al.*, “Duration of device-detected subclinical atrial fibrillation and occurrence of stroke in ASSERT,” *Eur. Heart J.*, vol. 38, no. 17, pp. 1339–1344, 2017, doi: 10.1093/eurheartj/ehx042.
- [88] D. Pastori *et al.*, “Atrial high-rate episodes and risk of major adverse cardiovascular events in patients with cardiac implantable electronic devices,” *Clin. Res. Cardiol.*, vol. 109, no. 1, pp. 96–102, 2020, doi: 10.1007/s00392-019-01493-z.
- [89] M. Gonzalez *et al.*, “Newly detected atrial high rate episodes predict long-term mortality outcomes in patients with permanent pacemakers,” *Hear. Rhythm*, vol. 11, no. 12, pp. 2214–2221, 2014, doi: 10.1016/j.hrthm.2014.08.019.
- [90] H. Orimo, H. Ito, T. Suzuki, A. Araki, T. Hosoi, and M. Sawabe, “Reviewing the definition of ‘elderly,’” *Geriatr. Gerontol. Int.*, vol. 6, no. 3, pp. 149–158, 2006, doi: 10.1111/j.1447-0594.2006.00341.x.
- [91] Instituto Nacional de Estadística (National Institute of Statistics), “Proyecciones de Población 2020-2070 (Projections of the population 2020-2070),” vol. 2070, pp. 1–19, 2020, [Online]. Available: https://www.ine.es/prensa/pp_2020_2070.pdf.
- [92] J. M. Jacobs, Y. Maaravi, A. Cohen, M. Bursztyrn, E. Ein-Mor, and J. Stessman, “Changing profile of health and function from age 70 to 85 years,” *Gerontology*, vol. 58, no. 4, pp. 313–321, 2012, doi: 10.1159/000335238.
- [93] S. Ashiqur Rahman, P. Giacobbi, L. Pyles, C. Mullett, G. Doretto, and D. A. Adjeroh, “Deep learning for biological age estimation,” *Brief. Bioinform.*, vol. 00, no. December 2019, pp. 1–15, 2020, doi: 10.1093/bib/bbaa021.
- [94] N. G. Lambert *et al.*, “Risk factors and biomarkers of age-related macular degeneration,” *Prog. Retin. Eye Res.*, vol. 54, pp. 64–102, 2016, doi: 10.1016/j.preteyeres.2016.04.003.
- [95] J. H. Park, B. L. Cho, H. T. Kwon, and C. M. Lee, “Developing a biological age assessment equation using principal component analysis and clinical biomarkers of aging in Korean men,” *Arch.*

- Gerontol. Geriatr.*, vol. 49, no. 1, pp. 7–12, 2009, doi: 10.1016/j.archger.2008.04.003.
- [96] C. S. L. Tuttle and A. B. Maier, “Towards a biological geriatric assessment,” *Exp. Gerontol.*, vol. 107, no. June, pp. 102–107, 2018, doi: 10.1016/j.exger.2017.09.017.
- [97] S. Katz, T. D. Downs, H. R. Cash, and R. C. Grotz, “Progress in development of the index of ADL.,” *Gerontologist*, vol. 10, no. 1, pp. 20–30, 1970, doi: 10.1093/geront/10.1_Part_1.20.
- [98] M. Lawton and E. Brody, “Assessment of older people: selfmaintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*. 1969;9:179–86,” *Gerontologist*, vol. 9, pp. 1979–1986, 1969.
- [99] F. I. MAHONEY and D. W. BARTHEL, “FUNCTIONAL EVALUATION: THE BARTHEL INDEX.,” *Md. State Med. J.*, vol. 14, pp. 61–5, Feb. 1965, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14258950>.
- [100] B. Sheehan, “Assessment scales in dementia,” *Ther. Adv. Neurol. Disord.*, vol. 5, no. 6, pp. 349–358, 2012, doi: 10.1177/1756285612455733.
- [101] M. Rodríguez-Mañero *et al.*, “Relevance of Dementia in Atrial Fibrillation Patients within a Specific European Health Care Area,” *Neuroepidemiology*, vol. 51, no. 1–2, pp. 11–18, 2018, doi: 10.1159/000487887.
- [102] N. Tavassoli *et al.*, “Factors associated with undertreatment of atrial fibrillation in geriatric outpatients with Alzheimer disease.,” *Am. J. Cardiovasc. Drugs*, vol. 13, no. 6, pp. 425–33, Dec. 2013, doi: 10.1007/s40256-013-0040-5.
- [103] A. Burns, B. Lawlor, and S. Craig, “Rating scales in old age psychiatry,” *Br. J. Psychiatry*, vol. 180, no. FEB., pp. 161–167, 2002, doi: 10.1192/bjp.180.2.161.
- [104] M. F. Folstein, S. E. Folstein, and P. R. McHugh, “‘Mini-mental state’. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician.,” *J. Psychiatr. Res.*, vol. 12, no. 3, pp. 189–98, Nov. 1975, doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.
- [105] B. Reisberg, S. Ferris, M. De Leon, and T. Crook, “The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative

- dementia,” *Gerontologist*, vol. 139, no. 9, pp. 1136–39, 1982, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7114305>.
- [106] S. Auer and B. Reisberg, “The GDS/FAST staging system,” *Int. Psychogeriatrics*, vol. 9, no. SUPPL. 1, pp. 167–171, 1997, doi: 10.1017/S1041610297004869.
- [107] S. R. Kiseljak-Vassiliades, K., Aoun, P., & Gambert, “Basic nutrition for successful aging: Part I,” *Clin. Geriatr.*, vol. 14 (4), pp. 16–24, 2006.
- [108] B. Vellas *et al.*, “Nutrition assessment in the elderly,” *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, vol. 4, no. 1, pp. 5–8, 2001, doi: 10.1097/00075197-200101000-00002.
- [109] J. Ignacio de Ulíbarri *et al.*, “CONUT: a tool for controlling nutritional status. First validation in a hospital population,” *Nutr. Hosp.*, vol. 20, no. 1, pp. 38–45, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15762418>.
- [110] W. M. Abd-El-Gawad, R. M. Abou-Hashem, M. O. El Maraghy, and G. E. Amin, “The validity of Geriatric Nutrition Risk Index: Simple tool for prediction of nutritional-related complication of hospitalized elderly patients. Comparison with Mini Nutritional Assessment,” *Clin. Nutr.*, vol. 33, no. 6, pp. 1108–1116, 2014, doi: 10.1016/j.clnu.2013.12.005.
- [111] O. Bouillanne *et al.*, “Geriatric Nutritional Risk Index: A new index for evaluating at-risk elderly medical patients,” *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 82, no. 4, pp. 777–783, 2005, doi: 10.1093/ajcn/82.4.777.
- [112] J. T. Hanlon, I. K. E. Schmader, I. M. Koronkowski, and I. K. Lewis, “Adverse Drug Events In High,” *Jags*, vol. 45, no. 8, pp. 945–948, 1997.
- [113] D. Fick *et al.*, “American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults,” *J. Am. Geriatr. Soc.*, vol. 60, no. 4, pp. 616–631, 2012, doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.03923.x.
- [114] J. S. K. Kauwe and A. Goate, “Genes for a ‘Welllderly’ Life,” *Trends Mol. Med.*, vol. 22, no. 8, pp. 637–639, 2016, doi: 10.1016/j.molmed.2016.05.011.

