



ESCUELA DE DOCTORADO
INTERNACIONAL DE LA USC

Pablo
Domínguez Erquicia

Tesis doctoral

Aspectos relevantes de la
fibrilación auricular en el
paciente anciano

Santiago de Compostela, 2024

Programa de doctorado en Investigación Clínica en Medicina



ESCOLA DE DOUTORAMENTO
INTERNACIONAL DA USC

TESIS DOCTORAL

ASPECTOS RELEVANTES DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR EN EL PACIENTE ANCIANO

Autor

Pablo Domínguez Erquicia

Directores: Sergio Raposeiras Roubín. Emad Abuassi Alnakeeb.

Tutor: Arturo Gonzalez Quintela

PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN MEDICINA

SANTIAGO DE COMPOSTELA



RELACIÓN DE PUBLICACIONES INCLUIDAS EN LA TESIS, CONTRIBUCIÓN DEL DOCTORANDO A LAS MISMAS Y AUTORIZACIÓN EDITORIAL

Este trabajo se corresponde con la modalidad de tesis con reproducción parcial de artículos. A continuación, se presentan los 4 artículos incluidos, referenciados, con afiliaciones de los autores, contribución del doctorando y métricas de las revistas científicas. También se incluye la autorización editorial para cada artículo.

1. **Título del artículo:** “Predictive value of bleeding risk scores in elderly patients with atrial fibrillation and oral anticoagulation”

Domínguez-Erquicia P, Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, Lizancos-Castro A, Parada-Barcia JA, González-García A, Ledo-Piñeiro A, Noriega-Caro V, Iglesias-Otero C, Íñiguez-Romo A. Predictive value of bleeding risk scores in elderly patients with atrial fibrillation and oral anticoagulation. *J Geriatr Cardiol.* 2023 Sep 28;20(9):684-692. doi: 10.26599/1671-5411.2023.09.002. PMID: 37840634

Afiliaciones: todos los autores pertenecen al Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro.

Contribución del doctorando: idea original, conceptualización, análisis estadístico, redacción del manuscrito y revisión crítica del mismo.

Métricas:

Revista: Journal of Geriatric Cardiology.

Índices de calidad:

- Factor de impacto 3.189.
- SCImago Journal Rank (SJR) 0.668.
- Cuartil 2 en Cardiología y medicina cardiovascular.
- H-Index 42.
- Ranking global 7540.

Autorización editorial

Pablo Domínguez <pablo.dominguez.erquicia@gmail.com> lun, 15 ene, 23:37 ☆ ☺ ↶
para jgc, lilafu ▾

Hello, I need editorial authorization for using two original articles (me as first author) in my PhD thesis.

Domínguez-Erquicia P, Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, Lizancos-Castro A, Parada-Barcia JA, González-García A, Ledo-Piñeiro A, Noriega-Caro V, Iglesias-Otero C, Íñiguez-Romo A. Predictive value of bleeding risk scores in elderly patients with atrial fibrillation and oral anticoagulation. *J Geriatr Cardiol.* 2023 Sep 28;20(9):684-692. doi: 10.26599/1671-5411.2023.09.002. PMID: 37840634

Domínguez-Erquicia P, Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, Cespón-Fernández M, Alonso-Rodríguez D, Camacho-Freire SJ, Cubelos-Fernández N, Ríos ÁL, Melendo-Viu M, Íñiguez-Romo A. Safety of digoxin in nonagenarian patients with atrial fibrillation: lessons from the Spanish Multicenter Registry. *J Geriatr Cardiol.* 2021 Oct 28;18(10):809-815. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2021.10.007. PMID: 34754292.

2. **Título del artículo:** “Trade-off between the effects of embolic versus bleeding events on mortality in elderly patients with atrial fibrillation”

Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, Cespón Fernández M, Blanco Prieto S, Barreiro Pardal C, Domínguez-Erquicia P, Melendo Viu M, Bonanad Lozano C, Rosselló X, Ibáñez B, Íñiguez Romo A. Trade-off between the effects of embolic versus bleeding events on mortality in elderly patients with atrial fibrillation. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2022 Apr;75(4):334-342. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2021.02.003. Epub 2021 Apr 8. PMID: 33839062.

Afiliaciones:

- Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, Cespón Fernández M, Domínguez-Erquicia P, Melendo Viu M y Íñiguez Romo A pertenecen al Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro.
- Blanco Prieto S: Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur, Vigo, Pontevedra, Spain.
- Ibáñez B pertenece al Centro de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) y al Hospital Fundación Jiménez Díaz.
- Xavier Roselló: Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, Spain; Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, Balearic Islands, Spain.
- Clara Bonanad Lozano: Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, Spain.
- Cristina Barreiro Pardal: Servicio de Anestesia, Hospital Montecelo, Pontevedra, Spain.

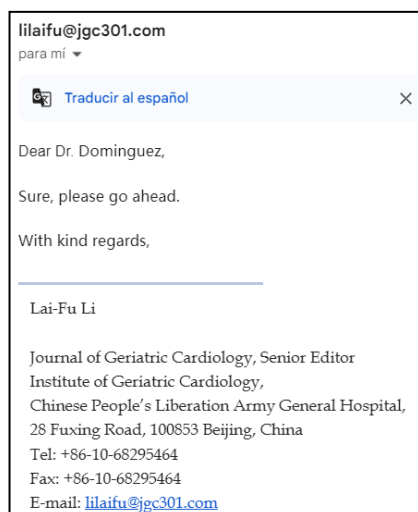
Contribución del doctorando: conceptualización, recogida de datos, análisis estadístico, ayuda en la redacción del manuscrito y revisión crítica del mismo.

Métricas:

Revista: Revista Española de Cardiología (REC).

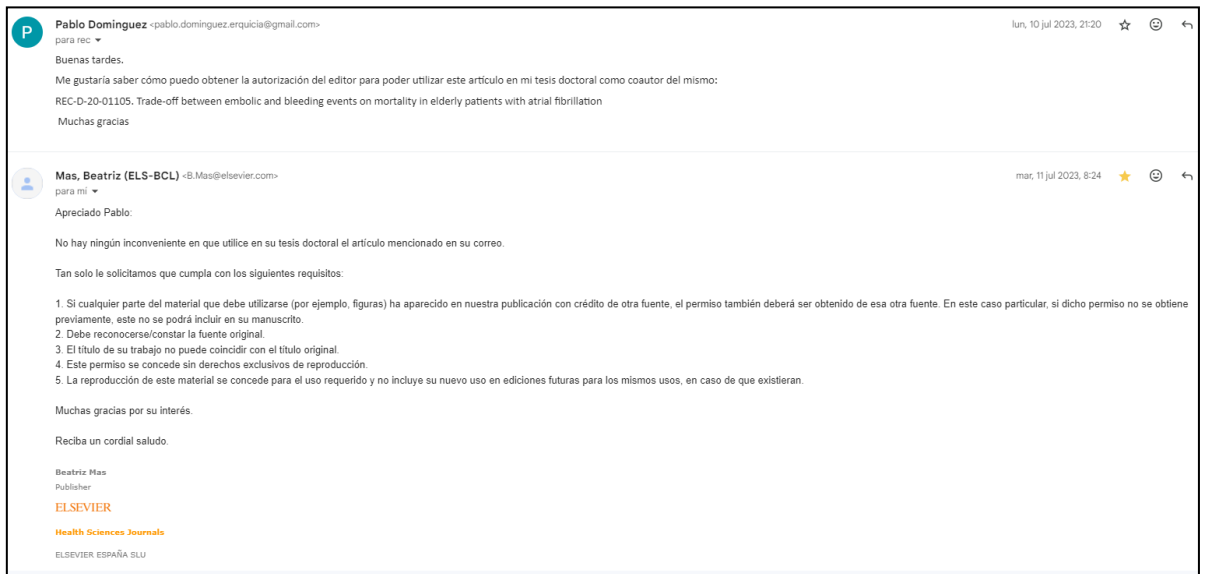
Índices de calidad:

- Factor de impacto 5.9.
- SCImago Journal Rank (SJR) 0.46.
- SNIP 0.78.



- CiteScore 3.6.
- Cuartil 1 en Cardiología y medicina cardiovascular.
- H-Index 74.

Autorización editorial



3. **Título del artículo:** “Comparison of Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation Under Oral Anticoagulation Therapy Analyzed by Body Weight (<60, 60 to 100, and >100 kg)”

Domínguez-Erquicia P, Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, Bouzon-Iglesias P, Parada-Barcia JA, Lizancos-Castro A, González-García A, Noriega-Caro VA, Ledo-Piñeiro A, Iglesias-Otero C, González-Bermúdez I, Íñiguez-Romo A. Comparison of Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation Under Oral Anticoagulation Therapy Analyzed by Body Weight (<60, 60 to 100, and >100 kg). *Am J Cardiol.* 2022 Dec 1;184:41-47. Doi: 10.1016/j.amjcard.2022.07.028. Epub 2022 Sep 27. PMID: 36175253.

Afiliaciones:

- Todos pertenecen al Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro.

Contribución del doctorando: idea original, conceptualización, recogida de datos, análisis estadístico, redacción del manuscrito y revisión crítica del mismo.

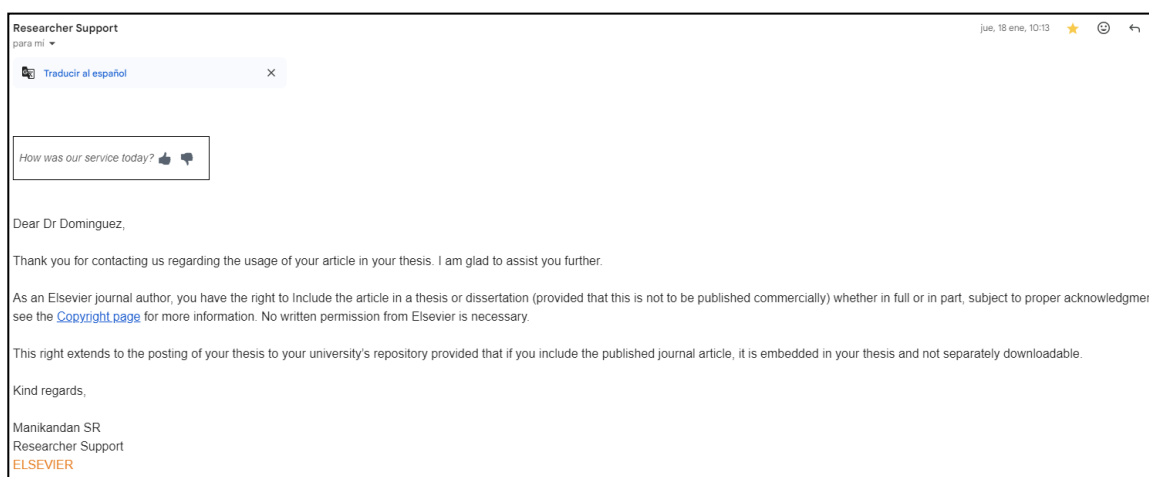
Métricas:

Revista: American Journal of Cardiology.
 Índices de calidad:
 - Factor de impacto 2.8.



- SCImago Journal Rank (SJR) 1.132
- SNIP 0.952.
- CiteScore 4.9.
- Cuartil 1 en Cardiología y medicina cardiovascular.
- H-Index 232.
- Ranking global 3411.

Autorización editorial



4. **Título del artículo:** “Safety of digoxin in nonagenarian patients with atrial fibrillation: lessons from the Spanish Multicenter Registry”

Domínguez-Erquicia P, Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, Cespón-Fernández M, Alonso-Rodríguez D, Camacho-Freire SJ, Cubelos-Fernández N, Ríos ÁL, Melendo-Viu M, Íñiguez-Romo A. Safety of digoxin in nonagenarian patients with atrial fibrillation: lessons from the Spanish Multicenter Registry. *J Geriatr Cardiol.* 2021 Oct 28;18(10):809-815. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2021.10.007. PMID: 34754292.

Afiliaciones:

- Domínguez-Erquicia P, Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, Cespón-Fernández M, Melendo-Viu M, Íñiguez-Romo A pertenecen al Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro.
- Álvaro López-Masjuán Ríos y Santiago Jesús Camacho Freire pertenecen al servicio de Cardiología del Hospital Juan Ramón Jiménez (Huelva).
- David Alonso Rodríguez y Naiara Cubelos Fernández pertenecen al Hospital de León.

Contribución del doctorando: idea original, análisis estadístico, redacción del manuscrito y revisión crítica del mismo.

Revista: Journal of Geriatric Cardiology.

Índices de calidad:

- Factor de impacto 3.189.
- SCImago Journal Rank (SJR) 0.668.
- Cuartil 2 en Cardiología y medicina cardiovascular.
- H-Index 42.
- Ranking global 7540.

Autorización editorial

Pablo Dominguez <pablo.dominguez.erquicia@gmail.com>
para jgc, lilaifu

lun, 15 ene, 23:37

Hello. I need editorial authorization for using two original articles (me as first author) in my PhD thesis.

Dominguez-Erquicia P, Raposeiras-Roubin S, Abu-Assi E, Lizancos-Castro A, Parada-Barcia JA, González-García A, Ledo-Piñeiro A, Noriega-Caro V, Iglesias-Otero C, Íñiguez-Romo A. Predictive value of bleeding risk scores in elderly patients with atrial fibrillation and oral anticoagulation. J Geriatr Cardiol. 2023 Sep 28;20(9):684-692. doi: 10.26599/1671-5411.2023.09.002. PMID: 37840634

Dominguez-Erquicia P, Raposeiras-Roubin S, Abu-Assi E, Cespón-Fernández M, Alonso-Rodríguez D, Camacho-Freire SJ, Cubelos-Fernández N, Ríos AL, Melendo-Viu M, Íñiguez-Romo A. Safety of digoxin in nonagenarian patients with atrial fibrillation: lessons from the Spanish Multicenter Registry. J Geriatr Cardiol. 2021 Oct 28;18(10):809-815. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2021.10.007. PMID: 34754292.

lilaifu@jgc301.com
para mí

Traducir al español

Dear Dr. Dominguez,

Sure, please go ahead.

With kind regards,

Lai-Fu Li

Journal of Geriatric Cardiology, Senior Editor
Institute of Geriatric Cardiology,
Chinese People's Liberation Army General Hospital,
28 Fuxing Road, 100853 Beijing, China
Tel: +86-10-68295464
Fax: +86-10-68295464
E-mail: lilaifu@jgc301.com

Revista: Journal of Geriatric Cardiology.

Índices de calidad:

- Factor de impacto 3.189.
- SCImago Journal Rank (SJR) 0.668.
- Cuartil 2 en Cardiología y medicina cardiovascular.
- H-Index 42.
- Ranking global 7540.

RESUMEN

Introducción. La fibrilación auricular es la arritmia sostenida más frecuente a nivel mundial con una incidencia y prevalencia en aumento. En pacientes ancianos la magnitud del problema es mayor, ya que aproximadamente 1 de cada 3 pacientes mayores de 75 años la padecen. Además, en la población añosa aparecen otros condicionantes que dificultan el manejo de esta arritmia. La polifarmacia, la existencia de comorbilidades, síndromes geriátricos y la falta de evidencia en los estudios aleatorizados generan cierta incertidumbre en el tratamiento de la fibrilación auricular.

Objetivos. Describir la situación actual en cuanto a la prevalencia, manejo y tratamiento de la FA en nuestra Área Sanitaria. Analizar la capacidad predictiva de las escalas de riesgo hemorrágico en mayores. Estudiar el equilibrio embólico-hemorrágico y su efecto sobre la mortalidad. Evaluar la seguridad y eficacia de los anticoagulantes en pacientes con pesos extremos (<60 y >100 kg). Estudiar la eficacia y seguridad de la digoxina en pacientes nonagenarios con FA.

Material y métodos. Analizamos datos de 2 registros. Registro retrospectivo de más de 17000 pacientes con diagnóstico de FA en el área de salud de Vigo, y registro NON-AF NON-VALV de pacientes de ≥ 90 años con FA de 3 áreas sanitarias de España. Se usaron los métodos estadísticos convencionales. Los registros fueron aprobados por los comités de ética correspondientes.

Resultados. Hasta 1 de cada 5 octogenarios con FA no reciben anticoagulación en nuestro registro. De los pacientes no anticoagulados más de la mitad reciben antiagregación (60.4. Más de la mitad de los pacientes (55.7%) tienen un control subóptimo del INR pero solo se realiza el cambio a ACOD alrededor de un 15%. En cuanto los ACODs, 3 de cada 10 pacientes ≥ 80 años reciben una dosis inapropiada.

Las 3 escalas mostraron una baja discriminación para sangrado mayor, siendo ORBIT la mejor (estadístico HASBLED $c = 0,557$; estadístico ATRIA $c = 0,568$; estadístico ORBIT $c = 0,595$). Tanto los eventos embólicos como los hemorrágicos se asociaron con un mayor riesgo de muerte (HR ajustado 2,39, IC del 95 %: 2,12–2,69 para eventos embólicos y HR ajustado 1,79, IC del 95 % 1,64–1,96 para eventos hemorrágicos). El riesgo relativo de muerte fue un 33 % mayor después de una embolia que después de un evento de sangrado.

En el análisis multivariable no hubo diferencias significativas dependiendo del grupo de peso para cualquiera de los eventos. Los resultados fueron consistentes en los análisis por subgrupos según edad (<75/>75 años) y tipo de anticoagulante (AVK/ACOD).

La digoxina no se asoció con un mayor riesgo de mortalidad (HR ajustada = 1,16, IC del 95 %: 0,96-1,41, $P = 0,130$). Sin embargo, encontramos un aumento significativo de la mortalidad en el subgrupo con FG estimado < 30 mL/min por 1,73 m² (HRa = 2,01, IC del 95 %: 1,13-3,57, $P = 0,018$), pero no en los otros subgrupos de FG (30-59 mL/min por 1,73 m² y ≥ 60 mL/min por 1,73 m²).

Conclusiones. Observamos una alta prevalencia de FA y un manejo mejorable del tratamiento antitrombótico en nuestra área sanitaria. Las escalas de riesgo hemorrágico más utilizadas tienen baja capacidad predictiva en pacientes mayores. Los eventos embólicos tienen más peso sobre la mortalidad que los hemorrágicos. La ACO parece segura y protectora incluso en pacientes con peso corporal en los extremos. La digoxina parece segura en pacientes nonagenarios con FA, sin embargo, es preciso tener precaución cuando el filtrado glomerular está gravemente reducido.

ÍNDICE

1. Introducción.....	10
1.1 DEFINICIONES	10
1.1.1 Fibrilación auricular: definición y diagnóstico.	10
1.1.1.1 Cribado diagnóstico en pacientes mayores.	10
1.1.2 El paciente mayor.....	10
1.2 HISTORIA DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR.....	11
1.3 EPIDEMIOLOGÍA DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR.....	11
1.3.1 A nivel mundial	11
1.3.2 España	12
1.4 CLASIFICACIÓN CLÍNICA	12
1.5 FISIOPATOLOGÍA	13
1.6 MANEJO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR.....	14
1.6.1 Anticoagulación/prevención de ictus	15
1.6.1.1 Valoración del riesgo tromboembólico.....	15
1.6.1.2 Valoración del riesgo hemorrágico	16
1.6.1.3 Tratamiento anticoagulante.....	17
1.6.1.3.1 ACODs y sangrado gastrointestinal	21
1.6.1.3.2 Mecanismos del sangrado gastrointestinal.....	22
1.6.1.3.3 ACODs y sangrado intracraneal	22
1.6.1.3.4 ACODs y dosis óptima	23
1.6.1.3.5 ACODs. Datos en vida real.....	24
1.6.1.4 Otras alternativas.....	24
1.6.2 Control de los síntomas.....	26
1.6.2.1 Control de frecuencia	27
1.6.2.1.1 Frecuencia cardiaca objetivo.....	27
1.6.2.1.2 Fármacos	27
1.6.2.1.3 Ablación del nodo auriculoventricular	29
1.6.2.2 Control de ritmo	29
1.6.2.2.1 Ablación con catéter de la FA	30
1.6.3 Control de comorbilidades, factores de riesgo y estilo de vida.	31
1.6.3.1 Deterioro cognitivo	31
1.6.3.2 Sobrepeso/obesidad y bajo peso corporal.	32
1.6.3.3 Fragilidad y caídas	36
1.6.3.4 Valoración geriátrica integral.....	36
1.6.3.5 Enfermedad renal crónica	37
1.6.3.6 Diabetes mellitus.....	39
1.6.3.7 Actividad física	40
1.6.3.8 Hipertensión arterial.....	40
1.6.3.9 Apnea obstructiva del sueño	41
1.7 OBJETIVOS	41
1.7.1 Análisis descriptivo de aspectos relevantes.....	42
1.7.2 Capacidad predictiva de las escalas de riesgo hemorrágico.....	42
1.7.3 Equilibrio entre el efecto de los eventos embólicos y hemorrágicos.....	42
sobre la mortalidad	42

1.7.4 Seguridad y eficacia de los anticoagulantes orales en pacientes con pesos extremos.....	43
1.7.5 Eficacia y seguridad de la digoxina en pacientes nonagenarios	43
2. Material y métodos	45
2.1 ASPECTOS ESTADÍSTICOS COMUNES	45
2.2 ASPECTOS ÉTICOS	45
2.3 REGISTRO NÚMERO 1: CARDIOCHUVI-AF	46
2.3.1. Capacidad predictiva de las escalas de riesgo hemorrágico	46
2.3.1.1 Las escalas de riesgo utilizadas	46
2.3.1.2 Eventos a analizar y aspectos estadísticos	48
2.3.2 Equilibrio entre el efecto de los eventos embólicos y hemorrágicos	48
sobre la mortalidad.....	48
2.3.2.1 Eventos analizados	49
2.3.2.2 Análisis estadístico	50
2.3.3. Seguridad y eficacia de los anticoagulantes orales en pacientes con pesos extremos.....	50
2.3.3.1 Criterio de agrupación: el peso corporal.....	51
2.3.3.2 Eventos a analizar y aspectos estadísticos	51
2.4 REGISTRO NÚMERO 2: PACIENTES ≥ 90 AÑOS	52
2.4.1 Eficacia y seguridad de la digoxina en pacientes nonagenarios	52
2.4.1.1 Población a estudio	53
2.4.1.2 Eventos a analizar y aspectos estadísticos	53
3. Resultados	54
3.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE ASPECTOS RELEVANTES	54
3.1.1 Prevalencia e incidencia	54
3.1.2 Riesgo embólico y hemorrágico.....	54
3.1.3 Manejo antitrombótico.....	55
3.2 CAPACIDAD PREDICTIVA DE LAS ESCALAS DE RIESGO HEMORRÁGICO.....	58
3.2.1 Resumen de resultados.....	59
3.2.2 Resultados según el artículo original	59
3.2.2.1 HASBLED bleeding score.....	59
3.2.2.2 ATRIA bleeding score.....	59
3.2.2.3 ORBIT bleeding score.	62
3.3 EQUILIBRIO ENTRE EL EFECTO DE LOS EVENTOS EMBÓLICOS Y HEMORRÁGICOS SOBRE LA MORTALIDAD	63
3.3.1 Resumen de resultados.....	64
3.3.2 Resultados según el artículo original	64
3.3.2.1 Mortality following bleeding or embolic events.	66
3.3.2.2 Relative impact of embolism vs. bleeding on mortality.	67
3.3.2.3 Impact of anticoagulation therapy during bleeding and embolic events in the hazard of mortality.....	69
3.4 SEGURIDAD Y EFICACIA DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES EN PACIENTES CON PESOS EXTREMOS	71
3.4.1 Resumen de resultados.....	72
3.4.2 Resultados según el artículo original	72
3.5 EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA DIGOXINA EN PACIENTES NONAGENARIOS	77
3.5.1 Resumen de resultados.....	77
3.5.2 Resultados del artículo original.....	77

3.5.2.1 Basal Characteristics	77
3.5.2.2 Digoxin, BB and NDCCB.....	78
4. Discusión	81
4.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE ASPECTOS RELEVANTES.....	81
4.2 CAPACIDAD PREDICTIVA DE LAS ESCALAS DE RIESGO HEMORRÁGICO	83
4.3 EQUILIBRIO ENTRE EL EFECTO DE LOS EVENTOS EMBÓLICOS Y HEMORRÁGICOS .86	
SOBRE LA MORTALIDAD.....	86
4.4 SEGURIDAD Y EFICACIA DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES EN PACIENTES CON	
PESOS EXTREMOS.....	88
4.5 EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA DIGOXINA EN PACIENTES NONAGENARIOS	90
4.6 FORTALEZAS DE NUESTRO TRABAJO.....	92
4.7 IMPLICACIONES CLÍNICAS	93
4.8 LIMITACIONES	96
4.9 NUEVAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN Y PERSPECTIVAS FUTURAS	98
4.9.1 Nuevas herramientas en el cribado de la FA	98
4.9.2 Nuevos fármacos anticoagulantes anti-factor XI	99
4.9.2.1 Oligonucleótidos antisentido (ASO).....	100
4.9.2.2 Anticuerpos anti-factor XI	101
4.9.2.3 Pequeñas moléculas	101
4.9.2.4 Anticuerpos	101
4.9.3 Evaluación Geriátrica Integral (EGI)	102
4.9.4 Unidades de anticoagulación.....	102
4.9.5 Nuevas estrategias antitrombóticas: cierre de orejuela izquierda	103
4.9.6 Ablación de la FA	103
5. Conclusiones.....	105
5.1 ASPECTOS GENERALES	105
5.2 CAPACIDAD PREDICTIVA DE LAS ESCALAS DE RIESGO HEMORRÁGICO	105
5.3 EQUILIBRIO ENTRE EL EFECTO DE LOS EVENTOS EMBÓLICOS Y HEMORRÁGICOS	
.....	105
SOBRE LA MORTALIDAD.....	105
5.4 SEGURIDAD Y EFICACIA DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES EN PACIENTES CON	
PESOS EXTREMOS.....	105
5.5 EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA DIGOXINA EN PACIENTES NONAGENARIOS	105
Bibliografía	107

1. INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) es una patología arrítmica de gran interés debido a su importante presencia en la práctica clínica diaria. La FA es especialmente relevante en el paciente anciano por su frecuencia y por las peculiaridades en su manejo. En este apartado abordaremos de forma extensa y pormenorizada los aspectos más relevantes del diagnóstico, manejo y tratamiento de la FA en el paciente anciano.

1.1 DEFINICIONES

1.1.1 Fibrilación auricular: definición y diagnóstico.

La fibrilación auricular (FA) se define como una taquiarritmia supraventricular con activación eléctrica auricular descoordinada y, en consecuencia, contracción auricular ineficaz. Las características electrocardiográficas incluyen: intervalos irregulares entre cada complejo QRS (cuando la conducción aurículo-ventricular no está alterada), ausencia de ondas P y activación auricular irregular¹.

Su diagnóstico se puede establecer evidenciando las características previamente descritas, bien en un electrocardiograma de 12 derivaciones, o bien en una tira de ritmo con una o más derivaciones con al menos 30 segundos de duración¹. Este segundo método diagnóstico es una novedad incluida en las últimas Guías de Práctica Clínica (GPC) de 2020¹, motivada por el creciente uso de dispositivos que incorporan la posibilidad de monitorización del ritmo, como por ejemplo los relojes inteligentes. La utilización de dispositivos implantables y de monitorización portátil han permitido detectar ritmos auriculares de alta frecuencia en pacientes asintomáticos, hablando en este caso de FA subclínica. Debido a limitada duración de la monitorización de estos dispositivos es recomendable comprobar el diagnóstico con una tira de ECG, para excluir artefactos u otras causas de detección inapropiada.

1.1.1.1 Cribado diagnóstico en pacientes mayores.

La detección de FA parece ser rentable en poblaciones de edad avanzada por lo que las GPC recomiendan el cribado mediante la auto detección del pulso y la realización de ECG en pacientes ≥ 65 años (clase recomendación I, nivel de evidencia B)¹. Sugieren que la nueva tecnología (relojes inteligentes y otros dispositivos portátiles de detección de ritmo cardiaco) podría ser especialmente útil para este sector, sin embargo, es necesaria más evidencia.

1.1.2 El paciente mayor

Tradicionalmente el punto de corte para considerar al paciente mayor ha sido > 65 años, pero con la mejora de la salud y el aumento de la esperanza de vida, es raro considerar anciano a un paciente a partir de esa edad. La Organización Mundial de la Salud (OMS), por su parte, clasifica la edad adulta de la siguiente manera: adulto joven, de 18 a 44 años; adulto medio, de 45 a 59 años; adulto mayor (o anciano joven), de 60 a 74 años; anciano, de 75 a 90 años; y

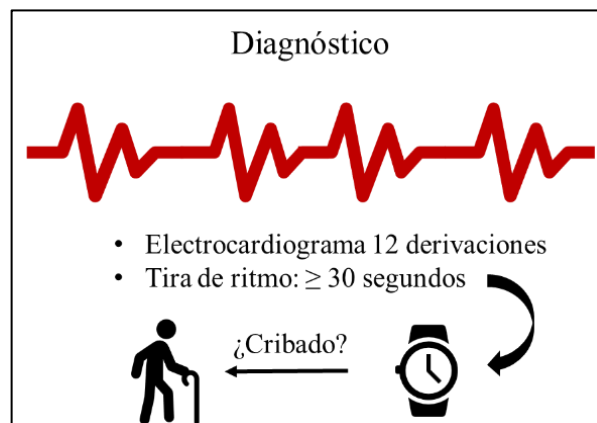


Lámina 1. Diagnóstico de la FA

anciano longevo, a partir de los 90 años. Las complicaciones del tratamiento de la FA aumentan notablemente en pacientes mayores de 75 años¹. Debido a que la mediana de edad en el momento del diagnóstico de FA es de aproximadamente 75 años, la comprensión de los resultados y el manejo de los adultos mayores es de gran importancia para la salud pública. Además, >75 años implica un alto riesgo trombótico según la escala CHADSVASc (2 puntos), por lo que es un punto de corte de gran interés.

1.2 HISTORIA DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

En el año 1783 Jean Baptiste Sénac (1693-1770) describió "palpitaciones rebeldes" y las asoció con la estenosis mitral². Otros científicos y médicos de aquella época utilizaron términos similares como "ataxia del pulso", "delirium cordis" o "pulsus irregularis perpetuus" destacando la característica irregularidad del pulso en la exploración física³. Los detalles de la fisiopatología comenzaron a dilucidarse con James Mackenzie (1853-1925) que documentó la pérdida de la onda "a" (contracción auricular) en el pulso venoso, utilizando un polígrafo que había inventado para dicho propósito⁴. En el 1906 Willem Einthoven (1860-1927) publicó el primer electrocardiograma con FA⁵ y a partir de ahí otros personajes como el farmacólogo Arthur Cushny y el cardiólogo Thomas Lewis correlacionaron la irregularidad del pulso con la FA^{3,5}.

1.3 EPIDEMIOLOGÍA DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

1.3.1 A nivel mundial

La FA es la arritmia sostenida más frecuente en adultos a nivel mundial⁶. Debido al incremento de la esperanza de vida y mejor manejo y tratamiento de las enfermedades crónicas, la incidencia y la prevalencia de la FA han alcanzado cifras de epidemia o, mejor dicho, pandemia por su distribución global⁷. Basándose en datos del estudio Framingham, la prevalencia de FA ha aumentado entre 3 y 4 veces durante los últimos 50 años⁸. La prevalencia mundial de la FA en 2017 se estimaba en 37,6 millones de casos, con previsiones de aumento de más del 60% para 2050⁹. La incidencia de FA es más de 50 por 1000 personas-año en mujeres y >65 por 1000 personas-año en hombres blancos >80 años de edad¹. Actualmente se estima que entre el 2-4% de los adultos están diagnosticados de FA^{1,6}. Pero es probable que estas cifras infraestimen la carga real de FA, ya que aproximadamente 1 de cada 3 pacientes pueden ser asintomáticos, siendo estos casos difíciles de detectar debido a la ineficiencia del sistema de cribado¹⁰. El riesgo de desarrollar FA se sitúa en aproximadamente 1 de cada 3 personas¹¹, lo que supone un incremento respecto a inicios del siglo XXI, donde el riesgo se estimaba en 1 de cada 4¹².

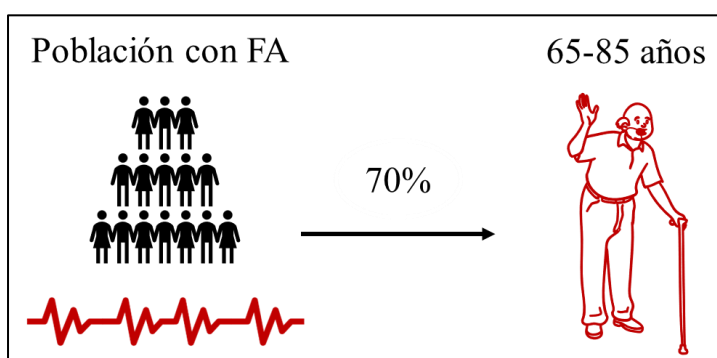


Lámina 2. Epidemiología

Conforme aumenta la edad, paralelamente aumenta el riesgo de desarrollar FA. En pacientes a partir de los 85 años, la prevalencia estimada es de alrededor del 15-20 % y aproximadamente el 70% de pacientes con FA se sitúan entre los 65 y los 85 años¹². Con el progresivo envejecimiento de la población, las cifras seguirán creciendo.

A pesar de que el aumento de la edad es un factor de riesgo muy importante para el desarrollo de FA, también lo es la presencia de otras comorbilidades, incluida la hipertensión, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, enfermedad renal crónica (ERC), obesidad o el síndrome de apnea del sueño. Otros factores de riesgo modificables que incluyen el consumo excesivo de alcohol, el tabaquismo, el sedentarismo o el ejercicio extremo también se han propuesto como posibles contribuyentes al desarrollo y progresión de la FA.

Así mismo, la prevalencia de la FA varía en función de la geografía¹³. En Norteamérica y en los países nórdicos se registran las cifras más altas de prevalencia, por encima de los 1000 casos por 100000 habitantes. Discretamente por debajo nos encontramos con los países de Europa occidental, América del Sur y Australia. A continuación, se sitúa Rusia y gran parte del continente asiático junto con Centroamérica. África y China son las regiones con menos prevalencia documentada (<600 casos por 100000 habitantes).

En cuanto al sexo, el género masculino se asocia con una mayor prevalencia de FA en diferentes etnias y situaciones socioeconómicas. El conjunto de datos Globan Burden of Disease 2017 señaló 516 casos prevalentes mundiales de FA por 100.000 habitantes en el sexo masculino en comparación con 467 casos por 100,000 en mujeres¹³. Sin embargo, el sexo femenino se asocia con mayor mortalidad en pacientes con FA¹³.

1.3.2 España

La prevalencia de la FA en la población general española mayor de 40 años ronda el 4.4%, y aumenta progresivamente a partir de los 60 años^{14,15}. Teniendo en cuenta la demografía española, con una población estimada de 46.815.916 habitantes, siendo el 51.5% mayores de 40 años, se calcula que hay más de un millón de pacientes con FA en España, de los cuales casi 95.000 no están diagnosticados¹⁴.

1.4 CLASIFICACIÓN CLÍNICA

Las Guías Europeas de 2020 sobre FA¹ establecen clásicamente diferentes patrones en función de la presentación, duración de los episodios, finalización de los mismos y manejo a largo plazo. En primer lugar, se denomina FA diagnosticada por primera vez al primer episodio que cumple criterios diagnósticos, independientemente de su duración o la presencia/gravedad de los

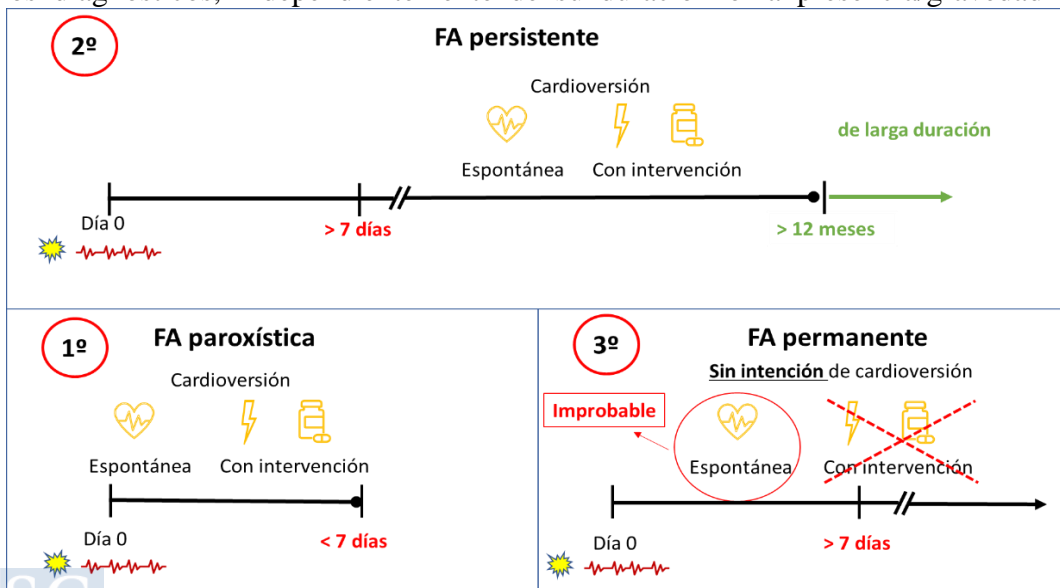


Lámina 3. Clasificación temporal de la FA

síntomas. En segundo lugar, la FA paroxística es aquella que termina (es decir, recupera el ritmo sinusal) espontáneamente o con intervención dentro de los primeros 7 días desde el inicio. En tercer lugar, la FA persistente es la que se sostiene continuamente más allá de los 7 días, incluyendo episodios terminados por cardioversión (farmacológica o eléctrica) después de los 7 días. A la FA persistente se le añade el apellido de “larga duración” cuando se extiende ininterrumpidamente más allá 12 meses, pero se decide optar por una estrategia de control de ritmo. El último subtipo es la FA permanente, que depende de la actitud sobre su manejo, pues se reserva este término para los casos en los que la FA es aceptada por el paciente y el médico, y no se realizarán más intentos para restaurar o mantener el ritmo sinusal.

Se recomienda abandonar otros términos clásicamente utilizados: FA aislada, FA no valvular y FA crónica¹. La FA no es una arritmia aislada ya que conforme se incrementa el conocimiento sobre la fisiopatología se va viendo que la mayoría de las veces hay un factor causal. Por otro lado, la FA valvular es una denominación también confusa, porque realmente se refiere a pacientes con enfermedad valvular reumática (estenosis mitral) o con prótesis mecánicas, pero hay otros pacientes con válvulas biológicas u otras valvulopatías que no se incluyen en este grupo. Por último, el término FA crónica es impreciso, y en su lugar debe usarse la terminología expuesta anteriormente para hacer alusión su temporalidad.

Tabla 1. Clasificación sintomática de la EHRA

Grado	Síntomas	Descripción
1	No	La FA no causa síntomas
2a	Leves	Los síntomas no afectan al día a día
2b	Moderados	Los síntomas no afectan al día a día, pero sí preocupan al paciente
3	Graves	La actividad diaria se ve afectada por los síntomas
4	Incapacitantes	Los síntomas impiden la actividad

Existe otro tipo de clasificación en función de los síntomas que pueda causar la arritmia, se trata de la clasificación de la European Heart Rhythm Association (EHRA)¹⁶. Se recomienda su uso en la evaluación inicial y durante el seguimiento como ayuda para decidir sobre la estrategia a seguir con el paciente. Se muestra en la tabla 1.

1.5 FISIOPATOLOGÍA

Varios factores pueden causar alteraciones a nivel auricular, incluyendo fibrosis inducida por estiramiento, hipocontractilidad, infiltración grasa, inflamación, remodelación vascular, isquemia y disfunción de los canales iónicos. Todos ellos favorecen la aparición de focos eléctricos ectópicos y alteraciones en la conducción. Esto aumenta la propensión auricular a desarrollar/mantener FA y facilitan el estado de hipercoagulabilidad asociado. La hipocontractilidad reduce el estrés de cizallamiento de la pared endotelial, lo que aumenta la expresión del inhibidor del activador del plasminógeno, y la inflamación inducida por isquemia incrementa la expresión de moléculas de adhesión endoteliales y promueve el desprendimiento

de células endoteliales, lo que resulta en la exposición del factor tisular al torrente sanguíneo. La FA en sí misma agrava muchos de estos mecanismos, lo que puede explicar su carácter progresivo, de ahí el dicho de que la FA genera FA^{1,17,18}.

La arritmia se desencadena inicialmente por focos ectópicos a nivel de la zona muscular del ostium de las venas pulmonares¹⁹ (lámina 4). También se han descrito otros focos mucho menos frecuentes como la vena cava, el seno coronario, el ligamento de Marshall, etc²⁰. El mantenimiento de la FA se debe a la presencia de un sustrato vulnerable como resultado del remodelado eléctrico y estructural. Se produce una dilatación progresiva de la aurícula izquierda y fibrosis que parece ser el factor clave en el progreso de la enfermedad^{21,22}. Llegados

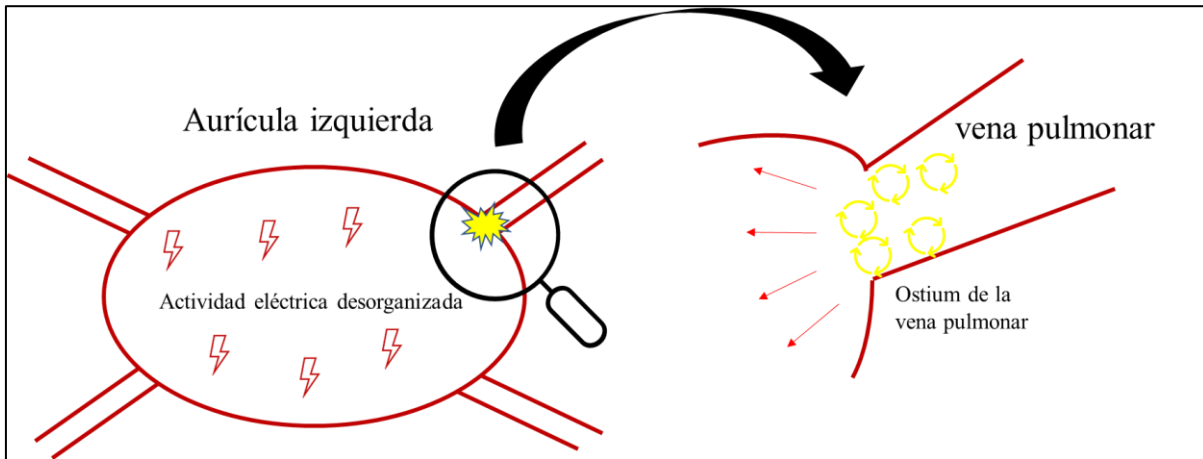


Lámina 4. Origen anatómico de la FA

a este punto, puede haber múltiples focos que inicien la arritmia fuera de las venas pulmonares y circuitos de microrreentrada por toda la aurícula que ayuden a que se perpetúe la FA y que cada vez sea más difícil su reversión a ritmo sinusal²³. Esto se traduce clínicamente en una progresión de FA paroxística a persistente y finalmente permanente.

1.6 MANEJO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

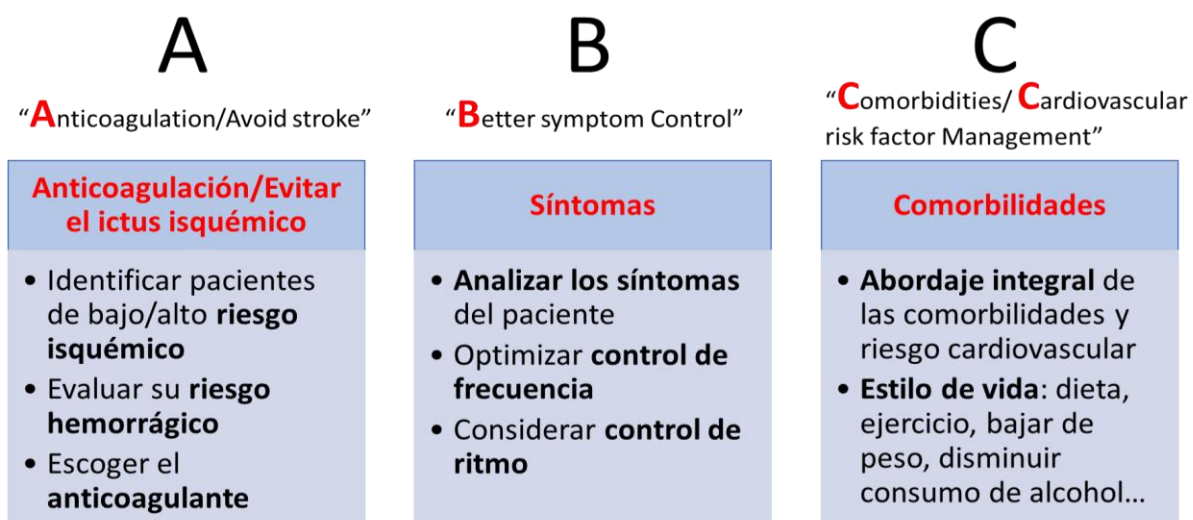


Lámina 5. Manejo integral ABC

El abordaje de la fibrilación auricular debe hacerse desde un punto holístico, valorando al paciente en su conjunto, haciéndolo partícipe de la toma de decisiones y ejerciendo labores de

educación sanitaria, facilitando así el seguimiento. El manejo debe hacerlo un equipo multidisciplinar constituido por varios profesionales sanitarios como el médico de atención primaria, el cardiólogo clínico, el cardiólogo especialista en arritmias, otros especialistas (internistas, geriatras...) el personal de enfermería, el propio paciente e incluso sus familiares.

Recientemente, en las últimas GPC sobre FA¹, se recomienda un abordaje integral denominado “*Atrial fibrillation Better Care (ABC) pathway*”. El acrónimo viene determinado por sus componentes en inglés: “A” de “*Anticoagulation/Avoid stroke*”, en español “anticoagulación/prevenir el ictus”; “B” de “*Better symptom management*”, en español “Mejor control de los síntomas” y “C” de “*Cardiovascular and Comorbidity optimization*”, en español “optimización cardiovascular y de comorbilidades”. En comparación con la atención habitual, la implementación del manejo “ABC” se ha asociado con mejores resultados en el seguimiento con disminución de mortalidad por todas las causas, disminución del compuesto accidente cerebrovascular (ACV)/hemorragia mayor/muerte cardiovascular y primera hospitalización e incluso menores gastos relacionados con los cuidados sanitarios²⁴⁻²⁷.

1.6.1 Anticoagulación/prevencción de ictus

El principal evento clínico adverso y el más temido, en cuya prevención se centra prácticamente toda la atención es el ictus isquémico. Como se ha expuesto previamente, esto se debe a un aumento de la estasis sanguínea a nivel de la aurícula izquierda, especialmente en la orejuela izquierda, lo que propicia la formación de trombosis *in situ* y posterior embolización. La FA aumenta el riesgo de ictus aproximadamente 5 veces, si bien esto puede verse modificado por determinados factores, por lo que no todos los pacientes con FA tienen el mismo riesgo de sufrir un ictus¹. En este apartado nos centraremos en la valoración del riesgo embólico, valoración del riesgo hemorrágico y tipo de tratamiento anticoagulante.

1.6.1.1 Valoración del riesgo tromboembólico

Los pacientes con valvulopatía mitral reumática o prótesis mecánica en cualquier localización deben anticoagularse independientemente del resto de factores. Por tanto nos centraremos en la FA sin estos dos condicionantes mencionados.

Tabla 2. Escala CHA₂DS₂-VASc

Letra	Factor de riesgo	Puntuación
C	Insuficiencia cardiaca o disfunción sistólica ventricular izquierda	1
H	Hipertensión	1
A ₂	Edad > 75 años	2
D	Diabetes mellitus	1
S ₂	ACV, AIT o tromboembolia	2
V	Enfermedad vascular (incluye cardiopatía isquémica)	1
A	Edad 65-74 años	1
S	Categoría de sexo (femenino)	1

Se han desarrollado múltiples esquemas para evaluar el riesgo de ictus en pacientes con FA. Uno de los más simples y con mayor aceptación fue la clasificación CHADS₂

(insuficiencia cardíaca, hipertensión, edad, diabetes mellitus, ACV – 2 puntos-)¹. Para los pacientes con una clasificación CHADS2 >2 se recomienda, a menos que esté contraindicado, el tratamiento crónico con anticoagulantes orales. Posteriormente se desarrolló otra escala a partir de esta, incorporando nuevos factores que mejoraban su capacidad predictiva, la escala CHA₂DS₂-VASc (insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial, edad ≥75 años -2 puntos-, diabetes mellitus, embolismo previo -2 puntos-, enfermedad vascular, edad 65-74 años, sexo femenino)²⁸. Una puntuación baja (0 en hombres y 1 en mujeres) identifica pacientes que no se benefician de la anticoagulación con tasas de ictus isquémico y mortalidad al año bajas (<1%). En cuanto a predecir pacientes con alto riesgo de sufrir ictus isquémico, su capacidad de discriminación es moderada, pero las guías recomiendan que con una puntuación de 2 o más en hombres y 3 o más en mujeres debe iniciarse ACO. Con una puntuación de 1 en hombres y 2 en mujeres, se debe considerar ACO. Siguiendo esta premisa, todo paciente con 75 años o más, se clasificaría de alto riesgo tromboembólico y por tanto debería ser anticoagulado en ausencia de contraindicaciones. El envejecimiento es un proceso fisiológico en el cual se producen numerosos cambios. Las variaciones en los niveles de los factores hemostáticos, la disfunción endotelial y el desbalance entre el estrés oxidativo y los factores antioxidantes contribuyen al aumento del riesgo aterotrombótico con la edad.