- [115] B. B. de Jesus, K. Schneeberger, E. Vera, A. Tejera, C. B. Harley, and M. A. Blasco, “The telomerase activator TA-65 elongates short telomeres and increases health span of adult/old mice without increasing cancer incidence,” *Aging Cell*, vol. 10, no. 4, pp. 604–621, 2011, doi: 10.1111/j.1474-9726.2011.00700.x.
- [116] R. E. Marioni *et al.*, “DNA methylation age of blood predicts all-cause mortality in later life,” *Genome Biol.*, vol. 16, no. 1, pp. 1–12, 2015, doi: 10.1186/s13059-015-0584-6.
- [117] R. K. Junnila, E. O. List, D. E. Berryman, J. W. Murrey, and J. J. Kopchick, “The GH/IGF-1 axis in ageing and longevity,” *Nat. Rev. Endocrinol.*, vol. 9, no. 6, pp. 366–376, 2013, doi: 10.1038/nrendo.2013.67.
- [118] Y. Arai *et al.*, “Inflammation, But Not Telomere Length, Predicts Successful Ageing at Extreme Old Age: A Longitudinal Study of Semi-supercentenarians,” *EBioMedicine*, vol. 2, no. 10, pp. 1549–1558, Oct. 2015, doi: 10.1016/j.ebiom.2015.07.029.
- [119] J. E. Morley *et al.*, “Frailty consensus: a call to action.,” *J. Am. Med. Dir. Assoc.*, vol. 14, no. 6, pp. 392–7, Jun. 2013, doi: 10.1016/j.jamda.2013.03.022.
- [120] O. Theou, T. D. Brothers, A. Mitnitski, and K. Rockwood, “Operationalization of frailty using eight commonly used scales and comparison of their ability to predict all-cause mortality.,” *J. Am. Geriatr. Soc.*, vol. 61, no. 9, pp. 1537–51, Sep. 2013, doi: 10.1111/jgs.12420.
- [121] E. O. Hoogendijk, E. Stolz, R. C. Oude Voshaar, D. J. H. Deeg, M. Huisman, and H. W. Jeurig, “Trends in Frailty and Its Association With Mortality: Results From the Longitudinal Aging Study Amsterdam, 1995-2016.,” *Am. J. Epidemiol.*, vol. 190, no. 7, pp. 1316–1323, 2021, doi: 10.1093/aje/kwab018.
- [122] A. Clegg, J. Young, S. Iliffe, M. O. Rikkert, and K. Rockwood, “Frailty in elderly people.,” *Lancet (London, England)*, vol. 381, no. 9868, pp. 752–62, Mar. 2013, doi: 10.1016/S0140-6736(12)62167-9.
- [123] S. Kiani *et al.*, “The Effect and Relationship of Frailty Indices on Survival After Transcatheter Aortic Valve Replacement.,” *JACC. Cardiovasc. Interv.*, vol. 13, no. 2, pp. 219–231, 2020, doi:

- 10.1016/j.jcin.2019.08.015.
- [124] J. Walston *et al.*, “Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults.,” *J. Am. Geriatr. Soc.*, vol. 54, no. 6, pp. 991–1001, Jun. 2006, doi: 10.1111/j.1532-5415.2006.00745.x.
- [125] J. Walston, “Frailty--the search for underlying causes.,” *Sci. Aging Knowledge Environ.*, vol. 2004, no. 4, p. pe4, Jan. 2004, doi: 10.1126/sageke.2004.4.pe4.
- [126] B. J. Buta *et al.*, “Frailty assessment instruments: Systematic characterization of the uses and contexts of highly-cited instruments.,” *Ageing Res. Rev.*, vol. 26, pp. 53–61, Mar. 2016, doi: 10.1016/j.arr.2015.12.003.
- [127] K. Rockwood and A. Mitnitski, “Frailty in relation to the accumulation of deficits.,” *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.*, vol. 62, no. 7, pp. 722–7, Jul. 2007, doi: 10.1093/gerona/62.7.722.
- [128] J. E. Morley, T. K. Malmstrom, and D. K. Miller, “A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans.,” *J. Nutr. Health Aging*, vol. 16, no. 7, pp. 601–8, Jul. 2012, doi: 10.1007/s12603-012-0084-2.
- [129] W. Zhu *et al.*, “Meta-analysis of ATRIA versus CHA2DS2-VASc for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation,” *Int. J. Cardiol.*, vol. 227, pp. 436–442, 2017, doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.015.
- [130] Z. Hijazi *et al.*, “The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: A biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation,” *Eur. Heart J.*, vol. 37, no. 20, pp. 1582–1590, 2016, doi: 10.1093/eurheartj/ehw054.
- [131] A. U. De Diego, “Fibrilación auricular en el anciano,” *Rev. Esp. Geriatr. Gerontol.*, vol. 43, no. 2, pp. 106–112, 2008, doi: 10.1016/S0211-139X(08)71163-6.
- [132] R. L. Page, W. E. Wilkinson, W. K. Clair, E. A. McCarthy, and E. L. C. Pritchett, “Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia,” *Circulation*, vol. 89, no. 1, pp. 224–