Existen otros factores relacionados con el riesgo tromboembólico que deben ser valorados, como son la obesidad, tabaquismo, dilatación auricular, elevación de troponina o péptidos natriuréticos, síndrome de apnea obstructiva del sueño, ERC, procesos neoproliferativos, etc ^{29,30}. Algunos de ellos simplemente reflejan un peor estado de salud del paciente y además se relacionan tanto con aumento de riesgo trombótico como hemorrágico.

1.6.1.2 Valoración del riesgo hemorrágico

Cuando nos planteamos el inicio de ACO, debemos comprender que se trata de poner en una balanza el riesgo tromboembólico y el riesgo hemorrágico, lo que hace más compleja la toma de decisiones. El principal efecto adverso de la terapia anticoagulante es el sangrado y en ocasiones puede ser potencialmente mortal. Por este motivo se ha puesto empeño en el desarrollo de escalas de predicción de riesgo hemorrágico. La más conocida es la escala HAS-BLED (hipertensión mal controlada, función renal y/o hepática anormal, ictus, historia de sangrado o predisposición, índice internacional normalizado (INR) lábil, edad avanzada, drogas o excesivo consumo de alcohol)³¹. De forma similar a lo que ocurre con la escala CHA₂DS₂-VASc, la capacidad predictiva para eventos hemorrágicos es moderada.

Tabla 3. Escala HASBLED

Letra	Factor de riesgo	Puntuación
H	Hipertensión	1
A	Funciones renal y hepática alteradas (1 punto cada una)	1 o 2
S	ACV	1
B	Sangrado	1
L	INR lábil	1
E	Edad avanzada (> 65 años)	1
D	Fármacos o alcohol (1 punto cada uno)	1 o 2

Además de la escala HAS-BLED, se han desarrollado otras con el mismo propósito, pero no parecen ser superiores en cuanto a predicción de eventos hemorrágicos a largo plazo, y la escala HAS-BLED selecciona mejor los pacientes de bajo riesgo (puntuación 0-2) y los pacientes con riesgo de hemorragia intracraneal (HIC)³²⁻³⁴.

Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre con las escalas de riesgo tromboembólico, una puntuación elevada no debería ser motivo para no anticoagular. La principal utilidad es detectar aquellos factores modificables que se relacionan con el sangrado para incidir sobre ellos y para seleccionar a los pacientes que precisen ser reevaluados más a menudo, especialmente si poseen varios factores no modificables. El seguimiento es una pieza clave ya que el riesgo de sangrado es dinámico y el cambio en el perfil de riesgo durante el seguimiento parece tener más valor que una estimación basal³⁵.

Como ya se ha expuesto en el apartado previo, las GPC clasifican a todos los pacientes de 75 años o más como de alto riesgo de accidente cerebrovascular isquémico, lo que justifica la anticoagulación después de una evaluación cualitativa del riesgo de hemorragia¹. Sin embargo, la toma de decisiones con respecto a la profilaxis antitrombótica en estos pacientes crea un dilema para muchos médicos, ya que los pacientes ancianos son un grupo heterogéneo cuya enfermedad se complica por la presencia de factores funcionales y sociales que contribuyen a la vulnerabilidad y también debido a las múltiples comorbilidades que frecuentemente se acompañan de polifarmacia³⁶. Así mismo, alteraciones en las principales vías de metabolización y excreción de fármacos, pueden comprometer la función e incluso aumentar la toxicidad de los fármacos antitrombóticos, especialmente aquellos con estrecho margen terapéutico. A pesar de que estudios observacionales y ensayos que muestran que los beneficios de la ACO se extienden a los segmentos de mayor edad de la población con FA³⁷, los datos del mundo real muestran consistentemente que la tasa de prescripción de ACO está inversamente relacionada con la edad³⁸. En muchas ocasiones es debido a la percepción del médico de que dicha terapia no es segura en estos pacientes, más que por datos objetivos³⁹. De hecho, entre el 25 y el 65% de los pacientes ancianos con FA en el mundo real no reciben ACO⁴⁰.

Esto puede deberse en parte a la ausencia de herramientas específicas para evaluar el riesgo hemorrágico y el posible perjuicio de la ACO en pacientes mayores. Las guías no hacen distinción por rango de edad y recomiendan utilizar la escala HASBLED frente a otras, basadas en un metaanálisis donde mostró una sutil superioridad sobre el resto de escalas⁴¹. Sin embargo, la escala HASBLED fue validada en una cohorte de 65 años de edad media, con lo que su extrapolación a pacientes de edad más avanzada puede verse limitada.

1.6.1.3 Tratamiento anticoagulante

Los fármacos anticoagulantes clásicos son los antivitamina K (AVK), donde se incluyen la warfarina y el acenocumarol. Impiden que la vitamina K realice su acción como cofactor para activar los factores de coagulación II, VII, IX y X y las proteínas C y S. En comparación con placebo, la terapia con AVK reduce el riesgo de ACV en un 64% y la mortalidad en un 26%⁴². Los AVK son actualmente el único tratamiento con seguridad establecida en pacientes con FA con enfermedad reumática de la válvula mitral y/o prótesis valvular mecánica¹.

Durante muchas décadas han sido el estándar de tratamiento anticoagulante en la FA, y la mayoría de la evidencia que apoya su uso en pacientes mayores proviene de estudios basados en la warfarina. El estudio BAFTA (Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged) ha sido el primer gran ECA en evaluar el efecto de la warfarina en comparación con aspirina en pacientes con FA ≥ 75 años⁴³. El objetivo primario incluyó ictus fatal o incapacitante (isquémico o hemorrágico), HIC y embolismo arterial. Los pacientes del brazo de warfarina

(con un tiempo en rango terapéutico -TRT- del 67%) experimentaron una reducción significativa del 52% en el evento primario. Estos hallazgos respaldaron el uso de warfarina en pacientes con FA ≥ 75 años.

El ATRIA es un estudio de cohorte retrospectivo-prospectivo de 13,559 pacientes con FA “no valvular”, de los cuales 6141 pacientes eran mayores de 75 años⁴⁴. Se observó que el beneficio clínico neto (definido como la diferencia entre ictus isquémico/embolismo sistémico evitado y HIC atribuible a la warfarina) fue mayor en pacientes con antecedentes ictus isquémico y edad ≥ 85 años. El TRT medio fue del 65%. Estos resultados fueron confirmados más tarde por otros estudios observacionales⁴⁵.

A pesar de ser fármacos ampliamente estudiados y utilizados, tienen varias desventajas. Los sangrados mayores, destacando la HIC, es una de sus grandes complicaciones. Además, los AVK interactúan con múltiples fármacos y alimentos que pueden condicionar reacciones adversas⁴⁷. Esto es especialmente importante en personas mayores que están expuestos a la polifarmacia y especialmente en zonas rurales la alimentación se basa en muchos productos vegetales (coliflor, espinaca, espárragos, perejil, guisantes, coles de Bruselas, brócoli, nabos, garbanzos, lechuga, aguacate, etc) de los cuales varios presentan interacción con los AVK. Por otro lado, hay evidencia de que su beneficio clínico está fuertemente ligado a la calidad de anticoagulación, que se define por un TRT $>70\%$ ¹. Para alcanzar un índice internacional normalizado (INR por sus siglas en inglés) en rango y mantenerlo, es necesario un control estrecho que no se puede hacer de forma remota, sino que precisa desplazamiento del paciente, lo que puede ser un gran inconveniente para las personas mayores que tengan problema de movilidad o dependencia. Suelen precisarse varias semanas para alcanzar un INR en rango ya que la variabilidad es máxima al iniciar el tratamiento, lo que aumenta el riesgo de sangrado en este intervalo de tiempo⁴⁸. Todas estas adversidades pueden provocar una disminución de la adherencia terapéutica. Además, los AVK se unen a la albúmina sérica, cuyos niveles están disminuidos en los pacientes de edad avanzada debido a la inflamación o la desnutrición y la falta de proteínas en sus dietas⁴⁹. La sobredosis de AVK es frecuente en estas situaciones y, por lo tanto, el INR debe controlarse de cerca.

Más recientemente han llegado los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD): dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán⁵⁰⁻⁵³. Se consideran de “acción directa” porque intervienen inhibiendo directamente un factor de coagulación activado, ya sea el factor II (dabigatrán) o el factor X (rivaroxabán, apixabán y edoxabán). A diferencia de los AVK no precisan controles para valorar la calidad de anticoagulación, sino que se basan en una prescripción de dosis diaria fija. En un metaanálisis de los ensayos pivotaes, los ACOD se asociaron con una reducción significativa del riesgo significativo del compuesto ACV/embolismo sistémico del 19 %, una reducción del 51% en hemorragia intracraneal, una reducción similar a los AVK del riesgo de ACV y una reducción significativa del 10% en la mortalidad por todas las causas⁵⁴. En cuanto a eventos de sangrado, se observó una reducción no significativa del 14% en el sangrado mayor, una reducción significativa del 52% en la hemorragia intracraneal y aumento del 25% en sangrado gastrointestinal con ACOD vs AVK, produciéndose 160 sangrados gastrointestinales por cada 221 hemorragias intracraneales evitadas⁵⁴. Además de este potencial beneficio clínico de los ACOD, su posología fija sin necesidad de controles rutinarios que conlleven desplazamiento del paciente, hace que su uso se más cómodo y por tanto facilita la adherencia terapéutica. Por todo ello, las guías¹ recomiendan el uso de los ACOD como fármacos de primera línea por delante de los AVK independientemente de la edad, salvo en pacientes con prótesis mecánicas o valvulopatía mitral reumática.

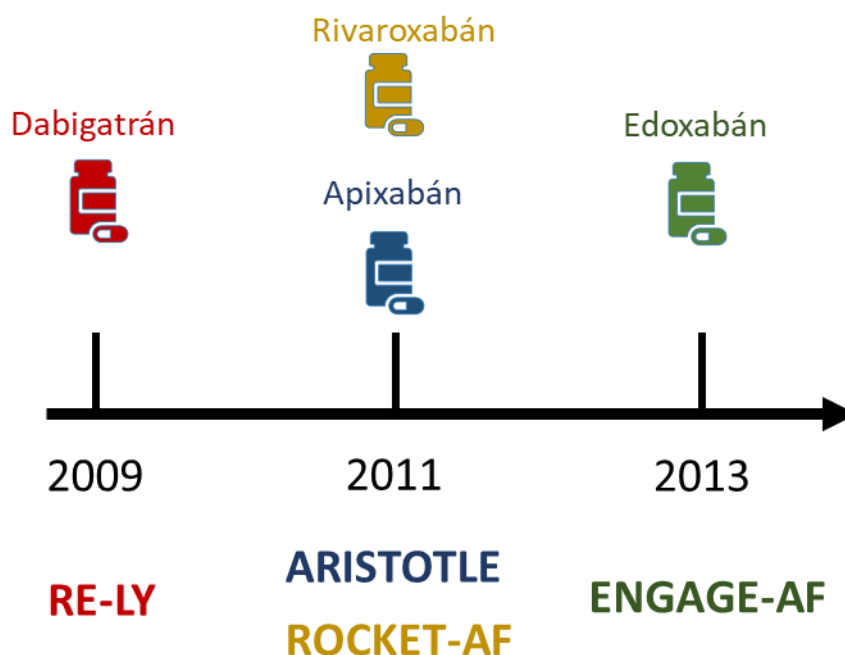


Lámina 5. Ensayos clínicos de los ACOD por fecha

Los pacientes mayores están infrarrepresentados en los estudios pivotales de los ACOD. El estudio RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy)⁵⁰ que comparó dabigatrán frente a warfarina, incluyó un 40% de pacientes mayores de 75 años (7,200 pacientes) y un 4% mayores de 85 años. Los autores compararon la administración de dabigatrán 150 mg dos veces al día y 110 mg dos veces al día frente a AVK (diseño 1:1:1). En la cohorte general del estudio, la dosis de 150 mg disminuyó la tasa de embolia sistémica/ictus isquémico en un 34% (también redujo la de ictus) sin aumentar el riesgo de sangrado mayor frente a AVK y la dosis de 110 mg mostró no inferioridad en la prevención de embolia sistémica/ictus isquémico y menor riesgo de sangrado mayor que AVK. Al centrarnos solo en los pacientes mayores de 75 años, se observó interacción entre la dosis de tratamiento y la edad, de manera que dabigatrán 110 mg, en comparación con la warfarina, se asoció con un menor riesgo de hemorragias mayores en pacientes menores de 75 años y un riesgo similar en los mayores 75 años, mientras que dabigatrán 150 mg se asoció con una menor riesgo de hemorragias mayores en menores de 75 años y una tendencia hacia un mayor riesgo (18%, no significativo) en aquellos mayores de 75 años⁵⁵. Por este motivo la Agencia Europea del Medicamento (EMA) restringe el uso de la dosis de 150 mg a pacientes menores de 80 años.

El estudio ROCKET-AF (The Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation)⁵¹ que comparó rivaroxaban frente a warfarina, incluyó un 44% de pacientes mayores de 75 años (el mayor porcentaje de los 4 estudios pivotales de los ACOD) y un 5% mayores de 85 años. La dosis estudiada fue de 20 mg, que tan solo se reducía a 15 mg cuando el aclaramiento de creatinina estaba por debajo de 50 mL/min, sin tener en cuenta la edad. Tanto en la cohorte general como en los mayores de 75 años, rivaroxabán demostró similar eficacia y seguridad que los AVK⁵⁶.

Tabla 4. Edad media de los ECA y porcentaje de pacientes ≥ 80 y 90 años

	ARISTOTLE Apixaban N=18,201	ENGAGE Edoxaban N=21,105	RE-LY Dabigatran N=18,113	ROCKET Rivaroxban N=14,264
≥75 años	5,678 (31%)	8,474 (40%)	7,258 (40%)	6,229 (44%)
Información adicional	≥80 years = 2,352 (13%) ≥90 years = 84 (0.5%)	≥80 years = 3,591 (17%) ≥85 years = 899 (4.3%)	≥80 years = 3,016 (17%) ≥85 years = 722 (4%)	≥85 years = 663 (4.6%)

En el estudio ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation)⁵² se incluyeron un 31% de pacientes mayores de 75 años y 13% mayores de 85 años (el porcentaje más alto de los 4 estudios de los ACOD). Se comparó la dosis de apixaban 5 mg frente a AVK. La dosis se redujo a 2.5 mg cuando el paciente cumplía al menos dos de los siguientes criterios: edad ≥ 80 años, peso 60 kg y creatinina sérica ≥ 1.5mg/dL. Por tanto, sí que se tuvo en cuenta la edad para escoger la dosis. En el total de pacientes, apixabán comparado con AVK redujo la tasa de embolia sistémica/ictus isquémico en 21% y la tasa de sangrado mayor en 31%. En ≥ 75 años, apixabán redujo la embolia sistémica/ictus isquémico en un 29% y el sangrado mayor en un 36%⁵⁷.

El estudio ENGAGE-AF TIMI 48 (The Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation–Thrombolysis in Myocardial Infarction 48)⁵³ incluyó un 40% de pacientes mayores de 75 años. Edoxabán mostró similar eficacia en la prevención de embolia sistémica/ictus isquémico (reducción no significativa del 13%) y redujo el sangrado mayor en un 20 % en comparación con los AVK. En el grupo de pacientes ≥ 75 años, edoxaban fue no inferior en cuanto a eficacia y redujo los sangrados mayores en un 17%⁵⁸. Entre los criterios de reducción de la dosis de 60 a 30 mg no figuraba la edad, sin embargo, el 65% de los pacientes con reducción de dosis eran ≥ 75 años.

Debido a la trascendencia del sangrado intracraneal y del sangrado gastrointestinal, especialmente en el paciente mayor, dichos eventos se abordarán por separado en los siguientes apartados.

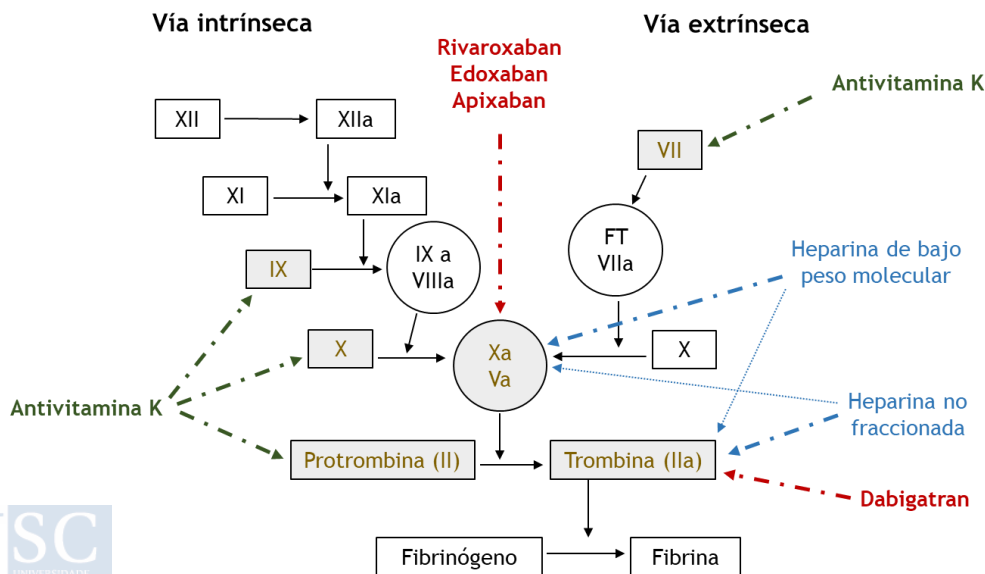


Lámina 6. Mecanismo de acción de los principales fármacos anticoagulantes

1.6.1.3.1 ACODs y sangrado gastrointestinal

Como se ha expuesto previamente, el principal hándicap de los ACOD es el sangrado gastrointestinal. En pacientes ≥ 75 años, dabigatrán 150 mg aumentó el riesgo de sangrado gastrointestinal de forma significativa en un 75%, dabigatrán 110 mg en un 38%, rivaroxabán en un 43% y edoxabán en un 29%, respecto a Warfarina en sus respectivas comparaciones^{55,56,58}. En el subanálisis del ARISTOTLE (apixabán) con pacientes de edad ≥ 75 años no se reportan los datos de sangrado gastrointestinal⁵⁷, pero el documento enviado a las autoridades sanitarias alemanas muestra un riesgo de sangrado similar al de AVK (cumpliendo criterios estadísticos de no inferioridad)⁵⁹. Sin embargo, estos datos no deben servir para realizar una comparación directa entre cada fármaco, ya que cada estudio se ha realizado en muestras de pacientes con diferentes criterios de inclusión y características basales. Un dato importante a tener en cuenta es el uso concomitante de antiagregantes plaquetarios o el uso de inhibidores de la bomba de protones. En el RE-LY, el 40% de todos los pacientes recibieron concomitantemente con ácido acetilsalicílico y el 18% recibió inhibidores de la bomba de protones o un antagonista del receptor de histamina 2⁵⁰. En el ROCKET-AF, se utilizó ácido acetilsalicílico en el 57% de los pacientes y el 14% recibió inhibidores de la bomba de protones⁵¹. En el ARISTOTLE, tan solo el 20% estaba a tratamiento con ácido acetilsalicílico y un 18% tomaba protectores gástricos⁶⁰. En el ENGAGE-AF aproximadamente el 29% de los pacientes tomaban ácido acetilsalicílico, sin reportarse los datos sobre el uso de inhibidores de la bomba de protones⁵⁸. Por tanto, la menor incidencia de sangrado gastrointestinal con apixabán puede deberse a un menor uso de ácido acetilsalicílico. Además, ROCKET-AF tuvo un porcentaje muy alto de pacientes con una puntuación HAS-BLED ≥ 3 (62 %) en comparación con los otros estudios (23 % en ARISTOTLE y 51 % en ENGAGE AF-TIMI 48)⁶¹. Otra cuestión que puede explicar la diferencia en sangrado gastrointestinal entre los estudios es la puntuación media de los pacientes en la escala CHADS2 (insuficiencia cardiaca, hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus e ictus previo o accidente isquémico transitorio) que predice tanto eventos embólicos como de sangrado. El estudio ARISTOTLE fue el que incluyó menos pacientes con CHADS2 ≥ 3 (30%) comparado con ROCKET AF (87%), ENGAGE AF-TIMI 48 (53%), y RE-LY (32%)⁶¹.

Tabla 5. Porcentaje de pacientes con alto riesgo en las escalas CHADS y HAS-BLED en cada estudio.

	RE-LY	ROCKET-AF	ARISTOTLE	ENGAGE-AF
CHADS ≥ 3	32%	87%	30%	53%
HAS-BLED ≥ 3		62%	23%	51%

Para la prevención del sangrado gastrointestinal es importante reconocer a los pacientes de alto riesgo (ancianos, tabaquismo, infección por *Helicobacter pylori*, uso de antiinflamatorios no esteroideos o antiagregantes plaquetarios, úlcera gastrointestinal previa...). En estos pacientes se recomienda el uso de inhibidores de la bomba de protones^{62, 63}. Además, estos fármacos no parecen interferir en la biodisponibilidad de los ACOD y por tanto no modifican su acción⁶³.

Existe poca información en la literatura sobre el pronóstico tras un sangrado gastrointestinal. En los estudios de los antídotos de los ACOD (RE-VERSE AD para idarucizumab y ANNEXA-4 para andexanet alfa)^{64,65} y otros estudios observacionales⁶⁶ la mortalidad a 30 días tras sangrado gastrointestinal fue aproximadamente de un 11-13%.

El momento de reiniciar la ACO tras el sangrado digestivo va a depender de la gravedad del episodio, de los antecedentes del paciente, del riesgo trombótico, etc. Por este motivo no

hay un consenso sólido de cuando reintroducir la terapia antitrombótica, aunque las Guías de la Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal recomiendan reiniciar el tratamiento a los 7 días del sangrado⁶⁷.

1.6.1.3.2 Mecanismos del sangrado gastrointestinal

Se nos plantea la duda de por qué los ACOD aumentan el sangrado de riesgo gastrointestinal en concreto, y disminuyen el resto de los sangrados como el intracraneal. ¿Cuál es el mecanismo? La mucosa gastrointestinal presenta una gran vascularización. Incluso en voluntarios sanos, el estudio endoscópico documentó erosiones gástricas en un 5-10% y en intestino delgado en un 10-15%⁶⁸. Esta es la expresión del impacto del ácido y las enzimas digestivas como la amilasa, la tripsina y la pepsina, así como la flora bacteriana exógena, que hacen que el intestino sea más o menos propenso al sangrado clínico o subclínico. Se han descrito varios mecanismos por los cuales los ACOD pueden dañar la mucosa intestinal: (a) efecto anticoagulante tópico, (b) efecto anticoagulante sistémico efecto, (c) acción cáustica a nivel local, (d) efecto biológico tópico no correlacionado a la coagulación (inhibición de la cicatrización de la mucosa), o (e) una combinación de estos⁶⁹⁻⁷¹. Los AVK por el contrario, se absorben prácticamente en su totalidad y las fracciones no absorbidas no parecen ser dañinas a nivel local. La absorción de los ACODs es variable. Por ejemplo, la biodisponibilidad de rivaroxabán es de un 60 a 80% y la de apixabán es de 50%. El dabigatrán es un profármaco con una biodisponibilidad oral de tan solo un 6%. El 94% restante pasa por el intestino y, antes de ser excretado en las heces, las esterases intestinales convierten la mayor parte en un fármaco activo. Por ello una cantidad importante de fármaco activo se excreta por las heces y podría tener un efecto local en la mucosa⁶⁸. Otro factor a tener en cuenta a la hora de considerar la fisiopatología de la hemorragia digestiva en estos pacientes es que los ACOD son sustrato de la glicoproteína de permeabilidad (P-gp). Se trata de un transportador situado a lo largo de toda la mucosa intestinal (además de en otros órganos como riñón, hígado o en la barrera hematoencefálica) que se encarga de excretar a la luz intestinal moléculas tóxicas y algunos fármacos, como los ACOD. En presencia del uso concomitante de fármacos inhibidores de la P-gp, aumentará la concentración sanguínea del ACOD aumentando así el riesgo de sangrado. En presencia de inductores de la P-gp, aumentará la concentración del ACOD en la luz intestinal aumentando el daño local⁷²⁻⁷³.

1.6.1.3.3 ACODs y sangrado intracraneal

La HIC espontánea constituye el 10% de los accidentes cerebrovasculares y es la complicación más temida del tratamiento antitrombótico¹. Tras un evento de HIC, existe una considerable reticencia a (re)iniciar ACO en pacientes con FA a pesar del elevado riesgo isquémico que puedan tener. Los ensayos clínicos de los ACODs excluyeron a los pacientes con antecedentes de HIC, por lo que no se ha probado en ningún ensayo el efecto de reintroducir la ACO en esos pacientes. Sin embargo, en estudios observacionales se ha visto que puede ser beneficiosa la reintroducción de la ACO, especialmente en pacientes con HIC traumática, tras evaluar el tipo de sangrado, la gravedad y las pruebas de imagen⁷⁴. Por el contrario, otros estudios señalan que el uso de ACO en pacientes con FA que han sufrido una HIC no traumática puede asociarse con aumento de las tasas de recurrencia de HIC, especialmente si en las pruebas de imagen se evidencian áreas de microsangrados cerebrales⁷⁵. No existe evidencia sólida sobre el momento óptimo para reiniciar la ACO tras el sangrado, ya que no hay ensayos clínicos aleatorizados (ECA) al respecto. La recomendación de las GPC es reiniciar el tratamiento entre las 4 y las 8 semanas posteriores¹.

Los ACOD han demostrado una disminución del riesgo de HIC aproximadamente del 50% respecto a los AVK en los ensayos clínicos⁶¹. En pacientes mayores de 75 años, mantienen

dicho beneficio⁵⁵⁻⁵⁸. Las reducciones de HIC respecto a AVK en pacientes mayores de 75 años son las siguientes: dabigatrán 150 mg un 58%, dabigatrán 110 mg un 63%, apixabán un 66%, edoxabán un 60% y rivaroxabán un 20% (aunque este último sin significación estadística). Esta característica hace que los ACODs sean muy apropiados para los pacientes mayores.

A raíz de una revisión de 11 ensayos clínicos con ACO centrados en pacientes ≥ 75 años ha nacido la clasificación FORTA, que procede del inglés “Fit fOR The Aged”, que trata de dar recomendaciones teniendo en cuenta la seguridad de cada fármaco⁷⁶. Destacan a apixabán como fármaco más beneficioso.

1.6.1.3.4 ACODs y dosis óptima

Del mismo modo que es preciso asegurar un tiempo en rango terapéutico elevado en pacientes con AVK para evitar tanto eventos embólicos como de sangrado, es preciso seleccionar la dosis adecuada de los ACOD. Existen criterios específicos de reducción de dosis para cada ACOD⁶³ que se muestran en la **tabla 3**. Como se puede apreciar, la edad solo forma parte de los criterios de reducción de apixabán y dabigatrán. Se recomienda no referirse a las dosis como “alta” o “baja” ya que puede dar lugar a error en su interpretación al dar a entender como dosis más alta o más baja de lo que le correspondería al paciente. Se prefiere la terminología dosis “plena” o “estándar” y dosis “reducida”.

Tabla 6. Dosificación de los ACOD

Fármaco	Dosis (plena/reducida)	Criterios de reducción de dosis
Dabigatrán	150 mg 110 mg	Si cumple cualquiera de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • <u>Edad ≥ 80 años.</u> • Uso concomitante de verapamilo • Riesgo alto de sangrado gastrointestinal
Rivaroxabán	20 mg/15 mg	Aclaramiento de creatinina 15-49 mL/min
Apixabán	5 mg/2.5 mg	Si cumplen 2 de los 3 siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • <u>Edad ≥ 80 años.</u> • Peso ≤ 60 kg • Creatinina sérica ≥ 133 $\mu\text{mol/L}$ (1.5 mg/dL). El simple criterio de aclaramiento de creatinina 15-29 mL/min.
Edoxabán	60 mg/30 mg	Si cumple cualquiera de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Peso ≤ 60 kg • Aclaramiento de creatinina 15-49 mL/min • Terapia concomitante con algún inhibidor potente de P-Gp.

La prescripción de la dosis baja de forma inapropiada representa un problema común en la clínica y se ha asociado con un mayor riesgo de ictus isquémico/embolia sistémica, hospitalización y muertes sin apreciar reducción del sangrado mayor⁷⁷. Un análisis post-hoc del ensayo ARISTOTLE demostró que los pacientes que cumplían solo uno de los criterios especificados previamente para la reducción de la dosis de apixabán, y tratados apropiadamente

con la dosis estándar, tuvieron tasas similares de hemorragias en comparación con los que recibieron apixabán en dosis estándar en ausencia de cualquier criterio de reducción de dosis⁷⁸.

1.6.1.3.5 ACODs. Datos en vida real.

Surgen incertidumbres sobre el uso de los ACOD en pacientes mayores ya que los pacientes de edad avanzada incluidos en los ECA pueden no ser representativos de los pacientes de la vida real. Los pacientes con comorbilidades graves, esperanza de vida corta y con múltiples fármacos con potenciales interacciones con los ACOD se excluyeron sistemáticamente de los ECA. Durante los últimos años, numerosos estudios observacionales evaluaron la seguridad y eficacia de los ACOD y AVK en pacientes de la vida real. A pesar de las limitaciones bien reconocidas de los estudios observacionales comparados con los ECA, estos estudios podrían proporcionar a los médicos información importante sobre la eficacia y seguridad de estos medicamentos en la vida real, particularmente en aquellos pacientes que por su edad y/o comorbilidades son excluidos de los ECA. La mayoría de los estudios en vida real sobre el uso de ACOD se basan en registros, especialmente carácter retrospectivo, que incluyen principalmente personas mayores, por encima de los 65 años. Lógicamente los datos están expuestos a múltiples sesgos que intentan ser remediados mediante técnicas estadísticas, y los resultados deben ser interpretados con cautela. A pesar de estas limitaciones inherentes a su diseño, estos estudios van en línea con los ECA, mostrando un mayor beneficio clínico neto de los ACOD en comparación con los AVK también en pacientes mayores. Algunos señalan un perfil de seguridad aparentemente mejor para apixabán y dabigatrán en su dosis reducida⁷⁹⁻⁸². También hay datos en pacientes muy ancianos. Un estudio de pacientes ≥ 90 años de edad de la base de datos de investigación de seguros de salud nacional de Taiwán mostró una eficacia similar y una incidencia reducida de HIC con ACOD sobre Warfarina⁸³.

A pesar de su mayor precio, los ACOD son más rentables que los AVK debido a una mayor eficacia clínica, simplicidad de uso y al no precisar el mismo seguimiento estrecho que los AVK. Tanto en los ECA como en registros con datos en vida real se ha observado un incremento en años ajustados por calidad de vida con los ACOD de forma coste-efectiva^{84,85}.

1.6.1.4 Otras alternativas

Otras terapias antitrombóticas como la antiagregación no se recomiendan. La antiagregación simple no es efectiva para la prevención de ictus isquémico y es potencialmente dañina especialmente en pacientes de edad avanzada como se describió en el estudio BAFTA comentado previamente⁴³. Otro ensayo que evaluó este punto fue el AVERROES (Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid [ASA] to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment)⁸⁶. Se trata de un ECA que incluyó 5,999 pacientes con FA y alto riesgo trombótico no candidatos a AVK, y fueron aleatorizados a apixabán 5 mg o aspirina (81-324 mg al día). Se incluyeron 1,898 sujetos ≥ 75 años. Apixabán redujo el riesgo de ictus isquémico/embolismo sistémico en un 55%, sin aumento significativo de los riesgos de hemorragia mayor e intracraneal. Comparado con aspirina, apixabán fue más eficaz para prevenir el ictus isquémico y embolismo sistémico en pacientes ≥ 85 años que en pacientes más jóvenes, sin aumentar significativamente los eventos hemorrágicos, por lo que se asocia con un mayor beneficio clínico neto en mayor edad⁸⁷. La tasa de hemorragia mayor fue más alta en pacientes ≥ 85 años que en pacientes más jóvenes, pero similar en ambos grupos de tratamiento.

Del mismo modo, la doble antiagregación tampoco se aconseja debido a una tasa de eventos hemorrágicos similar al tratamiento anticoagulante y una menor eficacia en la prevención de eventos tromboembólicos⁸⁸.

Además de la medicación antitrombótica existen otras alternativas. En este apartado cabe destacar el cierre o exclusión de la orejuela izquierda (COI). Aproximadamente el 90% de los trombos de la aurícula izquierda se originan en la orejuela, y su oclusión puede reducir significativamente el riesgo tromboembólico. Varios ECA han comparado el COI frente a anticoagulación oral, tanto AVK^{89,90} y como ACODs⁹¹, demostrando ser una alternativa válida, incluso con menos eventos de sangrado mayor en seguimiento a largo plazo⁹². El ensayo PROTECT-AF⁸⁹ fue un ECA multicéntrico realizado en EE. UU. y Europa entre 2005 y 2012. Los 707 pacientes incluidos con puntuaciones CHADS2 ≥ 1 fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 2:1 a COI usando el dispositivo Watchman o warfarina. Se continuó con warfarina durante 45 días después de la implantación del dispositivo. Se mantuvo el tratamiento con clopidogrel durante 6 meses y aspirina de forma indefinida. Este ensayo mostró que el COI fue no inferior al tratamiento con warfarina en la prevención de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular o embolia sistémica en pacientes con FA no valvular. El estudio PREVAIL⁹⁰ (Evaluación del dispositivo de cierre Watchman LAA en pacientes con fibrilación auricular versus terapia con warfarina a largo plazo) fue otro importante ensayo aleatorizado prospectivo que incluyó a 407 pacientes con FA y puntuaciones CHADS2 ≥ 2 y los asignó aleatoriamente a COI con dispositivo Watchman o warfarina en una proporción de 2:1, utilizando un objetivo primario similar al de PROTECT-AF. En este ensayo, el COI fue no inferior a la warfarina para la prevención del accidente cerebrovascular isquémico o la embolia sistémica. Aunque no se logró la no inferioridad en cuanto a eficacia general, las tasas de eventos fueron bajas y la seguridad del procedimiento mejoró significativamente, en comparación con PROTECT-AF. Más reciente, ya en la era de los ACOD surgió el PRAGUE-17⁹¹, un ensayo multicéntrico aleatorizado de no inferioridad que compara LAAC con ACOD (95% apixaban). El PRAGUE-17 demostró que el COI es no inferior a los ACOD en la prevención del evento combinado (ictus/embolismo sistémico, muerte cardiovascular y sangrado clínicamente relevante), con menos sangrados en el grupo de COI al analizar este evento por separado. Es importante señalar que los pacientes incluidos en este ensayo ya tenían un alto riesgo de hemorragia o había fracasado el tratamiento con anticoagulantes orales. Otra de sus limitaciones es el objetivo combinado con tantos eventos, sin potencia para evaluar por separado cada uno de ellos.

Disponemos de datos en vida real enfocados en pacientes mayores de 75 años. Un registro prospectivo alemán incluyó 638 pacientes, de los cuales 402 eran mayores de 75 años⁹³. Se sometieron a COI el 98%. Los principales hallazgos del presente análisis fueron unas tasas idénticas de éxito del procedimiento en pacientes de edad ≥ 75 y < 75 años y tasas similares de ictus isquémico y sangrado mayor en ambos grupos después de 1 año de seguimiento. Es preciso mencionar otro registro, norteamericano, con más de 38,000 pacientes sometidos a COI en 495 centros hospitalarios, con edad media de 76.1 años (5.393 ≥ 85 años) y seguimiento de hasta 4 años⁹⁴. En el destacan una tasa de complicaciones relacionadas con el procedimiento relativamente bajas respecto a la de los ECA, pero mayores en pacientes ≥ 80 años.

Por tanto, el cierre percutáneo de la orejuela izquierda representa una alternativa para pacientes que presenten contraindicación para la anticoagulación, generalmente por sangrados previos relevantes o pacientes que hayan experimentado eventos tromboembólicos a pesar de estar bajo tratamiento anticoagulante correcto o que presenten intolerancia al mismo. El cierre quirúrgico es otra alternativa y se puede considerar en pacientes con FA que se vayan a someter a un procedimiento de cirugía cardíaca¹. Puede ser especialmente útil en pacientes mayores en los que existe mayor riesgo de sangrado, por ejemplo, tras una HIC bajo tratamiento anticoagulante. El régimen antitrombótico tras el procedimiento depende del dispositivo, de la indicación del mismo y del perfil del paciente, pero en general se consigue la retirada del tratamiento anticoagulante.

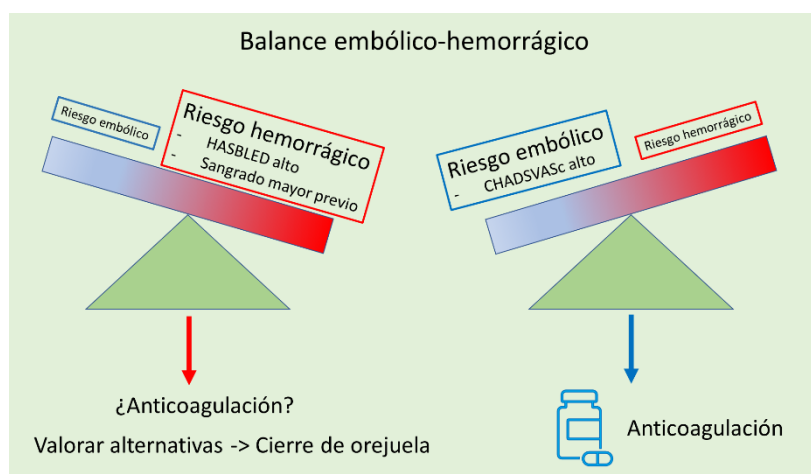


Lámina 7. Balance de riesgos

1.6.2 Control de los síntomas

El impacto clínico de la FA es variable pues puede ser asintomática o causar múltiples síntomas como disnea, palpitaciones, fatiga dolor torácico, etc, que en ocasiones acaban siendo incapacitantes. La sintomatología suele tener una correlación positiva con la frecuencia cardíaca (FC). Es importante descartar que los síntomas no se deban a otras comorbilidades subyacentes que puedan pasar desapercibidas y puedan ser de mayor gravedad que la propia FA como, por ejemplo, la enfermedad coronaria. En algunos casos puede utilizarse la monitorización del ritmo cardíaco con Holter para correlacionar la clínica con la frecuencia cardíaca. A veces la asociación de síntomas con la arritmia se establece de forma retrospectiva tras reestablecer el ritmo sinusal. Para clasificar a los pacientes en función de la clínica las GPC¹ recomiendan el esquema propuesto por la EHRA ya expuesto previamente. La gravedad de los síntomas ayuda a escoger la estrategia: control de frecuencia o control de ritmo.

El primer ECA que comparó estas dos estrategias se remonta a principios de este siglo, el estudio AFFIRM⁹⁵. El principal hallazgo de este estudio fue que no hubo diferencias en cuanto a mortalidad entre las dos opciones de tratamiento, control de frecuencia o control de ritmo. En un subestudio del AFFIRM se vio que en pacientes ≥ 65 años, la estrategia de control de frecuencia confería mejor pronóstico que la estrategia de control de ritmo⁹⁶. Un metaanálisis más reciente destaca que en pacientes menores de 65 años la estrategia de control de ritmo consigue una disminución significativa de la mortalidad, aunque las hospitalizaciones se reducen con el control de frecuencia en todas las edades⁹⁷. Un metaanálisis de 5 estudios observacionales con 86.926 pacientes mayores con FA (edad media ≥ 75 años) no reportó diferencias significativas en la mortalidad por todas las causas entre control de frecuencia vs

control de ritmo⁹⁸. Un registro retrospectivo danés (2000-2014) de >100 000 pacientes con FA ≥ 65 años (mediana de edad 78 años) vieron que había una tasa de incidencia un 29% más alta (1,29; IC 95%: 1,17-1,43) de lesiones relacionadas con caídas y síncope con fármacos antiarrítmicos que con fármacos para control de frecuencia en monoterapia, principalmente en los primeros 90 días de tratamiento. La amiodarona se asoció significativamente con un mayor riesgo lesiones por caídas y síncope⁹⁹.

El arsenal terapéutico de estos estudios para el control de ritmo se basaba esencialmente en los fármacos antiarrítmicos, con los efectos secundarios conocidos. Sin embargo, hoy en día se dispone de otras herramientas de las que hablaremos a continuación.

1.6.2.1 Control de frecuencia

Esta estrategia consiste en establecer un objetivo de FC para el paciente, con la idea de mejorar de esta forma los síntomas. Clásicamente esta ha sido la estrategia de elección para pacientes mayores, especialmente en asintomáticos. Hay varias situaciones en las que considerar la estrategia de control de frecuencia. En primer lugar, casi todos los pacientes precisan control de frecuencia, a pesar de que el objetivo principal sea el control de ritmo, pues hasta conseguirlo, o en caso de recaídas, es preciso el tratamiento de fondo para mantener la FC controlada cuando la FA reaparezca. En segundo lugar, el control de frecuencia puede ser la primera opción de tratamiento en tratamiento para pacientes que no requieren ritmo sinusal, generalmente pacientes mayores y poco sintomáticos. El control de la frecuencia es la una opción cuando el control de ritmo falla o cuando no sea apropiada la estrategia de control de ritmo, por ejemplo, en pacientes con síndrome de bradicardia-taquicardia en los que en ritmo sinusal presentan bradicardia sintomática o riesgo de paro sinusal¹⁰⁰.

1.6.2.1.1 Frecuencia cardiaca objetivo

El objetivo óptimo de FC en pacientes con FA no está claro. En 2010 se realizó el ECA RACE (Race Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation) II en pacientes con FA permanente, y no hubo diferencia en un compuesto de eventos, clase de la New York Heart Association (NYHA) u hospitalizaciones entre el control estricto (FC objetivo <80 latidos por minuto -lpm- en reposo y <110 lpm durante el ejercicio moderado) y un control más laxo (FC objetivo <110 lpm en reposo)¹⁰¹. Las GPC recomiendan como primer objetivo una FC <110 lpm, y en caso de persistir síntomas o empeoramiento secundario de la función ventricular, buscar un objetivo más estricto (<80 lpm)¹.

1.6.2.1.2 Fármacos

Los grupos de fármacos para el control de frecuencia son los betabloqueantes (BB), calcio antagonistas (CA) no dihidropiridínicos y los glucósidos cardiacos (principalmente la digoxina). En algunos casos concretos se utilizan antiarrítmicos por su efecto cronotrope negativo como la amiodarona, dronaderona o sotalol.

Los BB son fármacos que actúan bloqueando los receptores beta 1 principalmente en el nodo sinusal y nodo aurículo-ventricular, disminuyendo la frecuencia cardiaca. Los efectos secundarios incluyen extremidades frías, broncoconstricción, impotencia y fatiga. Son los fármacos más usados ya que han demostrado ser eficaces para el control de frecuencia inclusive durante el ejercicio dado su efecto sobre el sistema simpático⁹⁵. Además son fármacos clave en el paciente con IC y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) reducida, aunque en pacientes con FA su beneficio pronóstico se ha puesto en duda¹⁰².

Los CA no dihidropiridínicos (verapamilo y diltiazem) actúan bloqueando los canales lentos de calcio, que predominan en el nodo sinusal y nodo aurículo-ventricular, prolongando

el periodo refractario y disminuyendo la conducción del impulso nervioso. Como efectos secundarios pueden producir edemas periféricos y disminución de la presión arterial. Proporcionan un control de frecuencia similar a los BB e incluso han demostrado mejorar los síntomas respecto a BB en algún estudio¹⁰³. Hay que recordar que están contraindicados en pacientes con FEVI reducida. Generalmente, tanto los BB como los CA son bien tolerados en pacientes de edad avanzada.

Los glucósidos cardiacos, como la digoxina y la digitoxina, se han empleado durante más de 2 siglos, aunque la prescripción de estos fármacos ha ido disminuyendo paulatinamente en los últimos años¹⁰⁴. Disminuyen la frecuencia por varios mecanismos: un componente neurohormonal (efecto potenciador del tono vagal), un componente electrofisiológico (aumento período refractario del nódulo auriculoventricular) y un componente celular (inhibición de la bomba de sodio-potasio)¹⁰⁵. Además, poseen cierto efecto inotrópico al incrementar la contractilidad cardiaca por aumento de la disponibilidad de calcio intracelular¹⁰⁶. Esto los hace diferentes de los BB y los CA, y por ello su uso clásico como inotrópico en pacientes con insuficiencia cardiaca y ritmo sinusal. Pero su efecto sobre la frecuencia cardiaca se produce solamente cuando el paciente está en reposo, al depender del tono vagal. Por este motivo se dice que la digoxina no es eficaz para controlar la FC durante el esfuerzo. Existen estudios observacionales y metaanálisis que apuntan a un exceso de mortalidad en pacientes con FA que toman digoxina y otros que no describen esta asociación, por lo que resulta un tema controvertido¹⁰⁰. Esta asociación puede deberse a sesgos en la selección de los pacientes y la prescripción del fármaco, más que a un efecto nocivo, especialmente debido a que la digoxina se suele administrar a pacientes más enfermos y en los que los BB y CA han fracasado¹. Uno de los ECA con digoxina más recientes es el RATE-AF¹⁰⁷. Incluyeron 160 pacientes mayores de 60 años, con una media de edad de 75 años, con FA permanente y síntomas de insuficiencia cardiaca. Compararon los que tomaban digoxina frente a los que tomaban BB, midiendo como objetivo primario la calidad de vida a los 6 meses sin encontrar diferencias significativas, aunque sí hubo diferencias a los 12 meses a favor de la digoxina.

La digoxina es eliminada por el riñón, tiene un rango terapéutico estrecho e interactúa con otras drogas. Un análisis post hoc del ARISTOTLE, con más de 5.000 pacientes con digoxina, tras utilizar la técnica estadística de emparejamiento por puntuación de propensión, describe ausencia de asociación entre digoxina y mortalidad en el análisis general, pero sí en pacientes con niveles plasmáticos de digoxina >1.2 ng/ml¹⁰⁸. Por lo tanto, se sugiere el uso cauteloso de digoxina en pacientes de edad avanzada, en pacientes con insuficiencia renal y con el uso concomitante de medicamentos que puedan elevar sus concentraciones plasmáticas. Aunque los datos en pacientes de edad avanzada son escasos a pesar de ser el colectivo más expuesto a su prescripción.

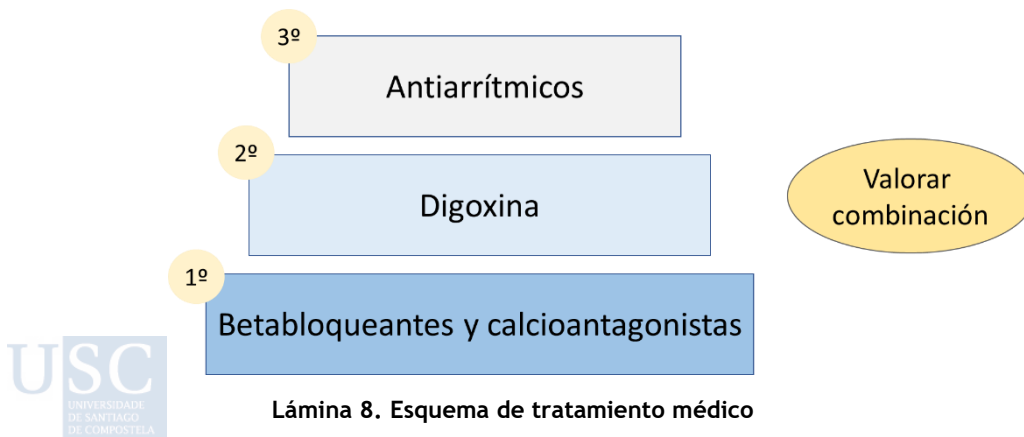


Lámina 8. Esquema de tratamiento médico

Los antiarrítmicos, especialmente los del grupo III como la amiodarona, pueden ser utilizados con el objetivo de control de frecuencia en casos refractarios. Sin embargo, por sus potenciales efectos adversos, deberían ser evitados. Es preferible utilizar una combinación de BB y digoxina o BB y CA. La combinación de BB y CA debe ser evitada.

La elección de un BB, CA (diltiazem/verapamilo), digoxina o tratamiento combinado se debe hacer de manera individualizada, teniendo en cuenta las características y las preferencias del paciente. Todos los tratamientos disponibles tienen potenciales efectos adversos. En todos los pacientes se debe iniciar el tratamiento a dosis bajas e ir aumentándolas gradualmente hasta lograr el alivio de los síntomas.

1.6.2.1.3 Ablación del nodo auriculoventricular

La ablación del nodo auriculoventricular (NAV) e implante de marcapasos supone una opción para aquellos pacientes que persisten con frecuencias cardíacas altas y sintomáticos o con repercusión sobre la función ventricular a pesar de los fármacos previamente mencionados. Generalmente es una técnica destinada a pacientes de edad avanzada que no son candidatos a control de ritmo. El procedimiento es relativamente simple y tiene una baja tasa de complicaciones y de mortalidad a largo plazo¹⁰⁹. Se recomienda implantar el marcapasos unas semanas antes y programarlo tras la ablación del NAV con frecuencias cardíacas altas (70-90 lpm)¹¹⁰. El tipo de estimulación tras la ablación (ventrículo derecho, biventricular o estimulación fisiológica) depende del perfil del paciente. Así para pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca o disfunción biventricular debería evitarse la estimulación aislada de ventrículo derecho¹.

1.6.2.2 Control de ritmo

Esta estrategia se refiere a intentar restaurar el ritmo sinusal y mantenerlo, y abarca un conjunto de medidas como la cardioversión, los fármacos antiarrítmicos, la ablación con catéter y el abordaje de comorbilidades como la obesidad o la apnea del sueño que predisponen a la cronicidad de la FA. La principal indicación para escoger la estrategia de control de ritmo es la reducción de síntomas relacionados con la FA y mejorar la calidad de vida. Existen factores favorecedores o que decantan la balanza hacia el control de ritmo: primer episodio de FA, edad joven, disfunción ventricular secundaria a la FA, dilatación leve-moderada de la aurícula izquierda, escasas comorbilidades, FA desencadenada por algún evento agudo temporal, dificultad para el control de frecuencia y voluntad del paciente.

La edad avanzada es un marcador de progresión de la FA, por lo que se debe tener en cuenta a la hora de decidir la actitud a seguir¹¹¹. En un paciente de edad avanzada con recurrencias de FA a pesar de recibir medicación para el control de ritmo, no se aconsejan más intentos de restaurar el ritmo sinusal. La cardioversión, ya sea eléctrica o farmacéutica, está relacionada con efectos secundarios graves en los ancianos. La cardioversión eléctrica requiere anestesia, mientras que la cardioversión farmacológica requiere medicación con contraindicaciones y efectos secundarios graves. La amiodarona es la opción más segura en la cardioversión farmacéutica en ancianos. Aunque existe una amplia gama de fármacos antiarrítmicos utilizados para mantener el ritmo cardíaco, en los ancianos existen limitaciones debido a la coexistencia de enfermedades cardíacas, renales o hepáticas. Los agentes antiarrítmicos se han asociado con efectos secundarios adversos graves. Los antiarítmicos de clase I y III son proarítmicos, pudiendo causar un aumento de la ectopia ventricular, prolongación del intervalo QT, taquicardia ventricular polimórfica, taquicardia ventricular monomórfica o bradicardia excesiva. Los estudios han demostrado que la quinidina, la flecainida, el sotalol y la dofetilida son los antiarrítmicos más propensos a la proarritmia

ventricular¹¹². Como se observó en el estudio CAST, la flecainida, entre otros fármacos Ic, aumentó la mortalidad en comparación con el placebo en pacientes con cardiopatía isquémica aguda¹¹³. Por lo tanto, la flecainida y la propafenona deben administrarse a pacientes sin cardiopatía estructural. La administración de estos fármacos a ancianos debe realizarse con precaución, dada la alta probabilidad de enfermedad coronaria subyacente. La dronedarona debe administrarse con precaución a los ancianos, ya que en el estudio PALLAS se relacionó con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares en los pacientes mayores de 65 años con FA permanente y enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular previo, o insuficiencia cardíaca y en mayores de 75 años con hipertensión y diabetes¹¹⁴. Además, al administrar antiarrítmicos es preciso un seguimiento electrocardiográfico para monitorizar la duración del QRS y del intervalo QT, lo que ocasiona desplazamientos al centro sanitario.

1.6.2.2.1 Ablación con catéter de la FA

La ablación con catéter de FA es un tratamiento efectivo para la prevención de recurrencias. Consiste en el aislamiento de las venas pulmonares mediante radiofrecuencia o crioterapia con balón. En el caso de la FA persistente y persistente de larga duración, se realiza una ablación más extensa. Esto puede incluir lesiones lineales en la aurícula izquierda, aislamiento de la orejuela o de la vena cava superior, ablación de electrogramas fraccionados complejos, etc. Cuando se realiza por operadores capacitados, la ablación con catéter es una alternativa segura y superior a los fármacos antiarrítmicos para el mantenimiento del ritmo sinusal y la mejoría de los síntomas¹. La ablación con catéter se ha comparado en varios ECA frente al tratamiento antiarrítmico demostrando un mejor control de los síntomas^{115,116}, e incluso en uno de ellos ha demostrado disminuir el evento combinado de muerte cardiovascular, ictus isquémico y efectos secundarios adversos¹¹⁷.

Dado el envejecimiento de la población, la demanda de ablación con catéter para pacientes de edad avanzada está aumentando. Debido a las preocupaciones sobre la eficacia y la seguridad de la ablación en pacientes ≥ 75 años, fueron excluidos de los ECA. Durante la última década, ha habido un intento por recabar evidencia de esta técnica en pacientes mayores, aunque se trata de estudios observacionales y heterogéneos en cuanto a población y técnica (radiofrecuencia y crioablación). Un estudio observacional retrospectivo mostró que la ablación con catéter y el mantenimiento del ritmo sinusal (incluso sin medicamentos antiarrítmicos) en pacientes ≥ 75 años se asoció con una menor mortalidad al año y a los 5 años, junto con una menor tasa de ictus cardioembólico que los pacientes que no se sometieron a ablación con catéter¹¹⁸. En otro estudio de 573 mujeres con FA a las que se les realizó ablación con catéter, se dividieron en 2 grupos: ≥ 75 años ($n = 221$) y < 75 años ($n = 352$) y no se observó una variación significativa en la tasa de éxito (libre de arritmia a los 4 años)¹¹⁹. Un metaanálisis reciente analizó los resultados de 20 estudios observacionales sobre ablación con catéter en pacientes mayores¹²⁰. La definición de paciente mayor varió entre los estudios; seis estudios consideraron pacientes de edad avanzada como ≥ 80 , ocho ≥ 75 , uno ≥ 70 , dos ≥ 65 y tres ≥ 60 como edad de corte, respectivamente. Los autores del metaanálisis concluyen que la ablación con catéter para la FA en pacientes de edad avanzada tiene una eficacia a largo plazo comparable a los pacientes no ancianos, sin embargo, los pacientes ancianos tienen más complicaciones mayores relacionadas con el procedimiento incluido el ictus isquémico y accidente isquémico transitorio (AIT). En el caso concreto de la crioablación con balón, no hubo aumento de complicaciones relacionadas con el procedimiento en los mayores. Por tanto, con las nuevas técnicas, en manos de operadores expertos, la ablación con catéter puede ser una alternativa para el control del ritmo en pacientes mayores en los que falle el control de frecuencia, siempre tras valorar el riesgo beneficio.

1.6.3 Control de comorbilidades, factores de riesgo y estilo de vida.

El componente 'C' de la vía ABC incluye la identificación y manejo de enfermedades concomitantes, factores de riesgo cardiovascular, y factores de estilo de vida poco saludables. El manejo de factores de riesgo y comorbilidades complementa la prevención de accidentes cerebrovasculares y reduce la carga de FA y la gravedad de los síntomas. Además, la FA suele ir de la mano de múltiples comorbilidades que a menudo influyen en el manejo de la propia FA, en la elección del tratamiento anticoagulante, condicionan los fármacos que se pueden prescribir, etc. Esto es especialmente importante en pacientes de edad avanzada por lo que en los siguientes apartados se irán desarrollando las peculiaridades del manejo de la FA en distintos escenarios y comorbilidades.

1.6.3.1 Deterioro cognitivo

El envejecimiento de la población ha aumentado la prevalencia de enfermedades crónicas como la FA y la demencia¹²¹. Así, entre el 3% y el 5% de los pacientes con FA se estima que han sido diagnosticados de alguna forma de demencia¹²², y este porcentaje se eleva a casi el 10% en octogenarios¹²³. La concurrencia de estas 2 condiciones podría explicarse por un factor común como el aumento de la edad. Sin embargo, varios estudios indican que los factores de riesgo vascular y enfermedades cardiovasculares no sólo contribuyen a la demencia vascular, sino también a las demencias degenerativas como enfermedad de Alzheimer^{124,125}. Es importante destacar que la FA aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular 5 veces, y el accidente cerebrovascular es un importante factor de riesgo y predictor de deterioro cognitivo y demencia¹²⁴. Existe evidencia proveniente de registros, estudios prospectivos y metaanálisis de que la FA está asociada con deterioro cognitivo, incluso para los pacientes sin ictus previo¹²⁵⁻¹²⁷. Tal asociación, sin embargo, no implica necesariamente una relación causal, ya que es muy probable que exista una relación multifactorial, una interacción con varios factores de riesgo cardiovascular involucrados.

Pero ¿cuáles son los mecanismos por los que la FA podría producir deterioro cognitivo? El deterioro cognitivo asociado a la FA se produce incluso en ausencia de ictus clínicos como se ha dicho. Los ictus isquémicos son solo la punta del iceberg de la isquemia cerebral inducida por la FA. Los infartos cerebrales subclínicos y microinfartos detectados por pruebas de imagen en pacientes con FA son más frecuentes que los ictus clínicos y se asocian con disfunción cognitiva^{130,131}. Por lo tanto, los embolismos subclínicos son un mecanismo plausible de deterioro cognitivo asociado a la FA. Reducción del gasto cardíaco en ausencia de síntomas clínicos. En ocasiones la FA se asocia con gasto cardíaco y flujo cerebral reducidos¹³². Esto se ha asociado con demencia incidente, incluida la enfermedad de Alzheimer¹³³. Con este mecanismo podría pensarse que reestablecer el ritmo sinusal mejoraría la perfusión cerebral disminuyendo la incidencia de deterioro cognitivo, sin embargo, esto no ha sido probado en ningún ensayo clínico¹³⁴.

El efecto de la anticoagulación sobre el desarrollo de demencia es controvertido. Hay algún estudio observacional que defiende que la anticoagulación con AVK con TRT adecuado se asocia a una reducción de la aparición de deterioro cognitivo¹³⁵. Sin embargo, una revisión sistemática de 19 estudios evaluó la asociación entre el deterioro cognitivo y la tromboprolifaxis en la FA.¹²⁹ La odds ratio (OR) global no sugirió asociación con la demencia incipiente al comparar la ACO con la terapia antiagregante y con el no tratamiento antitrombótico. Al igual que la eficacia de la tromboprolifaxis con AVK está relacionada con la calidad de la anticoagulación determinada por el TRT, su posible efecto preventivo sobre el deterioro cognitivo también parece depender del TRT. Así en un estudio observacional retrospectivo

reciente,¹³⁶ reportan un incremento de demencia en el seguimiento respecto a los pacientes con TRT>75% de la siguiente forma: TRT<25%: Hazard ratio (HR): 5,34; p < 0,0001; TRT 26% a 50%: HR: 4,10; p < 0,0001; y TRT 51% a 75%: HR: 2,57; p < 0,001. Por este motivo algunos autores han sugerido que los ACOD pueden disminuir la progresión del deterioro cognitivo comparado con los AVK al no depender del TRT¹³⁵.

Por otro lado, la presencia de demencia influye en la decisión de anticoagulación. Una encuesta realizada a médicos estadounidenses reveló que la demencia es la segunda razón más común para no prescribir anticoagulantes en pacientes de edad avanzada¹³⁷. Los pacientes con demencia suelen ser de edad avanzada, con peor adherencia terapéutica, con más riesgo de caídas y más frágiles, factores que contribuyen al miedo a prescribir ACO. También existen dudas sobre si el beneficio de la anticoagulación en la FA se extiende a pacientes con demencia de grado moderado-avanzado. En este aspecto es necesario mencionar el trabajo de Cobas Paz et al.¹³⁸ publicado recientemente en la Revista Española de Cardiología. Se trata de un registro retrospectivo unicéntrico de 3.549 pacientes de edad ≥85 años con FA y analiza los 221 (6,1%) que presentaban en el momento del diagnóstico demencia de grado moderado-grave (comprendida entre los estadios 5 y 7 de la escala de deterioro cognitivo global de Reisberg [GDS]) de los cuales el 605 recibía tratamiento anticoagulante. Tras un seguimiento de 2,8 años la anticoagulación oral se asoció de manera significativa con menor riesgo de embolias y mayor riesgo hemorrágico, sin diferencias en cuanto a mortalidad total en el grupo de pacientes con demencia. A pesar de las limitaciones de este estudio, nos sugiere la necesidad de seguir investigando en esta línea de trabajo. También hay que considerar que el deterioro cognitivo puede afectar a la adherencia terapéutica comprometiendo así el correcto tratamiento¹³⁹.

1.6.3.2 Sobrepeso/obesidad y bajo peso corporal.

La obesidad incrementa el riesgo de progresión de la FA, así como el riesgo de ictus, embolismo sistémico y mortalidad¹⁴⁰. Los pacientes obesos tienen mayor cantidad de tejido adiposo, que se ha relacionado con una mayor expresión de factor de necrosis tumoral alfa, que altera la manipulación del calcio y aumenta la arritmogénesis de los cardiomiocitos de las venas pulmonares pudiendo aumentar la incidencia de FA en este grupo¹⁴¹. Una reducción intensa de peso junto con un manejo integral de los factores de riesgo cardiovascular concomitantes implica menos recurrencias de FA y menos síntomas que el manejo convencional¹. Además, la obesidad conlleva más riesgo de complicaciones y de dosis de radiación durante el procedimiento de ablación¹⁴². Actualmente hay un ensayo clínico en marcha (LOSEAF) que está evaluando los beneficios de la pérdida de peso sobre la prevención secundaria y la carga de FA en pacientes de 60 a 85 años¹⁴³.

En este punto es necesario mencionar el concepto “paradoja de la obesidad”. Este término hace referencia al hallazgo de algunos estudios donde se describe que los pacientes con obesidad presentan menor mortalidad y eventos embólicos que los pacientes de peso normal o de bajo peso¹⁴⁴. Existen varias teorías al respecto. Los pacientes obesos a menudo tienen un seguimiento médico más estrecho que condiciona un mejor tratamiento y abordaje de los factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades. Por el contrario, se ha visto que en pacientes mayores, el bajo peso corporal generalmente se asocia a un peor estado nutricional y como consecuencia menor reserva metabólica, lo que implica peor tolerancia al estrés metabólico, inflamación sistémica, circulación anormal de citoquinas y disfunción endotelial, lo que puede predisponer a sufrir eventos mortales^{145,146}.



Lámina 9. Controversia sobre el efecto de la ACO y peso corporal.

El peso corporal también influye en el tratamiento anticoagulante ya que el efecto terapéutico de los ACOD está muy ligado a su concentración plasmática y su volumen de distribución está relacionado con el peso corporal (y este a su vez se correlaciona con el IMC). El volumen de distribución, sin embargo, difiere considerablemente entre los diferentes ACOD: 21 L para apixabán, 50 L para rivaroxaban, 60–70 L para dabigatrán y 107 L para edoxabán, lo que indica que las características químicas específicas de los ACOD también desempeñan un papel en la determinación de la concentración plasmática, además del volumen de plasma directamente relacionado con el peso corporal¹⁴⁷. La concentración en plasma también es dependiente del grado de unión a proteínas, que es bajo para dabigatrán, aproximadamente 55% para edoxabán, 87 % para apixabán y 95 % para rivaroxabán¹⁴⁷. Por lo tanto, el "efecto de dilución" del alto peso corporal en la concentración plasmática tiene diferente importancia según el ACOD. El flujo renal parece estar aumentado en pacientes obesos por lo que la eliminación de los fármacos puede ser mayor.

Por estos motivos se cree que el peso corporal puede afectar a la eficacia y seguridad de los ACOD al ser usados a dosis fijas. Se ha postulado que, en pacientes con elevado peso, y por tanto, elevado volumen de distribución, puede haber más riesgo embólico debido a un efecto dilucional del fármaco y su mayor eliminación, mientras que en pacientes de bajo peso podría existir más riesgo de sangrado debido a una concentración plasmática elevada con la misma dosis de ACOD. Sin embargo, aunque este razonamiento parece lógico, los resultados al respecto son dispares en los estudios observacionales y registros en vida real, pues algunos estudios describen menor eficacia en pacientes con peso elevado y otros no hallaron diferencias¹⁴⁸.

En los análisis farmacocinéticos realizados en pacientes del estudio RE-LY (dabigatrán) se concluyó que el ajuste de dosis por peso no era necesario¹⁴⁹. En los ensayos RE-LY⁵⁰ y RECOVER (dabigatrán frente a warfarina para la prevención de tromboembolismo venoso),¹⁵⁰ los participantes tenían un peso corporal promedio de 83 y 85 kg, respectivamente, sin criterios de exclusión por peso corporal o IMC. Las concentraciones mínimas de dabigatrán fueron aproximadamente un 20% más bajas en pacientes con un peso corporal >100 kg respecto a los que pesaban 50-100 kg. Los resultados del análisis de la relación entre el peso y los eventos

tromboembólicos fueron algo contradictorios. El ensayo RECOVER encontró una mayor incidencia de ictus o tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes con peso >100 kg.¹⁵⁰ En RE-LY, había 3099 pacientes con un peso corporal > 100 kg, y no hubo, por el contrario, evidencia de pérdida de eficacia en comparación con la warfarina tanto la dosis de 110 como para la de 150⁵⁰. Sin embargo, se han reportado casos de "fracaso" del tratamiento con niveles plasmáticos bajos de dabigatrán en casos de obesidad con $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ¹⁵¹. En base a los datos farmacocinéticos mencionados previamente, la ficha técnica de dabigatrán no recomienda ajustar la dosis según el peso corporal y establece que el fármaco se puede utilizar en cualquiera de las dos dosis fijas etiquetadas. Sin embargo, también afirma que existe una experiencia clínica muy limitada de uso de dabigatrán en pacientes que pesan > 110 kg, donde se recomienda vigilancia clínica¹⁵².

En cuanto a rivaroxabán, en los ECA EINSTEIN (rivaroxabán frente a warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa)¹⁵³ y ROCKET AF⁵¹ no se tuvo en cuenta el peso corporal ni el IMC en los criterios de exclusión. Ninguno de los ensayos encontró una relación entre el peso corporal o IMC y diferencias en los eventos de eficacia o seguridad. En un pequeño estudio simple ciego controlado con placebo incluyendo pacientes con $\leq 50 \text{ kg}$ y $> 120 \text{ kg}$ (rango 45-173 kg), la farmacocinética y farmacodinámica de rivaroxabán 10 mg no sufrió diferencias significativas, lo que sugiere que el fármaco se puede utilizar en una dosis fija independientemente de peso¹⁵³.

En un estudio para evaluar específicamente el efecto del peso corporal sobre la farmacocinética de apixabán, 18 sujetos sanos fueron separados en 3 grupos de peso, $\leq 50 \text{ kg}$, 65–85 (referencia) y $\geq 120 \text{ kg}$ ¹⁵⁴. Los pacientes del grupo de $\geq 120 \text{ kg}$ tenían un 30 y un 20 % menos de concentración máxima (Cmax) y área bajo la curva (AUC) de apixabán en comparación al grupo de referencia. La actividad anti-Xa se correlacionó con las concentraciones plasmáticas de apixabán. Por lo tanto, el efecto del peso corporal elevado sobre la exposición a apixabán era aparentemente modesto. Sin embargo, quedan dudas sobre la eficacia de una dosis fija para pacientes con obesidad mórbida ($IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$)¹⁵⁵.

Existe poca evidencia con edoxabán, pero en el estudio pivotal que incluyó 1149 pacientes con $IMC > 40 \text{ kg/m}^2$, no se observaron diferencias significativas en los objetivos de eficacia y seguridad¹⁵⁶. Basado en las propiedades farmacocinéticas y la evidencia disponible, el uso de todos los ACOD parece ser seguro y efectivo hasta un IMC de 40 kg/m^2 ⁶³. Los datos en $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ son menos sólidos y con un $IMC \geq 50 \text{ kg/m}^2$ se recomiendan mediciones de nivel plasmático con cualquiera de los ACOD. Incluso la Sociedad Internacional sobre Trombosis y Hemostasia (ISTH) desaconseja el uso de ACODs en pacientes que pesan > 120 kg¹⁵⁷.

La obesidad también dificulta la ACO con AVK, siendo necesario más tiempo para alcanzar el INR en rango, provocando un aumento crónico de la dosis de AVK^{158,159}.

No existe una definición universal de bajo peso corporal, aunque un $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$ es considerado indicativo de bajo peso¹⁶⁰. El bajo peso corporal puede aumentar la exposición a cualquier ACOD y como consecuencia aumentar el riesgo de hemorragia en comparación con pacientes de peso normal¹⁶¹. El sangrado también puede aumentar con AVK en pacientes con bajo peso¹⁶¹. Es importante destacar que los pacientes con bajo peso corporal frecuentemente presentan otras condiciones y comorbilidades que pueden aumentar el riesgo de ictus isquémico y hemorragia, incluyendo la vejez, la fragilidad, el cáncer y la ERC. Es importante destacar que la función renal puede estar sobrestimada en pacientes con bajo peso debido a su reducido masa muscular y por tanto menores cifras de creatinina (especialmente con la fórmula MDRD). Los datos en ancianos con peso o IMC bajo son escasos.

Para dabigatrán, el peso corporal bajo ($< 50 \text{ kg}$) se considera un factor menor que aumenta los niveles plasmáticos, mientras que los factores mayores serían la ERC moderada y el uso

concomitante de algunos inhibidores de la glicoproteína-P (P-gp)¹⁶². En el ECA RE-LY, la seguridad y la eficacia fueron estratificados según grupos de peso corporal. Se incluyeron 376 pacientes con un peso corporal <50 kg, y hubo una tendencia hacia una mayor eficacia en comparación con la warfarina para los grupos de 110 mg y de 150 mg, pero sin exceso de sangrado⁵⁰. Existe un reporte de un caso en la literatura, sobre una paciente de 89 años con FA a tratamiento con dabigatrán 110 mg, con un peso corporal de 45 kg y un aclaramiento de creatinina de 29 mL/min.¹⁶³. La paciente también tenía una concentración plasmática elevada de dabigatrán (2670 ng/mL). Esta paciente no debería haber sido tratada con dabigatrán de acuerdo con las guías o según el resumen de características del producto debido a la función renal¹⁵². Pero el caso sirve como advertencia para el uso de dabigatrán en pacientes con bajo peso.

En cuanto a rivaroxabán, en un ensayo clínico simple ciego, controlado con placebo en hombres y mujeres sanas, la farmacocinética y la farmacodinámica de rivaroxabán 10 mg (la mitad de la dosis recomendada para la prevención del accidente cerebrovascular) se mantuvieron sin cambios en todo el rango de peso de los pacientes, desde ≤50 kg a >120 kg (rango 45–173 kg), lo que sugiere que el fármaco se puede utilizar en una dosis fija independientemente de peso¹⁶⁴. No hubo diferencias debido a peso corporal en la incidencia o naturaleza de los eventos adversos en los voluntarios sanos estudiados¹⁶⁴. En un análisis exploratorio del ROCKET-AF para pacientes de bajo peso, rivaroxabán mostró similar eficacia y seguridad, pero sólo se compararon pacientes ≤70 kg con aquellos >70 kg⁵¹. No se reportaron datos de pacientes <60 kg. Metaanálisis posteriores y estudios observacionales apuntan a la seguridad en pacientes con bajo peso (<50 kg)¹⁶⁵.

En un estudio para evaluar específicamente el efecto del peso corporal sobre la farmacocinética de apixabán, 18 sujetos sanos fueron divididos en cada uno de los 3 grupos de peso, ≤50 kg, referencia 65-85 y ≥120 kg¹⁵⁴. Tras una dosis fija de 10mg, los sujetos que pesaban ≤50 kg tenían un 20-30% más de concentración plasmática máxima de apixabán en comparación con la referencia grupo. La actividad anti-Xa se correlacionó bien con apixabán concentraciones plasmáticas. Así, el efecto del bajo peso corporal sobre la exposición a apixabán se consideró modesta y no que requieren ajustes de dosis en los extremos del peso corporal. En el ensayo ARISTOTLE, se incluyeron 17.322 en un análisis para valorar el efecto del peso corporal⁷⁸. Se analizó a los pacientes sin criterios de reducción de dosis o con un criterio. En este análisis, en los pacientes con FA y solo un criterio de reducción de dosis como peso corporal <60 kg (o edad > 80 años o creatinina sérica > 1,5 mg/dl) apixabán 5 mg mostró beneficios consistentes frente a warfarina en comparación con los pacientes sin estas características.

En cuanto a edoxabán, se vio que su concentración podría estar aumentada en pacientes con un peso corporal ≤60 kg¹⁶⁶. Por este motivo en los estudios fase 3, el peso se utilizó como criterio de reducción de dosis. Con la dosis reducida de edoxabán, no se encontraron diferencias de sangrado mayor o eventos embólicos entre pacientes con más o menos de 60 kg⁵³.

En resumen, las recomendaciones actuales indican no modificar la dosis de dabigatrán ni rivaroxabán en los pacientes con bajo peso. En ancianos con ≤60 kg, se debe disminuir la dosis de edoxabán, y es un criterio de dos para disminuir la dosis de apixabán⁶³.

En pacientes ancianos, a este problema se le suman cambios en la farmacocinética ligados al envejecimiento. La proporción de músculo esquelético y agua libre disminuye, y aumenta la grasa corporal total. Esto se traduce en un mayor volumen de distribución para los fármacos liposolubles y menor volumen de distribución para los fármacos hidrosolubles como es el caso de los ACODs¹⁶⁷.

1.6.3.3 Fragilidad y caídas

La fragilidad es un estado clínico de vulnerabilidad relacionado con la edad, causado por una disminución de la capacidad de los sistemas fisiológicos del cuerpo para responder a eventos estresantes¹⁶⁸. Las definiciones clásicas de fragilidad en diferentes poblaciones incluyen la edad, los déficits nutricionales, la limitación a la movilidad, el aislamiento social, recursos económicos escasos, número de hospitalizaciones previas y deterioro cognitivo¹⁶⁹. Los ECA sobre anticoagulación han definido la fragilidad como la presencia de > 75 años, aclaramiento de creatinina < 50 ml/min o peso corporal <50 kg¹⁷⁰. Existen herramientas específicas para evaluar la fragilidad como el índice de fragilidad¹⁷¹ y el fenotipo de fragilidad de Fried¹⁷². El índice de fragilidad ofrece una medición de la fragilidad, pero el nivel de información requerido para el cálculo hace que sea complicado de utilizar en clínica situaciones. Sin embargo, el fenotipo de fragilidad desarrollado por Fried et al. es más sencillo de calcular y ha sido extensamente validado¹⁷³.

Los pacientes frágiles con FA tienen menos probabilidades de recibir anticoagulación que los pacientes no frágiles. De hecho, es una de las causas más frecuentes para no anticoagular¹⁷⁴. En un estudio prospectivo de 220 pacientes ≥ 70 años hospitalizados con FA, se describe como los pacientes frágiles eran menos propensos a recibir warfarina al ingreso y al alta hospitalaria. Esto ocurría a pesar de que la fragilidad tendió a ser un predictor de aumento de accidentes cerebrovasculares a los 6 meses (OR=3.39, IC 95%=0.96–12.02; P=0,06)¹⁷⁴. De forma similar, el registro FRAIL-AF, con más de 800 pacientes mayores de 80 años, mostró que aquellos que fueron clasificados desde no frágiles hasta moderadamente frágiles, tenían de 3 a 4 veces (P<0,0001) más probabilidades de recibir ACO que los pacientes clasificados como muy frágiles¹⁷⁵. Además, algunos clínicos optan por usar una ACOD en concreto o la dosis reducida de los ACOD en pacientes con algún criterio de fragilidad, sin ceñirse a las recomendaciones de ajuste de dosis citadas previamente¹⁷⁶. Por ello en base a la evidencia actual, el fenotipo frágil no debe ser un criterio de exclusión para la anticoagulación, ya que estos pacientes presentan mayor riesgo de ictus y se benefician de la ACO.

La historia previa de caídas es otro de los factores que influyen en la decisión de no anticoagulación¹⁷⁷. Se calcula que los pacientes mayores con tendencia a la caída tienen una media de 1,81 caídas anuales. El riesgo de hematoma subdural tiene que ser 535 veces mayor, o uno tendría que caer 295 (535/1,81) veces en 1 año para compensar el beneficio de la anticoagulación con Warfarina¹⁷⁸. En el ECA de apixabán y el de edoxabán se realizaron análisis secundarios examinando a individuos con antecedentes de caídas o en riesgo de caídas^{179,180}. Los pacientes con antecedentes o en riesgo de caídas eran mayores y tenían más comorbilidades. Ninguno de los dos estudios encontró interacciones significativas entre la historia de caídas o el riesgo de caídas y el beneficio relativo del ACOD comparado con warfarina para resultados de eficacia o seguridad. Comparado con warfarina, los pacientes tratados con edoxaban tuvieron una mayor reducción del riesgo absoluto de eventos hemorrágicos severos y muerte¹⁸⁰.

1.6.3.4 Valoración geriátrica integral

En un estudio retrospectivo de 1078 pacientes mayores con FA dados de alta de un servicio de geriatría, observaron que un mejor estado funcional, alta domiciliaria precoz en lugar de una hospitalización prolongada, y los niveles más altos de hemoglobina se asociaron con mayor prescripción de ACO¹⁸¹. En un estudio prospectivo en pacientes mayores con FA dados de alta interna medicina y geriatría observaron que la presencia de comorbilidades se asociaba negativamente con la prescripción de ACO en pacientes sin contraindicaciones para la misma¹⁸². Cuando se pidió específicamente a los médicos que explicaran las razones para no

prescribir ACO, la edad avanzada, la esperanza de vida corta, el difícil manejo del tratamiento, el miedo al sangrado fueron las razones más frecuentemente reportadas. Debido a que la evidencia es más escasa en estos pacientes, y para unificar criterios en la toma de decisiones, es preciso realizar una valoración integral del paciente. Por ello, antes de dispensar un anticoagulante a un paciente con FA y ≥ 75 años se recomienda una valoración dirigida con Índice de Barthel y una determinación del estado cognitivo con la escala de deterioro global (GDS) de Reisberg, como sugiere un trabajo publicado en la Revista Española de Geriatría¹⁸³. En pacientes con Barthel mayor o igual a 85 o GDS menor o igual a 5 se recomienda además realizar un test de valoración funcional (SPPB, acrónimo de “*Short Physical Performance Battery*” en inglés) para determinar si existe fragilidad. Si existe fragilidad, o el Barthel está entre 25 y 80, o la escala GDS es de 6 se debe realizar una valoración geriátrica integral que incluya los siguientes ámbitos: valoración nutricional con el “*Mini Nutritional Assessment Short Form*” (MNA-SF®), valoración de la comorbilidad con la escala CIRS-G, valoración del riesgo de caídas y valoración de la polifarmacia y los medicamentos potencialmente inadecuados que se puedan retirar. Con estos elementos la indicación de ACO debe individualizarse. En caso de deterioro cognitivo grave con GDS de 7 o Barthel por debajo de 20, así como expectativa de vida inferior a 6 meses, debe considerarse no anticoagular¹⁸³.

1.6.3.5 Enfermedad renal crónica

La ERC es una enfermedad protrombótica y prohemorrágica, independientemente de la coexistencia o no de FA, y a su vez la FA puede acelerar la progresión de la ERC¹⁸⁴. La prevalencia de la FA en pacientes con ERC se sitúa alrededor del 15-20%, y la ERC está presente en aproximadamente el 40-50% de los pacientes con FA¹. En los pacientes con FA, la función renal puede deteriorarse con el tiempo y su empeoramiento es un mejor predictor independiente de ictus isquémico isquémico/embolismo sistémico y hemorragia que la propia insuficiencia renal per se¹⁸⁵. La ERC es común en pacientes ancianos, con una prevalencia de hasta el 40% en octogenarios¹⁸⁶. Aproximadamente a partir de la cuarta década de la vida, el riñón comienza a perder tamaño, con adelgazamiento de la cortical y disminución del número de nefronas funcionantes. Los cambios histológicos incluyen glomeruloesclerosis, arterioesclerosis, atrofia tubular y fibrosis intersticial¹⁸⁷. Debido a la coexistencia de FA y ERC en pacientes mayores, resulta de especial interés el manejo de los anticoagulantes en este contexto.

Existen estudios con AVK que han demostrado el beneficio global de la anticoagulación en pacientes con insuficiencia renal moderada-severa (aclaramiento de creatinina 15-49 ml/min) a pesar del incremento del riesgo de sangrado¹⁸⁸. En los ECA de los ACOD para la prevención de ictus en la FA, la función renal se estimó utilizando la fórmula de Cockcroft Gault para el aclaramiento de creatinina. De hecho, el uso de otras fórmulas, como MDRD y CKD-EPI, pueden sobrestimar la función renal, especialmente en pacientes mayores y en aquellos con bajo peso corporal. En los pacientes con insuficiencia renal leve-moderada, los ACOD han demostrado que disminuyen la incidencia de tromboembolismos sistémicos o hemorragias mayores en comparación con los AVK¹⁸⁹. Desde un punto de vista farmacocinético, es importante destacar que dabigatrán se elimina en un 80% por vía renal, mientras que rivaroxabán, apixabán y edoxabán lo hacen en un 35, 25 y 50%, respectivamente. No hay datos robustos sobre el efecto de los AVK o NACO en los pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min, ya que se los excluyó de la mayoría de los estudios aleatorizados más importantes. Sin embargo, existen datos de estudios observacionales que muestran resultados similares a la población general, reportando un beneficio con la anticoagulación¹⁹⁰⁻¹⁹². En los Estados Unidos (pero no en Europa), se ha aprobado una dosis baja de dabigatrán de

75 mg dos veces al día para pacientes con ERC grave (aclaramiento entre 15–29 ml/min), según pruebas farmacocinéticas. Rivaroxabán, apixabán y edoxabán (pero no dabigatrán) están aprobados en Europa para su uso en pacientes con ERC grave utilizando la dosis reducida aprobada para la prevención de ictus.**63**

La evidencia en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 15 mL/min y pacientes en diálisis es todavía más escasa. Numerosos estudios observacionales han reportado resultados contradictorios para el uso de AVK y ACOD en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal con respecto a la eficacia y seguridad sin un beneficio claro¹⁹³. Un metanálisis de 16 estudios con 71 877 pacientes en diálisis con FA (alrededor de 3000 pacientes con ACOD) no demostró un beneficio con respecto al riesgo de accidente cerebrovascular y tromboembolismo, pero en cambio encontró una mayor incidencia de sangrado en pacientes anticoagulados respecto a los que no lo estaban¹⁹⁴. Los datos de estudios observacionales indican una posible reducción del riesgo hemorrágico para los pacientes con enfermedad renal avanzada tratados con ACOD frente a AVK¹⁹⁵.

Varios ECA investigan actualmente el tratamiento con ACOD frente a AVK en pacientes con enfermedad renal avanzada (NCT03987711). El ECA RENAL-AF, que comparó la administración de apixabán frente a warfarina para el tratamiento de pacientes con FA en hemodiálisis, se terminó prematuramente sin obtener datos concluyentes sobre las tasas relativas de ictus y hemorragias¹⁹⁶. El ECA AXADIA-AFNET 8 comparó la dosis de apixaban 2.5 mg frente a fenprocumon en 97 pacientes con FA en diálisis crónica, con un seguimiento medio de más de 1 año. No se encontraron diferencias significativas en eventos de eficacia (compuesto de ictus isquémico, muerte por cualquier causa, tromboembolismo pulmonar, infarto de miocardio y trombosis venosa profunda) o seguridad (compuesto de sangrado mayor, sangrado menor clínicamente relevante y muerte por cualquier causa). En estudios farmacocinéticos se ha visto que los niveles plasmáticos con apixabán 2,5 mg, edoxabán 15 mg y rivaroxabán 10 mg o 15 mg son similares a los pacientes con la dosis completa y función renal normal. Pero no existe evidencia suficiente para indicar anticoagulación en todos los pacientes con FA en diálisis y alto riesgo trombótico, ni qué fármaco utilizar. Las guías americanas recomiendan AVK o apixaban 2.5 mg, pero en base a datos de estudios observacionales¹⁹⁷.

Si nos desplazamos hacia al lado contrario, cabe destacar que se observó una posible disminución de la eficacia de la dosis de edoxabán 60 mg una vez al día en comparación con la warfarina en pacientes con un aclaramiento de creatinina >95 ml/min en un análisis de subgrupos no pre-especificado del ensayo ENGAGE-AF⁵³. Curiosamente, como resultado de estos hallazgos, otros análisis post-hoc posteriores revelaron algo similar para rivaroxabán y apixabán, pero no para dabigatrán^{198,199}. El SmPc más reciente de EMA recomienda que edoxabán debe usarse en "aclaramiento de creatinina alto solo después de una evaluación cuidadosa del riesgo tromboembólico y de sangrado individual"²⁰⁰. Un análisis post-hoc de los datos de ENGAGE AF mostró que a pesar de la aparente disminución en la eficacia edoxaban 60 mg QD en el rango superior de aclaramiento de creatinina, la seguridad y el beneficio clínico neto de edoxaban en comparación con warfarina fueron consistentes en todo el espectro de la función renal²⁰¹. Además, tanto los análisis observacionales prospectivos como los retrospectivos no encontraron evidencia de una efectividad reducida o alguna relevancia clínica de esta observación²⁰². Una comparación de 60 mg de edoxabán frente a 75 mg una vez al día en 607 pacientes con FA y aclaramiento de creatinina >100 reveló una tasa de eventos baja (y similar) para el accidente cerebrovascular (n=2 vs n=3, respectivamente) y sangrado mayor (n=2 vs. n=3, respectivamente)²⁰³. Teniendo esto en cuenta, es poco probable que en pacientes

con aclaramiento de creatinina elevado los ACOD disminuyan su eficacia de forma relevante respecto a AVK.

Otro punto importante es el efecto de la anticoagulación sobre la función renal. El uso de AVK en la ERC terminal puede generar calcificación y oclusión de arterias y arteriolas cutáneas, así como de las arterias del propio riñón, contribuyendo a la progresión de la enfermedad renal²⁰⁴. Existe una proteína, denominada proteína de la matriz gamma glutamilcarboxilasa, que se encarga de evitar la calcificación vascular, y para realizar esta función precisa a la vitamina K para su activación. Este es el mecanismo por el cual los fármacos antagonistas de la vitamina K favorecen la calcifilaxis²⁰⁵. El otro tipo de daño renal causado por AVK es debido a la hemorragia glomerular y obstrucción tubular por hematíes y cilindros hemáticos. Generalmente ocurre en pacientes con factores de riesgo (edad avanzada, enfermedad renal de base, hipertensión arterial, DM) y con INR supratrapéutico²⁰⁵. Por el contrario, varios trabajos reportan un menor deterioro de la función renal con ACOD que con AVK, sugiriendo un efecto protector renal de los primeros²⁰⁶. Los mecanismos por los cuales los ACODS ejercen protección vascular y renal es un campo de investigación actual. Se postula que está en relación con propiedades antiinflamatorias al disminuir la actividad del receptor 2 activado por proteasa (PAR2) y el estrés oxidativo²⁰⁷.

Por estos motivos es importante vigilar la función renal durante el seguimiento al menos una vez al año. Para establecer un periodo de seguimiento se recomienda dividir el aclaramiento de creatinina del paciente entre 10, y el resultado numérico nos indicaría en cuantos meses debemos repetir la analítica (FIGURA). Es importante destacar que la función renal debe evaluarse en situaciones estables para establecer un seguimiento correcto. La dosificación de los ACOD debe reconsiderarse en la insuficiencia renal aguda o en el empeoramiento de la insuficiencia renal crónica. En tales situaciones, los ACOD deben suspenderse y reanudarse después de la estabilización. En pacientes con factores de riesgo adicionales (p. ej., edad avanzada, fragilidad, comorbilidad múltiple, etc.), la función renal puede evaluarse con mayor frecuencia, especialmente en los casos que reciben dabigatrán⁶³.

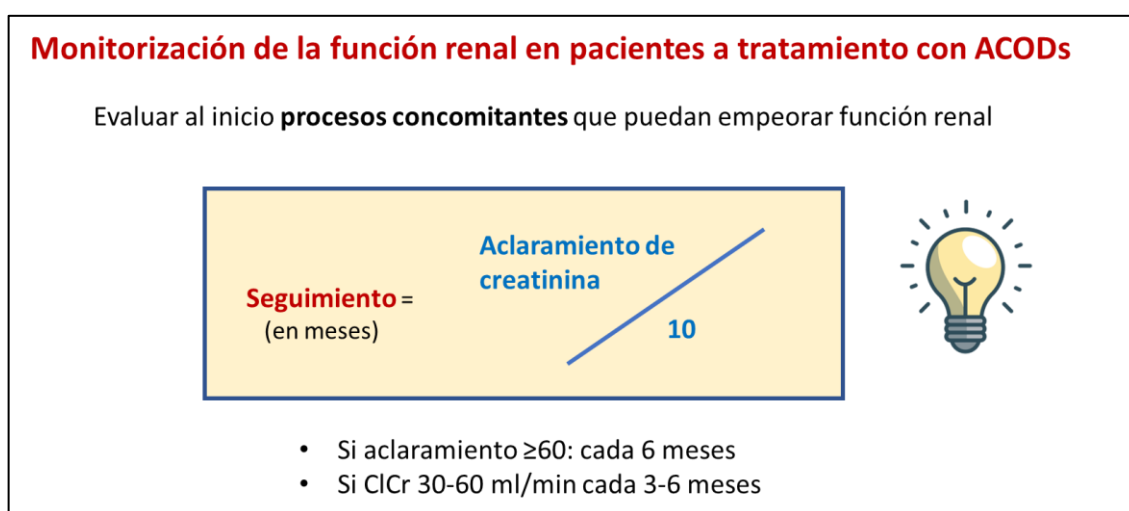


Lámina 10. Regla práctica para establecer el seguimiento según la función renal

mellitus tipo 1 como la tipo 2 son factores de riesgo de ictus¹. Además se ha reportado que el control glucémico óptimo durante los 12 meses previos a la ablación con catéter de la FA se asoció con una reducción significativa de la recurrencia de FA tras el procedimiento²⁰⁸.

En el registro sueco de diabetes, se investigó el riesgo de desarrollo de FA en 421.855 pacientes con diabetes tipo 2, en comparación con 2.131.223 pacientes del registro poblacional general sueco como grupo de referencia, con un seguimiento desde 2001 a 2013. Se incluyeron mujeres y hombres ≥ 75 años (22% del registro general y 23% del registro de diabetes). En la población general, el riesgo de FA incidente fue un 28 % mayor en los diabéticos. En comparación con los no diabéticos, el riesgo de FA fue un 16 % mayor en personas con diabetes con buen control glucémico (hemoglobina glicosilada $\leq 6.9\%$) y normoalbuminuria; y todavía mayor en aquellos con mal control glucémico y albuminuria. El riesgo relativo no ajustado de incidencia de FA para mujeres y hombres ≥ 75 años con diabetes, respecto a los que no tenían diabetes, fue 1,21 (IC 95%: 1,19-1,23). Las mujeres tenían una tasa no ajustada más alta razón de riesgo de incidencia que los hombres para todas las edades grupos, y para el grupo mayor ≥ 75 años de edad, el riesgo fue de 1,25 para las mujeres y de 1,14 para los hombres²⁰⁹. El tratamiento con metformina y pioglitazona parece asociarse con una disminución del riesgo a largo plazo de FA en los pacientes diabéticos²¹⁰. Actualmente no hay evidencia de que el tratamiento con otros antidiabéticos orales como los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (aGLP-1), inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (ISGLT-2) o inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4) influyan en la aparición de FA²¹¹.

En cuanto al tratamiento anticoagulante, no parece que haya interacción entre la DM y la eficacia y seguridad de los ACOD²¹². Sí se ha descrito una menor mortalidad vascular en pacientes diabéticos tratados con ACOD frente a AVK²¹².

1.6.3.7 Actividad física

La actividad física y el ejercicio moderado producen beneficio a nivel cardiovascular¹. Existen estudios que han demostrado que una mayor actividad física se asocia con reducción del riesgo de episodios de FA y muerte en pacientes con FA. El “Cardiovascular Health Study” mostró que los pacientes que caminaban un mayor promedio de distancia y con mayor velocidad media, tenían menos casos de incidencia de FA (edad media 73 años) tras un seguimiento de 12 años. No hubo interacción con sexo y edad²¹³. En cuanto a la prevención secundaria, en un estudio observacional prospectivo de 2.442 pacientes con FA se observó que el aumento de la actividad física se asoció con un menor riesgo de mortalidad, incluso en pacientes de edad avanzada (≥ 75 años)²¹⁴. No obstante, parece haber un incremento de la incidencia de FA entre los atletas de élite, y en muchos estudios se observó una relación entre el incremento de riesgo de padecer FA y la actividad física intensa, principalmente la participación en deportes de resistencia o de larga duración²¹⁵. Por este motivo las guías recomiendan el ejercicio físico de intensidad moderada, evitando el ejercicio demasiado intenso especialmente en personas > 50 años¹.

1.6.3.8 Hipertensión arterial

La hipertensión arterial (HTA) es el factor etiológico que se asocia más frecuentemente con la FA y los pacientes con HTA tienen un riesgo 1,7 veces mayor que los pacientes normotensos²¹⁶. La HTA también aumenta las complicaciones de la FA, especialmente el ictus, la insuficiencia cardiaca y el riesgo hemorrágico. Se debe clasificar a los pacientes con FA e HTA de mayor duración o con cifras de presión arterial sistólica (PAS) no controladas como pacientes con «riesgo alto» que requieren un control estricto de la PA además del tratamiento anticoagulante para reducir el riesgo de ictus isquémico y HIC. Dada la importancia de la

hipertensión como factor desencadenante de la FA (que debe considerarse una manifestación de daño sistémico de la HTA), es indispensable el tratamiento de la HTA según las guías de práctica clínica vigentes para los pacientes con FA, con el objetivo de alcanzar una PA 130/80 mmHg para reducir los eventos adversos²¹⁸. Un reciente estudio aleatorizado sobre pacientes con FA paroxística y HTA mostró menos recurrencias en los pacientes tratados con denervación de la arteria renal además de ablación de venas pulmonares, comparados con los pacientes tratados solamente con ablación²¹⁸. Un análisis secundario de los datos del ensayo de intervención de presión arterial sistólica incluyó a 8.022 pacientes e informó que la terapia intensiva disminución de la presión arterial se asoció con un 26% menor riesgo de desarrollar FA, lo cual fue consistente a través de subgrupos de edad preespecificados (<75 años, ≥75 años)²¹⁹. Algunos datos indican que los IECA/ARA-II pueden mejorar los resultados en la FA o reducir la progresión de la arritmia²¹⁶. Los cambios en el estilo de vida, como el control de la obesidad, la reducción del consumo de alcohol y la atención a la apnea obstructiva del sueño, también pueden ayudar al tratamiento de los pacientes con FA e HTA.

1.6.3.9 Apnea obstructiva del sueño

La forma más común de trastorno respiratorio durante el sueño, la apnea obstructiva del sueño (AOS), tiene una prevalencia alta en los pacientes con FA, IC e HTA y se asocia con un aumento del riesgo de mortalidad o eventos cardiovasculares²²⁰. En un análisis prospectivo, aproximadamente el 50% de los pacientes con FA tenían AOS, frente al 32% de los controles²²¹. Entre los mecanismos que favorecen la aparición de FA están la hipoxemia/hipercapnia nocturna, los cambios en la presión intratorácica, el desequilibrio entre el sistema simpático y parasimpático, el estrés oxidativo, la inflamación y la activación neurohumoral¹. Se ha observado que la AOS reduce la tasa de éxito del tratamiento con fármacos antiarrítmicos, de la cardioversión eléctrica y de la ablación de venas pulmonares²²¹. La presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) es el tratamiento de elección para la AOS, y podría disminuir los efectos de esta en las recurrencias de la FA. Estudios observacionales y metaanálisis mostraron que el tratamiento adecuado de la AOS con CPAP podría mejorar el control del ritmo cardiaco de los pacientes con FA¹. La detección de la AOS en pacientes con FA sintomáticos parece una estrategia razonable antes de instaurar el tratamiento para el control del ritmo, con el objetivo de reducir la recurrencia de FA sintomática. En los estudios ARREST-AF y LEGACY, un programa intensivo de reducción de los factores de riesgo centrado en el control del peso, la hiperlipemia, la AOS, la HTA y la diabetes, el abandono del tabaquismo y la reducción del consumo de alcohol redujo significativamente la carga de la FA después de la ablación de venas pulmonares^{222,223}.

1.7 OBJETIVOS

Basándonos en la importancia de la FA y todo lo que le rodea como se ha expuesto previamente, sumado al desconocimiento y menor evidencia en pacientes mayores, los objetivos de nuestro trabajo consisten en evaluar varios aspectos clave sobre el manejo, tratamiento y pronóstico de la FA en pacientes de edad avanzada.

1.7.1 Análisis descriptivo de aspectos relevantes

*¿Cuál es la magnitud del problema?
¿Cómo ha evolucionado la prevalencia y la incidencia de FA en nuestro medio?
¿Qué uso hacemos de la terapia anticoagulante?
¿En qué medida usamos los anticoagulantes orales en nuestro medio?
¿Cuál es el porcentaje de pacientes con tiempo en rango terapéutico?
¿Usamos la dosis apropiada de los ACOD?*

Describiremos aspectos importantes sobre la anticoagulación en el paciente mayor según los hallazgos de nuestros registros. Remarcaremos la magnitud del problema y el uso de la terapia ACO detalladamente. Los fármacos anticoagulantes orales de los que disponemos en la actualidad son los AVK (principalmente acenocumarol y warfarina) y los ACOD. Por su perfil de seguridad, estos últimos son los recomendados, especialmente en pacientes de edad avanzada. Sin embargo, en la Comunidad Autónoma de Galicia su prescripción es inferior a la de otras regiones debido a que no son financiados si no se cumplen ciertos criterios. Evaluaremos el porcentaje de pacientes anticoagulados y no anticoagulados. En el caso de los AVK, analizaremos el TRT ya que sabemos que solo con un INR en rango aseguramos buena calidad en la anticoagulación. También nos fijaremos en lo que sucede con los pacientes que no presentan un TRT adecuado, si existe inercia terapéutica o si se realiza cambio a ACOD. Por último, evaluaremos la prescripción de dosis apropiada o inapropiada de los ACOD.