- 227, 1994, doi: 10.1161/01.CIR.89.1.224.
- [133] P. Kirchhof *et al.*, “Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork and the European Heart Rhythm Association,” *Europace*, vol. 9, no. 11, pp. 1006–1023, Oct. 2007, doi: 10.1093/europace/eum191.
- [134] G. J. Wynn *et al.*, “The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: Validation and improvement through a simple modification,” *Europace*, vol. 16, no. 7, pp. 965–972, 2014, doi: 10.1093/europace/eut395.
- [135] K. Nademanee *et al.*, “Benefits and risks of catheter ablation in elderly patients with atrial fibrillation,” *Heart Rhythm*, vol. 12, no. 1, pp. 44–51, 2015, doi: 10.1016/j.hrthm.2014.09.049.
- [136] R. Lijnenh, “Molecular interactions between the plasminogen/plasmin and matrix metalloproteinase systems,” *Fibrinolysis and Proteolysis*, vol. 14, no. SUPPL. 1, p. 5, 2000.
- [137] N. Turgut *et al.*, “Hypercoagulopathy in stroke patients with nonvalvular atrial fibrillation: Hematologic and cardiologic investigations,” *Clin. Appl. Thromb.*, vol. 12, no. 1, pp. 15–20, 2006, doi: 10.1177/107602960601200104.
- [138] D. S. G. Conway, P. Buggins, E. Hughes, and G. Y. H. Lip, “Relationship of interleukin-6 and C-reactive protein to the prothrombotic state in chronic atrial fibrillation,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 43, no. 11, pp. 2075–2082, 2004, doi: 10.1016/j.jacc.2003.11.062.
- [139] N. Wu *et al.*, “Association of hemostatic markers with atrial fibrillation: A meta-analysis and meta-regression,” *PLoS One*, vol. 10, no. 4, pp. 1–19, 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0124716.
- [140] R. T. Sataloff, M. M. Johns, and K. M. Kost, “The prothrombotic state in atrial fibrillation: pathophysiological and management implications,” *Cardiovasc. Res.*
- [141] T. Watanabe *et al.*, “Human urotensin-II potentiates the mitogenic effect of mildly oxidized low-density lipoprotein on vascular smooth muscle cells: Comparison with other vasoactive agents and hydrogen peroxide,” *Hypertens. Res.*, vol. 29, no. 10, pp. 821–831, 2006, doi: 10.1291/hypres.29.821.

- [142] K. K. Griendling and R. W. Alexander, "Oxidative stress and cardiovascular disease," *Circulation*, vol. 96, no. 10, pp. 3264–5, Nov. 1997, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9396412>.
- [143] V. J. Dzau *et al.*, "The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: Manifestations in mechanistic and endpoint data," *Am. J. Cardiol.*, vol. 88, no. 9 SUPPL. 1, pp. 1–20, 2001, doi: 10.1016/S0002-9149(01)01878-1.
- [144] M. R. Di Tullio, R. L. Sacco, R. R. Sciacca, and S. Homma, "Ethnically Mixed Population," *Stroke*, pp. 3–8, 1999.
- [145] N. M. Al-Saady, O. A. Obel, and A. J. Camm, "Left atrial appendage: Structure, function, and role in thromboembolism," *Heart*, vol. 82, no. 5, pp. 547–554, 1999, doi: 10.1136/hrt.82.5.547.
- [146] M. Borzi, G. P. Novelli, P. Anselmi, D. Vasta, and D. Cannata, "Assessment of left atrial appendage function by transesophageal echocardiography: Risk factors for the development of thrombi," *Cardiovasc. Imaging*, vol. 10, no. 1, pp. 53–55, 1998.
- [147] K. L. Chan, "Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high- risk patients with nonvalvular atrial fibrillation," *Ann. Intern. Med.*, vol. 128, no. 8, pp. 630–638, 1998, doi: 10.7326/0003-4819-128-8-199804150-00005.
- [148] S. Kamath, B. S. P. Chin, A. D. Blann, and G. Y. H. Lip, "A study of platelet activation in paroxysmal, persistent and permanent atrial fibrillation," *Blood Coagul. Fibrinolysis*, vol. 13, no. 7, pp. 627–636, 2002, doi: 10.1097/00001721-200210000-00008.
- [149] Y. C. Wang *et al.*, "Left atrial dysfunction in patients with atrial fibrillation after successful rhythm control for > 3 months," *Chest*, vol. 128, no. 4, pp. 2551–2556, 2005, doi: 10.1378/chest.128.4.2551.
- [150] S. Habara *et al.*, "Prediction of left atrial appendage thrombi in non-valvular atrial fibrillation," *Eur. Heart J.*, vol. 28, no. 18, pp. 2217–2222, 2007, doi: 10.1093/eurheartj/ehm356.
- [151] V. Roldán *et al.*, "Plasma von Willebrand factor levels are an independent risk factor for adverse events including mortality and major bleeding in anticoagulated atrial fibrillation patients," *J. Am.*

- Coll. Cardiol.*, vol. 57, no. 25, pp. 2496–2504, 2011, doi: 10.1016/j.jacc.2010.12.033.
- [152] B. F. Gage *et al.*, “Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: Stroke risk stratification in patients taking aspirin,” *Circulation*, vol. 110, no. 16, pp. 2287–2292, 2004, doi: 10.1161/01.CIR.0000145172.55640.93.
- [153] K. Yamauchi, H. Furui, N. Taniguchi, and I. Sotobata, “Plasma fÀ-Thromboglobulin and Platelet Factor 4 Concentrations in Patients with Atrial Fibrillation.”
- [154] W. M. Feinberg *et al.*, “Markers of thrombin and platelet activity in patients with atrial fibrillation: Correlation with stroke among 1531 participants in the stroke prevention in atrial fibrillation III study,” *Stroke*, vol. 30, no. 12, pp. 2547–2553, 1999, doi: 10.1161/01.STR.30.12.2547.
- [155] J. Heeringa *et al.*, “A longitudinal population-based study of prothrombotic factors in elderly subjects with atrial fibrillation: The Rotterdam Study 1990-1999,” *J. Thromb. Haemost.*, vol. 4, no. 9, pp. 1944–1949, 2006, doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.02115.x.
- [156] G. Y. H. Lip, “The role of aspirin for stroke prevention in atrial fibrillation,” *Nat. Rev. Cardiol.*, vol. 8, no. 10, pp. 602–606, 2011, doi: 10.1038/nrcardio.2011.112.
- [157] S. Själander, A. Själander, P. J. Svensson, and L. Friberg, “Atrial fibrillation patients do not benefit from acetylsalicylic acid,” *Europace*, vol. 16, no. 5, pp. 631–638, 2014, doi: 10.1093/europace/eut333.
- [158] R. G. Hart, M. Pfeffer, S. Chrolavicius, and S. Yusuf, “Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation,” *N Engl J Med*, vol. 360, no. 10, pp. 2066–78, 2009, doi: 10.1056/NEJMoa0901301.
- [159] J. Mant *et al.*, “Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial,” *Lancet*, vol. 370, no. 9586, pp. 493–503, 2007, doi: 10.1016/S0140-6736(07)61233-1.
- [160] A. Rash, T. Downes, R. Portner, W. W. Yeo, N. Morgan, and K. S. Channer, “A randomised controlled trial of warfarin versus

- aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO),” *Age Ageing*, vol. 36, no. 2, pp. 151–156, 2007, doi: 10.1093/ageing/afl129.
- [161] C. Van Walraven *et al.*, “Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: The atrial fibrillation investigators,” *Stroke*, vol. 40, no. 4, pp. 1410–1416, 2009, doi: 10.1161/STROKEAHA.108.526988.
- [162] T. Watson, E. Shantsila, and G. Y. Lip, “Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow’s triad revisited,” *Lancet*, vol. 373, no. 9658, pp. 155–166, 2009, doi: 10.1016/S0140-6736(09)60040-4.
- [163] C. P. McCarthy, O. Yousuf, A. Alonso, E. Selvin, H. Calkins, and J. W. McEvoy, “High-Sensitivity Troponin as a Biomarker in Heart Rhythm Disease,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 119, no. 9, pp. 1407–1413, 2017, doi: 10.1016/j.amjcard.2017.01.032.
- [164] V. Roldán *et al.*, “Usefulness of N- Terminal pro-B- Type natriuretic peptide levels for stroke risk prediction in anticoagulated patients with atrial fibrillation,” *Stroke*, vol. 45, no. 3, pp. 696–701, 2014, doi: 10.1161/STROKEAHA.113.003338.
- [165] E. D. Borre *et al.*, “Predicting Thromboembolic and Bleeding Event Risk in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review,” *Thromb. Haemost.*, vol. 118, no. 12, pp. 2171–2187, 2018, doi: 10.1055/s-0038-1675400.
- [166] G. Y. H. Lip *et al.*, “Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The Euro Heart Survey on atrial fibrillation,” *Chest*, vol. 137, no. 2, pp. 263–272, 2010, doi: 10.1378/chest.09-1584.
- [167] K. H. Kim *et al.*, “The CHA2DS2VASc score can be used to stratify the prognosis of acute myocardial infarction patients irrespective of presence of atrial fibrillation,” *J. Cardiol.*, vol. 65, no. 2, pp. 121–127, 2015, doi: 10.1016/j.jjcc.2014.04.011.
- [168] L. Melgaard, A. Gorst-Rasmussen, D. A. Lane, L. H. Rasmussen, T. B. Larsen, and G. Y. H. Lip, “Assessment of the CHA2DS2-VASc score in predicting ischemic stroke, thromboembolism, and death in patients with heart failure with and

- without atrial fibrillation,” *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, vol. 314, no. 10, pp. E1–E9, 2015, doi: 10.1001/jama.2015.10725.
- [169] S. Fumagalli *et al.*, “The CHA2DS2-VASc score and Geriatric Multidimensional Assessment tools in elderly patients with persistent atrial fibrillation undergoing electrical cardioversion. A link with arrhythmia relapse?,” *Eur. J. Intern. Med.*, vol. 82, no. May, pp. 56–61, 2020, doi: 10.1016/j.ejim.2020.07.010.
- [170] Y. Xing *et al.*, “CHA2DS2-VASc score as a predictor of long-term cardiac outcomes in elderly patients with or without atrial fibrillation,” *Clin. Interv. Aging*, vol. 13, pp. 497–504, 2018, doi: 10.2147/CIA.S147916.
- [171] S. Agarwal, R. Hachamovitch, and V. Menon, “Current Trial-Associated Outcomes With Warfarin in Prevention of Stroke in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation A Meta-analysis,” doi: 10.1001/archinternmed.2012.121.
- [172] L. Thabane *et al.*, “Stroke and Bleeding Risk Assessments in Patients With Atrial Fibrillation: Concepts and Controversies,” *Front. Med. | www.frontiersin.org*, vol. 7, p. 54, 2020, doi: 10.3389/fmed.2020.00054.
- [173] M. Hughes and G. Y. H. Lip, “Risk factors for anticoagulation-related bleeding complications in patients with atrial fibrillation: A systematic review,” *Qjm*, vol. 100, no. 10, pp. 599–607, 2007, doi: 10.1093/qjmed/hcm076.
- [174] V. Pengo, C. Legnani, F. Noventa, G. Palareti, and ISCOAT Study Group.(Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy), “Oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and risk of bleeding. A Multicenter Inception Cohort Study.,” *Thromb. Haemost.*, vol. 85, no. 3, pp. 418–22, Mar. 2001, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11307807>.
- [175] “Bleeding during antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators.,” *Arch. Intern. Med.*, vol. 156, no. 4, pp. 409–16, Feb. 1996, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8607726>.
- [176] H. A. M. Kooistra *et al.*, “Risk of Bleeding and Thrombosis in