1.7.2 Capacidad predictiva de las escalas de riesgo hemorrágico.

*¿Cómo podemos predecir el riesgo de sangrado?
¿Cuál es la capacidad predictiva de las puntuaciones de riesgo hemorrágico clásicas aplicadas en pacientes de edad avanzada?*

Evaluar el riesgo de sangrado en pacientes que van a recibir tratamiento anticoagulante es un aspecto clave. Para este propósito existen diferentes escalas de puntuación de riesgo de sufrir un sangrado mayor. Sin embargo, la capacidad predictiva de estas escalas no se ha probado en pacientes mayores, donde el riesgo hemorrágico concierne todavía más. Por ello pretendemos analizar el valor predictivo y discriminativo de varias escalas de riesgo de sangrado en pacientes ≥ 75 años, tanto para sangrado mayor como para hemorragia intracraneal.

1.7.3 Equilibrio entre el efecto de los eventos embólicos y hemorrágicos sobre la mortalidad

*¿Qué implica más gravedad para el paciente, un evento embólico o un evento hemorrágico?
¿Cuál conlleva mayor mortalidad?
¿Depende del tipo/localización del embolismo y del sangrado?*

La ACO reduce la frecuencia de eventos embólicos en pacientes con fibrilación auricular. Sin embargo, este beneficio se ve contrarrestado por un aumento del sangrado. Históricamente, el sangrado se consideró un precio aceptable a pagar por la terapia ACO; sin embargo,

recientemente se ha demostrado que tiene un impacto independiente en la mortalidad. Las guías clasifican a todos los pacientes de 75 años o más como de alto riesgo de accidente cerebrovascular isquémico, lo que justifica la anticoagulación después de una evaluación cualitativa del riesgo de hemorragia. Sin embargo, la toma de decisiones con respecto a la profilaxis antitrombótica en estos pacientes crea un dilema para muchos médicos, ya que los pacientes ancianos son un grupo heterogéneo cuyo manejo se complica por la presencia de factores funcionales y sociales que contribuyen a la vulnerabilidad, además de comorbilidades y polifarmacia. A pesar de estudios observacionales y ensayos que demuestran que los beneficios de los ACO se extienden a los más ancianos, los datos del mundo real muestran consistentemente que la tasa de prescripción de ACO está inversamente relacionada con la edad. Si bien los efectos sobre la incidencia de eventos embólicos y hemorrágicos dominan la decisión de prescribir anticoagulación en pacientes con FA, la gravedad y consecuencia de tales eventos también debe incorporarse en la toma de decisiones clínicas. Es fundamental comprender las implicaciones pronósticas de los eventos embólicos, especialmente el accidente cerebrovascular isquémico, en relación con los resultados hemorrágicos para ayudar a los médicos a seleccionar candidatos para el tratamiento con ACO. Sin embargo, el impacto a largo plazo del sangrado en pacientes con fibrilación auricular ha sido menos investigado que el impacto de los eventos embólicos. De manera similar, el efecto sobre la mortalidad en términos de gravedad y riesgo de muerte después de un evento embólico sigue sin estar claro.

Por estos motivos, es un objetivo de nuestro trabajo comparar el impacto relativo de los eventos embólicos y de sangrado sobre la mortalidad por todas las causas.

1.7.4 Seguridad y eficacia de los anticoagulantes orales en pacientes con pesos extremos

*¿Se puede ver alterada la eficacia de los ACO en pacientes con peso bajo o muy elevado?
 ¿Existe más riesgo de sangrado en pacientes de bajo peso?
 ¿Existe más riesgo de ictus isquémico/embolismo periférico en pacientes de peso elevado?*

Se ha explicado en el apartado correspondiente las dudas existentes en la dosificación de los fármacos anticoagulantes en pacientes que se desvían de los valores de peso corporal representados en los estudios (<60 y >100/120 kg). La cuestión es especialmente importante en los ACOD, ya que se prescribe una dosis fija sin realizar controles plasmáticos rutinarios de los niveles del fármaco. Los resultados son controvertidos en los estudios observacionales, por lo que nuestro propósito es proporcionar nueva evidencia en este tópico, analizando también en pacientes > 75 años.

1.7.5 Eficacia y seguridad de la digoxina en pacientes nonagenarios

*Si optamos por estrategia de control de frecuencia, ¿qué fármaco escogemos?
 ¿La digoxina aumenta la mortalidad en pacientes ancianos con FA?*



Los fármacos más utilizados para el control de la frecuencia en la FA en situación crónica estable (no en insuficiencia cardíaca aguda) son los bloqueadores beta (BB), los

calcioantagonistas (CA) no dihidropiridínicos y la digoxina. Las guías europeas proponen BB y CA como primera línea y digoxina como segunda línea. Frecuentemente se recurre a una asociación de fármacos o a la digoxina exclusivamente si existe contraindicación o intolerancia a los BB o CA. Aunque existen varios estudios y metaanálisis que analizan la relación entre digoxina y mortalidad en FA con resultados contradictorios, la evidencia del uso de digoxina en pacientes mayores o muy mayores es escasa, a pesar de ser un grupo en el que es utilizado con frecuencia. Motivado por esta brecha en la evidencia, nos proponemos determinar la seguridad de la digoxina en pacientes nonagenarios con FA, tanto en la muestra general como en subgrupos de interés (pacientes con antecedente de insuficiencia cardiaca, enfermedad renal crónica y en función del sexo).

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Se han utilizado datos provenientes de 2 registros diferentes y para cada objetivo del trabajo, se han aplicado criterios de inclusión y exclusión en busca de la muestra de pacientes más representativa. Por ello a continuación se describen los dos registros y dentro de ellos el “material y métodos” particular para cada artículo incluido.

2.1 ASPECTOS ESTADÍSTICOS COMUNES

Para no incurrir en la redundancia, en común para ambos registros, se dirá que las variables continuas se representan como media \pm desviación estándar y se compararon usando pruebas *t* de *student* no pareadas cuando la variable seguía una distribución normal y con una prueba no paramétrica para en caso contrario. Los datos categóricos se presentan como frecuencia (proporciones) y se compararon usando la prueba de Chi-cuadrado. Los valores se consideraron estadísticamente significativos cuando el valor *P* de dos colas era $< 0,05$.

Para los análisis, gráficos y figuras se utilizaron los siguientes programas: Stata-BE software, versión 17.0 (Stata Corp, College Station, Texas, EE. UU.), SPSS para Windows, versión 25.0 (SPSS Inc., IBM, Armonk, Nueva York, EE. UU.) y R versión 3.6.3 (R Foundation for Statistical Computing).

2.2 ASPECTOS ÉTICOS

Ambos registros se llevaron a cabo respetando los principios éticos de la Declaración de Helsinki y fueron aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC)(código HAC-ACO-2018-01, registro 2018/258) y por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Debido a que son registros retrospectivos, asumiendo un beneficio global sobre los pacientes, y con permiso del CEIC, no fue preciso obtener consentimiento informado de cada participante.

Todos los datos e información recogidos durante este estudio fueron confidenciales. Todos los datos utilizados en el análisis fueron seudonimizados (codificados) y solo el equipo de investigación conocería el código que permitía conocer la identidad de los pacientes.

Todos los datos utilizados para el análisis y generación de informes / resultados, no incluyeron ninguna referencia que permitiese identificar al sujeto ni ninguna información confidencial del mismo. Los datos fueron almacenados en sistemas diseñados para dicho fin.

El manejo de los datos procedentes del estudio cumple los requisitos marcados en el Reglamento General de Protección de Datos (Reglamento UE 2016-679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016), la normativa española de protección de datos de carácter personal vigente, la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos de Personales y garantía de los derechos digitales, la Ley 14/2007 de investigación biomédica y el RD 1716/2011.

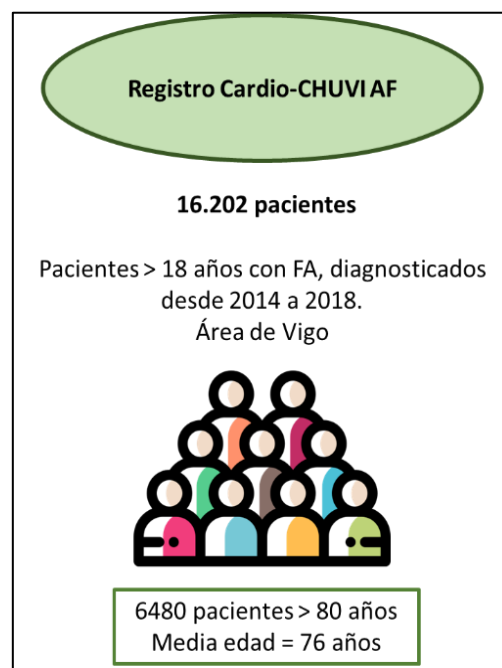


Lámina 11. Registro número 1.

Para garantizar la exactitud y el valor científico de la información, así como la confidencialidad de la información, solamente se emplearon datos depurados, comprobados y validados. No se han empleado técnicas de inteligencia artificial para la extracción ni para el análisis de datos. Las publicaciones siguen la normativa del International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE).

2.3 REGISTRO NÚMERO 1: CARDIOCHUVI-AF

Registro unicéntrico y retrospectivo de pacientes del área de salud de Vigo (Galicia, España) diagnosticados de FA entre enero de 2014 y diciembre de 2017 (registro CardioCHUVI-AF; ClinicalTrials.gov Identificador: NCT04364516). La historia clínica electrónica fue revisada meticulosamente para confirmar el diagnóstico de FA y recopilar datos sobre variables clínicas basales y estrategias de tratamiento. En todos los pacientes, el diagnóstico de FA se confirmó solo cuando se basaba en un electrocardiograma. Los pacientes a los que les faltaban datos basales y de seguimiento fueron excluidos (n = 146). Además, 130 pacientes con enfermedad reumática de la válvula mitral o área de la válvula mitral <1,5 cm², y 220 pacientes con prótesis valvulares mecánicas fueron excluidos.

2.3.1. Capacidad predictiva de las escalas de riesgo hemorrágico

Reproducción parcial del siguiente artículo:

Domínguez-Erquicia P, Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, Lizancos-Castro A, Parada-Barcia JA, González-García A, Ledo-Piñeiro A, Noriega-Caro V, Iglesias-Otero C, Íñiguez-Romo A. Predictive value of bleeding risk scores in elderly patients with atrial fibrillation and oral anticoagulation. *J Geriatr Cardiol.* 2023 Sep 28;20(9):684-692. doi: 10.26599/1671-5411.2023.09.002. PMID: 37840634

Afiliaciones: todos los autores pertenecen al Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro.

Para este trabajo se incluyeron a todos los pacientes con edad ≥ 75 años y con tratamiento anticoagulante. La cohorte resultante está formada por 7613 pacientes.

2.3.1.1 Las escalas de riesgo utilizadas

Para cada paciente, se calcularon los valores de las siguientes 3 escalas o puntuaciones de riesgo: HAS-BLED; ORBIT (Registro de resultados para un tratamiento mejor informado de la fibrilación auricular) y ATRIA (Anticoagulación y factores de riesgo en la fibrilación auricular). La estratificación en grupos de riesgo se realizó en base a los valores de corte establecidos para cada escala según sus autores^{31,32,33}. Las tablas 7, 8 y 9 muestran los componentes de las escalas y la estratificación de riesgo.

Tabla 3. HASBLED

Letra	Factor de riesgo	Puntuación
H	Hipertensión	1
A	función renal y/o hepática alterada (1 punto cada una)	1 o 2
S	Accidente cerebrovascular	1

B	Sangrado	1
L	INR lábil	1
E	Edad avanzada (> 65 años)	1
D	Fármacos o alcohol (1 punto cada uno)	1 o 2

Interpretación de la puntuación en función del riesgo tromboembólico:

- <2 puntos - bajo riesgo.
- 2 puntos - riesgo intermedio.
- >2 punto – alto riesgo.

Definiciones:

- Hipertensión no controlada, >160 mmHg de cifra sistólica.
- Enfermedad renal: diálisis, trasplante renal o creatinina >2.26 mg/dL o >200 µmol/L.
- Hepatopatía: cirrosis o bilirrubina >2x normal o AST/ALT/AP >3x normal.
- INR lábil: tiempo en rango terapéutico <60%.
- Medicación concomitante que predispone al sangrado: aspirina, clopidogrel, AINEs.
- Alcohol: ≥8 unidades/semana.

Tabla 7. ATRIA

Factores de riesgo	Puntuación
Anemia	3
Enfermedad renal grave (1 punto cada una)	3
Edad ≥ 75 años	2
Sangrado previo	1
Hipertensión arterial	1

Interpretación de la puntuación en función del riesgo tromboembólico:

- <4 puntos – bajo riesgo.
- 4 puntos – riesgo intermedio.
- >4 puntos – alto riesgo.
-

Definitions:

- Anemia: hemoglobina <13 g/dL (varones), <12 g/dL (mujeres).
- Enfermedad renal grave: tasa de filtrado glomerular <30 mL/min o en diálisis.

Tabla 8. ORBIT

Factor de riesgo	Puntuación
Anemia	2

Edad ≥ 75 años	1
Sangrado previo	2
FG <60 mL/min/1.73 m ²	1
Tratamiento con antiplaquetarios	1

Interpretation de la puntuación en función del riesgo tromboembólico:

- 0-2 puntos - bajo riesgo.
- 3 puntos - riesgo intermedio.
- 4-7 puntos - alto riesgo.

Definiciones:

- Anemia.: hemoglobina <13 g/dL (varones), <12 g/dL (mujeres) o hematocrito <40% (varones) <36% (mujeres).

2.3.1.2 Eventos a analizar y aspectos estadísticos

El objetivo primario fue el sangrado mayor (SM) durante el seguimiento. Se definió de acuerdo con los criterios de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH)²²⁵. El objetivo secundario fue la hemorragia intracerebral (HIC).

La predicción de los eventos se realizó con el modelo de riesgos proporcionales de Cox, mostrando sus resultados como una razón de riesgo instantáneo (HR). La asociación de las escalas HASBLED, ATRIA y ORBIT con los eventos se estudió en modelos univariados. El supuesto de proporcionalidad se verificó probando una interacción entre la variable de exposición y el tiempo, y no se encontraron vulneraciones del supuesto. La discriminación del modelo se evaluó utilizando el índice C de Harrell (con valores que van desde 0,5 para no discriminación hasta 1,0 para discriminación perfecta). Para comparar la capacidad predictiva de los modelos, se calculó la mejora de reclasificación neta (NRI). Para estudiar la posible asociación de otras variables de nuestro registro con el riesgo de hemorragia mayor, es decir, como posibles predictoras, desarrollamos un modelo multivariable con el método *stepwise* de STATA. Los valores se consideraron estadísticamente significativos cuando el valor de P fue <0,05 (pruebas de dos colas). Para evaluar la calibración de los modelos de riesgo hemorrágico utilizamos la prueba de bondad de ajuste propuesta por Gronnesby y Borgan (valor de p > 0,05 para una buena calibración).

2.3.2 Equilibrio entre el efecto de los eventos embólicos y hemorrágicos sobre la mortalidad

Reproducción parcial del siguiente artículo:

Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, Cespón Fernández M, Blanco Prieto S, Barreiro Pardal C, Domínguez-Erquicia P, Melendo Viu M, Bonanad Lozano C, Rosselló X, Ibáñez B, Íñiguez Romo A. Trade-off between the effects of embolic versus bleeding events on mortality in elderly patients with atrial fibrillation. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022 Apr;75(4):334-342. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2021.02.003. Epub 2021 Apr 8. PMID: 33839062.

Afiliaciones:

- Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, Cespón Fernández M, Domínguez-Erquicia P, Melendo Viu M y Íñiguez Romo A pertenecen al Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro.
- Blanco Prieto S: Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur, Vigo, Pontevedra, Spain.
- Ibáñez B pertenece al Centro de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) y al Hospital Fundación Jiménez Díaz.
- Xavier Roselló: Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, Spain; Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, Balearic Islands, Spain.
- Clara Bonanad Lozano: Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, Spain.
- Cristina Barreiro Pardo: Servicio de Anestesia, Hospital Montecelo, Pontevedra, Spain.

Para este trabajo se incluyeron todos los pacientes con edad mayor o igual a 75 años. Se realizó un seguimiento desde la primera vez que el paciente fue evaluado médicamente por FA entre enero de 2014 y diciembre de 2017, hasta junio de 2020.

2.3.2.1 Eventos analizados

El objetivo primario fue la mortalidad por todas las causas durante el seguimiento. Las muertes se adjudicaron como etiología cardiovascular o no cardiovascular. La muerte cardiovascular incluye la muerte causada por infarto agudo de miocardio, muerte súbita cardíaca, muerte por insuficiencia cardíaca, muerte por accidente cerebrovascular, muerte por procedimientos cardiovasculares, muerte por hemorragia cardiovascular y muerte debido a otras causas cardiovasculares²²⁴. Nuestro objetivo fue evaluar la asociación entre mortalidad y a) cualquier evento embólico, y b) cualquier evento de sangrado. Los eventos embólicos incluyeron accidente cerebrovascular (ACV) isquémico (ictus isquémico), accidente isquémico transitorio (AIT), embolia pulmonar y embolia sistémica. Tanto la embolia pulmonar como la sistémica se clasificaron como “no del sistema nervioso central” (no del SNC). La embolia mayor incluye la combinación de ACV o ictus isquémico y embolias fuera del SNC²²⁴. Los eventos hemorrágicos se clasificaron según la declaración de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) y fueron clasificados como sangrado (SM) y sangrado menor clínicamente relevante^{225,226}. Según la ubicación, el SM se clasificó además como hemorragia intracraneal (HIC) y hemorragia no intracraneal.

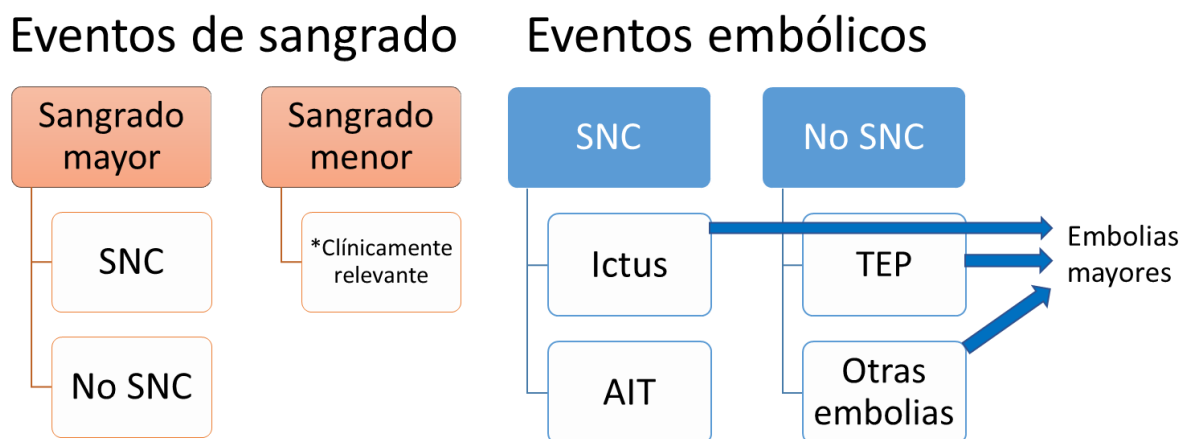


Lámina 12. Eventos embólicos y de sangrado

2.3.2.2 Análisis estadístico

El riesgo de mortalidad por todas las causas se investigó utilizando el modelo de riesgos proporcionales de Cox. Todos los modelos descritos a continuación incluyen eventos embólicos y hemorrágicos variables binarias como indicadores tiempo-dependientes, así como las posibles variables de confusión como covariables. Las variables demográficas, antropométricas, clínicas, ecocardiográficas y de laboratorio, así como el tratamiento farmacológico, se testaron como posibles variables de confusión (tabla 1 del material suplementario). Se seleccionó el modelo que mejor se ajustaba en base al criterio de información de Akaike. Se obtuvieron las HRs y los P valores para el riesgo de mortalidad asociado a embolismos y a sangrados. El riesgo de eventos recurrentes se analizó teniendo en cuenta la primera ocurrencia de tal evento, mientras que los eventos de severidad diferente (por ejemplo, sangrado menor seguido de HIC), se consideraron covariables separadas. Para los pacientes que experimentaron sangrado y embolismo, se tuvieron en cuenta ambos, y cada uno se tuvo en consideración de forma individual como predictor de muerte (es decir, los modelos incluyen covariables para eventos hemorrágicos y embólicos). El HR de los eventos embólicos y hemorrágicos se estimó a partir de los mismos modelos, y se expresó como la razón de riesgo relativo (rRR)²²⁷.

Se llevaron a cabo análisis adicionales para investigar la naturaleza tiempo-dependiente del riesgo de muerte asociado con sangrado y con los eventos embólicos en función del tiempo transcurrido desde el evento. Para ello, utilizamos el enfoque de supervivencia de Royston-Parmar con modelos de supervivencia paramétricos flexibles. La función de la relación entre el riesgo ajustado de muerte y el tiempo transcurrido desde el sangrado o los eventos embólicos usando polinomios fraccionarios, y la curva resultante fue trazada con los intervalos de confianza al 95% de la media.

2.3.3. Seguridad y eficacia de los anticoagulantes orales en pacientes con pesos extremos

Reproducción parcial del siguiente artículo:

Domínguez-Erquicia P, Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, Bouzon-Iglesias P, Parada-Barcia JA, Lizancos-Castro A, González-García A, Noriega-Caro VA, Ledo-Piñeiro A,

Iglesias-Otero C, González-Bermúdez I, Íñiguez-Romo A. Comparison of Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation Under Oral Anticoagulation Therapy Analyzed by Body Weight (<60, 60 to 100, and >100 kg). *Am J Cardiol.* 2022 Dec 1;184:41-47. Doi: 10.1016/j.amjcard.2022.07.028. Epub 2022 Sep 27. PMID: 36175253.

Afiliaciones:

- Todos pertenecen al Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro.

El artículo completo publicado incluye pacientes de todas las edades, sin embargo, consta de un análisis por subgrupos en función de la edad, menores o mayores de 75 años. En la siguiente lámina 13 se muestra el diagrama de flujo adaptado tras añadir la exclusión de pacientes < 75 años al diagrama original.

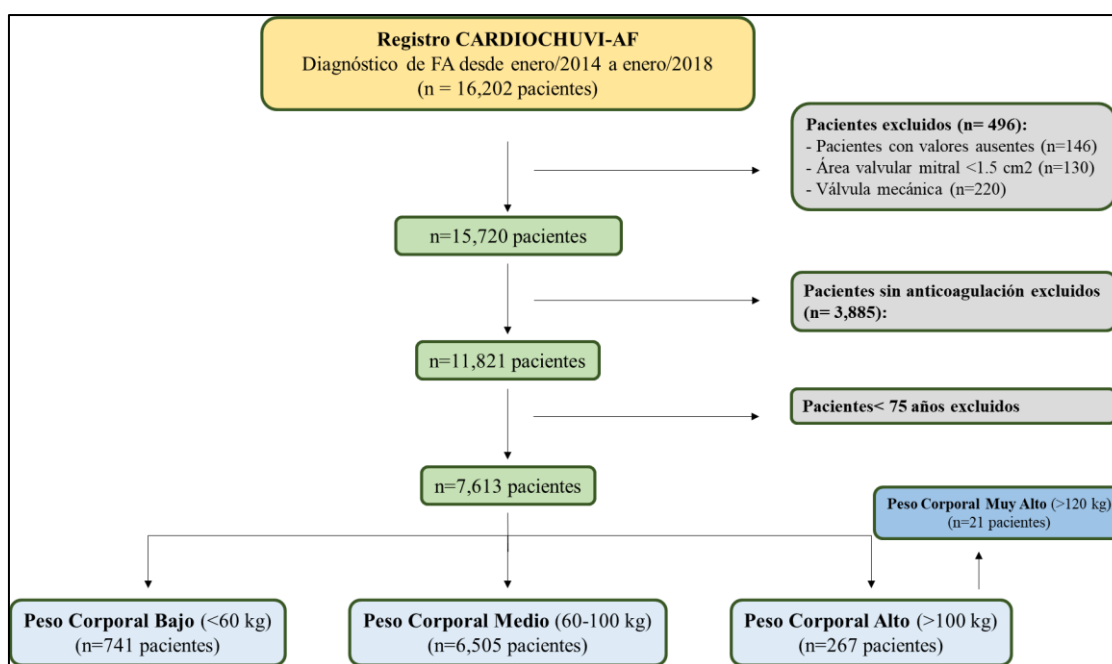


Lámina 13. Diagrama de flujo

2.3.3.1 Criterio de agrupación: el peso corporal.

Utilizamos el peso corporal como criterio de agrupación en lugar de índice de masa corporal (IMC) por su mayor correlación con el volumen de distribución del fármaco⁶³. Tres categorías se realizaron de acuerdo con las recomendaciones europeas²²⁸: peso corporal bajo ([PCB], <60 kg, 741 pacientes); peso corporal medio ([PCM], 60 a 100 kg, 6505 pacientes); y peso corporal alto ([PCA], >100 kg, 267 pacientes). En el grupo PCA, 21 pacientes pesaban >120 kg. Si analizamos por IMC, encontramos 12 pacientes con bajo peso (IMC <18,5) con una de 42,6 kg ± 4.4; en el grupo de peso normal/sobrepeso (IMC 20 a 29,9) 4.369 pacientes con un peso medio de 68.8 kg±9.5, y en los obesos (IMC >29,9) 3.238 pacientes con peso medio de 83 kg ± 11.2.

2.3.3.2 Eventos a analizar y aspectos estadísticos

El evento clínico primario de seguridad fue el evento hemorrágico durante el seguimiento. Los eventos hemorrágicos incluyeron sangrado mayor (SM) definido según la

ISTH²²⁵. El resultado primario de eficacia fueron los eventos embólicos, incluyendo accidente cerebrovascular isquémico y sistémico embolia (ES). No se incluyó el ataque isquémico transitorio (AIT). Los autores incluyeron 2 resultados secundarios: muerte por todas las causas y un criterio de valoración combinado de SM, accidente cerebrovascular/SE, y muerte.

La predicción de los resultados primarios se llevó a cabo con un análisis de riesgo competitivos con el modelo Fine y Gray, con la muerte como evento competitivo, mostrando sus resultados como cociente de riesgo de sub-distribución (sHR). Para los resultados secundarios, se utilizó el modelo de riesgos proporcionales de Cox. Se realizó un ajuste multivariable incluyendo variables con plausibilidad biológica y variables que mostraron una asociación ($p < 0.10$) con los resultados en el análisis univariado, utilizando una estrategia de *backward stepwise*. El supuesto de proporcionalidad se verificó mediante la prueba de interacción entre la variable de exposición y el tiempo, y no se encontraron vulneraciones. El grupo de PCM fue la referencia para los análisis estadísticos.

2.4 REGISTRO NÚMERO 2: PACIENTES ≥ 90 AÑOS

Se trata de un registro retrospectivo multicéntrico de pacientes con edad igual o mayor a 90 años, con diagnóstico confirmado de FA “no valvular” (excluyendo pacientes con estenosis mitral moderada-severa de origen reumática o prótesis mecánica de cualquier localización, registro “NON-AF NON-VALV”) de 3 áreas sanitarias de España (Vigo, León y Huelva). Identificamos pacientes con diagnóstico hospitalario o ambulatorio de FA (Clasificación Internacional de Enfermedades, Novena Revisión código 427.31; Códigos de la Décima Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades I48.0, I48.1, I48.2) entre el 1 de enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2017. La historia clínica de todos los pacientes identificados fue retrospectivamente revisada por cardiólogos para confirmar el diagnóstico y recopilar datos sobre variables de referencia, tratamiento y seguimiento. Se consideró el diagnóstico de FA cuando había un ECG confirmatorio. El registro completo consta de un total de 1750 pacientes.

Las variables de seguimiento tenían $< 2\%$ de valores faltantes ($n < 35$). No se utilizó ningún método para imputar dichos valores.

2.4.1 Eficacia y seguridad de la digoxina en pacientes nonagenarios

Reproducción parcial del siguiente artículo:

Domínguez-Erquicia P, Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, Cespón-Fernández M, Alonso-Rodríguez D, Camacho-Freire SJ, Cubelos-Fernández N, Ríos ÁL, Melendo-Viu M, Íñiguez-Romo A. Safety of digoxin in nonagenarian patients with atrial fibrillation: lessons from the Spanish Multicenter Registry. *J Geriatr Cardiol*. 2021 Oct 28;18(10):809-815. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2021.10.007. PMID: 34754292.

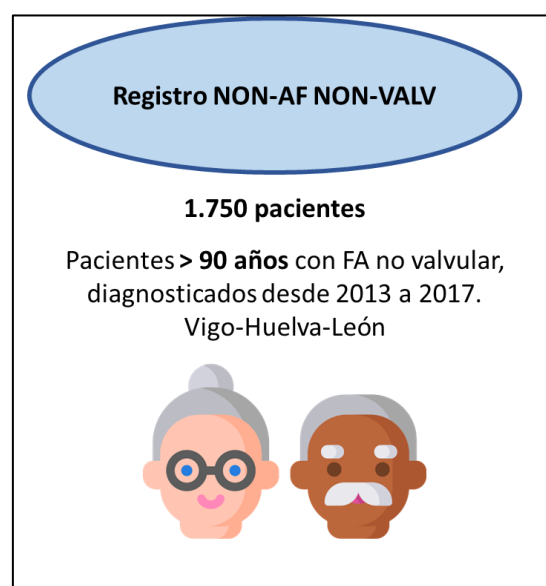


Lámina 14. Registro número 2

Afiliaciones:



- Domínguez-Erquicia P, Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, Cespón-Fernández M, Melendo-Viu M, Íñiguez-Romo A pertenecen al Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro.
- Álvaro López-Masjuán Ríos y Santiago Jesús Camacho Freire pertenecen al servicio de Cardiología del Hospital Juan Ramón Jiménez (Huelva).
- David Alonso Rodríguez y Naiara Cubelos Fernández pertenecen al Hospital de León.

2.4.1.1 Población a estudio

De todos los pacientes con FA de edad ≥ 90 años, se identificaron a los 795 pacientes nonagenarios que estaban bajo tratamiento con medicación para el control de la frecuencia cardíaca. Dividimos a los pacientes en dos grupos en función de si estaban tomando digoxina (380 pacientes) o no (415 pacientes). En el segundo grupo, los pacientes con BB y CA fueron incluidos. En el caso de una combinación de fármacos que incluyese digoxina, se incluyeron en el grupo de la digoxina.

2.4.1.2 Eventos a analizar y aspectos estadísticos

El evento primario analizado fue la mortalidad por todas las causas, y se evaluó mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox. Se obtuvo el cociente instantáneo de riesgos instantáneos (“Hazard ratio” [HR]) con su intervalo de confianza (IC) al 95 %. Se estimaron las curvas de probabilidad de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier. El modelo multivariable se ajustó con aquellas variables con significación clínica (plausibilidad biológica) o con significación estadística ($P < 0,05$ en el análisis univariable): edad, sexo, historia previa de insuficiencia cardíaca (IC) (IC se definió como IC congestiva o ventrículo izquierdo con fracción de eyección $< 40\%$), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), tratamiento anticoagulante (sí o no) y tratamiento con ACOD (sí o no).

Realizamos análisis por subgrupos de pacientes: (1) según la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) (Colaboración de Epidemiología de la Enfermedad Renal Crónica [CKD-EP]) categorizado como < 30 mL/min por $1,73$ m², $30-59$ ml/min por $1,73$ m² o ≥ 60 ml/min por $1,73$ m²; (2) dependiendo de tenían o no antecedentes de IC; y (3) basado en el sexo.

3. RESULTADOS

3.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE ASPECTOS RELEVANTES

3.1.1 Prevalencia e incidencia

De cada mil habitantes del Área Sanitaria de Vigo, aproximadamente 8 son octogenarios con FA y 1 nonagenario con FA. En 2014 (fecha de inicio de reclutamiento del registro cardioCHUVI-AF), de 572.030 habitantes, 10.432 tenían el diagnóstico de FA, siendo 4.326 (el 41.5%) mayores de 80 años y 694 (6.6%) mayores de 90 años (lámina 15). La incidencia de FA se ha incrementado, casi al doble en 5 años. En 2014 la tasa de incidencia se situaba en 0.5 casos de FA por 1000 habitantes año, y en 2018 era de 0.9 casos por 1000 habitantes año. Esto supone 2.206 casos incidentes de FA en ≥ 80 años, o dicho de otra forma, 37.3 nuevos casos mensuales o 447.5 nuevos casos anuales de FA (lámina 16).

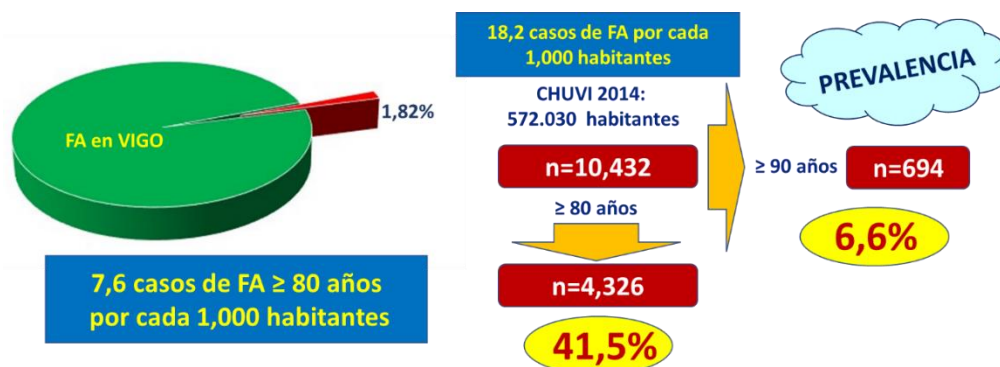


Lámina 15. Prevalencia de la FA

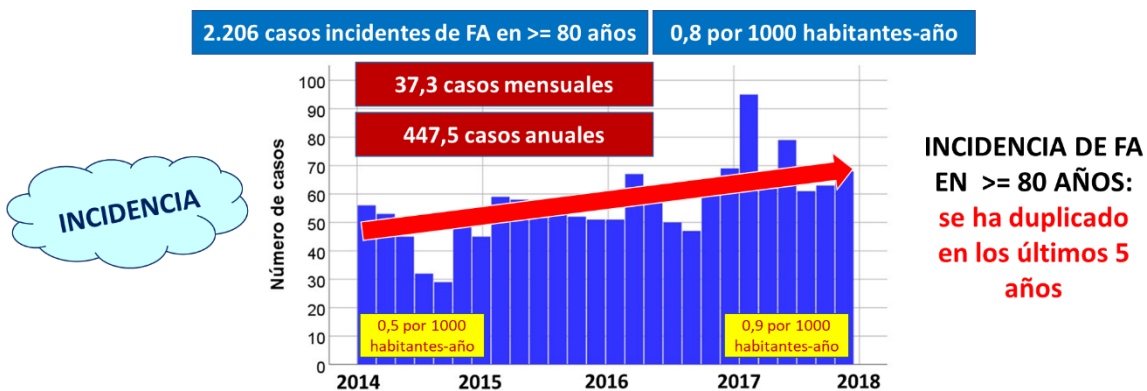


Lámina 16. Incidencia de la FA

3.1.2 Riesgo embólico y hemorrágico

El 3% de los pacientes octogenarios con FA tiene un evento embólico al año (3,3 por 100 pacientes-año, IC 95% 3,1-3,6), lo cual es significativamente superior a las cifras del grupo total de cualquier edad (1,7 por 100 pacientes-año, IC 95% 1,5-1,8). Como eventos embólicos se observaron: ictus en un 2.2%, AIT 0.8%, TEP 0.2% y embolias periféricas 0.3% (lámina 17).

El 7% de los pacientes octogenarios con FA tuvieron un evento hemorrágico al año (11,8 por 100 pacientes-año, IC 95% 11,4-12,2). Cifra también significativamente mayor que en la muestra global. Del total de sangrados en los ≥ 80 años, el 36.2% fueron sangrados mayores, y

de estos el 38.6% gastrointestinales y el 31% hemorragias intracraneales (0,7 por 100 pacientes-año) (lámina 18).

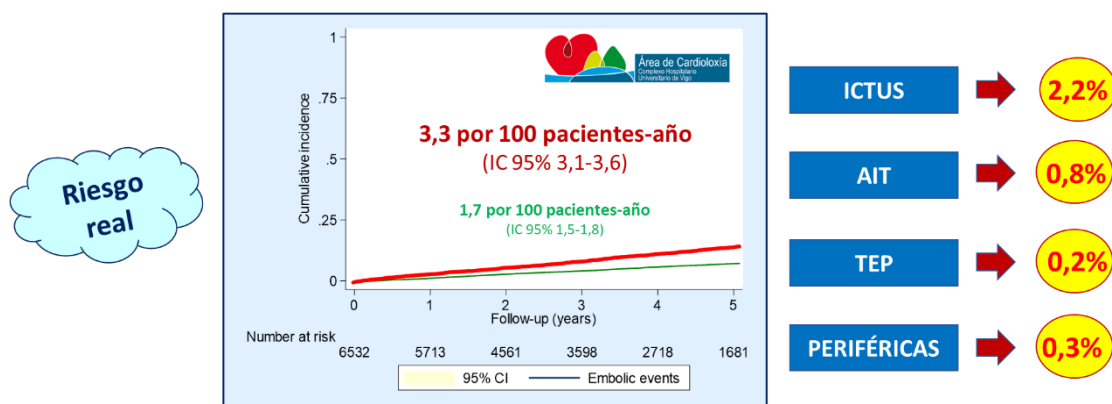


Lámina 17. Embolismos

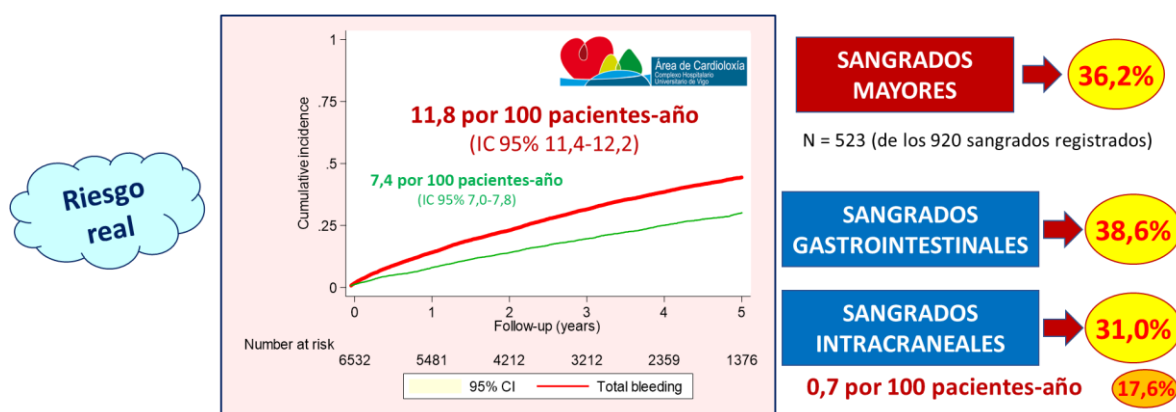


Lámina 18. Sangrados

3.1.3 Manejo antitrombótico

Hasta 1 de cada 5 octogenarios con FA no reciben anticoagulación en nuestro registro. Aproximadamente un 20% se encuentran sin anticoagulación. Existe un mayor miedo al sangrado que a la embolia, lo que condiciona el uso de ACO en ancianos. Sin embargo, según nuestros datos la anticoagulación reduce el riesgo embólico alrededor del 43% e incrementa el riesgo hemorrágico alrededor del 32% (lámina 19).

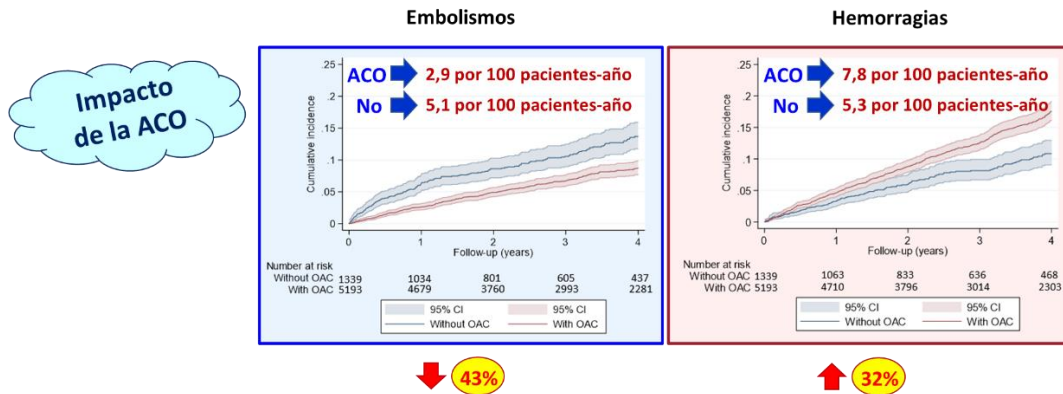


Lámina 19. Eventos embólicos y hemorrágicos

De los pacientes no anticoagulados más de la mitad reciben antiagregación (60.4%) y el 39.4% nada. Comparando los eventos en el seguimiento en 3 grupos: anticoagulación, no anticoagulación y antiagregación, observamos que, en cuanto a los embolismos, el grupo de antiagregación presentó tasas similares a las del grupo sin ACO. Sin embargo, para hemorragias, el grupo de antiagregación mostró tasas semejantes al grupo de ACO (lámina 20).

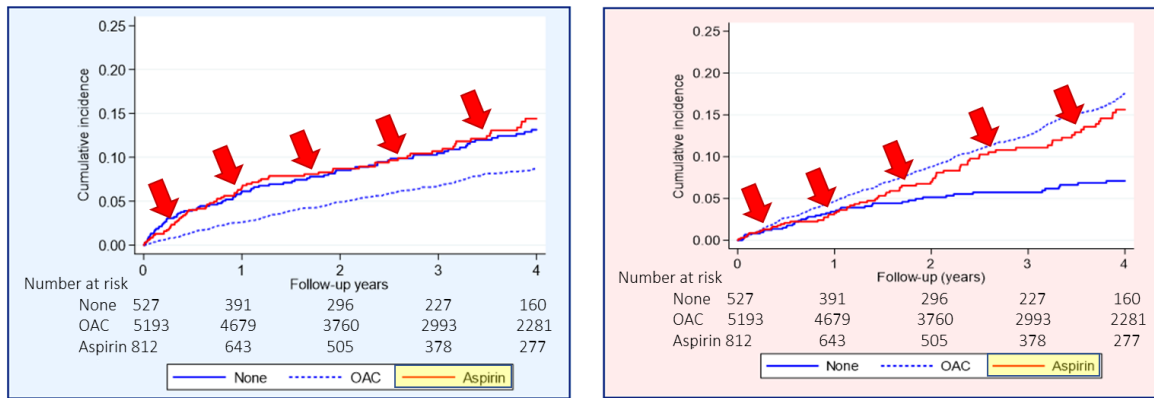


Lámina 20. Eventos embólicos y hemorrágicos en grupos de ACO, antiagregación y no ACO.

La mayoría de los pacientes octogenarios que inician ACO lo hacen con AVK (82.3%) y en menor medida con ACOD (16.2%) y heparina (1.5%). Durante el seguimiento aproximadamente en 1 de cada 4 se produce un cambio de la medicación, siendo lo más frecuente el cambio a ACOD (lámina 21).

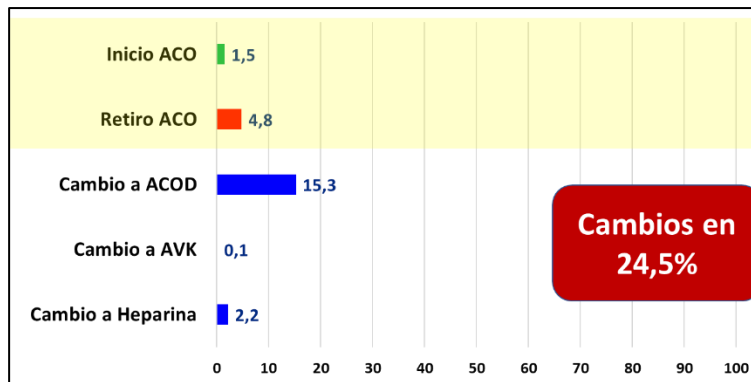


Lámina 21. Cambios en el tratamiento

El motivo más frecuente del cambio de anticoagulante es el mal control del INR (45.1%). Entre otras causas identificables está el sangrado (12.7%) y los embolismos a pesar de tratamiento ACO (7.1%). Más de la mitad de los pacientes (55.7%) tienen un control subóptimo del INR (lámina 22). Se realiza el cambio a ACOD alrededor de un 15%.

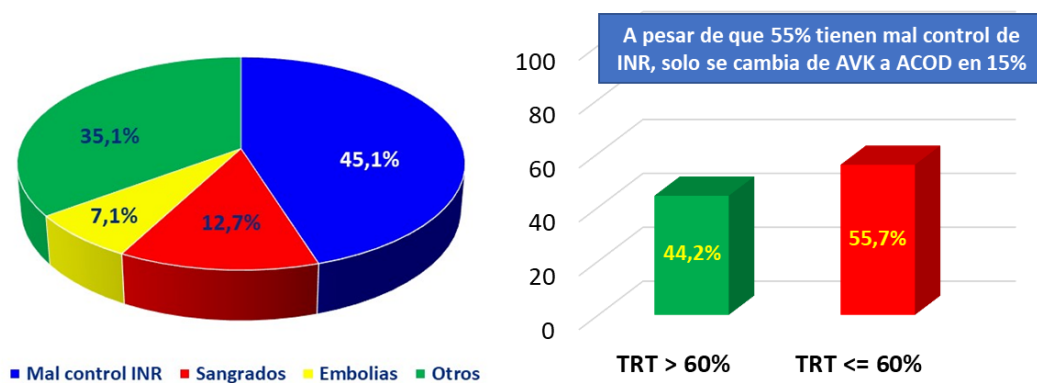


Lámina 22. Motivos de cambio de tratamiento y porcentaje de pacientes en rango terapéutico

Si tenemos en cuenta los datos de nuestro otro registro (registro “NON-AF NON-VALV”), la cifra de pacientes con TRT correcto también es baja, pues tan solo 1 de cada 3 lo alcanzan (lámina 23).

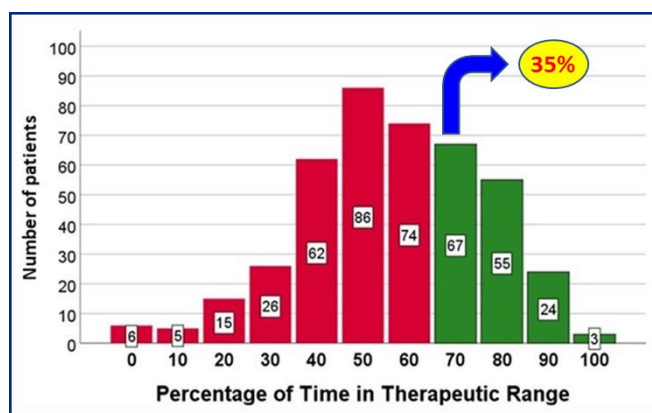


Lámina 23. Porcentaje de pacientes en TRT en el registro 2

En cuanto los ACODs, en el registro CARDIOCHUVI-AF, encontramos que 3 de cada 10 pacientes ≥ 80 años reciben una dosis inapropiada. La distribución de dosis apropiada/inapropiada varía en función del ACOD, siendo dabigatrán el que presenta más frecuentemente la dosis apropiada y apixabán la inapropiada (lámina 24).

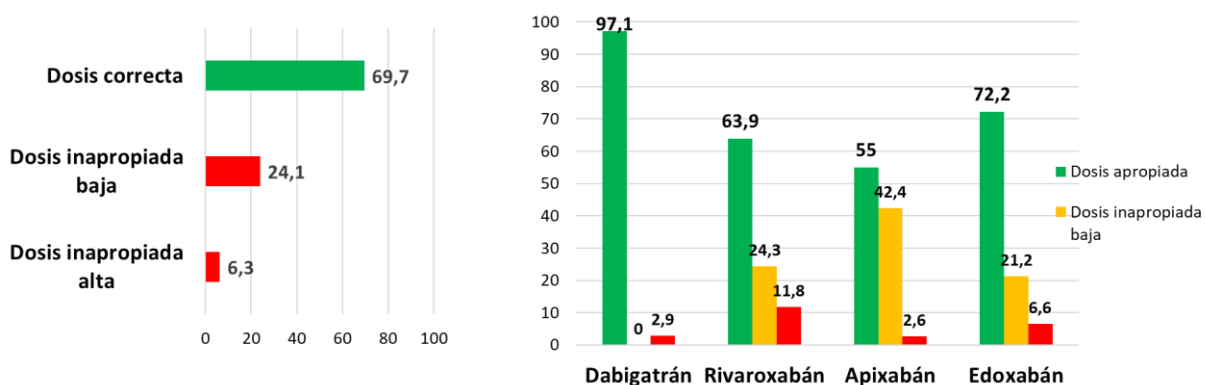


Lámina 24. Porcentaje de dosis inapropiada y distribución por fármaco (registro 1)

En el registro de pacientes nonagenarios (registro “NON-AF NON-VALV”), el porcentaje de uso de dosis inadecuada de los ACODs asciende hasta el 40% (lámina 25)

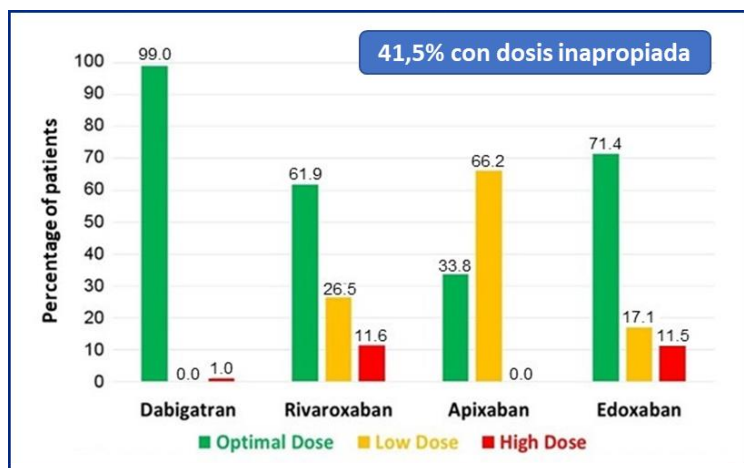


Lámina 25. Dosis inapropiada en pacientes ≥ 90 años (registro 2).