- Patients 70 Years or Older Using Vitamin K Antagonists,” *JAMA Intern. Med.*, vol. 176, no. 8, p. 1176, Aug. 2016, doi: 10.1001/jamainternmed.2016.3057.
- [177] B. F. Gage, E. Birman-Deych, R. Kerzner, M. J. Radford, D. S. Nilasena, and M. W. Rich, “Incidence of intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation who are prone to fall,” *Am. J. Med.*, vol. 118, no. 6, pp. 612–617, 2005, doi: 10.1016/j.amjmed.2005.02.022.
- [178] M. Man-Son-Hing, G. Nichol, A. Lau, and A. Laupacis, “Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls,” *Arch. Intern. Med.*, vol. 159, no. 7, pp. 677–685, 1999, doi: 10.1001/archinte.159.7.677.
- [179] A. Odén and M. Fahlén, “Oral anticoagulation and risk of death: A medical record linkage study,” *Br. Med. J.*, vol. 325, no. 7372, pp. 1073–1075, 2002, doi: 10.1136/bmj.325.7372.1073.
- [180] B. F. Gage *et al.*, “Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF),” *Am. Heart J.*, vol. 151, no. 3, pp. 713–719, 2006, doi: 10.1016/j.ahj.2005.04.017.
- [181] D. Caldeira, J. Costa, R. M. Fernandes, F. J. Pinto, and J. J. Ferreira, “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.*, vol. 40, no. 3, pp. 277–284, 2014, doi: 10.1007/s10840-014-9930-y.
- [182] R. Pisters *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*, vol. 138, no. 5, pp. 1093–1100, 2010, doi: 10.1378/chest.10-0134.
- [183] S. Apostolakis, D. A. Lane, Y. Guo, H. Buller, and G. Y. H. Lip, “Performance of the HEMORR 2HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in patients with atrial fibrillation undergoing anticoagulation: The AMADEUS (Evaluating the use of SR34006 compared to warfarin or acenocoumarol in patients with atrial),” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 60, no. 9, pp. 861–867, 2012, doi: 10.1016/j.jacc.2012.06.019.

- [184] L. Fauchier, G. Chaize, A. F. Gaudin, A. Vainchtock, S. K. Rushton-Smith, and F. E. Cotté, “Predictive ability of HAS-BLED, HEMORR2HAGES, and ATRIA bleeding risk scores in patients with atrial fibrillation. A French nationwide cross-sectional study,” *Int. J. Cardiol.*, vol. 217, pp. 85–91, 2016, doi: 10.1016/j.ijcard.2016.04.173.
- [185] G. Y. H. Lip, L. Frison, J. L. Halperin, and D. A. Lane, “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, drug,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 57, no. 2, pp. 173–180, 2011, doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.024.
- [186] M. C. Fang *et al.*, “A New Risk Scheme to Predict Warfarin-Associated Hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 58, no. 4, pp. 395–401, 2011, doi: 10.1016/j.jacc.2011.03.031.
- [187] K. Senoo, M. Proietti, D. A. Lane, and G. Y. H. Lip, “Evaluation of the HAS-BLED, ATRIA, and ORBIT Bleeding Risk Scores in Patients with Atrial Fibrillation Taking Warfarin,” *Am. J. Med.*, vol. 129, no. 6, pp. 600–607, 2016, doi: 10.1016/j.amjmed.2015.10.001.
- [188] E. C. O’Brien *et al.*, “The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation,” *Eur. Heart J.*, p. ehv476, 2015, doi: 10.1093/eurheartj/ehv476.
- [189] G. Palareti *et al.*, “Comparison between different D-Dimer cutoff values to assess the individual risk of recurrent venous thromboembolism: Analysis of results obtained in the DULCIS study,” *Int. J. Lab. Hematol.*, vol. 38, no. 1, pp. 42–49, 2016, doi: 10.1111/ijlh.12426.
- [190] Z. Hijazi *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*, vol. 387, no. 10035, pp. 2302–2311, 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(16)00741-8.
- [191] H. Zulkifly, G. Y. H. Lip, and D. A. Lane, “Bleeding Risk

- Scores in Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 120, no. 7, pp. 1139–1145, 2017, doi: 10.1016/j.amjcard.2017.06.058.
- [192] G. Chang *et al.*, “Accuracy of HAS-BLED and other bleeding risk assessment tools in predicting major bleeding events in atrial fibrillation: A network meta-analysis,” *J. Thromb. Haemost.*, vol. 18, no. 4, pp. 791–801, 2020, doi: 10.1111/jth.14692.
- [193] M. C. Fang *et al.*, “Death and Disability from Warfarin-Associated Intracranial and Extracranial Hemorrhages,” *Am. J. Med.*, vol. 120, no. 8, pp. 700–705, 2007, doi: 10.1016/j.amjmed.2006.07.034.
- [194] S. J. Shah, D. E. Singer, M. C. Fang, K. Reynolds, A. S. Go, and M. H. Eckman, “Net clinical benefit of oral anticoagulation among older adults with atrial fibrillation,” *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*, vol. 12, no. 11, pp. 1–12, 2019, doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.119.006212.
- [195] T. Inohara *et al.*, “Association of intracerebral hemorrhage among patients taking non-Vitamin K antagonist vs Vitamin K antagonist oral anticoagulants with in-hospital mortality,” *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, vol. 319, no. 5, pp. 463–473, 2018, doi: 10.1001/jama.2017.21917.
- [196] C. Held *et al.*, “Clinical outcomes and management associated with major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with apixaban or warfarin: Insights from the ARISTOTLE trial,” *Eur. Heart J.*, vol. 36, no. 20, pp. 1264–1272, 2015, doi: 10.1093/eurheartj/ehu463.
- [197] B. A. Steinberg *et al.*, “Contraindications to Anticoagulation Therapy and Eligibility for Novel Anticoagulants in Older Patients with Atrial Fibrillation,” *Cardiovasc. Ther.*, vol. 33, no. 4, pp. 177–183, 2015, doi: 10.1111/1755-5922.12129.
- [198] T.-F. Chao, C.-E. Chiang, J.-N. Liao, T.-J. Chen, G. Y. H. Lip, and S.-A. Chen, “Comparing the Effectiveness and Safety of Nonvitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Warfarin in Elderly Asian Patients With Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study,” *Chest*, vol. 157, no. 5, pp. 1266–1277, 2020, doi: 10.1016/j.chest.2019.11.025.