3.2 CAPACIDAD PREDICTIVA DE LAS ESCALAS DE RIESGO HEMORRÁGICO

Reproducción parcial del siguiente artículo:

Domínguez-Erquicia P, Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, Lizancos-Castro A, Parada-Barcia JA, González-García A, Ledo-Piñeiro A, Noriega-Caro V, Iglesias-Otero C, Íñiguez-Romo A. Predictive value of bleeding risk scores in elderly patients with atrial fibrillation and oral anticoagulation. *J Geriatr Cardiol.* 2023 Sep 28;20(9):684-692. doi: 10.26599/1671-5411.2023.09.002. PMID: 37840634

Afiliaciones: todos los autores pertenecen al Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro.

3.2.1 Resumen de resultados

Durante un seguimiento medio de 4,0 años (RIC 2,4-5,7 años), 729 pacientes desarrollaron MB (2,61 por 100 pacientes/año) y 243 pacientes desarrollaron HIC (0,85 por 100 pacientes/año). Tres puntajes mostraron una baja discriminación para sangrado mayor, siendo ORBIT el mejor (estadístico HASBLED $c = 0,557$; estadístico ATRIA $c = 0,568$; estadístico ORBIT $c = 0,595$) y también una baja discriminación para HIC (estadístico HASBLED $c = 0,509$; estadístico ATRIA $c = 0,522$; estadístico ORBIT $c = 0,526$). Entre las variables que forman parte de las escalas y otras características basales del estudio, después del ajuste multivariable solo se encontraron como predictores de SM el sexo (masculino), la demencia, el ingreso previo por sangrado, la anemia y la enfermedad hepática.

3.2.2 Resultados según el artículo original

A total of 7,613 patients ≥ 75 years with AF under OAC were included for statistical analysis. Baseline characteristics are summarized in Table 1. Mean age was 82.6 ± 4.5 years and approximately 59 % of the patients were female. Most of them were treated with VKA (84%) and the minor with DOACs (16%). Time in therapeutic range (TTR) was reached in the 54% of patients.

Some significant differences were found in baseline characteristics between patients who suffered MB during follow-up and those who did not. The group of patients with MB had more percentage of men, more HAS-BLED, ATRIA and ORBIT values. As expected, they have more history of bleeding requiring admission, cognitive impairment, alcohol abuse, hepatopathy and current anemia.

During a median follow-up of 3.9 years (interquartile range 2.3-5.3 years), major bleeding events occurred in 729 patients (9.5%). The incidence rate of major bleeding was 2.6 (95% CI 2.4-2.8) per 100 patients/year. ICH occurred in 243 patients (3.2%), with an incidence rate of 0.8 (95% CI 0.7-1.0) per 100 patients/year.

3.2.2.1 HASBLED bleeding score

The continuous variable HAS-BLED was significantly associated with increased risk of MB: hazard ratio (HR) 1.20, 95% CI: 1.12-1.28. However, no association was found with ICH (HR 1.02, 95% CI: 0.91-1.14). The predictive performance of HAS-BLED for both the study bleeding outcomes was weak, as reflected by Harrell's C-index of 0.557 (95% CI: 0.536-0.578) and 0.509 (95% CI: 0.473-0.546), for MB and ICH, respectively (Table 2). The calibration was adequate for two bleeding endpoints (goodness-of-fit $P=0.71$ and $P=0.952$ for MB and ICH respectively). Figure 1 shows de Receiver Operating Characteristic (ROC) curves comparison. Figure 2 shows the percentage of patients and MB (with respect to the total MB according to the HASBLED risk group. The group of patients with high-risk HASBLED predominates (62%), where most of the MB events are located (66%).

3.2.2.2 ATRIA bleeding score

A higher ATRIA score was associated with a significantly increased risk of MB (HR 1.18, 95% CI: 1.14-1.24) but not with ICH (HR 0.95, 95% CI: 0.86-1.04). The discrimination capacity was weak for both endpoints [Harrell's C-index 0.568 (95% CI: 0.546-0.590) and 0.522 (95% CI: 0.487-0.557) respectively] (Table 2). The calibration was not adequate for MB (goodness-of-fit P value < 0.001) but adequate for ICH (goodness-of-fit $P=0.361$). Most of the patients had a low-risk score (72%), where most of the MB were concentrated (63%). 25% of patients were classified as high risk of bleeding, accumulating 33% of the total MB (Figure 2).

Table 1. Baseline characteristics

Variable	Total (N=7,613)	No MB (N=6,884)	MB (N=729)	P-value
Age (y)	82.6 ± 4.5	82.7±4.5	82.0±4.5	<0.001
Women	59.3%	60.4%	48.6%	<0.001
Hypertension	76.6%	76.8%	74.4%	0.137
Diabetes mellitus	20.1%	19.9%	22.4%	0.109
Alcohol abuse *	10.9%	10.5%	14.8%	0.001
Cognitive impairment †	9.9%	9.6%	12.9%	0.005
Prior heart failure	8.2%	8.2%	618.4%	0.870
Prior admission for bleeding	4.9%	4.6%	8.0%	<0.001
Prior peptic ulcer	1%	0.9%	1.5%	0.132
Prior cancer	7.3%	7.4%	6.3%	0.278
Prior stroke	7.3%	7.4%	6.0%	0.183
Liver disease ‡	2.2%	2.0%	4.8%	<0.001
Ischemic cardiomyopathy	11.7%	11.6%	13.0%	0.256
Peripheral artery disease	3.8%	5.1%	3.7%	0.077
GFR §	64.3±18.3	64.3±18.2	64.1±19.34	0.772
On dialysis	0.1%	0.1%	0.4%	0.046
Current anemia	23.7%	22.9%	31.1%	<0.001
Platelet count <100,000	0.9%	0.8%	1.4%	0.110
HASBLED	2.9±1.1	2.9±1.1	3.0±1.1	<0.001
ATRIA	3.6±1.6	3.6±1.6	3.9±1.8	<0.001
ORBIT	2.0±1.2	2.0±1.2	2.3±1.3	<0.001
CHA2DS2_Vasc	4.0±1.1	4.0±1.1	3.9±1.1	<0.006
VKA	84.4%	83.8%	86.6%	0.050
DOAC	16.6%	16.2%	13.4%	0.139
TTR **	54.1%	54.1%	54.3%	0.908
NSAID	11.0%	11.4%	7.7%	0.003
Antiplatelet therapy	6.5%	6.5%	7.0%	0.570

DOAC, direct oral anticoagulant; GFR, glomerular filtration rate; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; TTR, time in therapeutic range; VKA, vitamin K antagonist.



* Defined by National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism as consuming ≥ 4 alcoholic drinks on any day or ≥ 14 alcoholic drinks per week for men, or consuming ≥ 3 alcoholic drinks on any day or ≥ 7 alcoholic drinks per week for women, in the past month.

† Equivalent to moderate-to-severe dementia, defined as cognitive decline between stages 5 and 7 of the Reisberg Global Deterioration Scale, which corresponds to stages of the Functional Assessment Staging scale 5

‡ Liver disease was defined as elevations of aspartate transaminase (AST) and/or alanine transaminase (ALT) more than 3 times the upper limit of normal.

§ According to the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation to estimate the glomerular filtrate rate.

|| Anemia was defined According to the World Health Organization as hemoglobin levels < 12.0 g/dL in women and < 13.0 g/dL in

men. Moderate-severe anemia was defined as hemoglobin levels < 10 g/dL.

** Time in therapeutic range means $> 60\%$ of international normalized ratio between 2-3 according to Rosendaal method's.

Table 2

	HR (95% CI)	P-value	C-index (95% CI)
Major bleeding			
HASBLED	1.20 (1.12-1.28)	<0.001	0.557 (0.536-0.578)
ATRIA	1.18 (1.14-1.24)	<0.001	0.568 (0.546-0.590)
ORBIT	1.30 (1.22-1.37)	<0.001	0.595 (0.574-0.616)
Intracerebral hemorrhage			
HASBLED	1.02 (0.91-1.14)	0.732	0.509 (0.473-0.546)
ATRIA	0.95 (0.86-1.04)	0.238	0.522 (0.487-0.557)
ORBIT	1.04 (0.93-1.16)	0.524	0.522 (0.487-0.557)

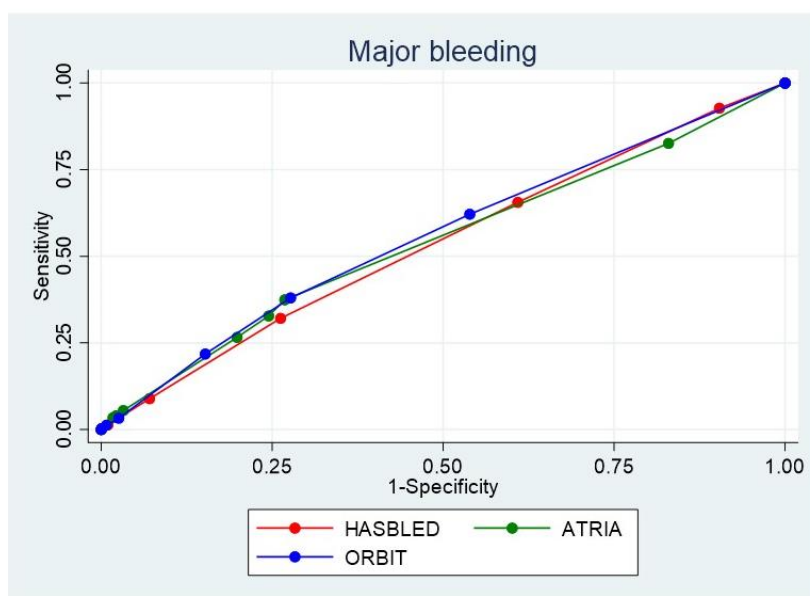


Figure 1. Receiver Operating Characteristic (ROC) curves comparison

3.2.2.3 ORBIT bleeding score.

Higher ORBIT score values were associated with more risk of MB during follow-up, but not with ICH (Table 2). The predictive performance for MB endpoint was better than ATRIA and HASBLED reflected both on Harrell's C-index (0.595, 95% CI: 0.574-0.616) (Table 2) and on net reclassification improvement (Table 3). For ICH was also weak (C-index 0.526, 95% CI: 0.487-0.557). The calibration of the risk model was adequate for two bleeding endpoints (goodness-of-fit P=0.232 and P=0.110 for MB and ICH respectively). About the classification according to bleeding risk, 71% of the patients were at low risk, 13% at moderate risk and 16% at high bleeding risk. Most MB occurred in the low-risk group (Figure 2). Cohen's kappa coefficient revealed poor concordance between the 3 scores (Kappa <0.2).

Table 3. Net reclassification improvement analysis for the outcomes major bleeding (MB) and intracerebral hemorrhage (ICH).

	Major bleeding		Intracerebral hemorrhage	
	NRI	P-Value	NRI	P Value
HASBLED vs ATRIA	-0.082	0.739	-0.096	0.562
HASBLED vs ORBIT	-0.111	0.009	-0.068	0.687
ORBIT vs ATRIA	0.102	0.020	0.021	0.560

NRI, net reclassification improvement.

Other variables associated with major bleeding. We searched our registry for those variables that were associated with major bleeding. For this, the following variables were introduced into the stepwise model: age, sex, renal function, anemia, history of bleeding, dementia, thrombocytopenia, liver disease, use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, use of antiplatelet therapy, alcohol consumption, previous stroke, arterial hypertension, and diabetes mellitus. Finally, the variables that were significantly associated in the multivariable model were: sex-female (HR 0.67, 95% CI: 0.58-0.78), dementia (HR 1.32, 95% CI: 1.06-1.64), prior admission for bleeding (HR 1.70, 95% CI: 1.30-2.23), anemia (HR 1.68, 95% CI: 1.48-2.04) and liver disease (HR 1.75, 95% CI: 1.25-2.47) (Table 4). The predictive performance of the multivariable model was low (Harrell's C-index 0.617) and well calibrated (goodness-of-fit P=0.249).

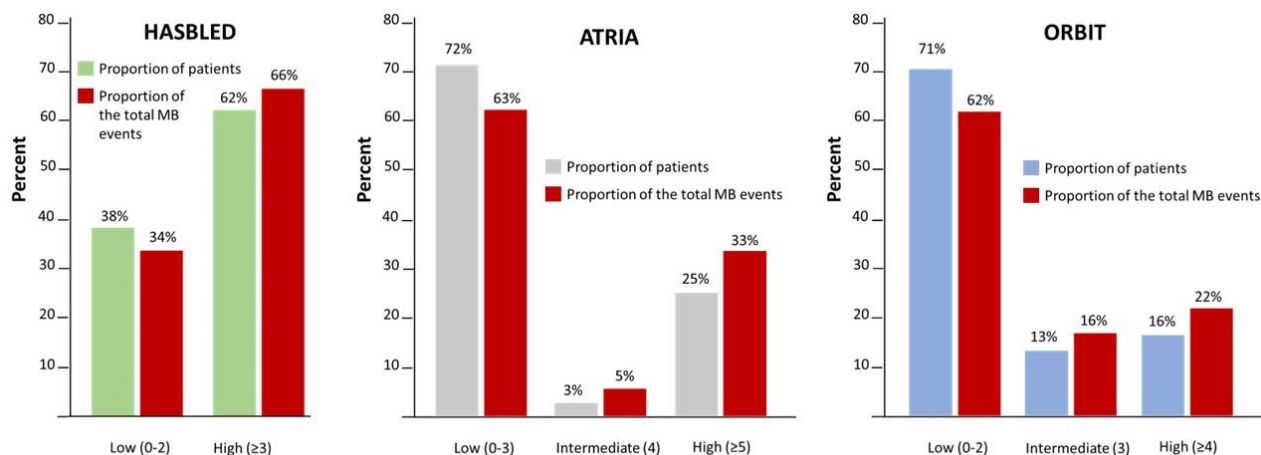


Figure 2. Percentage of patients and MB (with respect to the total MB according to the HASBLED risk group

Table 4. Variables associated with major bleeding after multivariable adjustment.

Variable	HR (95% CI)	P-value
Sex (female)	0.67 (0.58-0.78)	<0.001
Dementia	1.18 (1.06-1.64)	0.014
Prior bleeding	1.70 (1.30-2.23)	0.001
Anaemia	1.68 (1.48-2.04)	0.001
Liver disease	1.75 (1.25-2.47)	0.004
	C-index 0.617 (0.598-0.635)	

CI, Confidence interval; HR, hazard ratio.

3.3 EQUILIBRIO ENTRE EL EFECTO DE LOS EVENTOS EMBÓLICOS Y HEMORRÁGICOS SOBRE LA MORTALIDAD

Reproducción parcial del siguiente artículo:

Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, Cespón Fernández M, Blanco Prieto S, Barreiro Pardal C, Domínguez-Erquicia P, Melendo Viu M, Bonanad Lozano C, Rosselló X, Ibáñez B, Íñiguez Romo A. Trade-off between the effects of embolic versus bleeding events on mortality in elderly patients with atrial fibrillation. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022 Apr;75(4):334-342. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2021.02.003. Epub 2021 Apr 8. PMID: 33839062.

Afiliaciones:



- Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, Cespón Fernández M, Domínguez-Erquicia P, Melendo Viu M y Íñiguez Romo A pertenecen al Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro.
- Blanco Prieto S: Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur, Vigo, Pontevedra, Spain.
- Ibáñez B pertenece al Centro de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) y al Hospital Fundación Jiménez Díaz.
- Xavier Roselló: Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, Spain; Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, Balearic Islands, Spain.
- Clara Bonanad Lozano: Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, Spain.
- Cristina Barreiro Pardal: Servicio de Anestesia, Hospital Montecelo, Pontevedra, Spain.

3.3.1 Resumen de resultados

Se analizaron datos de 9365 pacientes con FA de ≥ 75 años seguidos durante una mediana de 4,0 años. Tanto los eventos embólicos como los hemorrágicos se asociaron con un mayor riesgo de muerte (HR ajustado 2,39, IC del 95 %: 2,12–2,69 para eventos embólicos y HR ajustado 1,79, IC del 95 % 1,64–1,96 para eventos hemorrágicos). El riesgo relativo de muerte fue un 33 % mayor después de una embolia que después de un evento hemorrágico (riesgo relativo [RR] 1,33, IC 95 % 1,15–1,55), aunque para el accidente isquémico transitorio (AIT) el riesgo fue menor que para el sangrado (RR 0,79, IC95% 0,63-0,99). El riesgo de muerte asociado con hemorragia intracraneal (HIC) fue similar al de embolias mayores (RR 1,00, IC 95% 0,75-1,29). Tanto la embolia como el sangrado tuvieron asociaciones temporales similares con la mortalidad, que se mantuvo elevada de forma significativa durante varios años y seguía siendo alta tiempo después del evento.

3.3.2 Resultados según el artículo original

We studied 9365 patients aged ≥ 75 years with a confirmed diagnosis of AF. A total of 7557 patients were anticoagulated (80.7%). Of them, 6360 were anticoagulated with vitamin K antagonists (84.2%), 1070 with direct oral anticoagulants (14.1%) and 127 with heparin (1.7%). For those patients treated with vitamin K antagonists, the percentage of international normalized ratio in the therapeutic range (between 2 and 3) was 45.2%. For those patients treated with direct oral anticoagulants, 30.2% of patients received an inappropriate direct oral anticoagulants dose. During a median follow-up of 4.0 [interquartile range, 2.1-5.2] years, 2822 patients (30.1%) experienced bleeding events, and 922 patients (9.8%) embolic events.

Most of the bleeding events were non-major bleeding (MB) (n=2,368; 83.9% of total bleeding events), whereas most of the embolisms were ischemic strokes (n=538; 58.3% of total embolic events) (Table 1).

Table 1 Bleeding and embolic events in the study population, considering the number (n), percentage (%), cumulative incidence function (CIF), and treatment with anticoagulant drugs at the time of the event.

EVENT	Number of patients	%	CIF (95% CI)	ANTICOAGULATION AT THE TIME OF THE EVENT (Number of patients [% of event])			
				Yes			No
				VKA	DOAC	Heparin	
EMBOLIC EVENTS	922	9.8	2.8 (2.6-3.0)	451 (48.9%)	189 (20.5%)	33 (3.6%)	249 (27.0%)
1) Major embolism	698	7.5	2.1 (1.9-2.2)	343 (49.1%)	135 (19.3%)	32 (4.6%)	188 (26.9%)
a) Stroke	538	5.7	1.6 (1.5-1.7)	262 (48.7%)	116 (21.6%)	19 (3.5%)	141 (26.2%)
b) Non-CNS embolism	178	1.9	0.5 (0.4-0.6)	91 (51.1%)	22 (12.4%)	15 (8.4%)	50 (28.1%)
2) TIA	276	2.9	0.8 (0.7-0.9)	139 (50.4%)	63 (22.8%)	3 (1.1%)	71 (25.7%)
BLEEDING	2,822	30.1	10.0 (9.6-10.4)	1,945 (68.9%)	484 (17.2%)	56 (2.0%)	337 (11.9%)
1) MB	827	8.8	2.5 (2.3-2.7)	574 (69.4%)	142 (17.2%)	18 (2.2%)	93 (11.2%)
a) ICH	269	2.9	0.8 (0.7-0.8)	197 (73.2%)	40 (14.9%)	4 (1.5%)	28 (10.4%)
b) Non-ICH MB	579	6.2	1.7 (1.6-1.9)	394 (68.0%)	105 (18.1%)	14 (2.4%)	66 (11.4%)
2) Non-MB	2,368	25.3	8.2 (7.9-8.5)	1,647 (69.6%)	389 (16.4%)	45 (1.9%)	287 (12.1%)

Abbreviations: CIF: cumulative incidence function; CNS: central nervous system; DOAC: direct oral anticoagulants; ICH: intracranial hemorrhage; MB: major bleeding; TIA: transient ischemic attack; VKA: vitamin K antagonist.

Intracranial hemorrhage (ICH) was recorded in 269 patients (2.9%). More than one bleeding event occurred in 4.5% of patients (n=421) during follow-up, whereas multiple embolic events occurred in 0.7% (n=68) (Figure 1). The percentage of patients experiencing both bleeding and ischemic stroke during follow-up was 3.1% (n=291), with similar percentages experiencing a bleeding event first (1.8%) or an embolism first (1.3%).

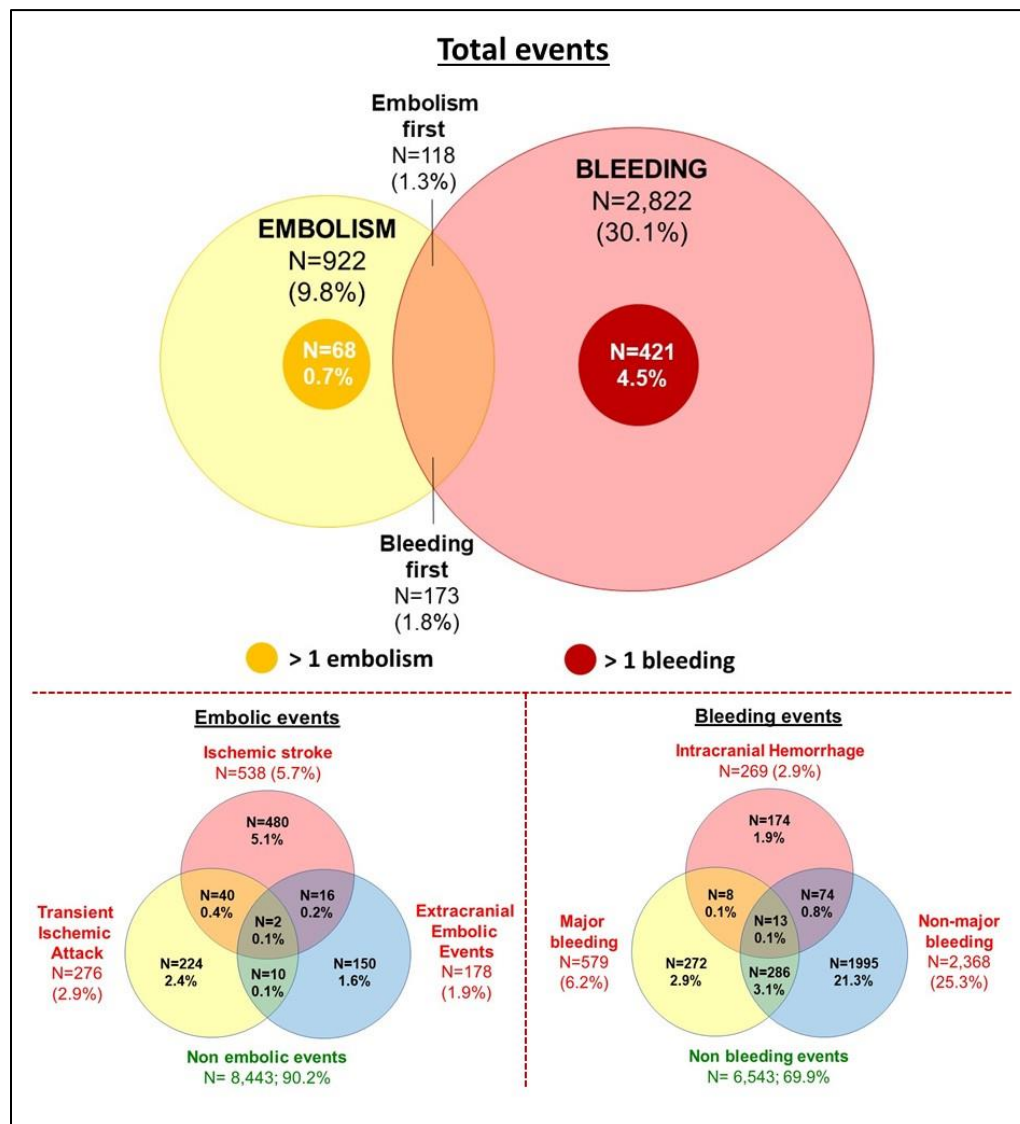


Figure 1 Distribution of bleeding events and embolisms in the study population. The Venn diagram shows patients experiencing bleeding (in red) and embolisms (in yellow). Smaller circles represent patients experiencing more than one event during follow-up. The intersection represents patients experiencing both embolisms and bleeding during follow-up.

3.3.2.1 Mortality following bleeding or embolic events.

A total of 3,146 patients (33.6%) died. The crude incidence rate of mortality was higher following an embolic event (25.3 per 100 patients per year) than following a bleeding event (12.9 per 100 patients per year; $P < 0.001$). After an embolism, most of the deaths were CV (61.0%), whereas after a bleeding event, most of deaths were non-CV (50.6%) (Figure 2A). When considered as time-dependent covariates in the multivariable-adjusted model, both bleeding and embolic events were associated with mortality (Table 2). Patients with a bleeding episode had a 79% higher risk of death (adjusted HR 1.79, 95% CI 1.64–1.96; $P < 0.001$). Although the highest risk of death was after an ICH (adjusted HR 3.11, 95% CI 2.50–3.87;

$p < 0.001$), clinically relevant non-MB was also associated with a significant increase in the risk of mortality (adjusted HR 1.54; 95% CI 1.40–1.70; $P < 0.001$). Patients with an embolic event had a two-fold increase in the hazard of death (adjusted HR 2.39, 95% CI 2.12–2.69; $P < 0.001$). The highest risk of mortality following an embolism was for ischemic stroke (adjusted HR 3.11; 95% CI 2.50–3.87; $P < 0.001$), and the lowest risk for TIA (adjusted HR 1.42; 95% CI 1.15–1.76; $P < 0.001$). The time-pattern of the associated hazard of mortality was similar between bleeding and embolic events. For both bleeding and embolism, the risk of death was higher early after the event; it dissipated after the first year, but it still kept a significant prognostic impact for several years thereafter (Figure 2B).

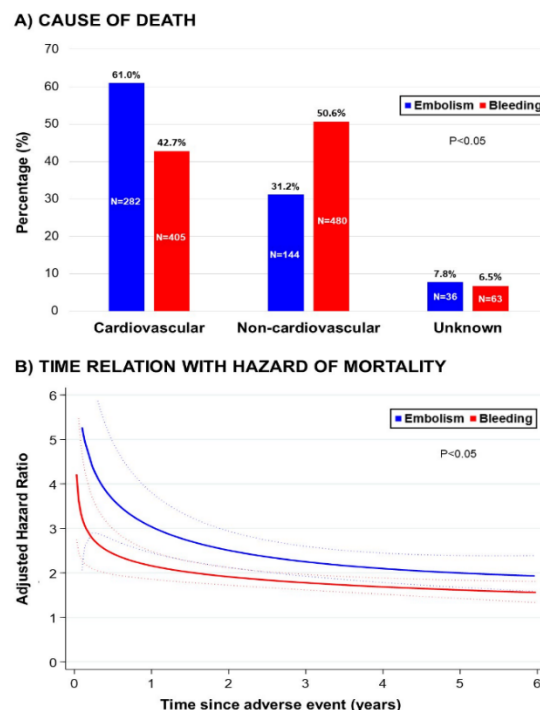


Figure 2 Cause of death by bleeding and embolic events during follow-up

Table 2. Association between risk of death and bleeding and embolic events

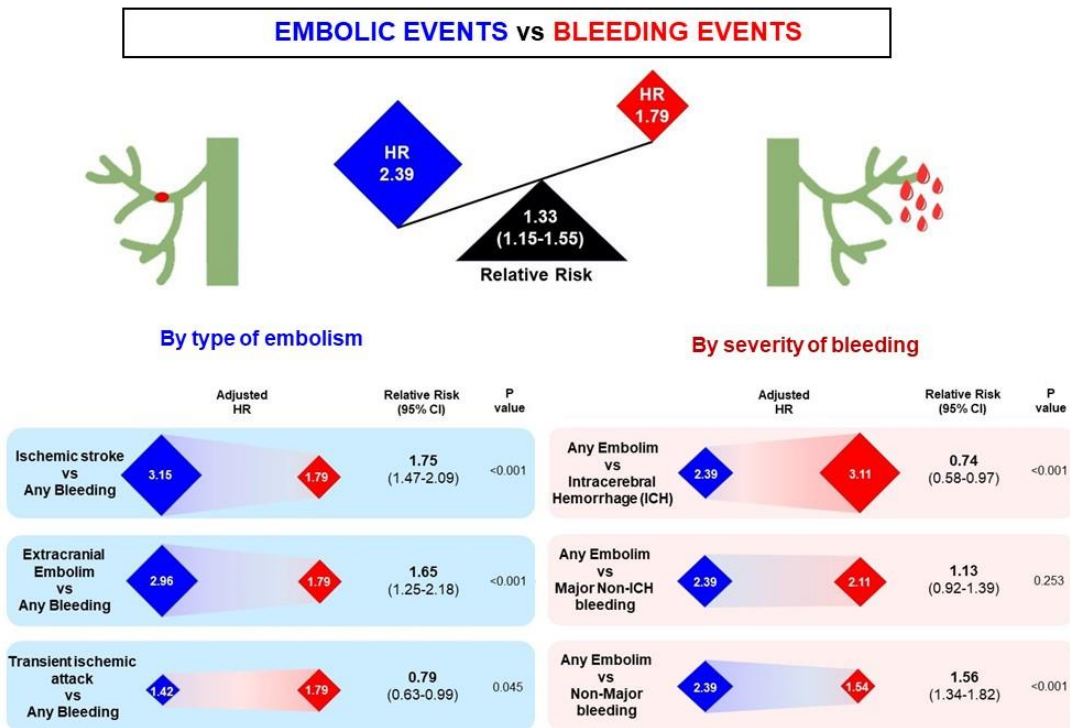
Covariate	Cumulative Incidence of Death ^a (95% CI)		Adjusted HR ^b (95% CI)	P value
	With event	Without event		
EMBOLISM	25.3 (22.7-28.1)	8.5 (8.2-8.8)	2.39 (2.12-2.69)	<0.001
1) Major embolism	30.8 (27.3-34.8)	8.6 (8.3-8.9)	3.11 (2.71-3.56)	<0.001
a) Ischemic stroke	31.5 (27.4-36.2)	8.7 (8.4-9.1)	3.15 (2.70-3.66)	<0.001
b) Non-CNS embolism	29.4 (23.0-37.4)	9.0 (8.7-9.3)	2.96 (2.28-3.85)	<0.001
2) TIA	18.1 (14.8-22.1)	9.0 (8.7-9.3)	1.42 (1.15-1.76)	0.001
BLEEDING	12.9 (12.0-13.8)	8.3 (8.0-8.7)	1.79 (1.64-1.96)	<0.001
1) MB	24.4 (21.6-27.6)	8.7 (8.4-9.0)	2.39 (2.08-2.74)	<0.001
a) ICH	27.7 (22.5-34.0)	8.9 (8.7-9.2)	3.11 (2.50-3.87)	<0.001
b) Non-ICH MB	23.8 (20.5-27.5)	8.8 (8.5-9.2)	2.11 (1.79-2.49)	<0.001
2) Non-MB	11.4 (10.6-12.3)	8.7 (8.4-9.1)	1.54 (1.40-1.70)	<0.001

3.3.2.2 Relative impact of embolism vs. bleeding on mortality.

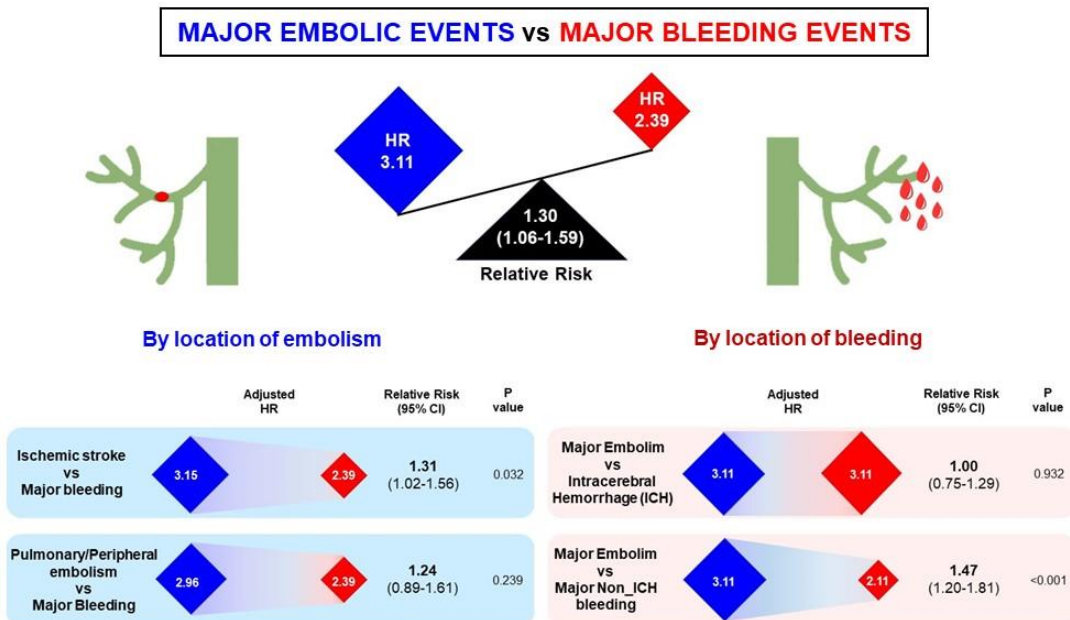
The relative impact on mortality of an embolic vs. a bleeding event is displayed graphically in Figure 3A. The relative hazard of death was 33% higher in patients experiencing

RISK OF MORTALITY AFTER ADVERSE OUTCOMES

A) Comparison between ANY Bleeding and ANY Embolic Event



B) Comparison between MAJOR Bleeding and MAJOR Embolic Events



an embolism vs. a bleeding event (2.39 vs. 1.79; relative risk 1.33, 95% CI 1.15–1.55, P<0.001). The increased mortality risk observed after an embolic event versus a bleeding event has been

Figure 3. Differential impact of embolic vs. bleeding events on mortality.

A) Blue rhombuses represent the magnitude (adjusted hazard ratio [HR]) of the impact on mortality of different types of embolic events, whereas red rhombuses represent that of bleeding of different

degrees of severity. We reported the estimate of the relative risk (ratio of the HR) for each comparison.

- B) Comparison is focused only on major events. Major bleeding (MB) includes intracranial hemorrhage (ICH) and non-ICH MB. Major embolism includes ischemic stroke, pulmonary embolism, and peripheral arterial embolism.

*The estimates of the impact of events on mortality is derived from a multivariate model (see Table 2).

also maintained when the analyses were limited to patients with major adverse events (Figure 3B). When different embolic versus hemorrhagic events were compared one by one, the risk of mortality after an adverse event was always higher for embolic than hemorrhagic episodes, except for ICH (higher risk than TIA, similar risk to major embolism) and TIA (lower risk than MB, similar risk to non-MB) (Figure 4).

		BLEEDING →		
Risk Ratios		Non-major bleeding	Extracranial major bleeding	Intracranial hemorrhage
↓ EMBOLISM	Transient ischemic attack	0.92 (0.73-1.17)	0.67 (0.51-0.86)	0.46 (0.31-0.58)
	Non-CNS embolism	1.92 (1.46-2.57)	1.40 (1.01-1.90)	0.95 (0.64-1.26)
	Ischemic stroke	2.05 (1.72-2.46)	1.49 (1.17-1.85)	1.01 (0.74-1.30)

Figure 4. Estimates of the relative risk (ratio of the hazard ratios) of mortality for the comparison between different bleeding and embolic events according to their severity. The estimates of the impact of events on mortality is derived from a multivariate model in which each event was considered individually as a time-dependent binary indicator of death, in addition to the remaining covariates (for multivariate adjustment, see Table 2)

3.3.2.3 Impact of anticoagulation therapy during bleeding and embolic events in the hazard of mortality.

Among patients with a bleeding event, 88.1% (n = 2,485/2,822) were treated with anticoagulation. Of those patients who had an embolic event, 73.0% (n = 673/922) were anticoagulated (Table 1). In the multivariate adjusted model, both bleeding and embolic events were associated with increased mortality risk in both treated and untreated patients with anticoagulation during the adverse event (Table 3).

Table 3. Association between risk of death and bleeding and embolic events by anticoagulation status at the time of each respective event.

Covariate	Cumulative Incidence of Death ^a (95% CI)		Adjusted HR ^b (95% CI)	P value
	With event	Without event		
EMBOLISM				
ON anticoagulation	22.2 (19.5-25.4)	8.8 (8.5-9.1)	2.47 (2.13-2.85)	<0.001
VKA	20.5 (17.5-24.1)	8.9 (8.6-9.2)	2.36 (1.99-2.80)	<0.001
DOAC	27.6 (21.6-35.1)	9.0 (8.7-9.4)	2.66 (2.06-3.43)	<0.001
OFF anticoagulation	31.7 (26.2-38.5)	8.9 (8.6-9.3)	1.94 (1.56-2.42)	<0.001
BLEEDING				
ON anticoagulation	12.1 (11.3-13.1)	8.6 (8.3-8.9)	1.84 (1.67-2.03)	<0.001
VKA	11.2 (10.3-12.2)	8.8 (8.5-9.2)	1.70 (1.53-1.89)	<0.001
DOAC	15.9 (13.3-18.2)	9.0 (8.7-9.3)	1.97 (1.63-2.39)	<0.001
OFF anticoagulation	19.2 (16.1-22.8)	9.0 (8.6-9.3)	1.58 (1.30-1.93)	<0.001

Abbreviations: CI: confidence interval; CNS: central nervous system; DOAC: direct oral anticoagulants; HR: hazard ratio; ICH: intracranial hemorrhage; MB: major bleeding; TIA: transient ischemic attack; VKA: vitamin K antagonist.

^a Cumulative incidence per 100 patients per year.

The relative risk ratio (ratio of adjusted HR) for mortality following a bleeding episode was similar between patients on-anticoagulation vs. off-anticoagulation (rRR 1.16, 95% CI 0.94-1.44; p=0.169), whereas following an embolic event the rRR showed a trend to be higher for patients on-anticoagulation vs off-anticoagulation (rRR 1.27, 95% CI 0.98-1.65; p=0.075). The relative risk of mortality for an embolism compared with a bleeding event was similar between patients on and off anticoagulation (rRR 1.34 [95% 1.13-1.60, P<0.001] and 1.23 [95% CI 0.97-1.57, P=0.084], respectively; p-value for the interaction 0.686) (Figure 5). For those patients on anticoagulation, the relative risk of mortality following bleeding and embolic events was similar between patients treated with vitamin K antagonists and those treated with direct oral anticoagulants (rRR 1.39 [95% 1.11-1.78, P<0.001] and 1.35 [95% CI 0.95-1.89, P=0.101], respectively; p-value for the interaction 0.813).

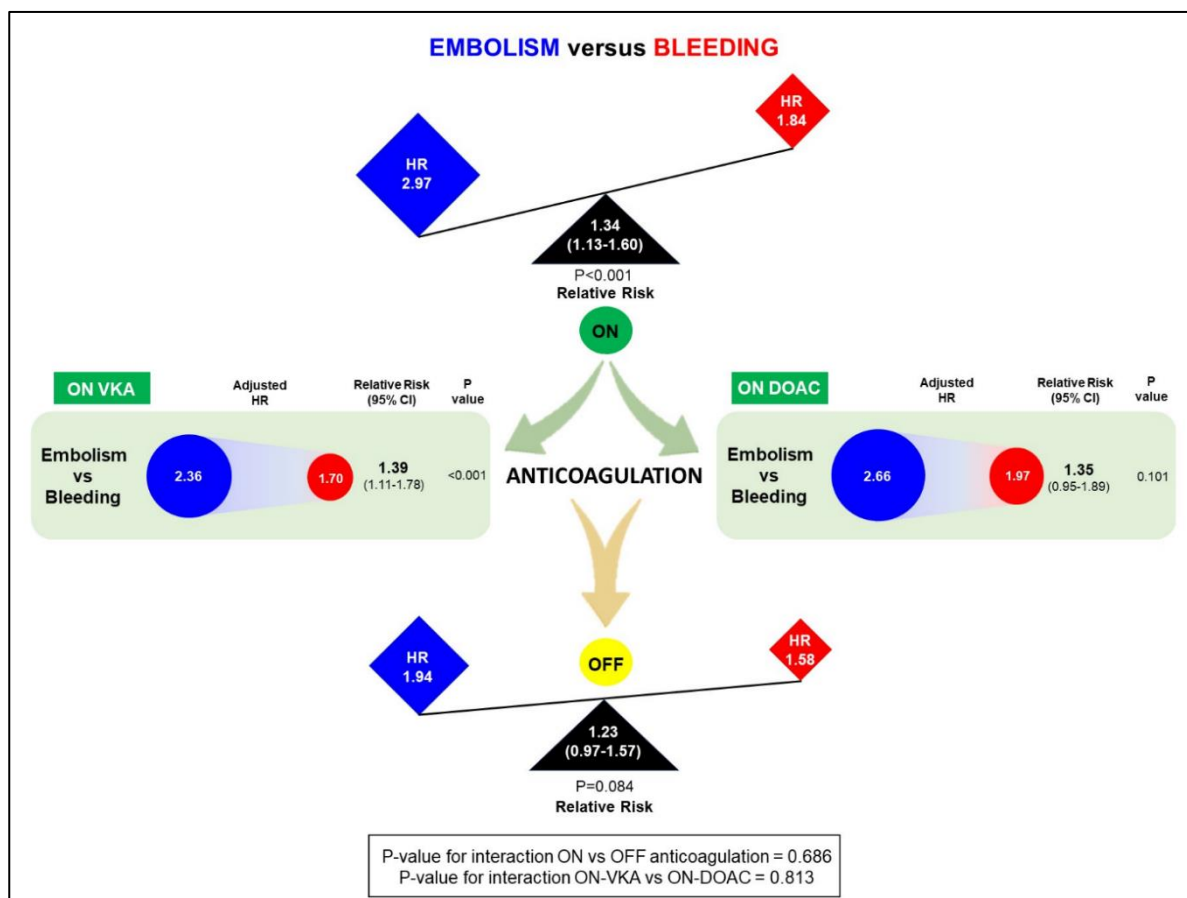


Figure 5. Differential impact of embolism vs. bleeding (MB) on mortality according to anticoagulant therapy

3.4 SEGURIDAD Y EFICACIA DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES EN PACIENTES CON PESOS EXTREMOS

Reproducción parcial del siguiente artículo:

Domínguez-Erquicia P, Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, Bouzon-Iglesias P, Parada-Barcia JA, Lizancos-Castro A, González-García A, Noriega-Caro VA, Ledo-Piñeiro A, Iglesias-Otero C, González-Bermúdez I, Íñiguez-Romo A. Comparison of Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation Under Oral Anticoagulation Therapy Analyzed by Body Weight (<60, 60 to 100, and >100 kg). *Am J Cardiol.* 2022 Dec 1;184:41-47. Doi: 10.1016/j.amjcard.2022.07.028. Epub 2022 Sep 27. PMID: 36175253.

Afiliaciones:

- Todos pertenecen al Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro.

3.4.1 Resumen de resultados

En el análisis univariado, el grupo PCB comparado con el grupo de PCM presentó un mayor riesgo de eventos embólicos, mortalidad, y evento combinado. Por el contrario, los pacientes con PCE presentaron menos riesgo. En el análisis multivariable no hubo diferencias significativas dependiendo del grupo de peso para cualquiera de los eventos. Los resultados fueron consistentes en los análisis por subgrupos según edad (<75/>75 años) y tipo de anticoagulante (AVK/ACOD). Cuando analizamos la ubicación del sangrado en el en función del grupo de peso, la hemorragia intracraneal fue más frecuente en el grupo de PCB.

3.4.2 Resultados según el artículo original

A total of 11,821 patients with AF under anticoagulation were included for statistical analysis, 924 with LBW, 9,393 with MBW and 958 with HWB. Baseline characteristics in the total cohort and according to the group of body weight are summarized in Table 1. Mean age was 77.2 ± 8.9 years and approximately the 52% were female. Most of the patients were treated with VKA (85%) and the minor with DOACs (14%).

Table 1. Baseline characteristics

Variable	Total population N=11,821	Body weight Kg			P value
		<60 N=924	60-100 N=9,939	>100 N=958	
Age (years)	77.2 ± 9	81.8±8	77.6±8	68.8±10	<0.001
Women	52.0%	87.8%	51.1%	27.4%	<0.001
Hypertension	75.3%	71.9%	75.0%	81.7%	<0.001
Diabetes mellitus	20.8%	14.9%	20.4%	31.0%	<0.001
Prior heart failure	8.6%	8.2%	8.3%	12.2%	<0.001
Chronic pulmonary obstructive disease	11.6%	10.7%	11.3%	15.5%	0.001
Prior admission for bleeding	4.95%	4.9%	4.9%	5.1%	0.966
Peripheral artery disease	3.8%	5.1%	3.7%	3.3%	0.077
Glomerular filtration rate	73.2±31	47.3±18	71.4±28	115.4±42	<0.001
Hemoglobin	13.7±2	13.1±2	13.7±2	14.3±2	<0.001
HASBLED	2.7±1	2.7±1.1	2.7±1	2.7±1	0.768
CHA2DS2_Vasc	3.4±1	3.9±1.2	3.5±1	2.8±1	<0.001
Vitamin K antagonists	85.3%	84.2%	85.0%	89.75%	<0.001
Time in therapeutic range	55.6%	52.7%	56.2%	52.0%	0.007
Paroxistic AF	14.7%	17.2%	14.9%	10.0%	<0.001
Persistent AF	18.7%	16.0%	18.4%	24.7%	<0.001
Permanent AF	66.6%	66.8%	66.7%	65.2%	0.660
Digoxin	14.3%	21.3%	13.9%	11.4%	<0.001
Renin-angiotensin system inhibitors	57.8%	47%	57.4%	71.8%	<0.001
Beta blockers	45.8%	38.9%	45.4%	56.9%	<0.001

Regarding the characteristics by weight groups, patients with HBW have a higher percentage of male sex, more comorbidities and a lower percentage of paroxysmal AF than the rest of the weight groups. Likewise, the use of VKAs is even higher in this group of >100 kg. The bleeding risk measured by the HASBLED is similar in the 3 groups. However, the CHADSVASc shows an inverse correlation with weight, being the mean 3.9 ± 1.2 in the LBW group, 3.5 ± 1.3 in the MBW group and 2.8 ± 1.4 in the HBW group. Patients in HBW group were more treated with inhibitors of the renin-angiotensin system (RAS) and beta blockers (BB). Time in therapeutic range (defined as time with International Normalization Ratio 2-3, >65% computed according to Rosendaal's method) was higher in MBW.

During a median follow-up of 4.9 years (interquartile range 2.8-5.9 years), major bleeding events occurred in 1,129 patients (9.6%). The incidence rate of major bleeding was 2.3 (95% CI 2.2-2.5) per 100 patients/year. No differences were found by group of weight (Supplementary Table 1). No association was found between the weight group and major bleeding in the univariate analyses (Figure 2, Table 2).

Supplementary Table 1. Incidence rate

		Incidence rate (per 100 person-year)	95% CI
	Total	2.3	2.2-2.5
Major bleeding	LBW	2.8	2.3-3.4
	MBW	2.3	2.2-2.5
	HBW	2.2	1.8-2.7
	Total	1.7	1.5-1.8
Stroke/SE	LBW	2.4	1.9-3.0
	MBW	1.7	1.5-1.8
	HBW	1.0	0.8-1.4
	Total	5.5	5.3-5.7
Mortality	LBW	8.1	7.2-9.1
	MBW	5.6	5.3-5.8
	HBW	2.9	2.5-3.5
	Total	7.9	7.6-8.1
Combined endoint	LBW	10.7	9.7-11.9
	MBW	7.9	7.7-8.2
	HBW	5.1	4.5-5.9

Table 2. Univariable and multivariable analysis

		Univariable			Multivariable		
		HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
Major bleeding*	LBW	1.13	0.92-1.41	0.244	-	-	-
	HBW	1.02	0.83-1.26	0.834	-	-	-
Stroke/SE*	LBW	1.37	1.09-1.72	0.007	1.17	0.91-1.49	0.214
	HBW	0.66	0.49-0.89	0.006	0.87	0.63-1.21	0.415
Mortality	LBW	1.48	1.31-1.68	<0.001	0.99	0.87-1.14	0.954
	HBW	0.53	0.44-0.63	<0.001	1.15	0.95-1.38	0.146
Combined endpoint	LBW	1.37	1.23-1.53	<0.001	1.07	0.95-1.21	0.269
	HBW	0.64	0.56-0.73	<0.001	1.03	0.89-1.20	0.696

* Measure of association refers to sub-distribution hazard ratio (sHR).
CI, Confidence Interval; SE, Systemic Embolism

Regarding the location of bleeding, the most frequent was gastrointestinal (lower tract 20.1% and upper intestinal tract 14.2%), intracranial (32.2%) and genitourinary tract (12%). Less frequent locations were soft tissues (8.2%), bronchopulmonary (6.2%) and otolaryngological (3.6%). Figure 3 shows the distribution of the location of the bleeding as a percentage of the total number of bleedings in each weight group.