- [199] S. Fumagalli *et al.*, “Age-related differences in presentation, treatment, and outcome of patients with atrial fibrillation in Europe: The EORP-AF general pilot registry (EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation),” *JACC Clin. Electrophysiol.*, vol. 1, no. 4, pp. 326–334, 2015, doi: 10.1016/j.jacep.2015.02.019.
- [200] S. Raposeiras-Roubín *et al.*, “Trade-off between the effects of embolic versus bleeding events on mortality in elderly patients with atrial fibrillation,” *Rev. Española Cardiol. (English Ed.)*, 2021, doi: 10.1016/j.rec.2021.02.003.
- [201] The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators, “A Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Atrial Fibrillation,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 347, no. 23, pp. 1825–1833, Dec. 2002, doi: 10.1056/NEJMoa021328.
- [202] V. E. Hagens, I. C. Van Gelder, H. J. G. M. Crijns, and RAtE Control Versus Electrical Cardioversion Of Persistent Atrial Fibrillation (RACE) Study Group, “The RACE study in perspective of randomized studies on management of persistent atrial fibrillation,” *Card. Electrophysiol. Rev.*, vol. 7, no. 2, pp. 118–21, Jun. 2003, doi: 10.1023/a:1027439430017.
- [203] I. C. Van Gelder *et al.*, “Lenient versus Strict Rate Control in Patients with Atrial Fibrillation,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 362, no. 15, pp. 1363–1373, Apr. 2010, doi: 10.1056/NEJMoa1001337.
- [204] P. Vijayaraman, F. A. Subzposh, and A. Naperkowski, “Atrioventricular node ablation and His bundle pacing,” no. January, pp. 10–16, 2018, doi: 10.1093/europace/eux263.
- [205] J. E. V.- What-is-the-best-strategy-to-follow-in-very-old-, “What is the best strategy to follow in very old patients with atrial fibrillation : rate or rhythm control ?,” vol. 17, pp. 1–12, 2019.
- [206] M. S. Stanton, E. N. Prystowsky, N. S. Fineberg, W. M. Miles, D. P. Zipes, and J. J. Heger, “Arrhythmogenic effects of antiarrhythmic drugs: A study of 506 patients treated for ventricular tachycardia or fibrillation,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 14, no. 1, pp. 209–215, 1989, doi: 10.1016/0735-1097(89)90074-0.

- [207] S. J. Connolly *et al.*, “Dronedaronone in High-Risk Permanent Atrial Fibrillation,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 365, no. 24, pp. 2268–2276, Dec. 2011, doi: 10.1056/NEJMoa1109867.
- [208] I. Metzner *et al.*, “Ablation of atrial fibrillation in patients ≥ 75 years: Long-term clinical outcome and safety,” *Europace*, vol. 18, no. 4, pp. 543–549, 2016, doi: 10.1093/europace/euv229.
- [209] R. Cappato *et al.*, “Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation,” *Circ. Arrhythmia Electrophysiol.*, vol. 3, no. 1, pp. 32–38, 2010, doi: 10.1161/CIRCEP.109.859116.
- [210] W. Ageno, A. S. Gallus, A. Wittkowsky, M. Crowther, E. M. Hylek, and G. Palareti, “Oral anticoagulant therapy - Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines,” *Chest*, vol. 141, no. 2 SUPPL., pp. e44S-e88S, 2012, doi: 10.1378/chest.11-2292.
- [211] Y. Wan *et al.*, “Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: A systematic review,” *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*, vol. 1, no. 2, pp. 84–91, 2008, doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.108.796185.
- [212] K. Myers and A. Lyden, “A review on the new and old anticoagulants,” *Orthop. Nurs.*, vol. 38, no. 1, pp. 43–52, 2019, doi: 10.1097/NOR.0000000000000517.
- [213] S. Apostolakis, R. M. Sullivan, B. Olshansky, and G. Y. H. Lip, “Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: The SAME-TT2 R2 score,” *Chest*, vol. 144, no. 5, pp. 1555–1563, 2013, doi: 10.1378/chest.13-0054.
- [214] U. of T. H. S. C. Hart RG "AD - Department of Medicine (Neurology) " " San Antonio, Texas 78229-3900, USA. hartr@uthscsa.edu" "FAU - Pearce, Lesly A," M. I. Pearce LA "FAU - Aguilar, and A. MI, “Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation,” *Ann. Intern. Med.*, vol. 146, no. 12, pp. 857–867, 2007.
- [215] S. Sjalander, V. Sjogren, H. Renlund, B. Norrving, and A.

- Själänder, “Dabigatran, rivaroxaban and apixaban vs. high TTR warfarin in atrial fibrillation,” *Thromb. Res.*, vol. 167, no. February, pp. 113–118, 2018, doi: 10.1016/j.thromres.2018.05.022.
- [216] S. J. Connolly *et al.*, “Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 361, no. 12, pp. 1139–51, Sep. 2009, doi: 10.1056/NEJMoa0905561.
- [217] M. R. Patel *et al.*, “Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 365, no. 10, pp. 883–91, Sep. 2011, doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
- [218] C. B. Granger *et al.*, “Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 365, no. 11, pp. 981–92, Sep. 2011, doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
- [219] R. P. Giugliano *et al.*, “Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 369, no. 22, pp. 2093–2104, 2013, doi: 10.1056/nejmoa1310907.
- [220] C. T. Ruff *et al.*, “Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials,” *Lancet*, vol. 383, no. 9921, pp. 955–962, 2014, doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
- [221] S. J. Connolly *et al.*, “Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 364, no. 9, pp. 806–817, 2011, doi: 10.1056/nejmoa1007432.
- [222] A. O. González, A. de Francisco, P. Gayoso, and F. García, “Prevalence of chronic renal disease in Spain: Results of the EPIRCE study,” *Nefrologia*, vol. 30, no. 1, pp. 78–86, 2010, doi: 10.3265/Nefrologia.pre2009.Dic.5732.
- [223] K. E. Chan *et al.*, “Nonvitamin K Anticoagulant Agents in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease or on Dialysis With AF,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 67, no. 24, pp. 2888–2899, 2016, doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.082.
- [224] J. C. Hemphill *et al.*, “Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association,” *Stroke*, vol. 46, no. 7, pp. 2032–2060, 2015, doi: 10.1161/STR.0000000000000069.

- [225] C. V. Pollack *et al.*, “Idarucizumab for Dabigatran Reversal — Full Cohort Analysis,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 377, no. 5, pp. 431–441, 2017, doi: 10.1056/nejmoa1707278.
- [226] S. J. Connolly *et al.*, “Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 380, no. 14, pp. 1326–1335, 2019, doi: 10.1056/nejmoa1814051.
- [227] S. SCHULMAN and C. KEARON, “Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients,” *J. Thromb. Haemost.*, vol. 3, no. 4, pp. 692–694, Apr. 2005, doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x.
- [228] S. Sze *et al.*, “Prevalence and Prognostic Significance of Malnutrition Using 3 Scoring Systems Among Outpatients With Heart Failure: A Comparison With Body Mass Index,” *JACC. Heart Fail.*, vol. 6, no. 6, pp. 476–486, 2018, doi: 10.1016/j.jchf.2018.02.018.
- [229] M. T. Brophy *et al.*, “Anticoagulant use for atrial fibrillation in the elderly,” *J. Am. Geriatr. Soc.*, vol. 52, no. 7, pp. 1151–1156, 2004, doi: 10.1111/j.1532-5415.2004.52314.x.
- [230] C. Lahoz, J. Cardenas, M. Salinero-Fort, and J. M. Mostaza, “Prevalence of atrial fibrillation and associated anticoagulant therapy in the nonagenarian population of the Community of Madrid, Spain,” *Geriatr. Gerontol. Int.*, vol. 19, no. 3, pp. 203–207, 2019, doi: 10.1111/ggi.13587.
- [231] G. Patti *et al.*, “Thromboembolic Risk, Bleeding Outcomes and Effect of Different Antithrombotic Strategies in Very Elderly Patients With Atrial Fibrillation: A Sub-Analysis From the PREFER in AF (PREvention oF Thromboembolic Events-European Registry in Atrial Fibrillation),” *J. Am. Heart Assoc.*, vol. 6, no. 7, 2017, doi: 10.1161/JAHA.117.005657.
- [232] A. Wutzler *et al.*, “Treatment of Nonagenarians With Atrial Fibrillation: Insights From the Berlin Atrial Fibrillation (BAF) Registry,” *J. Am. Med. Dir. Assoc.*, vol. 16, no. 11, pp. 969–972, 2015, doi: 10.1016/j.jamda.2015.05.012.
- [233] D. E. Singer, E. C. O’Brien, E. D. Peterson, J. P. Piccini, and J.

- P. Piccini, “Factors associated with non–vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in patients with new-onset atrial fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II (ORBIT-AF II),” *Am. Heart J.*, vol. 189, pp. 40–47, 2017, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.03.024>.
- [234] T. F. Chao *et al.*, “Oral anticoagulation in very elderly patients with atrial fibrillation: A nationwide cohort study,” *Circulation*, vol. 138, no. 1, pp. 37–47, 2018, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031658](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031658).
- [235] A. Rouaud, O. Hanon, A. S. Boureau, G. G. Chapelet, and L. DeDecker, “Comorbidities against quality control of VKA therapy in non-valvular atrial fibrillation: A French national cross-sectional study,” *PLoS One*, vol. 10, no. 3, pp. 1–11, 2015, doi: [10.1371/journal.pone.0119043](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119043).
- [236] X. Yao, N. D. Shah, L. R. Sangaralingham, B. J. Gersh, and P. A. Noseworthy, “Non–Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Dosing in Patients With Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 69, no. 23, pp. 2779–2790, 2017, doi: [10.1016/j.jacc.2017.03.600](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.03.600).
- [237] M. Giustozzi *et al.*, “Patients aged 90 years or older with atrial fibrillation treated with oral anticoagulants: A multicentre observational study,” *Int. J. Cardiol.*, vol. 281, pp. 56–61, 2019, doi: [10.1016/j.ijcard.2019.01.071](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.01.071).
- [238] T. S. Dharmarajan, S. Varma, S. Akkaladevi, A. S. Lebelt, and E. P. Norkus, “To anticoagulate or not to anticoagulate? A common dilemma for the provider: Physicians’ opinion poll based on a case study of an older long-term care facility resident with dementia and atrial fibrillation,” *J. Am. Med. Dir. Assoc.*, vol. 7, no. 1, pp. 23–28, 2006, doi: [10.1016/j.jamda.2005.08.002](https://doi.org/10.1016/j.jamda.2005.08.002).
- [239] L. Friberg *et al.*, “Less dementia and stroke in low-risk patients with atrial fibrillation taking oral anticoagulation,” *Eur. Heart J.*, vol. 40, no. 28, pp. 2327–2335, 2019, doi: [10.1093/eurheartj/ehz304](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz304).
- [240] C. S. Kwok, Y. K. Loke, R. Hale, J. F. Potter, and P. K. Myint, “Atrial fibrillation and incidence of dementia: A systematic review

- and meta-analysis,” *Neurology*, vol. 76, no. 10, pp. 914–922, 2011, doi: 10.1212/WNL.0b013e31820f2e38.
- [241] R. Kalaria, “Similarities between Alzheimer’s disease and vascular dementia.,” *J. Neurol. Sci.*, vol. 203–204, pp. 29–34, Nov. 2002, doi: 10.1016/s0022-510x(02)00256-3.
- [242] T. Sabatini, G. B. Frisoni, P. Barbisoni, G. Bellelli, R. Rozzini, and M. Trabucchi, “Atrial fibrillation and cognitive disorders in older people.,” *J. Am. Geriatr. Soc.*, vol. 48, no. 4, pp. 387–90, Apr. 2000, doi: 10.1111/j.1532-5415.2000.tb04695.x.
- [243] R. N. Kalaria, “The role of cerebral ischemia in Alzheimer’s disease.,” *Neurobiol. Aging*, vol. 21, no. 2, pp. 321–30, doi: 10.1016/s0197-4580(00)00125-1.
- [244] B. Jankowska-Polańska, L. Katarzyna, A. Lidia, J. Joanna, K. Dudek, and U. Izabella, “Cognitive function and adherence to anticoagulation treatment in patients with atrial fibrillation.,” *J. Geriatr. Cardiol.*, vol. 13, no. 7, pp. 559–65, Jul. 2016, doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.07.006.
- [245] C. Gumbinger, T. Holstein, C. Stock, T. Rizos, S. Horstmann, and R. Veltkamp, “Reasons Underlying Non-Adherence to and Discontinuation of Anticoagulation in Secondary Stroke Prevention among Patients with Atrial Fibrillation,” *Eur. Neurol.*, vol. 73, no. 3–4, pp. 184–191, 2015, doi: 10.1159/000371574.
- [246] M. Torn, W. L. E. M. Bollen, F. J. M. van der Meer, E. E. van der Wall, and F. R. Rosendaal, “Risks of oral anticoagulant therapy with increasing age.,” *Arch. Intern. Med.*, vol. 165, no. 13, pp. 1527–32, Jul. 2005, doi: 10.1001/archinte.165.13.1527.
- [247] A. Subic *et al.*, “Treatment of atrial fibrillation in patients with dementia: A cohort study from the Swedish Dementia Registry,” *J. Alzheimer’s Dis.*, vol. 61, no. 3, pp. 1119–1128, 2018, doi: 10.3233/JAD-170575.
- [248] A. R. Orkaby, A. Ozonoff, J. I. Reisman, D. R. Miller, S. Zhao, and A. J. Rose, “Continued Use of Warfarin in Veterans with Atrial Fibrillation After Dementia Diagnosis,” *J. Am. Geriatr. Soc.*, vol. 65, no. 2, pp. 249–256, 2017, doi: 10.1111/jgs.14573.
- [249] P. S. Williams, G. Rands, M. Orrel, and A. Spector, “Aspirin for vascular dementia.,” *Cochrane database Syst. Rev.*, no. 4, p.