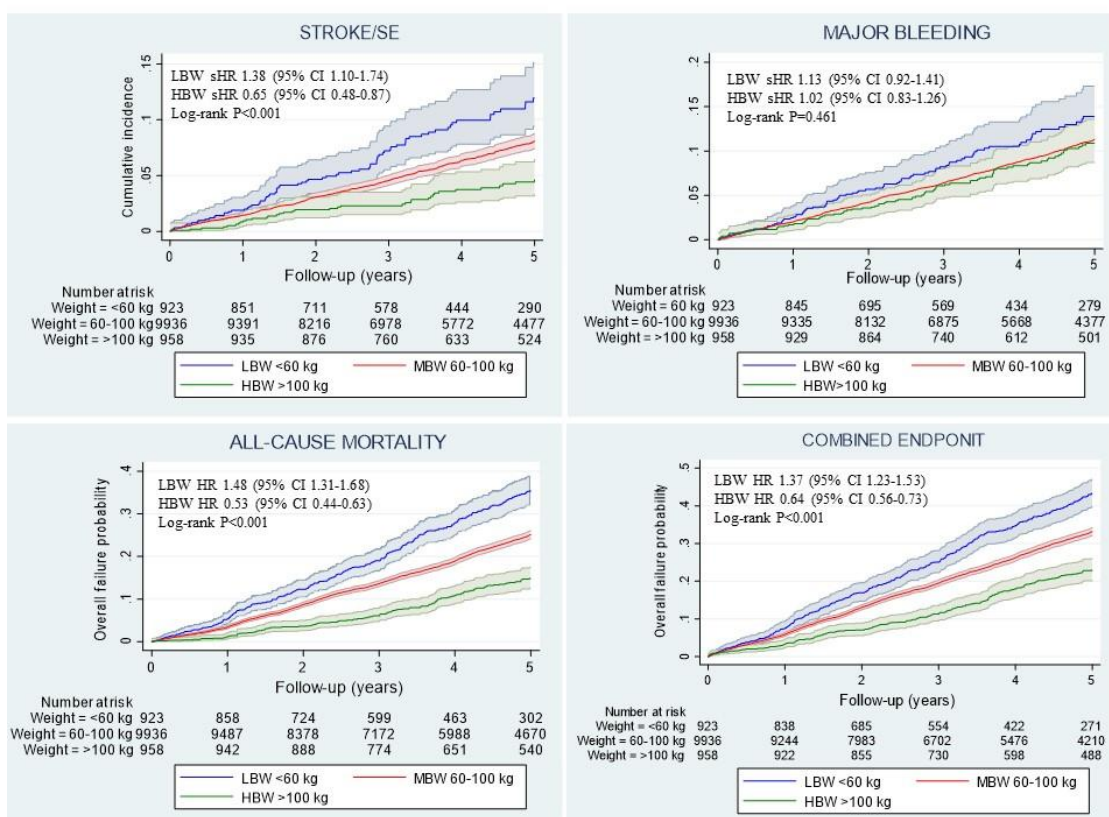


Figure 2. Nelson-Aalen (for major bleeding and stroke/SE) and Kaplan Meier curves (mortality and combined endpoint) according to the body weight group.

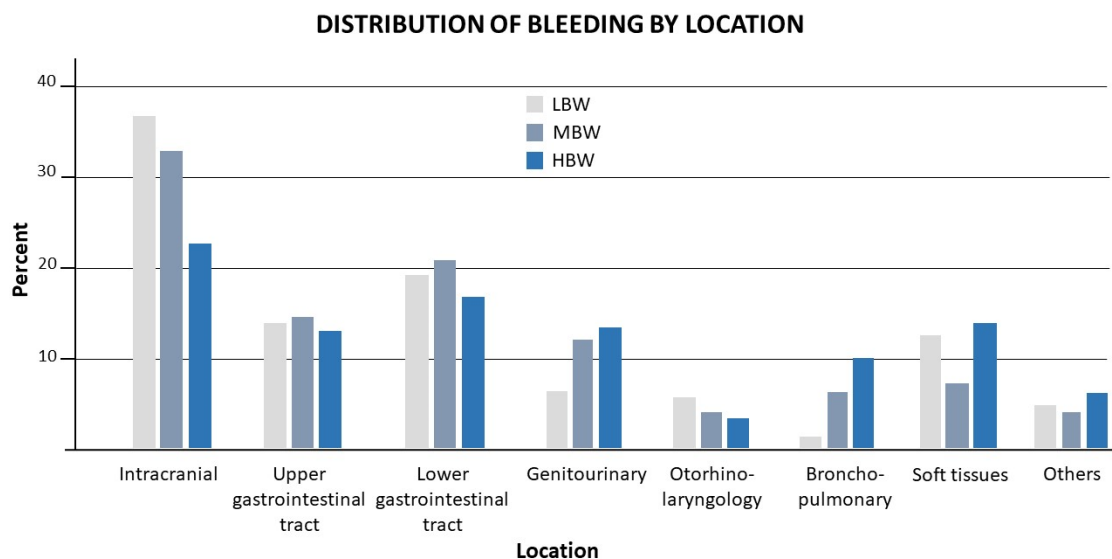


Figure 3. Distribution of bleeding by location according to the body weight group.

Stroke/SE events occurred in 817 patients (6.6%). The incidence rate of stroke/SE was 1.7 (95% CI 1.5-1.8) per 100 patients/year and was higher the lower the weight (Supplementary Table 2). In the univariate analyses we found association between group of weight and risk of stroke/SE: LBW sHR 1.37 (95% CI 1.09-1.72), P-value=0.007 and HBW sHR 0.66 (95% CI 0.49-0.89), P-value=0.006 (Figure 2, Table 2). In the multivariable model were included: age, malnutrition (based on a CONUT [CONtrolling NUTritional status], renal function (according to the Cockcroft-Gault equation), CHADSVASc score, prior stroke, peripheral arterial disease (PAD) and prior admission for bleeding. After this adjustment, no relationship was found (Table 2).

Death events were observed in 2,750 patients (23.3%). The incidence rate of all-cause death was 5.4 (95% CI 5.1-5.6) per 100 patients/year. Rates were significantly different between groups of weight. LBW presented an incidence of 8.1 (95% CI 7.2-59.1) per 100 patients/year; MBW 5.4 (95% CI 5.2-5.6) per 100 patients/year; and HBW 3.0 (95% CI 2.5-3.5) per 100 patients/year. Therefore, the incidence rate of death events was higher the lower the weight (Supplementary Table 1). These findings are reflected in the univariate analysis. Group of LBW presented a non-adjusted HR of 1.48 (95% CI 1.31-1.68; P-value <0.001) and group of HBW a non-adjusted HR of 0.53 (95% CI 0.44-0.63, P-value <0.001), both compared with the group of MWB (Figure 2, Table 2). In the multivariable model were included: age, sex, malnutrition, HT, DM, renal function (according to the Cockcroft-Gault equation), hemoglobin, history of prior heart failure (HF), Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and prior admission for bleeding. After this adjustment, no relationship was found (Table 2).

The combined endpoint was observed in 3,588 patients (30.3%). The incidence rate was 7.6 (95% CI 7.4-7.9) per 100 patients/year. Rates were significantly lower the higher the weight (Supplementary Table 1). In the univariate analyses, group of LBW vs MBW was significantly associated with higher risk of the combined endpoint (non-adjusted HR 1.37 [95% CI 1.23-1.53; P-value <0.001). On the other hand, HBW group presented lower risk than MBW (non-

adjusted HR 0.64 [95% CI 0.56-0.73; P-value <0.001). In the multivariable model were included: age, sex, malnutrition, HT, DM, renal function (according to the Cockcroft-Gault equation), HASBLED score, hemoglobin, history of prior heart failure (HF), Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and PAD. After this adjustment, no relationship was found (Table 2).

An analysis by subgroups of age (<75 and >75 years) and type of anticoagulation (DOACs vs no DOACs) were included (Figure 4). A significant interaction was only observed between the type of anticoagulant (DOAC vs VKA) and the HBW group in major bleeding event.

Due to the relevance of this issue in patients weighing more than 120 kg, Table 3 summarizes the results of the analysis for patients > 120 kg versus <120 kg. Results are similar than in total cohort.

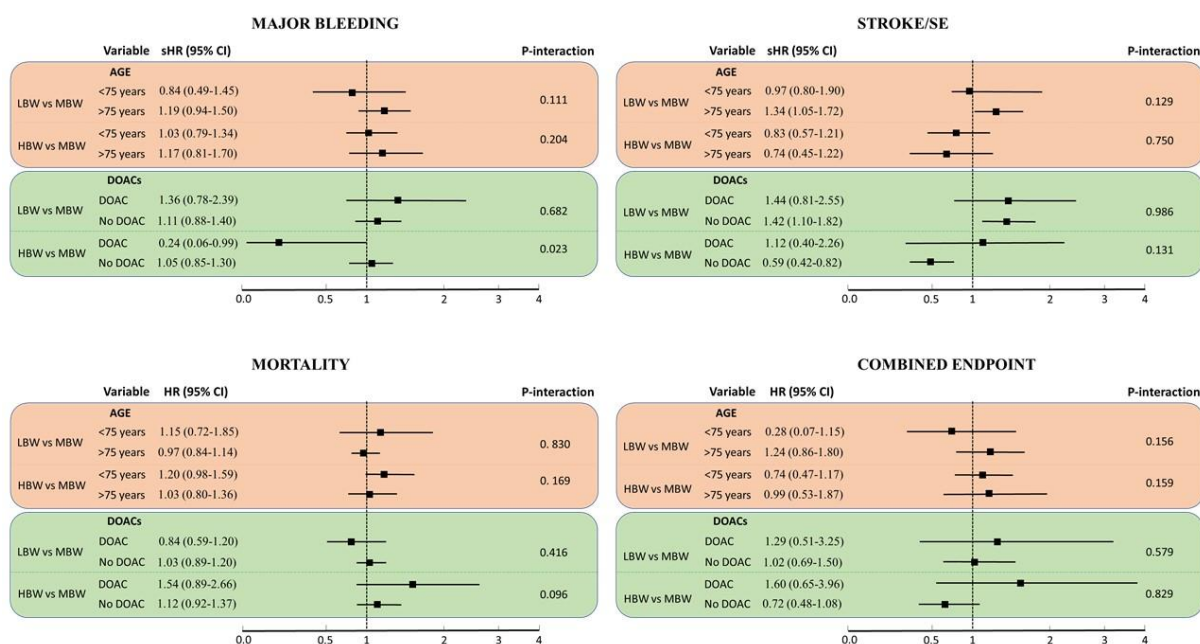


Figure 4. Análisis por subgrupos de edad (<75/>75) y tipo de anticoagulación (ACOD vs AVK)

Table 3. Univariable and multivariable analyses for the association of body weight > 120 kg vs ≤ 120 kg (group of reference).

	Univariable			Multivariable		
	HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P Value
Major bleeding*	0.87	0.48-1.56	0.632	-	-	-
Stroke/SE*	0.43	0.16-1.61	0.096	-	-	-
Mortality	0.40	0.29-0.68	0.001	1.20	0.68-2.13	0.532
Combined endpoint	0.50	0.33-0.76	0.001	1.04	0.68-1.59	0.871

*Measure of association refers to sub-distribution hazard ratio (sHR). CI, Confidence Interval; SE, Systemic Embolism

3.5 EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA DIGOXINA EN PACIENTES NONAGENARIOS

Reproducción parcial del siguiente artículo:

Domínguez-Erquicia P, Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, Cespón-Fernández M, Alonso-Rodríguez D, Camacho-Freire SJ, Cubelos-Fernández N, Ríos ÁL, Melendo-Viu M, Íñiguez-Romo A. Safety of digoxin in nonagenarian patients with atrial fibrillation: lessons from the Spanish Multicenter Registry. *J Geriatr Cardiol.* 2021 Oct 28;18(10):809-815. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2021.10.007. PMID: 34754292.

Afiliaciones:

- Domínguez-Erquicia P, Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, Cespón-Fernández M, Melendo-Viu M, Íñiguez-Romo A pertenecen al Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro.
- Álvaro López-Masjuán Ríos y Santiago Jesús Camacho Freire pertenecen al servicio de Cardiología del Hospital Juan Ramón Jiménez (Huelva).
- David Alonso Rodríguez y Naiara Cubelos Fernández pertenecen al Hospital de León.

3.5.1 Resumen de resultados

El seguimiento fue de $27,7 \pm 18,3$ meses. La edad media fue de $92,5 \pm 3,8$ años y el 71 % de los pacientes nonagenarios eran mujeres. La digoxina no se asoció con un mayor riesgo de mortalidad (HR ajustada = 1,16, IC del 95 %: 0,96-1,41, P = 0,130). Sin embargo, encontramos un aumento significativo de la mortalidad en el subgrupo con FG estimado < 30 mL/min por $1,73$ m² (HRa = 2,01, IC del 95 %: 1,13-3,57, P = 0,018), pero no en los otros subgrupos de FG (30-59 mL/min por $1,73$ m² y ≥ 60 mL/min por $1,73$ m²). Al explorar el riesgo de mortalidad según el sexo, el subgrupo masculino se asoció con un aumento en mortalidad (HRa = 1,48, IC 95 %: 1,02-2,14, P = 0,041). Esto no se observó en el subgrupo de mujeres (HRa = 1,03, IC del 95 %: 0,81-1,29, P = 0,829). En función de la presencia o no de insuficiencia cardíaca, no encontramos diferencias significativas (HRa = 1,20, 95% IC: 0,87-1,65, P = 0,268 frente a HRa = 1,15, IC del 95 %: 0,90-1,47, P = 0,273, respectivamente).

3.5.2 Resultados del artículo original

3.5.2.1 Basal Characteristics

A total of 795 nonagenarian patients aged ≥ 90 years were evaluated. Mean age was 92.5 ± 3.8 years, and 71% of patients (n = 565) were female. The main baseline characteristics are reported in Table 1. Among the most prevalent comorbidities, arterial hypertension stands out, present in 70% of patients, a history of HF in approximately 40% of patients, and anemia in 30% of patients. If we compare digoxin group with non-digoxin group, we find significant differences in the eGFR. The patients taking digoxin had a mean eGFR of 53 ± 17 mL/min per 1.73 m² and those who did not take digoxin had a mean eGFR of 47 ± 17 mL/min per 1.73 m². Other variables with differences between groups were sex, with a higher proportion of women in the digoxin group (75.3% vs. 67.2%) and coronary artery disease most prevalent in the non-digoxin group (12.6% vs. 20%).

Table 1. Baseline characteristics in total population and by groups (digoxin vs. not digoxin).

Variables	Total population (n=795)	Digoxin (n=380)	Not digoxin (n=415)	P value
Age (yrs)	92.5±3.8	92.7±3.8	92.4±3.8	0.241
Female	565(71)	286(75.3)	279(67.2)	0.013
Hypertension	579(72.8)	276(72.6)	303(73)	0.904
Diabetes Mellitus	143(18)	63(16.6)	80(19.2)	0.322
Coronary artery disease	131(16.5)	48(12.6)	83(20)	0.005
Prior stroke	139(17.5)	70(18.4)	69(16.6)	0.506
Peripheral artery disease	33(4.1)	15(3.9)	18(4.3)	0.783
Prior heart failure	306(38.5)	151(39.7)	155(37.4)	0.409
COPD	67(8.4)	33(8.7)	34 (8.2)	0.803
Prior cancer	103(13)	48(12.6)	55(13.3)	0.794
CHA2DS2-VASC	4.6±1.3	4.6± 1.4	4.6±1.3	0.730
HAS-BLED	2.8±1.0	2.8±1.0	2.8±1.0	0.765
Anemia*	235(29.6)	111(29.2)	124(29.9)	0.836
eGFR, mL/min	50±17	53±17	47±17	<0.001
eGFR <30	95(12)	33(8.7)	62(14.9)	<0.001
eGFR 30-60	472(59.4)	204(53.7)	268(64.6)	
eGFR >60	228(28.7)	143(37.6)	85(20.5)	
OAC	620(78)	289(76)	331(79.8)	0.208
DOAC	370(46.4)	178(46.8)	191(46)	0.817

COPD, chronic obstructive pulmonary disease; DOAC, Direct oral anticoagulants; eGFR, estimated glomerular filtration rate, OAC, oral anticoagulation therapy.

* Anemia is defined as hemoglobin levels <12.0 g/dL in women and <13.0 g/dL in men.

† eGFR was calculated according to Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI).

3.5.2.2 Digoxin, BB and NDCCB

In the group of patients who did not take digoxin, BB were the most used drugs (381 nonagenarian patients, 48%). NDCCB were the least used drugs. On the total of the sample, alone or in combination, only 44 nonagenarian patients (5.5%) were taking NDCCB. The most widely used combination was BB with digoxin, up to 10% of all patients (Figure 1).

3.5.2.3 Outcomes

A total of 415 nonagenarian patients (52.2%) died during a mean follow-up of 27.7 ± 18.3 months (median: 24 months). Crude mortality rates were similar in those taking digoxin [24.4 (95% CI: 21.3–27.9) per 100 patient-years] and those not taking digoxin [21.1 (95% CI: 18.4–24.2) per 100 patient-years].

The use of digoxin was not associated with increased risk of mortality in both univariable model (crude HR = 1.16, 95% CI: 0.96–1.40, P

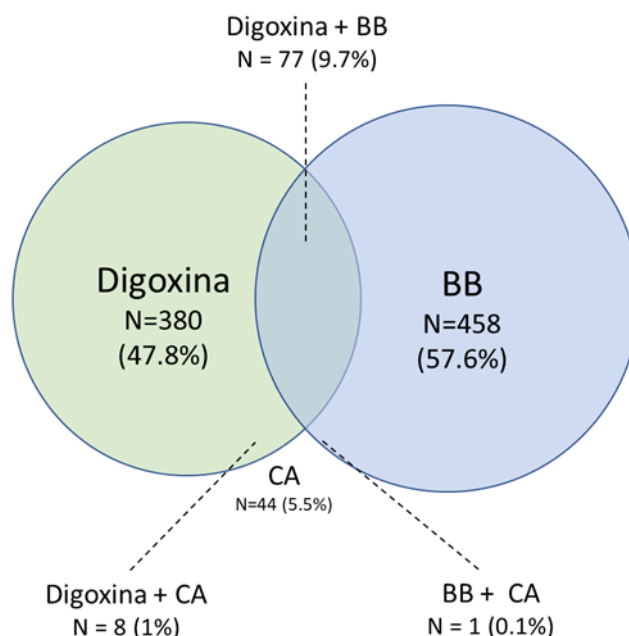


Figure 1. Venn diagram. Number and proportion of patients with digoxin, BB, NDCCB and combinations.

= 0.130) and multivariable model [adjusted HR (aHR) = 1.16, 95% CI: 0.96–1.41, P = 0.128] (Figure 2).

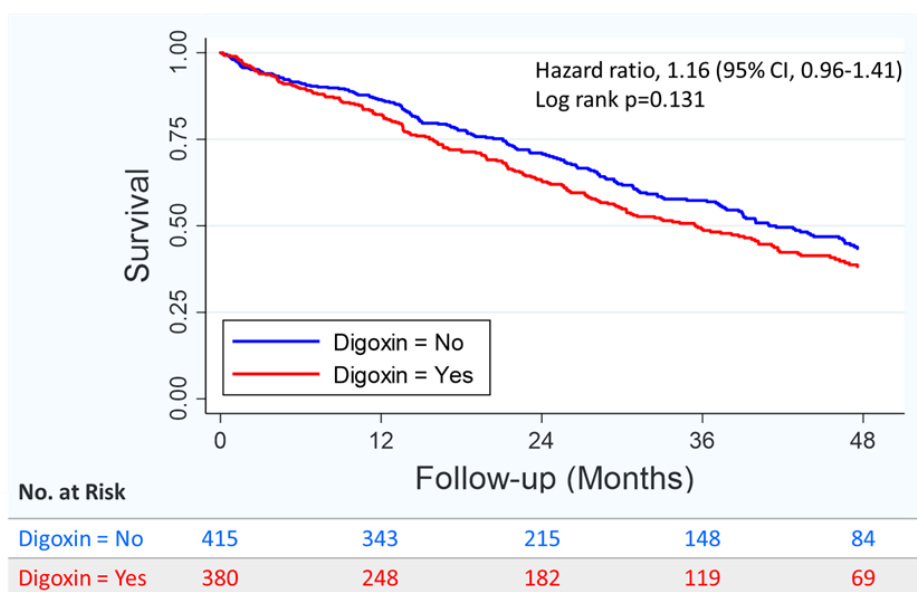


Figure 2. Kaplan-Meier estimates survival function. All-cause death.

However, when analyzing mortality based on categorized glomerular filtration rate (< 30 mL/min per 1.73 m², 30–59 mL/min per 1.73 m² and ≥ 60 mL/min per 1.73 m²), we found a significant increase in mortality in the group with eGFR < 30 mL/min per 1.73 m² (aHR = 2.01, 95% CI: 1.13–3.57, P = 0.018). The use of digoxin in patients with eGFR of 30–59 mL/min per 1.73 m² (aHR = 1.11, 95% CI: 0.85–1.43, P = 0.443) or with eGFR ≥ 60 mL/min per 1.73 m² was not associated with increased risk of death in the multivariable model (aHR = 1.12, 95% CI: 0.77–1.63, P = 0.557) (Figure 3).

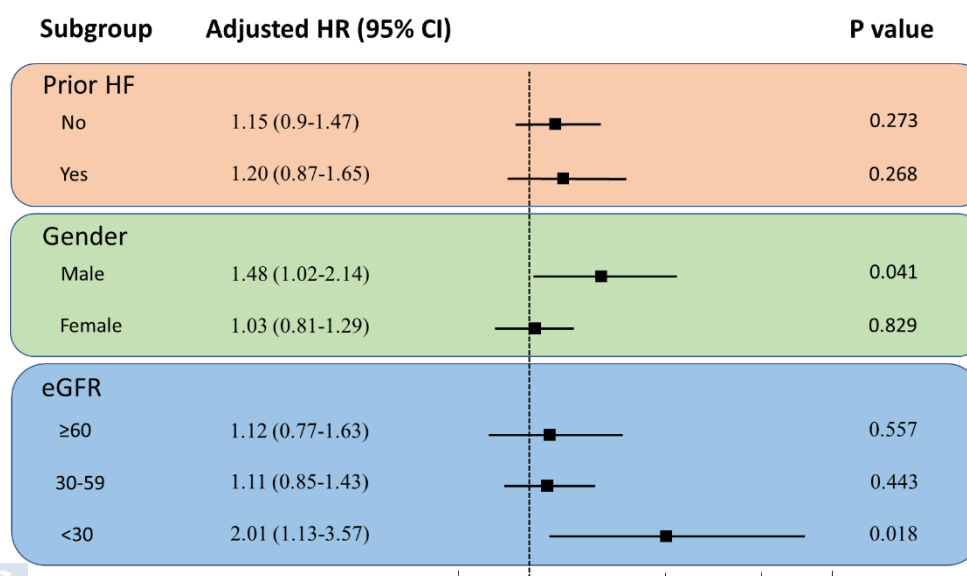


Figure 3. Forest plot. Stratified analyses of multivariable model for digoxin associated risk of mortality by subgroups of eGFR, sex, and heart failure (HF).

Following the same analysis, but this time based on the presence or absence of a history of HF, we did not find significant differences in the association between digoxin and all-cause mortality (aHR = 1.20, 95% CI: 0.87–1.65, P = 0.268 vs. aHR = 1.15, 95% CI: 0.90–1.47, P = 0.273, respectively) (Figure 3). When exploring the risk of mortality according to sex in the multivariable model, we found a significant increase in the subgroup of male (aHR = 1.48, 95% CI: 1.02–2.14, P = 0.041). The subgroup of female was not associated with an increase in mortality in the adjusted model (aHR = 1.03, 95% CI: 0.81–1.29, P = 0.829) (Figure 3).

4. DISCUSIÓN

4.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE ASPECTOS RELEVANTES

Las elevadas y crecientes cifras de prevalencia e incidencia extraídas tras el análisis de pacientes ≥ 75 años de nuestro registro CARDIOCHUVI-AF, nos pone en alerta de la importancia de la FA. Se trata de una patología muy extendida a nivel mundial, con carácter crónico, lo que supone un problema sanitario importante ya que conlleva un gasto sanitario elevado y una gran morbimortalidad.

Si nos adentramos en el manejo de la FA, llama la atención que exista un 20% de pacientes sin anticoagulación a pesar del elevado riesgo tromboembólico. Pero esta situación es frecuente en pacientes de edad avanzada, donde existe especial miedo al sangrado. Los datos de 2 registros franceses con pacientes mayores de 80 años y hospitalizados, describen uso de ACO tan solo en un 50%^{229,230}. Otro registro canadiense con una media de edad de 87 años arroja un 37% de pacientes sin ACO²³¹. Por otro lado, en los pacientes no anticoagulados observamos una prescripción considerable de antiagregantes. En el seguimiento se muestra como la terapia antiplaquetaria no protege de los eventos embólicos y además incrementa el riesgo de sangrado en cifras similares a la ACO. Existe evidencia sólida que no recomienda el uso de antiagregación como terapia antitrombótica en la FA salvo que exista una indicación para ello^{43,88}. Sin embargo, en la práctica clínica seguimos encontrando pacientes mayores sin ACO pero con antiagregación.

En cuando al tipo de ACO de inicio, es normal que predominen los AVK por los problemas para la financiación de los ACOD en nuestra comunidad autónoma. El porcentaje de pacientes con TRT por debajo de lo recomendado es alto. En el registro número 1 (CARDIOCHUVI-AF) aproximadamente la mitad de los pacientes tienen mal control de INR y en el registro número 2 (>90 años) hasta 2 de cada 3. Aunque estos valores pueden parecer bajos, son similares a los de otros reportes contemporáneos. En un registro multicéntrico de Tailandia de 2000 pacientes, se describe un TRT del 49.5%²³². Otro registro multicéntrico de nuestra región (Galicia) señala un TRT del 55%²³³. Incluso en condiciones ideales, como es el caso del ensayo clínico ROCKET-AF de rivaroxabán, el TRT descrito era del 58%⁵¹. Llama la atención que a pesar de la alta tasa de pacientes con un INR mal controlado, se realiza cambios a ACOD solo en un 15% de los casos. Puede haber varias razones para que ocurra esto, en primer lugar, puede ser que el facultativo no detecte o no se fije en los controles de INR, y por tanto pase desapercibido. Otra razón puede ser la inercia terapéutica, que lleve al personal médico a no cambiar un tratamiento con el que el paciente lleva años. Por último, otra posibilidad es que el médico no se sienta cómodo realizando el cambio a ACOD al tener poca experiencia en su manejo o al desconocer su ajuste de dosis, seguimiento, interacciones o incluso que suponga una carga laboral extra que no quiere asumir. Sea cual sea el motivo, es muy importante fijarse en el control del INR, detectar pacientes con mal control e intentar cambiar a ACOD, pues de lo contrario el paciente estaría mal tratado. En relación con el de cambio de AVK a ACOD hay un trabajo muy interesante realizado a partir de los datos de nuestro registro CARDIOCHUVI-AFREF²³⁴. Sabemos que para solicitar el cambio de tratamiento de AVK a ACOD en nuestra Comunidad Autónoma, el paciente debe llevar al menos 6 meses con AVK antes de poder calcular el TRT, y el primer mes tras el inicio de la ACO no se puede tener en cuenta. Los pacientes con TRT $<65\%$ de acuerdo con el método Rosendaal. Pues en este estudio Ledo et al.²³⁴ quisieron evaluar si el TRT a los 3 meses podía predecir el TRT a los 6 meses. A los 3 meses, el 46.7% de los pacientes tenían un TRT $<60\%$, y el 86.7% de ellos persistía con mal control a los 6 meses. De los que tenían un TRT correcto a los 3 meses, el 73.1% continuaba

con buen control a los 6 meses. Un control deficiente de la anticoagulación a los 3 meses se asoció con una mayor probabilidad de sangrado (HR 1,30; IC 95 %, 1,13-1,49; $p < 0,001$) y una probabilidad similar de accidente cerebrovascular isquémico (HR, 1,12; IC del 95 %, 0,92-1,36; $p = 0,256$). Un mal control de la anticoagulación a los 6 meses, a su vez, se asoció con una mayor probabilidad de sangrado (HR, 1,28; IC 95%, 1,12-1,48; $p < 0,001$) y accidente cerebrovascular isquémico (HR, 1,26; IC 95%, 1,04- 1,53; $p = 0,020$). Sólo el 0,2% de la población sufrió un accidente cerebrovascular isquémico en los primeros 6 meses (0,1% en los primeros 3 meses y 0,1% en los segundos 3 meses), en comparación con el 4,4% después de ese período. Los resultados de este trabajo ponen en manifiesto que un mal control del INR a los 3 meses se correlaciona con mal control a los 6 meses, y sugieren un cambio en los criterios acortando el tiempo de valoración a los 3 meses, evitando así eventos adversos en los pacientes.

Los ACOD tienen un mejor perfil de seguridad para los pacientes de edad avanzada según se ha observado en los subanálisis de los estudios pivotaes y en estudios observacionales¹. En relación con esta idea es menester citar el trabajo de Raposeiras et al.³⁷ basado en los datos de uno de los registros aquí presentados (registro de nonagenarios). En este estudio con un seguimiento de 4 años la anticoagulación oral en pacientes con FA de edad >90 años se asoció con un menor riesgo de mortalidad total y eventos embólicos, aunque el riesgo de hemorragia se duplicó. Además, en comparación con la no anticoagulación, los ACOD se asociaron con un menor riesgo de mortalidad y eventos embólicos, mientras que los AVK no. Los autores también describieron que el riesgo de hemorragia grave aumentaba tanto con los ACOD como con los AVK, aunque sólo observaron un mayor riesgo de HIC con los AVK. Concluyen que teniendo en cuenta el alto porcentaje de pacientes fuera de rango terapéutico con AVK, sumado al mejor perfil de eficacia y seguridad mostrado por los ACOD, estos deberían ser el ACO de elección en pacientes ancianos.

Recientemente se ha publicado el ensayo clínico FRail-AF¹⁷⁵ con un diseño pragmático que evalúa la repercusión del cambio de AVK a ACOD en pacientes mayores de 75 años con fragilidad (con un indicador de fragilidad de Groningen >3) motivados por la falta de representación de los pacientes con fragilidad en los ensayos clínicos de los ACOD. Se analizaron un total de 1323 pacientes, aleatorizados a cambio a ACOD o a mantener AVK con un INR objetivo de 2-3. El objetivo primario fue el sangrado mayor o sangrado no mayor clínicamente relevante y el objetivo secundario fueron los eventos embólicos.

Durante un periodo de 4 años y medio, se aleatorizaron 1.396 pacientes (edad media de $83 \pm 5,1$ años; 36,7% mujeres) con fragilidad (promedio en la escala de Groningen de 4), de los cuales 662 persistieron con un tratamiento con AVK y 661 realizaron cambio a ACOD. Tras un seguimiento de 12 meses, los pacientes que habían cambiado a ACOD presentaron una mayor incidencia del evento combinado (15,3 frente al 9,4%; $p < 0,001$) con una razón de riesgo de 1,69 (1,23-2,32; $p < 0,05$) en el análisis por curvas de supervivencia. El estudio fue detenido por futilidad por mayor riesgo de sangrado en el grupo que cambiaba a ACOD sin diferencias en los eventos embólicos y mortalidad. Los resultados de este ensayo clínico son relevantes porque podrían suponer cambio de paradigma. A destacar, los propios investigadores del estudio habían asumido en el diseño la superioridad de los ACOD en la reducción de los eventos hemorrágicos. Se pueden hacer algunas apreciaciones al diseño del estudio. Se observaron notables diferencias en función del tipo de ACOD que recibieron los pacientes. La adjudicación del tipo concreto de ACOD se realizó a criterio del investigador, siendo el rivaroxabán el ACOD empleado en el 50% de los pacientes. En un análisis post hoc incluido en la publicación, el tratamiento con rivaroxabán, así como el apixabán, se asociaron de forma independiente a la aparición del evento principal, cosa que no ocurrió con el dabigatrán y el edoxabán. Evaluar la fragilidad empleando el índice de Groningen no es usual en la práctica clínica, sino que suelen

usarse otros índices más prácticos y simplificados que resultan más aplicables en la práctica clínica cotidiana. Además, la tasa de eventos embólicos resultó ser baja (2%) teniendo en cuenta la población incluida. La lectura que podemos sacar de este ensayo es que en pacientes ancianos frágiles a tratamiento con AVK, con buen control del INR, no es aconsejable el cambio a ACOD. Pero no debemos olvidar que las conclusiones de este trabajo no aplican a los pacientes con bajo TRT, donde sí que es aconsejable realizar el cambio a un ACOD ya que de lo contrario no estaría bien tratado el paciente. Por eso no creemos que este ensayo clínico sea contradictorio con los hallazgos de otros estudios previos como el mencionado previamente de Raposeiras et al.³⁷, sino que es algo complementario.

En el congreso europeo de cardiología de 2023 se presentó otro trabajo consistente en un registro multicéntrico con 32048 pacientes con FA, fragilidad y una media de edad de 80 años²³⁵. Tras comparar el grupo de AVK con el de ACOD, se vio un riesgo similar de tromboembolismo y un menor riesgo de sangrado mayor con los ACOD.

Es importante a la hora de prescribir un ACOD, hacerlo a la dosis apropiada. Tanto en el registro 1 como en el registro 2, observamos un porcentaje elevado de pacientes con una dosis inapropiada (aproximadamente 30% y 40%, respectivamente). Estos hallazgos son consistentes con estudios previos en vida real en pacientes de edad avanzada.^{236,237}. Es un tema de gran relevancia puesto que se ha reportado que una dosis inapropiada se relaciona con más eventos adversos²³⁸. Es necesario prestar mucha atención en la prescripción de los ACOD, pues la dosificación de estos medicamentos puede resultar un desafío. Esto es debido a la fluctuación de la función renal en la población de edad avanzada, junto con la presencia de comorbilidades y el uso concomitante de otros fármacos que pueden generar interacciones, entre otros motivos. El ACOD más frecuentemente mal dosificado (concretamente infradosificado) fue el apixabán en nuestros dos registros, de la misma manera que en un registro retrospectivo realizado por Whitworth et al,²³⁹ en este caso siguiendo las recomendaciones de la FDA. Dabigatrán fue el que menos frecuencia de mala dosificación mostró en nuestros registros. Apixabán es el ACOD con más criterios de reducción de dosis, mientras que la dosificación de dabigatrán es más sencilla. Esta razón puede explicar los resultados. Uno de los factores desafiantes a la hora de elegir la dosis adecuada es la función renal. Debido a la cinética fluctuante del filtrado glomerular en pacientes mayores, se recomienda una estrecha monitorización de la función renal para modificar la dosis cuando sea necesario. El peso es otro factor que interviene en la elección de las dosis de apixabán y edoxabán. En la práctica clínica, es común estimar el peso del paciente visualmente. Esto puede ser una fuente de error, especialmente en pacientes mayores, donde la sarcopenia es frecuente.

4.2 CAPACIDAD PREDICTIVA DE LAS ESCALAS DE RIESGO HEMORRÁGICO

Reproducción parcial del siguiente artículo:

Domínguez-Erquicia P, Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, Lizancos-Castro A, Parada-Barcia JA, González-García A, Ledo-Piñeiro A, Noriega-Caro V, Iglesias-Otero C, Íñiguez-Romo A. Predictive value of bleeding risk scores in elderly patients with atrial fibrillation and oral anticoagulation. *J Geriatr Cardiol*. 2023 Sep 28;20(9):684-692. doi: 10.26599/1671-5411.2023.09.002. PMID: 37840634

Afiliaciones: todos los autores pertenecen al Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro.

Para evitar el sangrado debido a la ACO, es importante usar escalas de predicción que nos permitan anticiparnos y detectar aquellos pacientes con más riesgo. Sin embargo, no existen escalas específicas en pacientes ancianos, por eso hemos querido explorar su capacidad predictiva. Nuestros resultados se basan en un amplio registro de más de 7.600 pacientes con una edad media de 82,6 años, con FA y ACO. Los hallazgos principales son: i) Una asociación significativa entre las 3 escalas y el SM, pero no con la HIC; ii) Las 3 escalas mostraron baja discriminación, aunque la escala ORBIT fue significativamente la mejor. La calibración fue adecuada para HASBLED y ORBIT pero no para ATRIA; iii) la escala HASBLED clasifica a más pacientes como de alto riesgo hemorrágico que la escala ATRIA y ORBIT; iv) Entre las variables que forman parte de las escalas y otras características basales de nuestro registro, después del ajuste multivariable solo se encontraron como predictores de SM el sexo (masculino), la demencia, el ingreso previo por sangrado, la anemia y la enfermedad hepática.

La edad avanzada aumenta el riesgo de FA y también conlleva un mayor riesgo de trombosis y hemorragia. Por ello, es prioritario encontrar scores predictivos que se puedan aplicar a pacientes de edad avanzada porque su beneficio sería aún mayor. La puntuación de riesgo hemorrágico HASBLED se basa en 3978 pacientes del registro Euro Heart Survey, con una edad media de 65 años⁸. Las puntuaciones ATRIA y ORBIT se basan en cohortes con una edad media de 75 años^{32,33}.

El rendimiento predictivo para SM en las cohortes de derivación de cada puntuación de riesgo fue mayor que en nuestro estudio. HASBLED mostró un estadístico C de 0,72, el estadístico C para el modelo continuo de ATRIA fue 0,74 y 0,69 para la puntuación ATRIA de 3 categorías³³. El estadístico C para el modelo continuo de ORBIT fue 0,69 y para el modelo categorizado 0,67³². Sin embargo, los valores reflejados fuera de los estudios originales son diferentes. En el metaanálisis realizado por W. Zhu et al. incluyeron 11 estudios observacionales, prospectivos y retrospectivos, con pacientes con FA y ACO con AVK que reportaron el rendimiento diagnóstico comparativo entre el score HAS-BLED y cualquiera de los scores HEMORR2HAGES, ATRIA, CHADS2, o CHA2 DS2-VASc⁶¹. El seguimiento fue similar al de nuestro estudio y el SM se definió según los criterios de la ISTH en la mayoría de los casos (igual que en nuestro estudio). El estadístico C varió de 0,60 a 0,69 (mediana, 0,66) para HAS-BLED y de 0,59 a 0,69 (mediana, 0,61) para ATRIA. En el análisis combinado de los datos el estadístico C con IC del 95 % fue 0,65 (0,61-0,69) para HAS-BLED y 0,63 (0,56-0,72) para ATRIA. Por lo tanto, en este metaanálisis, la puntuación HAS-BLED fue mejor que la puntuación ATRIA, lo que también se refleja en los valores positivos de NRI e IDI. Uno de los estudios incluidos también afirma que HASBLED es superior a ATRIA en la predicción de HIC²³⁹. La edad media agrupada de los 11 estudios fue de 73 años, lo que implica una edad media 10 años menor que la de nuestro registro.

Los autores de la escala ORBIT compararon el rendimiento de ORBIT con el de HAS-BLED y ATRIA en la población ORBIT-AF, así como en una muestra de validación externa de aquellos que participaron en el ECA ROCKET-AF²⁴¹. El estadístico C de HAS-BLED fue 0,64 (0,62, 0,67) el de ORBIT-AF y 0,59 (0,57, 0,61) en los pacientes del ROCKET-AF. El estadístico C de ATRIA fue 0,66 (0,63, 0,68) en ORBIT-AF y 0,60 (0,58, 0,62) en ROCKET-AF. Concluyen que las tres escalas mostraron una discriminación similar, pero la puntuación ORBIT mostró una calibración superior. La edad media de ROCKET-AF fue de 73 años, también diez años menos que en nuestro registro.

Es importante señalar que tanto el score HASBLED como ATRIA fueron validados en poblaciones anticoaguladas exclusivamente con AVK. Por el contrario, la puntuación ORBIT se validó en la cohorte ROCKET-AF, con aproximadamente la mitad de los pacientes recibiendo anticoagulantes orales directos (ACOD). Con la intención de subsanar estas

diferencias, se han estudiado varios de los scores hemorrágicos en poblaciones contemporáneas más representativas de la práctica clínica habitual. Existe un metaanálisis reciente de 39 estudios publicados entre 2010 y 2021, que compara la capacidad predictiva de algunos scores, incluidas las cohortes con AVK y ACOD²⁴². Los autores concluyen que la escala HAS-BLED tuvo una capacidad predictiva moderada para el riesgo de sangrado en pacientes con FA tratados con AVK o ACO, y fue al menos no inferior a las escalas HEMORR2HAGES, ATRIA, ORBIT, GARFIELD-AF o ABC. En nuestro registro, el porcentaje de pacientes con ACOD fue del 16%, debido principalmente a las restricciones de las autoridades locales para su financiación. La práctica clínica habitual se refleja en otros registros contemporáneos donde el uso de ACOD es mayor y generalmente predomina sobre el uso de AVK^{243,244}. Esto puede ser importante por varias razones. En primer lugar, uno de los componentes del HASBLED es el mal control del INR, por lo que en el caso de uso de ACODs no se puede tener en cuenta. Por otro lado, los ACOD han demostrado disminuir el riesgo de sangrado en comparación con los AVK incluso en pacientes de mayor edad^{245, 246} y con el uso concomitante de antiagregantes plaquetarios en pacientes sometidos a angioplastia coronaria²⁴⁷. Esta última idea puede contrastar con una de las componentes de HASBLED, el uso concomitante de medicamentos como la terapia antiplaquetaria.

Identificamos el sexo masculino, la anemia, el sangrado previo (que requiere ingreso), la enfermedad hepática y la demencia como factores asociados con el aumento de SM. Otras variables presentes en las escalas de sangrado, como función renal alterada, ictus previo o hipertensión arterial, no se asociaron con un mayor sangrado. En cuanto a la edad, su efecto podría verse atenuado ya que todos los pacientes incluidos son mayores de 75 años. Esta disparidad de hallazgos pone en perspectiva la dificultad de caracterizar el riesgo hemorrágico en pacientes mayores, probablemente debido a diferentes características como la composición corporal, polifarmacia, síndromes geriátricos y otras condiciones²⁴⁸.

Existen diferentes datos en la literatura sobre los factores de riesgo de sangrado en el anciano. Por ejemplo, un estudio en pacientes ≥ 75 años ($n = 208$) identificó el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina como factor de riesgo²⁴⁹. Otro estudio, también en pacientes ≥ 75 años ($n = 199$), informó que la polifarmacia y la variabilidad en el INR fueron factores de riesgo de sangrado mayor²⁵⁰. Cobas-Paz et al. realizaron un estudio retrospectivo unicéntrico analizando pacientes ≥ 85 años con diagnóstico de FA con demencia moderada-grave, demostrando que la ACO se asoció significativamente con un mayor riesgo hemorrágico²⁵¹. En un registro retrospectivo multicéntrico de pacientes > 90 años ($n=1216$) con FA, el ingreso previo por sangrado, el INR fuera de rango y la creatinina se encontraron como predictores de SM, pero no de la puntuación de riesgo HASBLED²⁵². Esta disparidad en los resultados destaca la dificultad de encontrar consistencia en los predictores de sangrado en el anciano. Probablemente no sea suficiente estimar el riesgo de sangrado con las escalas clásicas, de lo contrario puede ser necesaria una evaluación más completa. La fragilidad es frecuente en pacientes de edad avanzada y más aún en pacientes con FA, con una prevalencia de hasta el 35% en algunos estudios²⁵³. La fragilidad también conlleva un peor pronóstico ya que se ha asociado con un mayor riesgo de mortalidad y de sangrado²⁵⁴. Un metaanálisis reciente evaluó el impacto de la fragilidad en cuanto a mortalidad y sangrado mayor en pacientes con FA²⁵⁵. Se incluyeron un total de 10 estudios con 97413 pacientes. La fragilidad se asoció con más riesgo de mortalidad (RR 2.77; 95% CI 1.68-4.57) y sangrado mayor (RR 1.83; 95% CI 1.24-2.71). Aspectos como la polifarmacia, el riesgo de caídas, la dependencia funcional o el deterioro cognitivo podrían actuar como modificadores del riesgo de sangrado en pacientes mayores con FA. De hecho, en nuestro estudio, la demencia se asoció con riesgo de sangrado mayor. Quizás una escala de riesgo de sangrado que integre otras variables (además de las clásicas incluidas

en HASBLED, ATRIA u ORBIT) como la fragilidad, tendría mejor capacidad predictiva. Sin embargo, evaluar la fragilidad es complicado. Los próximos pasos en la investigación deben estar dirigidos hacia esta idea a una evaluación holística del paciente y hacia la creación de unidades o equipos multidisciplinares que evalúen a los pacientes candidatos a ACO y hagan su seguimiento (aspecto que se comenta posteriormente en “nuevas líneas de investigación y perspectivas”).

También hemos observado que el score HASBLED clasifica a más pacientes como de alto riesgo hemorrágico que los scores ATRIA u ORBIT. Esto es algo lógico ya que los pacientes mayores de 75 años solo necesitan un factor más para ser considerados de alto riesgo en HASBLED, mientras que en \geq ORBIT 75 años otorga solo un punto, y en ATRIA, aunque otorga 2 puntos, el valor de corte para alto riesgo es ≥ 5 . Pero el hecho de que la puntuación HASBLED clasifique más fácilmente a los pacientes como de alto riesgo puede tener sus ventajas. En este caso, un aumento de la sensibilidad, y por tanto un mayor riesgo de falsos positivos, no tiene por qué ser algo negativo si se utiliza el score con el propósito que indican las guías¹. No debe utilizarse como contraindicación de los ACO, sino para buscar e identificar factores de riesgo hemorrágico reversibles y prestar más atención a estos pacientes. Esto podría traducirse en una reducción del sangrado durante el seguimiento debido a una actitud más proactiva del clínico.

4.3 EQUILIBRIO ENTRE EL EFECTO DE LOS EVENTOS EMBÓLICOS Y HEMORRÁGICOS SOBRE LA MORTALIDAD

Reproducción parcial del siguiente artículo:

Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, Cespón Fernández M, Blanco Prieto S, Barreiro Pardal C, Domínguez-Erquicia P, Melendo Viu M, Bonanad Lozano C, Rosselló X, Ibáñez B, Íñiguez Romo A. Trade-off between the effects of embolic versus bleeding events on mortality in elderly patients with atrial fibrillation. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022 Apr;75(4):334-342. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2021.02.003. Epub 2021 Apr 8. PMID: 33839062.

Afiliaciones:

- Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, Cespón Fernández M, Domínguez-Erquicia P, Melendo Viu M y Íñiguez Romo A pertenecen al Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro.
- Blanco Prieto S: Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur, Vigo, Pontevedra, Spain.
- Ibáñez B pertenece al Centro de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) y al Hospital Fundación Jiménez Díaz.
- Xavier Roselló: Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, Spain; Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, Balearic Islands, Spain.
- Clara Bonanad Lozano: Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, Spain.
- Cristina Barreiro Pardal: Servicio de Anestesia, Hospital Montecelo, Pontevedra, Spain.

El miedo al sangrado es comprensible, pero ¿y el miedo al ictus/embolismo? ¿Debería preocuparnos un evento más que otro? Sería útil conocer cuál de los dos impacta más en la mortalidad, y esto fue

lo que nos motivó para hacer analizarlo. Hasta donde sabemos, este es el primer estudio observacional que compara el impacto pronóstico de los eventos embólicos y del sangrado sobre la mortalidad en una cohorte de pacientes ancianos con fibrilación auricular a. Nuestros hallazgos principales son los siguientes: (1) Tanto los eventos hemorrágicos como los embólicos se asocian con un mayor riesgo de muerte; (2) Los eventos embólicos tuvieron mayor valor pronóstico de muerte que los eventos hemorrágicos, tanto para episodios totales como mayores, aunque este valor dependió del tipo de embolia y sangrado; (3) la tasa de mortalidad por AIT fue menor que la de SM, y la tasa de mortalidad por HIC fue similar a la de la embolia mayor (ictus isquémico o embolia no del SNC); (4) La principal causa de muerte después de un evento adverso fue diferente para las embolias (muerte cardiovascular) que para las hemorragias (no cardiovascular); (5) El patrón temporal del riesgo asociado de muerte fue similar entre los eventos hemorrágicos y embólicos, siendo el riesgo más alto poco después del evento y menor después del primer año, aunque con un impacto pronóstico significativo durante varios años a partir de ese momento; (6) El tratamiento con ACO no afectó a la mortalidad en el equilibrio entre eventos embólicos y hemorrágicos.

En nuestro estudio, los eventos embólicos casi triplican el riesgo de muerte en pacientes con FA, y la mayoría de los pacientes mueren dentro del primer año después del evento. Aunque todos los eventos embólicos se asociaron con un peor pronóstico a largo plazo, la tasa más alta de mortalidad después de un evento adverso fue para el accidente cerebrovascular isquémico. Numerosos estudios han documentado un alto riesgo de muerte por accidente cerebrovascular isquémico relacionado con la FA, incluso a largo plazo^{256, 257}. En la cohorte ATRIA AF, el 40 % de los pacientes que sufrieron un accidente cerebrovascular isquémico habían muerto en el plazo de 1 año después del accidente cerebrovascular²⁵⁶. En nuestro estudio, con una cohorte de pacientes más contemporánea, reportamos una tasa de incidencia de muerte después de un accidente cerebrovascular isquémico de 31,5 por 100 pacientes-año y 18,1 por 100 pacientes-año después de un AIT. La asociación entre AIT y mortalidad se ha documentado en otros trabajos, con una disminución de la supervivencia a corto y largo plazo del 5 % en el primer año y del 20 % dentro de los 10 años^{258, 259}. En contraste con el riesgo y las secuelas bien caracterizadas del ictus isquémico, se sabe mucho menos sobre las secuelas asociadas con los eventos embólicos de la FA no relacionados con el SNC. Usando datos agrupados retrospectivamente de cuatro ensayos aleatorios publicados, Bekwelem et al.²⁶⁰ demostraron que la mortalidad a los 30 días fue similar en pacientes con eventos embólicos sistémicos o accidente cerebrovascular. Nosotros confirmamos estos resultados en una población contemporánea, y nuestros hallazgos se mantuvieron durante el seguimiento a largo plazo. En nuestro estudio, la HR ajustada para la mortalidad tanto del ictus isquémico como de la embolia fuera del SNC fue similar. Por tanto, y aunque los estudios observacionales y los ensayos aleatorizados se han centrado casi en su totalidad en la prevención del ictus, tanto el ictus isquémico como las embolias fuera del SNC deben considerarse por igual como eventos embólicos mayores.