- CD001296, 2000, doi: 10.1002/14651858.CD001296.
- [250] J. J. McNeil *et al.*, “Effect of Aspirin on All-Cause Mortality in the Healthy Elderly,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 379, no. 16, pp. 1519–1528, 2018, doi: 10.1056/nejmoa1803955.
- [251] R. Petidier Torregrossa *et al.*, “Oral anticoagulation therapy in the elderly population with atrial fibrillation. A review article,” *Rev. Esp. Geriatr. Gerontol.*, vol. 53, no. 6, pp. 344–355, 2018, doi: 10.1016/j.regg.2018.04.450.
- [252] S. Sze *et al.*, “Prevalence and Prognostic Significance of Malnutrition Using 3 Scoring Systems Among Outpatients With Heart Failure: A Comparison With Body Mass Index,” *JACC Hear. Fail.*, vol. 6, no. 6, pp. 476–486, 2018, doi: 10.1016/j.jchf.2018.02.018.
- [253] A. Wawrzęczyk, M. Anaszewicz, A. Wawrzęczyk, and J. Budzyński, “Clinical significance of nutritional status in patients with chronic heart failure—a systematic review,” *Heart Fail. Rev.*, vol. 24, no. 5, pp. 671–700, 2019, doi: 10.1007/s10741-019-09793-2.
- [254] K. Senoo and G. Y. H. Lip, “Body Mass Index and Adverse Outcomes in Elderly Patients with Atrial Fibrillation,” *Stroke*, vol. 47, no. 2, pp. 523–526, 2016, doi: 10.1161/STROKEAHA.115.011876.
- [255] A. Ardestani, H. J. Hoffman, and H. A. Cooper, “Obesity and outcomes among patients with established atrial fibrillation,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 106, no. 3, pp. 369–73, Aug. 2010, doi: 10.1016/j.amjcard.2010.03.036.
- [256] R. K. Sandhu *et al.*, “The ‘obesity paradox’ in atrial fibrillation: Observations from the ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) trial,” *Eur. Heart J.*, vol. 37, no. 38, pp. 2869–2878, 2016, doi: 10.1093/eurheartj/ehw124.
- [257] M. Elia, L. Zellipour, and R. J. Stratton, “To screen or not to screen for adult malnutrition?,” *Clin. Nutr.*, vol. 24, no. 6, pp. 867–84, Dec. 2005, doi: 10.1016/j.clnu.2005.03.004.
- [258] M. Cuervo *et al.*, “Nutritional assessment interpretation on 22 007 Spanish community-dwelling elders through the Mini

- Nutritional Assessment test,” *Public Health Nutr.*, vol. 12, no. 1, pp. 85–90, 2009, doi: 10.1017/S136898000800195X.
- [259] D. A. De Luis *et al.*, “Nutritional status in a multicenter study among institutionalized patients in Spain.,” *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, vol. 15, no. 3, pp. 259–65, Mar. 2011, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21528771>.
- [260] C. De Morais *et al.*, “Nutritional risk of European elderly,” *Eur. J. Clin. Nutr.*, vol. 67, no. 11, pp. 1215–1219, 2013, doi: 10.1038/ejcn.2013.175.
- [261] M. A. E. Van Bokhorst-de van der Schueren, S. Lonterman-Monasch, O. J. de Vries, S. A. Danner, M. H. H. Kramer, and M. Muller, “Prevalence and determinants for malnutrition in geriatric outpatients,” *Clin. Nutr.*, vol. 32, no. 6, pp. 1007–1011, 2013, doi: 10.1016/j.clnu.2013.05.007.
- [262] N. C. Fávaro-Moreira *et al.*, “Risk Factors for Malnutrition in Older Adults: A Systematic Review of the Literature Based on Longitudinal Data.,” *Adv. Nutr.*, vol. 7, no. 3, pp. 507–22, 2016, doi: 10.3945/an.115.011254.
- [263] T. Ahmed and N. Haboubi, “Assessment and management of nutrition in older people and its importance to health.,” *Clin. Interv. Aging*, vol. 5, pp. 207–216, 2010, doi: 10.2147/cia.s9664.
- [264] P. Abizanda *et al.*, “Effects of an oral nutritional supplementation plus physical exercise intervention on the physical function, nutritional status, and quality of life in frail institutionalized older adults: The ACTIVNES study,” *J. Am. Med. Dir. Assoc.*, vol. 16, no. 5, pp. 439.e9-439.e16, 2015, doi: 10.1016/j.jamda.2015.02.005.
- [265] D. E. Forman and R. E. Goyette, “Oral Anticoagulation Therapy for Elderly Patients With Atrial Fibrillation: Utility of Bleeding Risk Covariates to Better Understand and Moderate Risks,” doi: 10.1177/1076029613492010.
- [266] V. A. Pallazola *et al.*, “Anticoagulation risk assessment for patients with non-valvular atrial fibrillation and venous thromboembolism: A clinical review,” *Vasc. Med. (United Kingdom)*, vol. 24, no. 2, pp. 141–152, 2019, doi: 10.1177/1358863X18819816.

El envejecimiento progresivo de la población está condicionando un aumento en la prevalencia de enfermedades crónicas como la fibrilación auricular (FA). A pesar de ser un problema de magnitud relevante y creciente, la evidencia científica disponible acerca de este grupo poblacional es insuficiente. En la práctica clínica, establecer el balance embólico-hemorrágico del paciente anciano con FA supone un gran reto que dificulta la toma de decisiones, especialmente en lo que respecta al inicio o continuación del tratamiento anticoagulante.

El objetivo de la presente tesis es analizar el riesgo embólico, hemorrágico y la mortalidad en pacientes ancianos con FA. Por otro lado, pretendemos evaluar el impacto de la edad extrema, del estado nutricional o del deterioro cognitivo en el balance embólico-hemorrágico.