En contraste con el énfasis en el pronóstico asociado con los episodios embólicos, rara vez se han llevado a cabo análisis detallados de la supervivencia a largo plazo después del sangrado en el contexto de la FA. Estudios previos han demostrado que es la HIC la que determina el mal pronóstico en los pacientes que reciben ACO²⁶¹ y, como resultado, el riesgo de SM excluyendo la HIC debería tener una trascendencia relativamente baja en la toma de decisiones sobre el tratamiento con ACO en la FA. Aunque las hemorragias extracraneales pueden implicar hospitalización en muchos casos, procedimientos invasivos y la suspensión de la terapia antitrombótica, el impacto funcional a largo plazo de tales hemorragias generalmente se considera mucho menor que el de la HIC o el accidente cerebrovascular isquémico. Sin

embargo, datos recientes del ensayo ARISTOTLE demostraron que tanto los SM no ICH como los sangrados menores clínicamente relevantes se asocian con un riesgo sustancialmente mayor de muerte a los 30 días^{262, 263}. En sintonía con esta idea, observamos en nuestro trabajo que no solo la HIC, sino también los SM y los sangrados menores clínicamente relevantes se asociaron de forma independiente con un riesgo significativamente mayor de muerte. Curiosamente, nuestros hallazgos muestran claramente que el efecto negativo del sangrado en la supervivencia persiste mucho más allá del evento inicial, lo que demuestra que las tasas de letalidad de 30 días son una estimación conservadora del efecto del sangrado en la supervivencia.

Más allá de observar el pronóstico independiente de embolias y hemorragias, nuestro estudio equilibra por primera vez el riesgo de muerte a largo plazo asociado con embolias y hemorragias. Este enfoque es particularmente interesante al evaluar el riesgo de muerte y, crucial al tomar decisiones sobre la terapia de anticoagulación, especialmente en poblaciones complejas con alto riesgo de eventos embólicos y hemorrágicos (por ejemplo, pacientes de edad avanzada). Mostramos que el peso de la mortalidad por eventos embólicos (excepto AIT) es mayor que el de los eventos hemorrágicos (excepto HIC). Esto es consistente con la percepción subjetiva. Devereaux et al.²⁶⁴ revelaron que tanto los pacientes como los médicos están dispuestos a aceptar un riesgo mucho mayor de hemorragia no HIC a cambio de una reducción asociada del riesgo de accidente cerebrovascular.

4.4 SEGURIDAD Y EFICACIA DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES EN PACIENTES CON PESOS EXTREMOS

Reproducción parcial del siguiente artículo:

Domínguez-Erquicia P, Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, Bouzon-Iglesias P, Parada-Barcia JA, Lizancos-Castro A, González-García A, Noriega-Caro VA, Ledo-Piñeiro A, Iglesias-Otero C, González-Bermúdez I, Íñiguez-Romo A. Comparison of Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation Under Oral Anticoagulation Therapy Analyzed by Body Weight (<60, 60 to 100, and >100 kg). *Am J Cardiol.* 2022 Dec 1;184:41-47. Doi: 10.1016/j.amjcard.2022.07.028. Epub 2022 Sep 27. PMID: 36175253.

Afiliaciones:

- Todos pertenecen al Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro.

A la hora de prescribir un ACOD es importante hacerlo a la dosis apropiada, del mismo modo que con los AVK es importante garantizar un correcto INR. En pacientes con peso muy bajo o elevado, la farmacodinámica puede salirse de la norma y la dosis circulante efectiva no es tan predecible. Evaluamos un gran registro de más de 11.000 pacientes con FA en tratamiento anticoagulante con AVK y ACOD. Luego de analizar los eventos según el grupo de peso, los principales hallazgos son: 1) En el análisis univariado, el grupo BPL comparado con el grupo BPM presentó mayor riesgo de eventos embólicos, mortalidad y evento combinado. Por el contrario, los pacientes con HBW presentaron menos riesgo. 2) En el análisis multivariable no se encontraron diferencias significativas en función del grupo de peso para ninguno de los puntos finales. 3) Los resultados fueron consistentes en los análisis por subgrupos según edad (<75 / >75 años) y tipo de anticoagulante (AVK/ACOD). 4) Cuando analizamos la localización del sangrado en los diferentes grupos de peso, el intracraneal fue menos frecuente en el grupo de bajo peso que en el resto de los grupos.

Existen dudas sobre la eficacia de los ACOD en pacientes con pesos extremos. El peso o el IMC no fueron un factor de exclusión en los ensayos aleatorizados con ACOD en FA (o TEV), aunque se exigieron reducciones de dosis para el peso corporal más bajo (≤ 60 kg) tanto para apixabán (si también se tenía edad ≥ 80 años y/o creatinina $\geq 1,5$ mg/dL) y edoxabán²⁶⁵⁻²⁶⁸. La obesidad afecta la farmacocinética de los fármacos, incluido el volumen de distribución (especialmente de los fármacos lipófilos), así como su eliminación. Se ha demostrado que el flujo sanguíneo renal y el aclaramiento de creatinina aumentan en la obesidad y podrían aumentar la eliminación de los ACOD²⁶⁹. Por lo tanto, estos dos mecanismos podrían contrarrestarse entre sí. Además, los pacientes obesos con AVK requieren dosis mayores y períodos iniciales más prolongados para alcanzar valores terapéuticos de INR²⁷⁰. El bajo peso corporal puede aumentar la exposición a cualquier ACOD. Es importante destacar que los pacientes con bajo peso corporal suelen tener otras afecciones y comorbilidades que pueden aumentar el riesgo de accidente cerebrovascular y hemorragia. Además, la función renal puede estar sobreestimada en pacientes con bajo peso debido a su masa muscular reducida²⁷¹.

La paradoja de la obesidad se refiere al hecho de que los pacientes con FA e IMC elevado y enfermedades/factores de riesgo cardiovasculares tienen tasas más bajas de resultados tromboticos y muerte que los pacientes con IMC más bajos. Una posible explicación es que estos pacientes presentan más comorbilidades, lo que generalmente implica un mayor seguimiento médico y tratamiento activo de patologías concomitantes²⁷². Sin embargo, es un tema controvertido. Los resultados difieren según el tipo de estudio consultado. Esta teoría está respaldada principalmente por datos de RCT. Dos metaanálisis, basados en ECA, muestran que los pacientes obesos tenían un menor riesgo de accidente cerebrovascular/ES, mortalidad cardiovascular y mortalidad por todas las causas^{273, 274}. Sin embargo, estos hallazgos no son consistentes. Varios estudios observacionales no han observado esta relación entre la obesidad y los resultados²⁷⁵⁻²⁷⁷ y algunos de ellos han mostrado un aumento de la mortalidad y los accidentes cerebrovasculares en pacientes obesos o con sobrepeso en modelos multivariables, pero solo ajustados por las puntuaciones CHADS2 y CHA2DS2-VASc²⁷⁵. El metaanálisis de Zhu et al²⁷⁸, que incluye, además de ECA, estudios observacionales y registros, encontró un mayor riesgo de ictus/ES, mortalidad cardiovascular y mortalidad por todas las causas en pacientes con bajo peso y un menor riesgo de ictus/ES en pacientes obesos. Sin embargo, la obesidad no se asoció con una mayor mortalidad cardiovascular o por todas las causas. Estos diferentes resultados pueden deberse al tipo de estudio, al sesgo de inclusión o al difícil control de las covariables que influyen en el ajuste de los modelos.

Los resultados de nuestro estudio son parcialmente consistentes con lo anterior. En el modelo univariado, encontramos que los pacientes con bajo peso tenían un mayor riesgo de accidente cerebrovascular/ES, mortalidad y evento combinado en comparación con el grupo de referencia de peso normal. Por el contrario, los pacientes con alto peso tenían un riesgo menor. Sin embargo, al ajustar por múltiples variables, estas diferencias desaparecen. También podemos observar que en las características basales los pacientes con mayor sobrepeso tienen una menor prescripción de ACOD, lo que está en línea con las recomendaciones del ISTH²⁷⁸.

En cuanto al riesgo de hemorragia, la hipótesis es que el bajo peso corporal puede aumentar la exposición a cualquier ACOD y, como tal, aumentar el riesgo de hemorragia en comparación con los pacientes con peso normal. Parke y col.²⁸⁰ en un estudio de cohorte poblacional asiático encontraron que en pacientes con FA que tomaban ACOD, el bajo peso se asociaba con un mayor riesgo de hemorragia grave y muerte por todas las causas en comparación con el peso normal. Esta asociación se encontró utilizando el IMC como criterio, pero no con el peso corporal. El sangrado también puede aumentar con el tratamiento con AVK en pacientes con bajo peso²⁸¹. A pesar de estos resultados, el sangrado no parece ser parte de la paradoja de la

obesidad y la mayor parte de la literatura no sugiere una asociación con el peso corporal o el IMC del grupo de pacientes²⁸². Así, en nuestra cohorte no encontramos asociación significativa entre grupo de sangrado y peso, ni siquiera en el análisis univariante. La localización más frecuente de hemorragia en nuestro registro fue el tracto gastrointestinal y en segundo lugar el intracraneal, como en la mayoría de los estudios previos²⁷⁵. Si bien no hubo diferencias en el riesgo de hemorragia mayor según el peso, cabe destacar que en el grupo HBW el porcentaje de hemorragia intracraneal fue menor que en el resto de grupos de peso corporal. Este hallazgo resulta curioso, aunque no existen datos que sugieran una asociación.

4.5 EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA DIGOXINA EN PACIENTES NONAGENARIOS

Reproducción parcial del siguiente artículo:

Domínguez-Erquicia P, Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, Cespón-Fernández M, Alonso-Rodríguez D, Camacho-Freire SJ, Cubelos-Fernández N, Ríos AL, Melendo-Viu M, Íñiguez-Romo A. Safety of digoxin in nonagenarian patients with atrial fibrillation: lessons from the Spanish Multicenter Registry. *J Geriatr Cardiol*. 2021 Oct 28;18(10):809-815. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2021.10.007. PMID: 34754292.

Afiliaciones:

- Domínguez-Erquicia P, Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, Cespón-Fernández M, Melendo-Viu M, Íñiguez-Romo A pertenecen al Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro.
- Álvaro López-Masjuán Ríos y Santiago Jesús Camacho Freire pertenecen al servicio de Cardiología del Hospital Juan Ramón Jiménez (Huelva).
- David Alonso Rodríguez y Naiara Cubelos Fernández pertenecen al Hospital de León.

Saliéndonos un poco de la anticoagulación, nos centramos en el control de frecuencia, que es la estrategia predominante (por delante del control de ritmo) en los pacientes ancianos. La digoxina es un fármaco todavía muy utilizado, a pesar de que su seguridad ha sido puesta en duda en muchas ocasiones. Por este motivo nos decidimos a evaluar su seguridad en pacientes muy mayores, de 90 años o más. Tras evaluar un gran registro multicéntrico de pacientes nonagenarios con FA con estrategia de control de la frecuencia, los hallazgos principales son: 1) La digoxina no se asoció con un mayor riesgo de mortalidad en la población total; 2) Analizando según el filtrado glomerular, los pacientes que tomaban digoxina con FGe < 30 presentaban un riesgo de mortalidad dos veces mayor que los pacientes que no tomaban digoxina; 3) Analizando por sexo, en el subgrupo de hombres, la digoxina se asoció con un mayor riesgo de mortalidad; 4) Analizando según la presencia o no de insuficiencia cardiaca, la digoxina no se asoció con un aumento de la mortalidad en ninguno de los dos grupos. Hasta donde sabemos, este es el mayor estudio observacional que evalúa la asociación entre digoxina y mortalidad en pacientes ≥ 90 años con FA.

Hemos encontrado un efecto neutro del uso de digoxina sobre la mortalidad en la muestra total analizada tanto en análisis univariable como multivariable. La relación entre el uso de digoxina y el aumento de la mortalidad es un tema que no está aclarado del todo. La evidencia es contradictoria. Uno de los primeros estudios que mostró un mayor riesgo de mortalidad en pacientes con fibrilación auricular que tomaban digoxina fue un subanálisis del ensayo Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM)²⁸³. Dos subanálisis del

AFFIRM más recientes presentaron resultados discordantes^{284,285}. Gheorghide et al.²⁸⁵, señalan que la asociación encontrada entre digoxina y mortalidad podría derivarse del análisis tiempo-dependiente utilizado en estudios previos^{283,284}. Este modelo asume que los cambios en el tratamiento durante el seguimiento ocurren aleatoriamente y no debido a cambios clínicos en los pacientes. Este punto es importante ya que la digoxina se usa comúnmente en pacientes con peor estado clínico. Por tanto, utilizando los mismos datos del estudio AFFIRM, se han obtenido diferentes resultados en función del modelo estadístico utilizado. Por lo tanto, debemos tener en cuenta que las técnicas de ajuste en los estudios observacionales no eliminan todos los factores de confusión, e incluso las técnicas como el emparejamiento por puntuación de propensión no pueden reemplazar la aleatorización típica de los ensayos clínicos.

Estudios retrospectivos como un análisis post-hoc del ROCKET AF, encontraron un aumento en la mortalidad asociada con el uso de digoxina²⁸⁶. De manera similar, en un metaanálisis de Vamos et al., se observó un aumento del riesgo de mortalidad asociado con la digoxina, especialmente en pacientes sin un control adecuado de los niveles séricos²⁸⁷. Por el contrario, otro metaanálisis de ensayos aleatorizados y estudios observacionales con 600.000 pacientes encontró un efecto neutro sobre la mortalidad y una reducción de los ingresos hospitalarios²⁸⁸. Este metaanálisis muestra cómo los estudios con mayor riesgo de sesgo encontraron una mayor asociación entre digoxina y mortalidad. Por tanto, debemos tener en cuenta que incluso los métodos más sofisticados de ajuste estadístico no son 100% efectivos.

En resumen, la evidencia es contradictoria y nuestros resultados están en consonancia con algunos estudios previos. Además, cabe mencionar que los pacientes incluidos en este registro son muy ancianos, con el mayor riesgo de mortalidad que esto conlleva, pudiendo jugar un papel en los resultados observados.

Se recomienda un ajuste de la dosis de mantenimiento de la digoxina en pacientes con insuficiencia renal ya que su excreción está disminuida y sus niveles plasmáticos pueden aumentar²⁸⁹. Por lo tanto, el control de los niveles plasmáticos está justificado en pacientes con disfunción renal con tratamiento crónico con digoxina. Un análisis post-hoc de subgrupos de pacientes que tomaban digoxina del ensayo ARISTOTLE²⁹⁰, mostró que los pacientes con una concentración sérica de digoxina $\geq 1,2$ ng/ml tenían un mayor riesgo de mortalidad en comparación con los que no toman digoxina. Esta misma relación fue estudiada y descrita en un análisis post-hoc del ensayo Digitalis Investigation Group (DIG) en pacientes con IC²⁹¹. Por lo tanto, dada la relación entre la función renal y los niveles plasmáticos de digoxina, los hallazgos de nuestro estudio son plausibles. Se mostraron resultados similares en un estudio observacional retrospectivo en el que la enfermedad renal crónica en estadio III-V se asoció con un aumento de la mortalidad cardíaca y cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular con uso crónico de digoxina²⁹².

Aunque los resultados de nuestro estudio se basan en análisis de subgrupos, además de las limitaciones propias de su diseño, el objetivo de estos datos es hacer reflexionar al clínico sobre la función renal del paciente antes de prescribir digoxina. Hay que tener en cuenta que en pacientes > 90 años como los aquí representados, un nivel normal de creatinina plasmática no es suficiente para descartar enfermedad renal. Debemos calcular el filtrado glomerular y considerar que a mayor deterioro de la función renal, mayor probabilidad de efectos adversos.

No encontramos diferencias pronósticas en función de la presencia o ausencia de antecedentes de IC. La evidencia en este contexto también es contradictoria. Un metaanálisis mostró un aumento de la mortalidad en pacientes con FA sin IC, pero no en pacientes con FA e IC²⁹³. Un subestudio AFFIRM mencionado anteriormente encontró un aumento constante del riesgo de mortalidad en ambos subgrupos de pacientes, con y sin IC²⁸³. Probablemente el grupo

de pacientes con FA sin IC esté infrarrepresentado en la mayoría de los estudios aleatorizados, por lo que las conclusiones al respecto son limitadas.

En nuestros resultados encontramos un aumento de la mortalidad asociada al uso de digoxina únicamente en el subgrupo de hombres. Uno de los primeros estudios que evaluó este aspecto fue un subanálisis del ensayo DIG en el que se evidenció un efecto nocivo de la digoxina en ciertos subgrupos de pacientes con IC, como las mujeres²⁹⁴. No estaba claro si este aumento se debió a concentraciones séricas más altas del fármaco o a una toxicidad específica del sexo no identificada. Por el contrario, hay estudios que han descrito un aumento de la mortalidad en el grupo de hombres²⁸⁶ y otros que no han encontrado diferencias entre grupos de sexo^{283,295}. En nuestra muestra, el filtrado glomerular estimado medio de los hombres fue inferior al de las mujeres (42,4 frente a 53,2 ml/min/1,73 m², p<0,001). Este aspecto podría explicar las diferencias observadas

4.6 FORTALEZAS DE NUESTRO TRABAJO

En cuanto a la “población a estudio”, nuestro trabajo se basa en dos grandes cohortes de pacientes ancianos en “vida real” con FA seguidos durante más de 4 años. Se trata de pacientes no seleccionados que probablemente tiene un mayor riesgo de mortalidad y sangrado que los pacientes no seleccionados en la práctica clínica. El registro número 1 concentra un gran número de pacientes ≥ 75 años y el registro número 2 también aglutina un número considerable de pacientes teniendo en cuenta que todos son ≥ 90 años, y este, además, es multicéntrico. Por tanto, la “n” elevada de pacientes de edad avanzada, es una de las fortalezas de los estudios aquí presentados.

A nivel de adjudicación de eventos, cabe mencionar que fueron validados tras una revisión de las historias clínicas, lo que reduce el riesgo potencial de clasificación errónea al usar los códigos administrativos únicamente. En nuestros análisis, para la hemorragia utilizamos una definición ampliamente aceptada y reproducible, que tiene en cuenta el grado de gravedad de la hemorragia para comparar los riesgos relativos de muerte. Los eventos embólicos como el ictus, fueron registrados en caso de ser confirmados por prueba de imagen, no solo por diagnóstico clínico de sospecha. Consideramos no solo la gravedad de los eventos hemorrágicos, sino también la gravedad y el tipo de eventos embólicos. Curiosamente, y a diferencia de la mayoría de los estudios sobre el impacto pronóstico del sangrado y de las embolias, no limitamos los resultados a 30 días. Analizamos la asociación temporal con la mortalidad para una mediana de seguimiento de 4 años. Finalmente, mostramos datos relevantes sobre cómo varía la mortalidad según la exposición a la anticoagulación. En conjunto, estos factores confieren un alto valor clínico a nuestros hallazgos.

Los análisis estadísticos de nuestros artículos fueron realizados con cautela y precisión. Aplicamos modelos de riesgos competitivos para sangrado y hemorragia, ya que al ser pacientes mayores es de especial importancia tener en cuenta la mortalidad como evento competitivo. Para estudiar la capacidad predictiva de las escalas de riesgo hemorrágico, utilizamos como índice el valor C de Harrel, que es el recomendado cuando se estudia mediante regresiones de supervivencia (no así el estadístico C).

4.7 IMPLICACIONES CLÍNICAS

El crecimiento de la prevalencia e incidencia de la FA en nuestros registros refrenda la trascendencia que tiene esta arritmia. Los datos descriptivos expuestos pretenden llamarnos la atención en aspectos mejorables del tratamiento antitrombótico en pacientes ancianos: prescribir anticoagulación cuando esté indicado, evitar el uso de antiagregación en lugar de ACO cuando este segundo está indicado, revisar el TRT de los pacientes con AVK para detectar la necesidad de cambiar a ACOD y prescribir la dosis apropiada para intentar garantizar un correcto tratamiento. Nos parece realmente relevante para la práctica clínica subrayar que 1 de cada 5 pacientes, esto es un 20%, se encuentra sin anticoagulación a pesar de ser pacientes con alto riesgo tromboembólico (edad ≥ 75 años) por decisión de sus médicos responsables. Además un 60% de ellos sí toma antiagregantes. Por tanto, debemos concienciarnos en la necesidad de prescribir el tratamiento anticoagulante cuando esté indicado, o al menos valorarlo cautelosamente antes de no prescribirlo, especialmente tras los resultados que mostramos en el balance isquémico-hemorrágico.

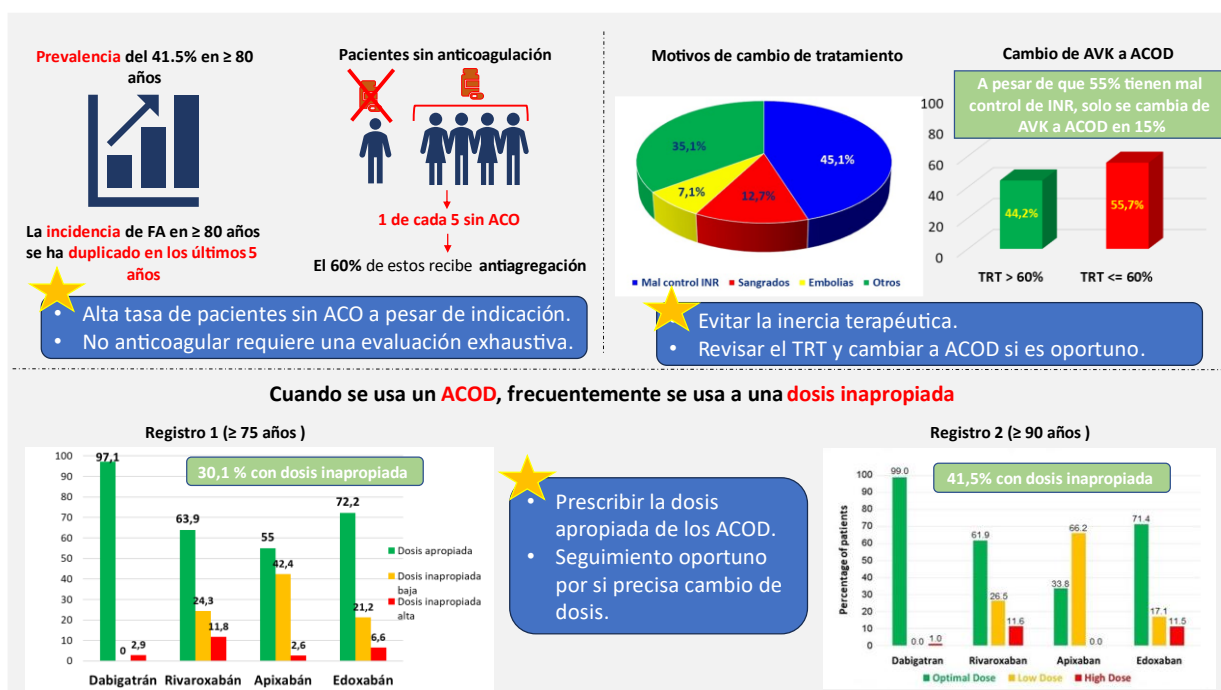
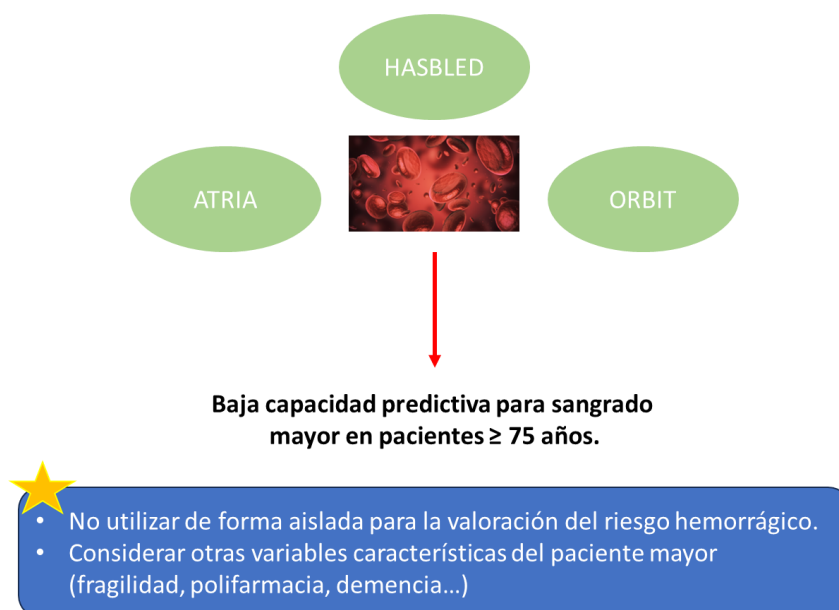


Lámina 26. Resumen de hallazgos e implicaciones clínicas (cuadros azules)

Tras analizar las escalas de riesgo hemorrágico en pacientes mayores observamos su bajo valor predictivo para SM y para HIC (en este caso incluso sin haber asociación con aumento de riesgo)(lámina 27). En la práctica clínica no deberíamos usarlas como única herramienta para evaluar el riesgo de sangrado, sino como un criterio más en la toma de decisiones, dentro de una valoración integral del paciente anciano, en el que otros condicionantes como la fragilidad podrían jugar un papel fundamental.



La elección del tratamiento anticoagulante para los pacientes con FA depende en gran medida de equilibrar la reducción de la tasa de eventos embólicos esperada tras la ACO con el aumento de la tasa de hemorragias. El beneficio clínico neto se ha convertido en un criterio de valoración popular para tener en cuenta el efecto tanto de la eficacia como del sangrado. Sin embargo, existe un riesgo intrínseco de mala interpretación cuando los componentes son heterogéneos con respecto a la importancia, el número de eventos o la magnitud del efecto del tratamiento. En este escenario, uno puede imaginar que, si las direcciones de los accidentes cerebrovasculares isquémicos y el sangrado menor son diferentes, pero los sangrados menores ocurren con mayor frecuencia, el beneficio clínico neto se verá impulsado hacia el tratamiento con menos eventos, independientemente de su importancia clínica. Por lo tanto, en los estudios que tienen como objetivo clasificar o ponderar los eventos de acuerdo con su significado clínico, es de gran importancia minimizar los desequilibrios resultantes de las diferencias en la dirección y magnitud de los componentes individuales del criterio de valoración²⁹⁶. Sin embargo, la evidencia sobre cómo deben ponderarse en criterios de valoración combinados frente a diferentes tipos de embolia es limitado hasta la fecha. Por lo tanto, nuestros hallazgos podrían resultar útiles en el sentido de que indican una forma más objetiva de ponderar los eventos hemorrágicos y embólicos (lámina 28). Los datos sobre la mortalidad esperada de las embolias asociadas a la FA en comparación con los eventos hemorrágicos son vitales cuando se evalúan los resultados de los ensayos clínicos y se intenta mejorar la forma en que los médicos y los pacientes seleccionan la terapia antitrombótica para la FA. Los médicos deben informar a los pacientes sobre los riesgos de muerte asociados con la embolia y el sangrado para facilitar la toma de decisiones compartida sobre la anticoagulación, especialmente en pacientes complejos, como los ancianos. Nuestros hallazgos pueden modificar los umbrales, tanto para médicos como para pacientes, con respecto al riesgo de exceso de sangrado que se

considera aceptable con los tratamientos antitrombóticos y la reducción del riesgo de embolia que se considera necesaria para justificar el tratamiento con ACO.

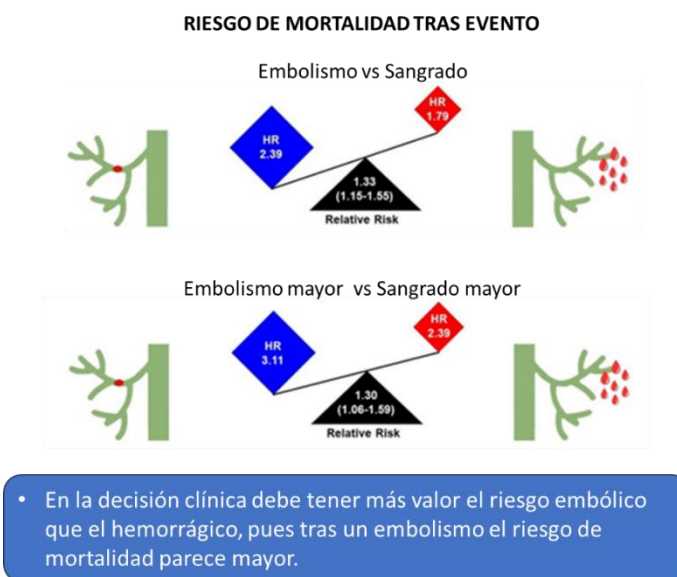


Lámina 28. Hallazgos e implicaciones clínicas

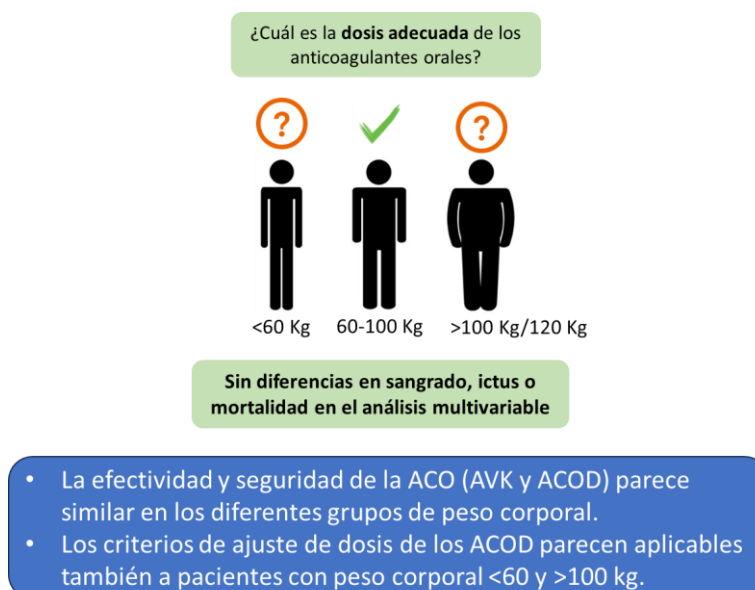


Lámina 29. Hallazgos e implicaciones clínicas

Nuestros hallazgos sobre la eficacia y seguridad de la terapia ACO (AVK y ACOD) en función del peso corporal, sugieren que en la práctica clínica podríamos usar la dosis apropiada según ficha técnica incluso en pacientes con peso corporal <60 kg, >100 kg e incluso >120 kg (lámina 29). Creemos que es una aportación relevante debido a la falta de datos y recomendaciones en estos casos. Además, no es infrecuente encontrar pacientes ancianos con peso corporal bajo debido a la pérdida progresiva de masa magra.

Por último, hemos comparado la seguridad de la digoxina frente a BB y CA en pacientes de edad muy avanzada (>90 años) (lámina 30). Es frecuente el uso de esta medicación para control de frecuencia en la práctica clínica y los hallazgos mostrados transmiten por un lado tranquilidad y seguridad, y por otro lado un suponen un toque de atención. Parece que el uso crónico de digoxina es seguro incluso en pacientes tan mayores, excepto en enfermedad renal grave donde puede haber un incremento de la mortalidad respecto al uso de BB o CA.

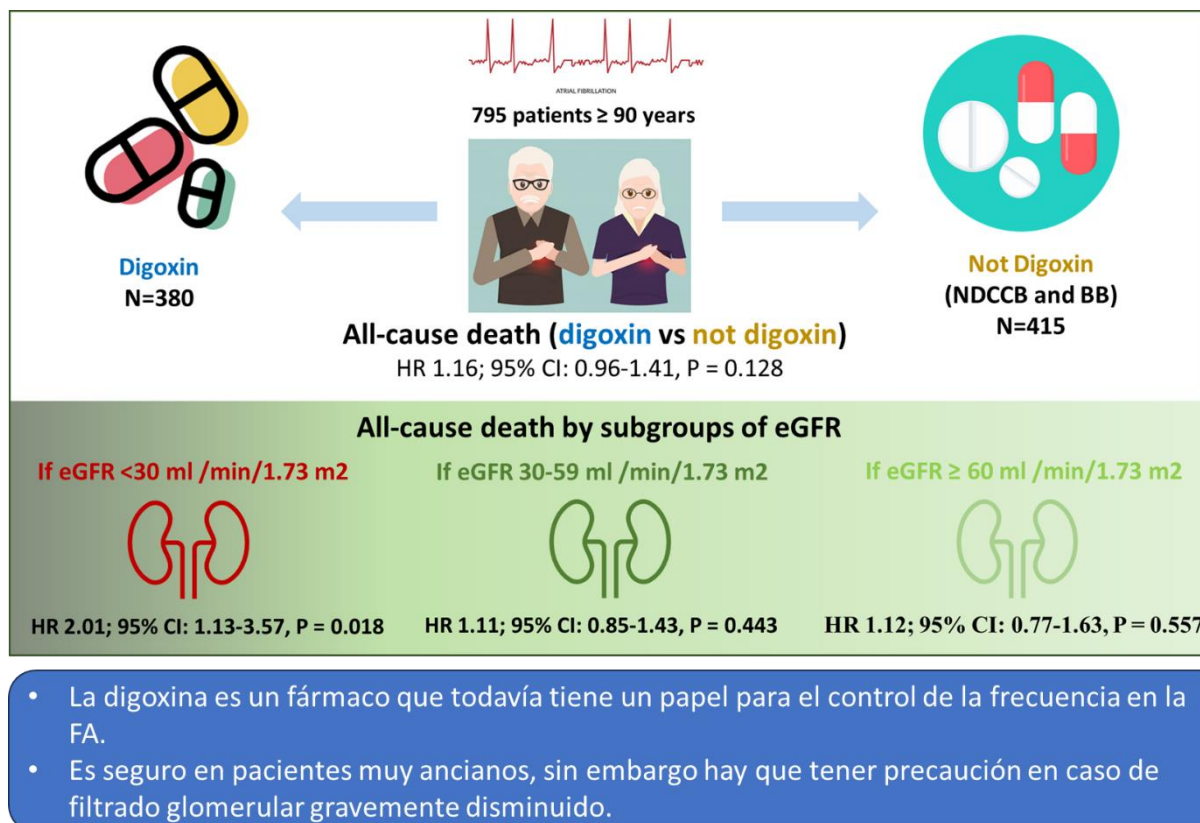


Lámina 30. Hallazgos e implicaciones clínicas

4.8 LIMITACIONES

Nuestro trabajo tiene una serie de limitaciones que debemos mencionar. Los datos proceden de dos registros observacionales y retrospectivos. A pesar del esfuerzo realizado para la recogida de datos y el análisis estadístico, existe una alta probabilidad de sesgos derivados del diseño que obliga a interpretar los resultados con cautela. Además, como la población de estudio incluyó pacientes no seleccionados de la vida real, la decisión sobre el tipo y la dosis de anticoagulación oral fue realizada por el médico tratante. También es importante tener en cuenta que los pacientes ancianos anticoagulados, especialmente los nonagenarios, representan una población “selecta” con buen estado basal que los hace subsidiarios de recibir anticoagulación a criterio del médico responsable.

Existen variables muy relevantes según la temática de nuestros registros, como son la HTA o la DM, que son factores conocidos de riesgo embólico y algunas de riesgo hemorrágico. Por

la naturaleza del estudio solo se registra su prevalencia al inicio, sin embargo, son variables dinámicas que cambian el perfil de riesgo de la muestra según avanza el tiempo de seguimiento.

Otras limitaciones incluyen la falta de datos relevantes cuando se trata de pacientes mayores, sobre comorbilidad (índice de comorbilidad de Charlson), fragilidad, función neurológica, nivel socioeconómico y caídas.

En el registro número 1, debido a las restricciones locales de la Comunidad Autónoma de Galicia sobre la financiación de los ACODs, la proporción de pacientes que toman estos fármacos frente a los AVK no representa con precisión la práctica clínica diaria de otras regiones de España o del Mundo. En menor medida, en el registro número 2, el grupo de pacientes provenientes de nuestro centro, se encuentran en la misma situación respecto a la prescripción de ACODs.

Aunque hemos recogido múltiples características basales, no disponemos de las variables necesarias para caracterizar la fragilidad de los pacientes como se ha dicho, lo cual sería muy interesante debido a su influencia en el pronóstico. Tampoco disponemos de variables para estudiar otras escalas hemorrágicas contemporáneas.

En cuanto al trabajo del balance isquémico-hemorrágico sobre la mortalidad, la interacción entre hemorragia, embolia y mortalidad es muy compleja y no pudimos explicar todos los posibles factores implicados en su relación causal. No teníamos datos sobre sangrados menores no relevantes (sangrado nasal, sangrado bucal, cortes con sangrado cutáneo...), aunque es poco probable que esto cambiase nuestros resultados, ya que no parece estar asociado con un peor pronóstico en términos de mortalidad²⁹⁷. El análisis del impacto del tratamiento está sujeto a sesgo (grupo de pacientes con ACO vs no ACO). Encontramos que el riesgo de mortalidad asociado con la embolia fue sustancialmente mayor entre los pacientes con anticoagulación en comparación con los que no la tenían en el momento del evento embólico. Este resultado es consistente con la "paradoja de la aspirina" en la cardiopatía isquémica, en la que el riesgo de eventos adversos recurrentes en pacientes con síndromes coronarios agudos es mayor entre los que toman aspirina que entre los que no la toman en el momento del evento isquémico^{298,299}. Extendemos este concepto a una población con FA; la aparición de un embolismo a pesar de la ACO en curso puede reflejar un estado de trombosis sanguínea aumentada, incumplimiento terapéutico o resistencia al efecto anticoagulante. Finalmente, nos enfocamos la mortalidad como nuestro objetivo primario; no exploramos otros criterios de valoración interesantes, como el impacto de la hemorragia y los eventos embólicos en la calidad de vida, algo que se considera muy importante especialmente en pacientes mayores.

La influencia del peso sobre la efectividad y seguridad de la anticoagulación es especialmente relevante para los ACOD, debido a su posología "fija" diaria, sin precisar controles de niveles rutinarios. Sin embargo, los pacientes con ACOD son una minoría en nuestro registro, ya que la mayoría estaban tratados con AVK. Otra limitación radica en que el grueso de pacientes se sitúa en el grupo de peso corporal medio, siendo un número limitado los pacientes con bajo peso y peso elevado especialmente en mayores de 75 años.

Para la comparación entre digoxina y BB y CA, no tenemos información sobre los niveles de digoxina en plasma u otras condiciones bioquímicas importantes como la concentración de potasio que podría interactuar con la digoxina. Tampoco disponemos de la dosis de digoxina de los pacientes. Esta información hubiese sido útil para una caracterización más precisa del tratamiento. Tampoco tenemos datos sobre la dosis de los fármacos.

4.9 NUEVAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN Y PERSPECTIVAS FUTURAS

4.9.1 Nuevas herramientas en el cribado de la FA

Actualmente se recomienda el cribado oportunista de la FA mediante la palpación del pulso o tiras de ritmo de ECG para pacientes mayores de 65 años, y se debe considerar el cribado sistemático mediante ECG para la detección de FA en pacientes mayores de 75 años o con alto riesgo de ictus¹.

La detección precoz de la FA se ha convertido en un objetivo muy importante. La FA asintomática se ha asociado independientemente con un aumento del riesgo de ictus y de la mortalidad, comparada con la FA sintomática³⁰⁰. Esto se debe a un retraso en el inicio del tratamiento adecuado. En pacientes que sufren un ictus isquémico se detecta FA en alrededor del 10%, previamente no conocida³⁰¹. Los costes médicos relacionados con la FA justifican la implementación de estrategias para identificar y tratar la FA no diagnosticada. Por ello se está poniendo especial interés en el diagnóstico precoz y en los sistemas de cribado de la FA. La tecnología de dispositivos móviles para la salud se está desarrollando de forma considerable. Actualmente existen más de 100.000 aplicaciones relacionadas con la salud y más de 400 monitores de actividad portátil³⁰². Sin embargo, hay que tener cuidado con estos dispositivos ya que algunos no han sido validados clínicamente. Varios estudios han evaluado la detección de FA con relojes inteligentes, entre ellos el estudio Apple Heart³⁰³ y el Huawei Heart³⁰⁴. Se ha estimado que los programas de cribado basados en palpación del pulso, dispositivos portátiles de ECG y teléfonos inteligentes con algoritmos de fotopletimografía tienen un perfil favorable de coste-eficacia³⁰⁵. Cuando la FA se detecta mediante un instrumento de cribado, incluidos los dispositivos móviles o portátiles, es necesario que un médico/a analice el trazado de ECG de una derivación ≥ 30 s o un ECG de 12 derivaciones que muestre FA para establecer el diagnóstico definitivo de FA (los dispositivos que pueden registrar trazados de ECG permiten el análisis directo de dichos trazados). Todavía más innovador supone el aprendizaje automático y la inteligencia artificial, a través de los cuales se podría identificar a individuos con episodios de FA previos a partir de un registro de ECG de ritmo sinusal, lo que supondría un gran avance tecnológico en la detección de la FA³⁰⁶.

El riesgo de FA (generalmente asintomática) e ictus aumenta con la edad¹, lo cual justifica el cribado de FA en las personas de edad avanzada. El cribado oportunista de la FA parece ser coste-efectivo en esta población (≥ 65 años)³⁰⁷ y en individuos de 75-76 años monitorizados con ECG intermitente durante 2 semanas³⁰⁸.

Mediante la palpación del pulso o ECG a corto plazo, se calculó una prevalencia de FA del 4,4% de las personas de edad avanzada, con un 1,4% de FA no diagnosticada previamente, lo que indica un número necesario para el cribado igual a 70 individuos³⁰⁹. Los registros de ECG portátil repetidos durante 2 semanas en una población no seleccionada de 75-76 años aumentaron la detección de la FA asintomática hasta un 7,4% en sujetos con al menos 2 factores de riesgo de ictus³¹⁰.

Por ello creemos que gran parte de la investigación y avances en el diagnóstico de la FA irán dirigidos a la detección precoz con dispositivos electrónicos, y de forma todavía más innovadora, con la inteligencia artificial y el aprendizaje automático. Hay un estudio en marcha, el FIND-AF³¹¹ que pretende evaluar si un algoritmo creado con tecnología de “machine learning” desarrollado para predecir la incidencia de FA dentro de los 6 meses utilizando datos de los registros médicos electrónicos de atención primaria podría usarse para la detección de FA. Es un estudio intervencionista, no aleatorizado, de un solo brazo y abierto que reclutará a 1955 participantes de 30 años o más. Existen numerosos estudios en marcha en la misma línea de investigación, como por ejemplo el MAESTRIA (NCT05855538) o el AF-CARE

(NCT06036342). Puede que en las próximas Guías Europeas de FA tengamos indicaciones más precisas sobre el uso de la nueva tecnología para este propósito.

4.9.2 Nuevos fármacos anticoagulantes anti-factor XI

El objetivo de la anticoagulación es reducir la trombogénesis sin comprometer la función hemostática, por lo que se sigue investigando para encontrar el fármaco con mejor perfil de eficacia-seguridad. Parece muy interesante las terapias que tienen como diana el factor XI. La deficiencia congénita del factor XI, conocida como hemofilia C o síndrome de Rosenthal, produce una acusada prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada asociándose a trastornos hemorrágicos leves. Los sangrados significativos, si ocurren, suelen ser secundarios a traumatismo de ciertos tejidos, como la orofaringe y el tracto urinario. Sin embargo, los sangrados espontáneos o localizados en el sistema nervioso central, tracto gastrointestinal, articulaciones y músculos son raros en este tipo de deficiencia. En cambio, el factor XI juega un papel en la trombosis. Se ha observado que la deficiencia moderada a grave del FXIa se asocia a un menor riesgo de eventos cardiovasculares. La inhibición del FXIa con distintas terapias (oligonucleótidos antisentido subcutáneos, anticuerpos monoclonales humanos o inhibidores orales) ha demostrado ser útil en la prevención de tromboembolismos venosos con un bajo riesgo de sangrado tras la artroplastia total de rodilla en comparación con las heparinas de bajo peso molecular^{312,313}. Además, se ha visto en varias investigaciones que en los individuos con antecedentes o mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, los niveles elevados de factor XI están relacionados con una mayor probabilidad de accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio enfermedad coronaria infarto de miocardio, lo cual puede estar justificado por un aumento del riesgo de trombosis³¹³. Basándonos en estos conceptos, se espera que la inhibición de FXIa o FXI cause un menor riesgo de hemorragia que la warfarina o los ACOD, lo cual sería de gran relevancia, especialmente en el paciente anciano³¹⁴. El factor de coagulación XI es una serin-proteasa homodímera, que participa en la vía intrínseca de la coagulación. El factor XII se activa tras contacto con superficie extraña y este activa al factor XI para producir factor XIa que a su vez activa al factor IX (lámina 31).

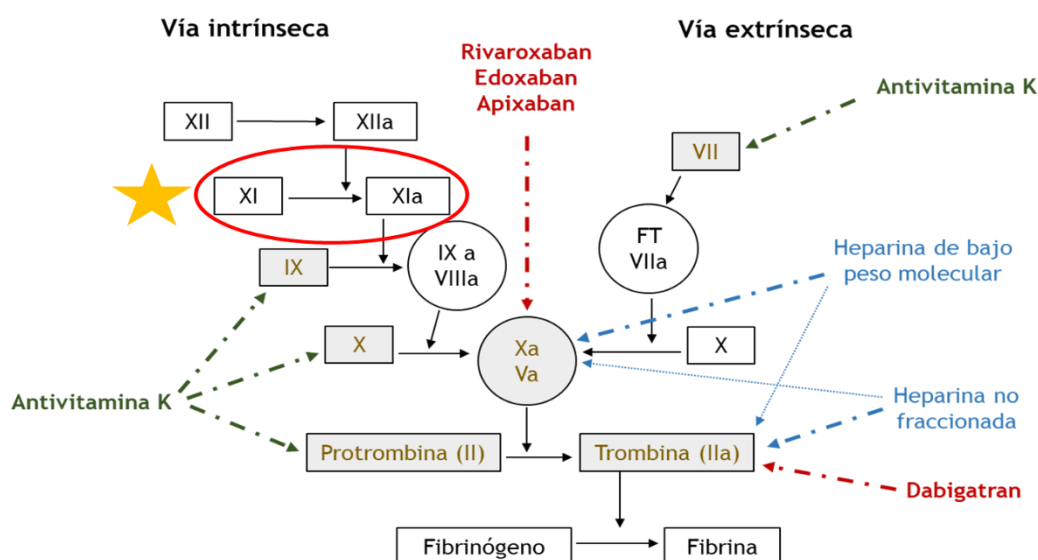


Lámina 31. Papel del factor XI en la vía intrínseca

Además, FXIa activa los factores V, VIII y X y promueve la hidrólisis de proteínas del inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) para regular la producción de trombina³¹³.

Durante la última década se han desarrollado múltiples moléculas con actividad anti factor XI, inhibidores peptidomiméticos del lugar de acción, polipéptidos, anticuerpos, inhibidores alostéricos y aptámeros, y también oligonucleótidos antisentido que disminuyen la producción hepática de factor XI³¹⁵. En la lámina 32 se describen los principales sitios de acción y el tipo de moléculas.

Lugares de acción de los fármacos anti-Factor XI.

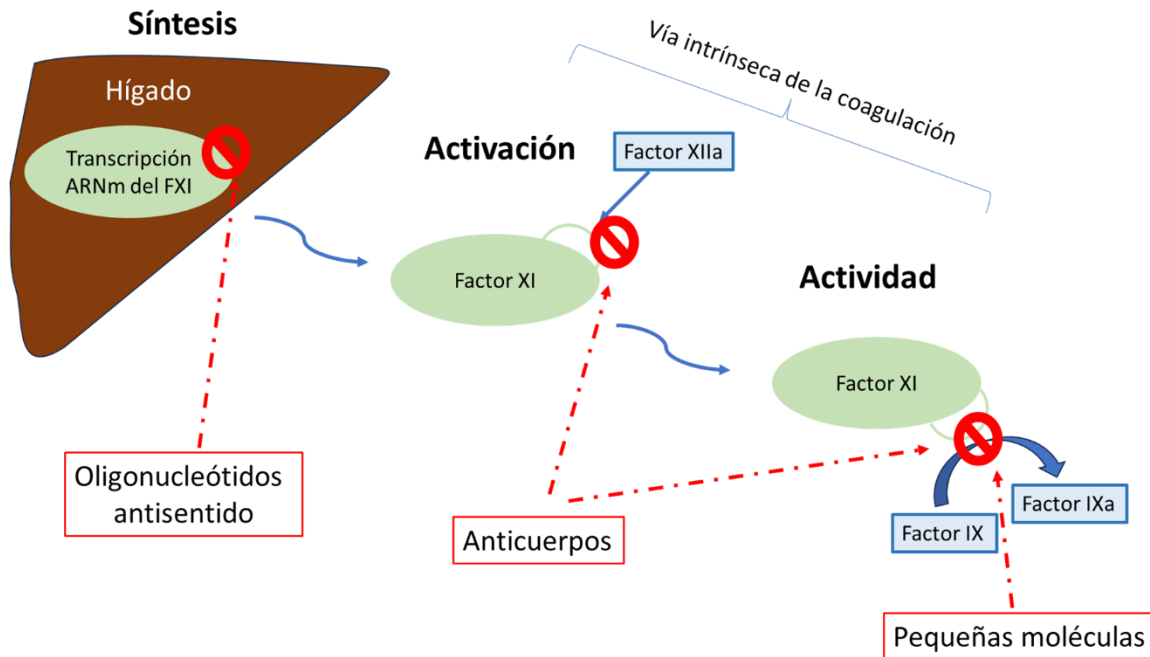


Lámina 32. Puntos de inhibición de la actividad del factor XI

Podemos destacar 3 grupos de fármacos: los oligonucleótidos antisentido (ASO), los anticuerpos y las pequeñas moléculas. Existen múltiples estudios, la mayoría en el contexto de prevención de trombosis venosa profunda en cirugía ortopédica o de seguridad en pacientes con enfermedad renal crónica. Disponemos de datos principalmente de estudios en fase 1 y fase 2 comparando estos nuevos fármacos con heparinas, warfarina y apixaban. En líneas generales se observa un menor riesgo de sangrado sin incremento de riesgo de trombosis^{313,316}. A continuación, se describen brevemente los tipos de fármacos y los que disponen de estudios en fibrilación auricular.

4.9.2.1 Oligonucleótidos antisentido (ASO)

Los ASO están representados por IONIS-FXIRX (BAY2306001), y FXI-LICA (BAY2976217). Los ASO son secuencias de ácidos nucleicos alteradas, de cadena sencilla, que pueden diseñarse para hibridarse con el ARN mensajero (ARNm) para formar heterodímeros, que inhiben la síntesis de factor XI y, en última instancia, reducen su concentración plasmática³¹³. Los ASO, a diferencia de los anticoagulantes tradicionales, requieren una frecuencia de dosificación más baja y tienen menos interacciones entre medicamentos, son más selectivos y reducen el coste de diseño de medicamentos.

4.9.2.2 Anticuerpos anti-factor XI

Los anticuerpos Abelacimab (MAA868), Osocimab (BAY1213790) y AB023 (Xisomab) se une al sitio catalítico del factor XI y lo bloquean en forma de zimógeno (precursor inactivo), impidiendo que el factor XIIa o la trombina lo activen. El ensayo clínico ANT-004 se probó la seguridad y farmacocinética de inyecciones subcutáneas de 120 y 180 mg de abelacimab una vez al mes en pacientes con FA y se demostró que Abelacimab tiene buena seguridad y tolerancia, sin reacciones adversas graves ni muertes, y generó una caída sustancial del factor libre XI, que persistió durante todo el período de dosificación mensual³¹⁷.

4.9.2.3 Pequeñas moléculas

Los fármacos consistentes en pequeñas moléculas están representados por Milvexian (JNJ70033093, BMS-986177), Asundexian (BAY 2433334), BMS-986209, BMS-962212, ONO-7684 y SHR2285³¹³. Su mecanismo de acción es la unión reversible al dominio catalítico del factor XIa impidiendo así su función.

Un fármaco especialmente importante la categoría de moléculas pequeñas es Asundexian (BAY 2433334), una formulación oral que prolonga el TTPa, inhibe el FXIa, reduce la trombosis arterial y es independiente de los agentes antiplaquetarios³¹⁸. El PACIFIC-AF³¹⁹ es un ensayo clínico en fase II, multicéntrico (93 centros de Europa, Norte América y Japón), aleatorizado, doble ciego y con doble enmascaramiento, que compara apixabán a dosis estándar con 2 dosis de asundexian (20 o 50 mg una vez al día, vía oral), un inhibidor potente y directo del factor XI activado (FXIa). Los autores del estudio destacan que el asundexian consigue una supresión fiable y similar del FXIa con una sola dosis diaria (20 y 50 mg), reduce un 50% el riesgo de sangrados comparado con apixabán y se tolera bien, con una baja tasa de interrupción por efectos secundarios.

El OCEANIC-AF (NCT05643573) es un ensayo clínico en fase III, doble ciego, paralelo, controlado frente a tratamiento activo, que comparaba asundexian vs apixabán en pacientes con FA para determinar la seguridad y eficacia de este nuevo fármaco en la prevención del ictus y del embolismo sistémico. Este estudio se detuvo recientemente (a finales de 2023) de forma prematura ante las recomendaciones del Comité Independiente de evaluación, debido a una menor eficacia de asundexian frente al brazo control (apixabán).

4.9.2.4 Anticuerpos

Los anticuerpos más representativos son Abelacimab (MAA868), Osocimab (BAY1213790) y AB023 (Xisomab). Se une al sitio catalítico del factor XI bloqueándolo en el zimógeno (precursor inactivo), impidiendo que el factor XIIa o la trombina lo activen, lo que tiene inactivan la función del factor XI³¹³. Existen multitud de estudios con estos fármacos en el seno de la prevención de la trombosis venosa tras cirugía y sobre la seguridad de los mismos, con resultados prometedores. Sin embargo, no disponemos de estudios en pacientes con FA en comparación con un fármaco anticoagulante de uso rutinario.

En resumen, los fármacos que actúan inhibiendo la función del factor XI suponen una posible alternativa atractiva debido a que fisiopatológicamente podrían tener menos riesgo de sangrado que los anticoagulantes de acción directa. Todavía es necesaria más investigación hasta llegar a su uso en la práctica clínica diaria. Por lo de pronto, el único estudio en fase III en pacientes con FA, el OCEANIC-AF (NCT05643573), tuvo que ser detenido precozmente por menor eficacia frente al grupo control. A pesar de ello, continúan las expectativas y la esperanza en nuevos estudios positivos con estos fármacos.

4.9.3 Evaluación Geriátrica Integral (EGI)

Si analizamos la evidencia en la literatura actual, vemos que la fragilidad es un problema clínico importante en el tratamiento de pacientes con FA, y todavía no está claro en qué medida influye en la elección de ACOD vs. AVK y si el uso de ACOD es beneficioso en pacientes con un gran nivel de fragilidad. De hecho, en las Guías Europeas de FA de 2020 se menciona poco este tema¹. La fragilidad debe ser atendida de manera más integral y más allá del mero equilibrio entre riesgo tromboembólico y hemorrágico¹.

Proietti et al. proponen un abordaje clínico integrado que involucre un enfoque multidisciplinario para afrontar los aspectos clínicos relacionados con la FA en pacientes ancianos y frágiles y el uso de evaluación geriátrica integral³²⁶. La evaluación integral geriátrica se define como "un proceso multidimensional y multidisciplinario que identifica aspectos médicos, sociales y funcionales y el desarrollo de un plan de atención integrado/coordinado para satisfacer esas necesidades". Se ha demostrado que la evaluación geriátrica integral se puede realizar en atención primaria y así reducir significativamente la necesidad de atención hospitalaria³²⁷. La atención integral es un tema crucial para el manejo de pacientes con enfermedades crónicas y seguimiento a largo plazo, como los pacientes con FA. El manejo de estos pacientes debe proporcionar un enfoque integrado entre los médicos generales y los servicios hospitalarios implicados en el manejo de la terapia anticoagulante.

4.9.4 Unidades de anticoagulación

Los pacientes que están a tratamiento con AVK acuden a consulta de forma periódica para el ajuste de los niveles de INR, lo que implica un seguimiento crónico. Sin embargo, los pacientes a tratamiento con ACOD no llevan ningún seguimiento específico, y si no consultan por otro motivo, podrían no ser valorados nunca más por un especialista. La determinación de niveles plasmáticos de ACOD no se usa de forma rutinaria, tan solo en ciertas ocasiones especiales como en trombosis a pesar de tratamiento correcto. A pesar de que los ACOD son fármacos seguros, es necesario que los pacientes lleven un seguimiento. Por ejemplo, un paciente de 55 kg precisa la dosis de edoxabán de 30 mg, pero si en el seguimiento su peso se incrementa por encima de 60 kg, la dosis apropiada sería la de 60 mg. Lo mismo puede ocurrir con un paciente a tratamiento con rivaroxabán y cuyo aclaramiento de creatinina sea próximo a los 50 mL/kg-min. También existe riesgo de interacciones (dabigatrán y edoxabán), posibles efectos adversos, etc. También es importante en el cambio de AVK a ACOD iniciarlo cuando el valor del INR sea el correcto. En este sentido, una unidad o servicio/departamento ambulatorio estructurado centrado en el tratamiento con ACOD ayudaría a los pacientes con el inicio del tratamiento y el seguimiento.

Vedovati et al.³²⁸ proponen una serie de funciones que estos grupos puede proporcionar a los pacientes:

- Valoración de la indicación de tratamiento anticoagulante. Esto conlleva una valoración del riesgo isquémico y hemorrágico, analizar qué ACOD es el más oportuno y la dosis, hacer una evaluación geriátrica integral si procede. También hay que revisar analíticas previas para ver función renal o hemoglobina.
- Proporcionar educación al paciente. Las herramientas de educación del paciente son importantes para mejorar el cumplimiento estricto de la terapia.
- Entregar una tarjeta de anticoagulación. Los ACOD no alteran los resultados de las pruebas de coagulación estándar de forma dosis-dependiente. En situaciones de emergencia, la tarjeta de anticoagulación entregada puede permitir a los médicos informarse rápidamente del tratamiento anticoagulante que toma el paciente. Esta información puede ser crucial en caso de que se requiera revertir la anticoagulación.

- Organizar el programa de seguimiento. Valorar función renal y peso para el ajuste de dosis necesario. Estar atentos a posibles interacciones o efectos adversos.
- Indagar sobre la aparición de hemorragias y eventos tromboembólicos.
- Verificar la adherencia del paciente al tratamiento.

Este equipo puede ser especialmente útil en el manejo de pacientes complejos (como pacientes ancianos y frágiles) y para el apoyo de otros médicos que necesiten este servicio para sus pacientes. Pueden ser de gran ayuda en situaciones de hemorragias para la reversión del efecto anticoagulante y para plantear la actitud a posteriori (suspensión del tratamiento, cambio de fármacos, cierre de orejuela...). También pueden ser útiles para el manejo de la ACO periprocedimiento.

4.9.5 Nuevas estrategias antitrombóticas: cierre de orejuela izquierda

En este punto queremos remarcar el papel del cierre de orejuela izquierda (COI), un procedimiento cada vez más asentado en la práctica clínica diaria y especialmente atractivo en la población anciana. Puede convertirse en una alternativa a la ACO, no solo para pacientes con alto riesgo hemorrágico o ictus previos, lo que supondría una disminución de la polifarmacia y una reducción del riesgo hemorrágico asociado con la ACO. Como ya se ha comentado en la introducción, los estudios previos se centraron en comparaciones con la Warfarina o en pacientes con sangrados previos. Actualmente hay varios ensayos clínicos en marcha que pretenden arrojar más evidencia en este campo. El CHAMPION-AF³²⁰ es un ECA diseñado para determinar prospectivamente si el COI con dispositivo Watchman FLX es una alternativa razonable de primera línea frente a los ACOD en pacientes con FA, con CHA₂DS₂-VASc score ≥ 2 (hombres) o ≥ 3 (mujeres). Otro estudio en marcha es el CATALYST (NCT04226547), de diseño similar al previo, pero con el dispositivo AMULET.

También hay varios estudios en marcha para determinar cuál es el régimen antitrombótico más adecuado tras el COI. Los principales ECA al respecto son el ANDES (NCT03568890), APPENDAGE trial (NCT04796714), FADE-DRT trial (NCT04502017), SAFE-LAAC trial (NCT03445949) y el ASPIRIN LAO trial (NCT03821883).

Con el fin de encontrar el dispositivo ideal para cada paciente y así disminuir el riesgo de complicaciones, se están probando nuevos dispositivos de cierre: Wavecrest (Biosense Webster, Inc., Irvine, CA), Ultrasept (Cardia Inc., Eagan, MN, USA) y LARIAT (SentreHEART, Redwood, California, USA).

Por tanto, cada vez disponemos de más evidencia que sugiere que el COI es un método poco invasivo y una alternativa frente a la ACO a largo plazo en pacientes con FA con alto riesgo de hemorragia. La investigación se centra en mejorar los dispositivos y la estrategia del tratamiento antitrombótico posterior para disminuir los efectos adversos relacionados con el procedimiento. En los próximos años se espera que el COI sea una alternativa al tratamiento ACO.

4.9.6 Ablación de la fibrilación auricular

De acuerdo con las guías vigentes sobre de FA¹, el tratamiento previo ineficaz con fármacos antiarrítmicos o intolerancia a los mismos se ha considerado una condición necesaria para indicar la ablación. Sin embargo, como ya se mencionó en la introducción, se ha demostrado que el control temprano del ritmo es favorable para reducir los eventos cardiovasculares en la cohorte principal del ensayo EAST-AFNET 4¹¹⁷. Por lo tanto, la estrategia de control del ritmo con ablación con catéter está ganando cada vez más. Tres estudios controlados aleatorizados recientes sugieren utilizar la ablación como primera línea de

tratamiento de control de ritmo no solo es más eficaz que la terapia antiarrítmica sino que es no inferior en cuanto a seguridad³²¹⁻³²³. Esto puede hacer que su uso se extienda cada vez más a pacientes de edad avanzada, debido a su seguridad y a que cada vez el procedimiento es más sencillo.

En cuanto a la tecnología utilizada, recientemente ha surgido el campo pulsado (PFA) que está ganando rápidamente importancia en el campo de la ablación de FA. La ablación con PFA usa una energía predominantemente no térmica que implica exponer el tejido cardíaco a un campo eléctrico breve pero intenso. Esto lleva a la creación de poros irreversibles en la bicapa lipídica (electroporación) y posterior muerte celular³²⁴. Lo ventajoso de esta técnica es que además de ser más rápida que la crioablación o la radiofrecuencia, es muy selectiva, afectando solo al tejido seleccionado y generando menos daño en estructuras nerviosas, vasculares o en el tejido esofágico³²⁵.

5. CONCLUSIONES

5.1 ASPECTOS GENERALES

- 1.- La incidencia de FA se ha duplicado durante los 5 años de seguimiento en el registro del Área Sanitaria de Vigo.
- 2.- Un porcentaje considerable de pacientes, uno de cada cinco, no recibe anticoagulación a pesar de cumplir criterios de alto riesgo tromboembólico.
- 3.- De los pacientes no anticoagulados, más de la mitad reciben tratamiento antiagregante plaquetario.
- 4.- Existe un alto porcentaje de pacientes con AVK e INR fuera de rango, y a pesar de ello, tan solo se realiza cambio a ACOD en una minoría.
- 5.- Un alto porcentaje de pacientes presentan una dosis inapropiada de ACOD.

5.2 CAPACIDAD PREDICTIVA DE LAS ESCALAS DE RIESGO HEMORRÁGICO

- 1.- Los resultados en nuestro registro observacional de pacientes >75 años con FA respaldan la idea de que las escalas clásicas para estimar el riesgo de hemorragia mayor (HASBLED, ATRIA y ORBIT) pierden su capacidad discriminativa cuando se aplican a poblaciones de mayor edad. Esto es aplicable de igual forma a la hemorragia intracraneal.
- 2.- La escala ORBIT demostró una mejor discriminación que HASBLED y ATRIA.
- 3.- Se destaca la necesidad de desarrollar escalas para pacientes ancianos, ya que son los que más se benefician del uso de ACO y los que presentan mayor riesgo de sangrado. Probablemente se deban tener en cuenta otras condiciones importantes como la demencia o la fragilidad para estimar el riesgo de hemorragia con mayor precisión.

5.3 EQUILIBRIO ENTRE EL EFECTO DE LOS EVENTOS EMBÓLICOS Y HEMORRÁGICOS SOBRE LA MORTALIDAD

- 1.- En pacientes >75 años con FA, tanto los eventos hemorrágicos como los embólicos se asociaron con un mayor riesgo de mortalidad.
- 2.- Los eventos embólicos se relacionaron con mayor riesgo de mortalidad que las hemorragias extracraneales, excepto para el AIT, que tiene mejor pronóstico. Para la hemorragia intracraneal el riesgo posterior de muerte fue similar al de la embolia mayor.
- 3.- El patrón temporal del riesgo asociado de muerte fue similar entre los sangrados y los eventos embólicos, siendo el riesgo más elevado poco después del evento, disminuyendo después del primer año, aunque con impacto pronóstico significativo durante varios años después.

5.4 SEGURIDAD Y EFICACIA DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES EN PACIENTES CON PESOS EXTREMOS

- 1.- En pacientes con FA y tratamiento ACO, no se observaron diferencias en sangrado mayor, ictus/embolismo sistémico o mortalidad en función del grupo de peso corporal.
- 2.- No se encontró interacción para los eventos estudiados en función de la edad de los pacientes (>75 o < 75 años) ni en función del tipo de ACO (ACOD vs AVK)
- 3.- Tampoco se encontraron diferencias en sangrado mayor, ictus/embolismo sistémico o mortalidad en pacientes con peso > 120 kg.

5.5 EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA DIGOXINA EN PACIENTES NONAGENARIOS

- 1.- En el registro multicéntrico de pacientes nonagenarios con FA, no encontramos diferencias de mortalidad en el seguimiento entre el grupo que tomaba digoxina frente al grupo de otros fármacos de control de frecuencia.

2.- En los análisis de subgrupos observamos un aumento en la mortalidad con el uso de digoxina en hombres frente a mujeres y en pacientes con un filtrado glomerular < 30 ml/min por $1,73$ m².

3.- La digoxina parece ser segura en pacientes de ≥ 90 años, aunque deben tenerse en cuenta aspectos como la función renal a la hora de prescribirla.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

El autor no tiene conflictos de interés que declarar.

Todas las figuras, tablas y láminas incluidas en la tesis son de elaboración propia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
2. Fazekas T, Liskai G, Bielik H, Lüderitz B. Zur Geschichte des Vorhofflimmerns [History of atrial fibrillation]. *Z Kardiol*. 2003 ;92(2):122-7. German. doi: 10.1007/s00392-003-0889-4. SE PODRÍA AÑADIR OTRA.
3. Aronson JK. One hundred years of atrial fibrillation. *Br J Clin Pharmacol*. 2005 Oct;60(4):345-6. doi: 10.1111/j.1365-2125.2005.02501.x. AMPLIABLE TAMBIÉN
4. Silverman ME. From rebellious palpitations to the discovery of auricular fibrillation: contributions of Mackenzie, Lewis and Einthoven. *Am J Cardiol*. 1994;73(5):384-9. doi: 10.1016/0002-9149(94)90013-2.
5. Lewis T. REPORT CXIX. AURICULAR FIBRILLATION: A COMMON CLINICAL CONDITION. *Br Med J*. 1909 Nov 27;2(2552):1528. doi: 10.1136/bmj.2.2552.1528.
6. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Das SR, Delling FN, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M, Jordan LC, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, O'Flaherty M, Pandey A, Perak AM, Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Spartano NL, Stokes A, Tirschwell DL, Tsao CW, Turakhia MP, VanWagner LB, Wilkins JT, Wong SS, Virani SS; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019 ;139(10):e56-e528. doi: 10.1161/CIR.0000000000000659.
7. Kornej J, Börschel CS, Benjamin EJ, Schnabel RB. Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century: Novel Methods and New Insights. *Circ Res*. 2020;127(1):4-20. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316340.
8. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, Newton-Cheh C, Lubitz SA, Magnani JW, Ellinor PT, Seshadri S, Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2015;386(9989):154-62. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61774-8.
9. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke*. 2021;16(2):217-221. doi: 10.1177/1747493019897870.
10. Dilaveris PE, Kennedy HL. Silent atrial fibrillation: epidemiology, diagnosis, and clinical impact. *Clin Cardiol*. 2017 Jun;40(6):413-418. doi: 10.1002/clc.22667

11. Staerk L, Wang B, Preis SR, Larson MG, Lubitz SA, Ellinor PT, McManus DD, Ko D, Weng LC, Lunetta KL, Frost L, Benjamin EJ, Trinquart L. Lifetime risk of atrial fibrillation according to optimal, borderline, or elevated levels of risk factors: cohort study based on longitudinal data from the Framingham Heart Study. *BMJ*. 2018;361:k1453. doi: 10.1136/bmj.k1453.
12. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, Stijnen T, Lip GY, Witteman JC. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006 Apr;27(8):949-53. doi: 10.1093/eurheartj/ehi825.
13. Zhang J, Johnsen SP, Guo Y, Lip GYH. Epidemiology of Atrial Fibrillation: Geographic/Ecological Risk Factors, Age, Sex, Genetics. *Card Electrophysiol Clin*. 2021 Mar;13(1):1-23. doi: 10.1016/j.ccep.2020.10.010.
14. Gómez-Doblas JJ, Muñiz J, Martín JJ, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, Permanyer-Miralda G, Chorro FJ, Anguita M, Roig E; OFRECE study collaborators. Prevalence of atrial fibrillation in Spain. OFRECE study results. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014;67(4):259-69. doi: 10.1016/j.rec.2013.07.014.
15. Pérez-Villacastín J, Pérez Castellano N, Moreno Planas J. Epidemiology of atrial fibrillation in Spain in the past 20 years. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013 Jul;66(7):561-5. doi: 10.1016/j.rec.2013.02.012.
16. Wynn GJ, Todd DM, Webber M, Bonnett L, McShane J, Kirchhof P, Gupta D. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace*. 2014;16(7):965-72. doi: 10.1093/europace/eut395.
17. Wijesurendra RS, Casadei B. Mechanisms of atrial fibrillation. *Heart*. 2019 Dec;105(24):1860-1867. doi: 10.1136/heartjnl-2018-314267.
18. Bisbal F, Baranchuk A, Braunwald E, Bayés de Luna A, Bayés-Genís A. Atrial Failure as a Clinical Entity: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Jan 21;75(2):222-232. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.013.
19. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Métayer P, Clémenty J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998 Sep 3;339(10):659-66. doi: 10.1056/NEJM199809033391003.
20. Santangeli P, Marchlinski FE. Techniques for the provocation, localization, and ablation of non-pulmonary vein triggers for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017 Jul;14(7):1087-1096. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.02.030.
21. Sanfilippo AJ, Abascal VM, Sheehan M, Oertel LB, Harrigan P, Hughes RA, Weyman AE. Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. A prospective echocardiographic study. *Circulation*. 1990 Sep;82(3):792-7. doi: 10.1161/01.cir.82.3.792.
22. Platonov PG, Mitrofanova LB, Orshanskaya V, Ho SY. Structural abnormalities in atrial walls are associated with presence and persistency of atrial fibrillation but not with age. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Nov 15;58(21):2225-32. doi: 10.1016/j.jacc.2011.05.061.
23. Jalife J, Berenfeld O, Mansour M. Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2002 May;54(2):204-16. doi: 10.1016/s0008-6363(02)00223-7.
24. Proietti M, Romiti GF, Olshansky B, Lane DA, Lip GYH. Improved Outcomes by Integrated Care of Anticoagulated Patients with Atrial Fibrillation Using the Simple

- ABC (Atrial Fibrillation Better Care) Pathway. *Am J Med.* 2018 Nov;131(11):1359-1366.e6. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.06.012.
25. Yoon M, Yang PS, Jang E, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, Kim JY, Sung JH, Pak HN, Lee MH, Joung B, Lip GYH. Improved Population-Based Clinical Outcomes of Patients with Atrial Fibrillation by Compliance with the Simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) Pathway for Integrated Care Management: A Nationwide Cohort Study. *Thromb Haemost.* 2019 Oct;119(10):1695-1703. doi: 10.1055/s-0039-1693516.
 26. Pastori D, Pignatelli P, Menichelli D, Violi F, Lip GYH. Integrated Care Management of Patients With Atrial Fibrillation and Risk of Cardiovascular Events: The ABC (Atrial fibrillation Better Care) Pathway in the ATHERO-AF Study Cohort. *Mayo Clin Proc.* 2019 Jul;94(7):1261-1267. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.10.022.
 27. Pastori D, Farcomeni A, Pignatelli P, Violi F, Lip GY. ABC (Atrial fibrillation Better Care) Pathway and Healthcare Costs in Atrial Fibrillation: The ATHERO-AF Study. *Am J Med.* 2019 Jul;132(7):856-861. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.01.003.
 28. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010 Feb;137(2):263-72. doi: 10.1378/chest.09-1584.
 29. Esteve-Pastor MA, Roldán V, Rivera-Caravaca JM, Ramírez-Macías I, Lip GYH, Marín F. The Use of Biomarkers in Clinical Management Guidelines: A Critical Appraisal. *Thromb Haemost.* 2019 Dec;119(12):1901-1919. doi: 10.1055/s-0039-1696955.
 30. Vinereanu D, Lopes RD, Mulder H, Gersh BJ, Hanna M, de Barros E Silva PGM, Atar D, Wallentin L, Granger CB, Alexander JH; ARISTOTLE Investigators. Echocardiographic Risk Factors for Stroke and Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation Anticoagulated With Apixaban or Warfarin. *Stroke.* 2017 Dec;48(12):3266-3273. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017574.
 31. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest.* 2010 Nov;138(5):1093-100. doi: 10.1378/chest.10-0134.
 32. O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, Hylek EM, Gersh BJ, Ansell JE, Kowey PR, Mahaffey KW, Chang P, Fonarow GC, Pencina MJ, Piccini JP, Peterson ED. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2015 Dec 7;36(46):3258-64. doi: 10.1093/eurheartj/ehv476.
 33. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, Singer DE. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Jul 19;58(4):395-401. doi: 10.1016/j.jacc.2011.03.031.
 34. Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Roldan V, Vicente V, Valdés M, Marín F, Lip GYH. Long-term bleeding risk prediction in 'real world' patients with atrial fibrillation: Comparison of the HAS-BLED and ABC-Bleeding risk scores. The Murcia Atrial Fibrillation Project. *Thromb Haemost.* 2017 Oct 5;117(10):1848-1858. doi: 10.1160/TH17-07-0478.
 35. Chao TF, Lip GYH, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Liao JN, Chung FP, Chen TJ, Chen SA. Incident Risk Factors and Major Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Oral Anticoagulants: A Comparison of Baseline, Follow-up and Delta HAS-BLED Scores with an Approach Focused on Modifiable Bleeding Risk Factors. *Thromb Haemost.* 2018 Apr;118(4):768-777. doi: 10.1055/s-0038-1636534.

36. Shah SJ, Singer DE, Fang MC, Reynolds K, Go AS, Eckman MH. Net Clinical Benefit of Oral Anticoagulation Among Older Adults With Atrial Fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2019;12(11):e006212. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.119.006212.
37. Raposeiras-Roubin S, Alonso Rodriguez D, Camacho Freire SJ, Abu-Assi E, Cobas-Paz R, Rodriguez Pascual C, Garcia Comesana J, Gonzalez-Carrero Lopez A, Cubelos Fernandez N, Lopez-Masjuan Rios A, Cespon-Fernandez M, Munoz-Pousa I, Caneiro-Queija B, Rodriguez Albarran A, Castanera SA, Guillen JV, Carpintero Vara A, Barreiro Pardal C, Dominguez-Erquicia P, Dominguez-Rodriguez LM, Diaz Fernandez JF, Fernandez Vazquez F and Iniguez-Romo A. Vitamin K Antagonists and Direct Oral Anticoagulants in Nonagenarian Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Med Dir Assoc* 2020;21:367-373 e1.
38. Fumagalli S, Said SAM, Laroche C, Gabbai D, Marchionni N, Boriani G, Maggioni AP, Popescu MI, Rasmussen LH, Crijns H, Lip GYH and Investigators E-A. 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* 2015;1:326-334.
39. Pugh D, Pugh J, Mead GE. Attitudes of physicians regarding anticoagulation for atrial fibrillation: a systematic review. *Age Ageing*. 2011;40(6):675-83. doi: 10.1093/ageing/afr097.
40. Patti G, Lucerna M, Pecen L, Siller-Matula JM, Cavallari I, Kirchhof P, De Caterina R. 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*. 2017 Jul 23;6(7):e005657. doi: 10.1161/JAHA.117.005657.
41. Borre ED, Goode A, Raitz G, Shah B, Lowenstern A, Chatterjee R, Sharan L, Allen LaPointe NM, Yapa R, Davis JK, Lallinger K, Schmidt R, Kosinski A, Al-Khatib SM, Sanders GD. Predicting Thromboembolic and Bleeding Event Risk in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Thromb Haemost*. 2018 Dec;118(12):2171-2187. doi: 10.1055/s-0038-1675400.
42. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007 Jun 19;146(12):857-67. doi: 10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007.
43. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E; BAFTA investigators; Midland Research Practices Network (MidReC). 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*. 2007 Aug 11;370(9586):493-503. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61233-1.
44. Singer DE, Chang Y, Fang MC, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, Go AS. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2009 Sep 1;151(5):297-305. doi: 10.7326/0003-4819-151-5-200909010-00003.
45. Bo M, Grisoglio E, Brunetti E, Falcone Y, Marchionni N. Oral anticoagulant therapy for older patients with atrial fibrillation: a review of current evidence. *Eur J Intern Med*. 2017 Jun;41:18-27. doi: 10.1016/j.ejim.2017.03.012.
46. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, Baigent C, Huber K, Jespersen J, Kristensen SD, Lip GY, Morais J, Rasmussen LH, Siegbahn A, Verheugt FW, Weitz JI. Vitamin K antagonists in heart disease: current status and

- perspectives (Section III). Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis--Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost.* 2013 Dec;110(6):1087-107. doi: 10.1160/TH13-06-0443.
47. Marengoni A, Pasina L, Concoreggi C, Martini G, Brognoli F, Nobili A, Onder G, Bettoni D. Understanding adverse drug reactions in older adults through drug-drug interactions. *Eur J Intern Med.* 2014 Nov;25(9):843-6. doi: 10.1016/j.ejim.2014.10.001.
 48. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation.* 2007 May 29;115(21):2689-96. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.653048.
 49. Fernández-Barrés S, Martín N, Canela T, García-Barco M, Basora J, Arija V; Project ATDOM-NUT group. Dietary intake in the dependent elderly: evaluation of the risk of nutritional deficit. *J Hum Nutr Diet.* 2016 Apr;29(2):174-84. doi: 10.1111/jhn.12310.
 50. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
 51. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-891.
 52. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldles M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992.
 53. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Spinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM; ENGAGE AF-TIMI Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-2104.
 54. Sjalander S, Sjogren V, Renlund H, Norrving B, Sjalander A. Dabigatran, rivaroxaban and apixaban vs. high TTR warfarin in atrial fibrillation. *Thromb Res.* 2018 Jul;167:113-118. doi: 10.1016/j.thromres.2018.05.022.
 55. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, Yang S, Alings M, Kaatz S, Hohnloser SH, Diener HC, Franzosi MG, Huber K, Reilly P, Varrone J, Yusuf S. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation.* 2011 May 31;123(21):2363-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747.
 56. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, Piccini JP, Lokhnygina Y, Patel MR, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism

- trial in atrial fibrillation (ROCKET AF). *Circulation*. 2014;130(2): 138–46. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005008>.
57. Halvorsen S, Atar D, Yang H, De Caterina R, Erol C, Garcia D, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2014;35(28):1864–72. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu046>.
 58. Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT, Koretsune Y, Yamashita T, Kiss RG, et al. Efficacy and safety of edoxaban in elderly patients with atrial fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(5). <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003432>.
 59. Schäfer A, Flierl U, Berliner D, Bauersachs J. Anticoagulants for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation in Elderly Patients. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2020 Aug;34(4):555-568. doi: 10.1007/s10557-020-06981-3.
 60. Alexander JH, Lopes RD, Thomas L, AlingsM, Atar D, Aylward P, et al. Apixaban vs. warfarin with concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2014;35(4):224–32. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh445>.
 61. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014 Mar 15;383(9921):955-62. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
 62. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, Connolly SJ, Dyal L, Shestakovska O, et al. Pantoprazole to prevent gastroduodenal events in patients receiving rivaroxaban and/or aspirin in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2019;157:403–412.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.04.041>.
 63. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Vanassche T, Potpara T, Camm AJ, Heidbüchel H; External reviewers. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021 Oct 9;23(10):1612-1676. doi: 10.1093/europace/euab065.
 64. Van der Wall SJ, Lopes RD, Aisenberg J, Reilly P, van Ryn J, Glund S, Elsaesser A, Klok FA, Pollack CV Jr, Huisman MV. Idarucizumab for Dabigatran Reversal in the Management of Patients With Gastrointestinal Bleeding. *Circulation*. 2019 Feb 5;139(6):748-756. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036710.
 65. Siegal DM, Beyer-Westendorf J, Yue P, et al. The efficacy and safety of andexanet alfa in patients with acute gastrointestinal bleeding while taking factor Xa inhibitors: an ANNEXA-4 sub-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2019;114:2.
 66. Xu Y, Siegal DM. Anticoagulant-associated gastrointestinal bleeding: Framework for decisions about whether, when and how to resume anticoagulants. *J Thromb Haemost*. 2021 Oct;19(10):2383-2393. doi: 10.1111/jth.15466.
 67. Gralnek IM, Stanley AJ, Morris AJ, Camus M, Lau J, Lanas A, Laursen SB, Radaelli F, Papanikolaou IS, Cúrdia Gonçalves T, Dinis-Ribeiro M, Awadie H, Braun G, de Groot N, Udd M, Sanchez-Yague A, Neeman Z, van Hooft JE. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2021. *Endoscopy*. 2021 Mar;53(3):300-332. doi: 10.1055/a-1369-5274.

68. Saviano A, Brigida M, Petruzzello C, Candelli M, Gabrielli M, Ojetti V. Gastrointestinal Bleeding Due to NOACs Use: Exploring the Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2022 Nov 12;23(22):13955. doi: 10.3390/ijms232213955.
69. Desai J, Kolb JM, Weitz JI, Aisenberg J. Gastrointestinal bleeding with the new oral anticoagulants--defining the issues and the management strategies. *Thromb Haemost*. 2013 Aug;110(2):205-12. doi: 10.1160/TH13-02-0150. Epub 2013 May 23.
70. Vanassche T, Hirsh J, Eikelboom JW, Ginsberg JS. Organ-specific bleeding patterns of anticoagulant therapy: lessons from clinical trials. *Thromb Haemost*. 2014 Nov;112(5):918-23. doi: 10.1160/TH14-04-0346.
71. Kundu A, Sardar P, Sen P, Chatterjee S, Huston J, Nairooz R, Ryan JJ, Aronow WS. Patient Taking A Novel Oral Anticoagulant Presents With Major GI Bleeding. *J Atr Fibrillation*. 2015 Oct 31;8(3):1218. doi: 10.4022/jafib.1218.
72. Mar PL, Gopinathannair R, Gengler BE, Chung MK, Perez A, Dukes J, Ezekowitz MD, Lakkireddy D, Lip GYH, Miletello M, Noseworthy PA, Reiffel J, Tisdale JE, Olshansky B; from the American Heart Association Electrocardiography & Arrhythmias Committee of the Council of Clinical Cardiology. Drug Interactions Affecting Oral Anticoagulant Use. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2022 Jun;15(6):e007956. doi: 10.1161/CIRCEP.121.007956.
73. Aller SG, Yu J, Ward A, Weng Y, Chittaboina S, Zhuo R, Harrell PM, Trinh YT, Zhang Q, Urbatsch IL, Chang G. Structure of P-glycoprotein reveals a molecular basis for poly-specific drug binding. *Science*. 2009 Mar 27;323(5922):1718-22. doi: 10.1126/science.1168750.
74. Wilson D, Ambler G, Shakeshaft C, Brown MM, Charidimou A, Al-Shahi Salman R, Lip GYH, Cohen H, Banerjee G, Houlden H, White MJ, Yousry TA, Harkness K, Flossmann E, Smyth N, Shaw LJ, Warburton E, Muir KW, Jäger HR, Werring DJ; CROMIS-2 collaborators. Cerebral microbleeds and intracranial haemorrhage risk in patients anticoagulated for atrial fibrillation after acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack (CROMIS-2): a multicentre observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2018 Jun;17(6):539-547. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30145-5.
75. Korompoki E, Filippidis FT, Nielsen PB, Del Giudice A, Lip GYH, Kuramatsu JB, Huttner HB, Fang J, Schulman S, Martí-Fàbregas J, Gathier CS, Viswanathan A, Biffi A, Poli D, Weimar C, Malzahn U, Heuschmann P, Veltkamp R. Long-term antithrombotic treatment in intracranial hemorrhage survivors with atrial fibrillation. *Neurology*. 2017 Aug 15;89(7):687-696. doi: 10.1212/WNL.0000000000004235.
76. Pazan F, Collins R, Gil VM, Hanon O, Hardt R, Hoffmeister M, Monteiro P, Quinn TJ, Ropers D, Sergi G, Verheugt FWA, Wehling M. A Structured Literature Review and International Consensus Validation of FORTA Labels of Oral Anticoagulants for Long-Term Treatment of Atrial Fibrillation in Older Patients (OAC-FORTA 2019). *Drugs Aging*. 2020 Jul;37(7):539-548. doi: 10.1007/s40266-020-00771-0.
77. Steinberg BA, Shrader P, Pieper K, Thomas L, Allen LA, Ansell J, Chan PS, Ezekowitz MD, Fonarow GC, Freeman JV, Gersh BJ, Kowey PR, Mahaffey KW, Naccarelli GV, Reiffel JA, Singer DE, Peterson ED, Piccini JP; Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) II Investigators. Frequency and Outcomes of Reduced Dose Non-Vitamin K Antagonist Anticoagulants: Results From ORBIT-AF II (The Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II). *J Am Heart Assoc*. 2018 Feb 16;7(4):e007633. doi: 10.1161/JAHA.117.007633.
78. Alexander JH, Andersson U, Lopes RD, Hijazi Z, Hohnloser SH, Ezekowitz JA, Halvorsen S, Hanna M, Commerford P, Ruzyllo W, Huber K, Al-Khatib SM, Granger

- CB, Wallentin L; Apixaban for Reduction of Stroke and Other Thromboembolic Complications in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Investigators. Apixaban 5 mg Twice Daily and Clinical Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation and Advanced Age, Low Body Weight, or High Creatinine: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2016 Sep 1;1(6):673-81. doi: 10.1001/jamacardio.2016.1829.
79. Lip GY, Pan X, Kamble S, Kawabata H, Mardekian J, Masseria C, Bruno A, Phatak H.. Major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban or warfarin: a ‘real-world’ observational study in the United States. *Int J Clin Pract* 2016;70(9):752–63. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12863>.
80. Larsen TB, Skjøth F, Nielsen PB, Kjældgaard JN, Lip GY. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ.* 2016 Jun 16;353:i3189. doi: 10.1136/bmj.i3189..
81. Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, Bellolio MF, McBane RD, Shah ND, Noseworthy PA. Effectiveness and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2016 Jun 13;5(6):e003725. doi: 10.1161/JAHA.116.003725.
82. Lip GY, Keshishian A, Kamble S, Pan X, Mardekian J, Horblyuk R, Hamilton M. Real-world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban, or warfarin. A propensity score matched analysis. *Thromb Haemost.* 2016 Oct 28;116(5):975-986. doi: 10.1160/TH16-05-0403.
83. Chao TF, Liu CJ, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Liao JN, Chung FP, Chen TJ, Lip GYH, Chen SA. Oral Anticoagulation in Very Elderly Patients With Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study. *Circulation.* 2018 Jul 3;138(1):37-47. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031658.
84. Wei W, Rasu RS, Hernández-Muñoz JJ, Flores RJ, Rianon NJ, Hernández-Vizcarrondo GA, Brown AT. Impact of Fall Risk and Direct Oral Anticoagulant Treatment on Quality-Adjusted Life-Years in Older Adults with Atrial Fibrillation: A Markov Decision Analysis. *Drugs Aging.* 2021 Aug;38(8):713-723. doi: 10.1007/s40266-021-00870-6.
85. López-López JA, Sterne JAC, Thom HHZ, Higgins JPT, Hingorani AD, Okoli GN, Davies PA, Bodalia PN, Bryden PA, Welton NJ, Hollingworth W, Caldwell DM, Savović J, Dias S, Salisbury C, Eaton D, Stephens-Boal A, Sofat R. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ.* 2017 Nov 28;359:j5058. doi: 10.1136/bmj.j5058.
86. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim KH, Lewis BS, Van Mieghem W, Lip GY, Kim JH, Lanus-Zanetti F, Gonzalez-Hermosillo A, Dans AL, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Mar 3;364(9):806-17. doi: 10.1056/NEJMoa1007432.
87. Ng KH, Shestakovska O, Connolly SJ, Eikelboom JW, Avezum A, Diaz R, Lanus F, Yusuf S, Hart RG. Efficacy and safety of apixaban compared with aspirin in the elderly: a subgroup analysis from the AVERROES trial. *Age Ageing.* 2016 Jan;45(1):77-83. doi: 10.1093/ageing/afv156.

88. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Pfeffer M, Hohnloser S, Yusuf S. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006 Jun 10;367(9526):1903-12. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68845-4.
89. Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K, Halperin JL, Holmes D; PROTECT AF Investigators. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-Year Follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) Trial. *Circulation*. 2013 Feb 12;127(6):720-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.114389.
90. Holmes DR Jr, Kar S, Price MJ, Whisenant B, Sievert H, Doshi SK, Huber K, Reddy VY. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul 8;64(1):1-12. doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.029. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2014 Sep 16;64(11):1186.
91. Osmancik P, Herman D, Neuzil P, Hala P, Taborsky M, Kala P, Poloczek M, Stasek J, Haman L, Branny M, Chovancik J, Cervinka P, Holy J, Kovarnik T, Zemanek D, Havranek S, Vancura V, Peichl P, Tousek P, Lekesova V, Jarkovsky J, Novackova M, Benesova K, Widimsky P, Reddy VY; PRAGUE-17 Trial Investigators. 4-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure Versus Nonwarfarin Oral Anticoagulation for Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Jan 4;79(1):1-14. doi: 10.1016/j.jacc.2021.10.023.
92. Holmes DR Jr, Doshi SK, Kar S, Price MJ, Sanchez JM, Sievert H, Valderrabano M, Reddy VY. Left Atrial Appendage Closure as an Alternative to Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Patient-Level Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Jun 23;65(24):2614-2623. doi: 10.1016/j.jacc.2015.04.025.
93. Reddy VY, Möbius-Winkler S, Miller MA, Neuzil P, Schuler G, Wiebe J, Sick P, Sievert H. Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology). *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jun 25;61(25):2551-6. doi: 10.1016/j.jacc.2013.03.035.
94. Freeman JV, Varosy P, Price MJ, Slotwiner D, Kusumoto FM, Rammohan C, Kavinsky CJ, Turi ZG, Akar J, Koutras C, Curtis JP, Masoudi FA. The NCDR Left Atrial Appendage Occlusion Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Apr 7;75(13):1503-1518. doi: 10.1016/j.jacc.2019.12.040.
95. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD; 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*. 2002 Dec 5;347(23):1825-33. doi: 10.1056/NEJMoa021328.
96. Curtis AB, Gersh BJ, Corley SD, DiMarco JP, Domanski MJ, Geller N, Greene HL, Kellen JC, Mickel M, Nelson JD, Rosenberg Y, Schron E, Shemanski L, Waldo AL, Wyse DG; AFFIRM Investigators. Clinical factors that influence response to treatment strategies in atrial fibrillation: the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J*. 2005 Apr;149(4):645-9. doi: 10.1016/j.ahj.2004.09.038.

97. Chatterjee S, Sardar P, Lichstein E, Mukherjee D, Aikat S. Pharmacologic rate versus rhythm-control strategies in atrial fibrillation: an updated comprehensive review and meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2013;36:122-33. doi: 10.1111/j.1540-8159.2012.03513.x.
98. Depoorter L, Sels L, Deschodt M, Van Grootven B, Van der Linden L, Tournoy J. Clinical Outcomes of Rate vs Rhythm Control for Atrial Fibrillation in Older People: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging.* 2020 Jan;37(1):19-26. doi: 10.1007/s40266-019-00722-4.
99. Dalgaard F, Pallisgaard JL, Numé AK, Lindhardt TB, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Ruwald MH. Rate or Rhythm Control in Older Atrial Fibrillation Patients: Risk of Fall-Related Injuries and Syncope. *J Am Geriatr Soc.* 2019 Oct;67(10):2023-2030. doi: 10.1111/jgs.16062.
100. Van Gelder IC, Rienstra M, Crijns HJ, Olshansky B. Rate control in atrial fibrillation. *Lancet.* 2016 Aug 20;388(10046):818-28. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31258-2.
101. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkie R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP; RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2010 Apr 15;362(15):1363-73. doi: 10.1056/NEJMoa1001337.
102. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, Lip GY, Coats AJ, Andersson B, Kirchhof P, von Lueder TG, Wedel H, Rosano G, Shibata MC, Rigby A, Flather MD; Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet.* 2014 Dec 20;384(9961):2235-43. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61373-8.
103. Nikolaidou T, Channer KS. Chronic atrial fibrillation: a systematic review of medical heart rate control management. *Postgrad Med J.* 2009 Jun;85(1004):303-12. doi: 10.1136/pgmj.2008.068908.
104. Goldberger ZD, Alexander GC. Digitalis use in contemporary clinical practice: refitting the foxglove. *JAMA Intern Med.* 2014 Jan;174(1):151-4. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.10432.
105. Formiga F, Ariza A. Digoxina en insuficiencia cardíaca reducida y ritmo sinusal. ¿Cuándo debemos indicarla en el año 2018? [Digoxin in reduced heart failure and sinus rhythm. When should it be indicated in 2018?]. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2018 May-Jun;53(3):119-120. Spanish. doi: 10.1016/j.regg.2018.01.009.
106. Ziff OJ, Kotecha D. Digoxin: The good and the bad. *Trends Cardiovasc Med.* 2016 Oct;26(7):585-95. doi: 10.1016/j.tcm.2016.03.011.
107. Lopes RD, Rordorf R, De Ferrari GM, Leonardi S, Thomas L, Wojdyla DM, Ridefelt P, Lawrence JH, De Caterina R, Vinereanu D, Hanna M, Flaker G, Al-Khatib SM, Hohnloser SH, Alexander JH, Granger CB, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Digoxin and Mortality in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Mar 13;71(10):1063-1074. doi: 10.1016/j.jacc.2017.12.060.
108. Kotecha D, Bunting KV, Gill SK, Mehta S, Stanbury M, Jones JC, Haynes S, Calvert MJ, Deeks JJ, Steeds RP, Strauss VY, Rahimi K, Camm AJ, Griffith M, Lip GYH, Townend JN, Kirchhof P; Rate Control Therapy Evaluation in Permanent Atrial Fibrillation (RATE-AF) Team. Effect of Digoxin vs Bisoprolol for Heart Rate Control in Atrial Fibrillation on Patient-Reported Quality of Life: The RATE-AF Randomized

- Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Dec 22;324(24):2497-2508. doi: 10.1001/jama.2020.23138.
109. Lim KT, Davis MJ, Powell A, Arnold L, Moulden K, Bulsara M, Weerasooriya R. Ablate and pace strategy for atrial fibrillation: long-term outcome of AIRCRAFT trial. *Europace*. 2007 Jul;9(7):498-505. doi: 10.1093/europace/eum091.
 110. Wang RX, Lee HC, Hodge DO, Cha YM, Friedman PA, Rea RF, Munger TM, Jahangir A, Srivathsan K, Shen WK. Effect of pacing method on risk of sudden death after atrioventricular node ablation and pacemaker implantation in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2013 May;10(5):696-701. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.01.021.
 111. Zhang YY, Qiu C, Davis PJ, Jhaveri M, Prystowsky EN, Kowey P, Weintraub WS. Predictors of progression of recently diagnosed atrial fibrillation in REgistry on Cardiac Rhythm DisORDers Assessing the Control of Atrial Fibrillation (RecordAF)-United States cohort. *Am J Cardiol*. 2013 Jul 1;112(1):79-84. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.02.056.
 112. Stanton MS, Prystowsky EN, Fineberg NS, Miles WM, Zipes DP, Heger JJ. Arrhythmogenic effects of antiarrhythmic drugs: a study of 506 patients treated for ventricular tachycardia or fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 1989 Jul;14(1):209-15; discussion 216-7. doi: 10.1016/0735-1097(89)90074-0.
 113. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med*. 1991 Mar 21;324(12):781-8. doi: 10.1056/NEJM199103213241201.
 114. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J, Atar D, Avezum Á, Blomström P, Borggrefe M, Budaj A, Chen SA, Ching CK, Commerford P, Dans A, Davy JM, Delacrétaz E, Di Pasquale G, Diaz R, Dorian P, Flaker G, Golitsyn S, Gonzalez-Hermosillo A, Granger CB, Heidbüchel H, Kautzner J, Kim JS, Lanus F, Lewis BS, Merino JL, Morillo C, Murin J, Narasimhan C, Paolasso E, Parkhomenko A, Peters NS, Sim KH, Stiles MK, Tanomsup S, Toivonen L, Tomcsányi J, Torp-Pedersen C, Tse HF, Vardas P, Vinereanu D, Xavier D, Zhu J, Zhu JR, Baret-Cormel L, Weinling E, Staiger C, Yusuf S, Chrolavicius S, Afzal R, Hohnloser SH; PALLAS Investigators. Dronedronone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Dec 15;365(24):2268-76. doi: 10.1056/NEJMoa1109867.
 115. Blomström-Lundqvist C, Gizurarson S, Schwieler J, Jensen SM, Bergfeldt L, Kennebäck G, Rubulis A, Malmberg H, Raatikainen P, Lönnerholm S, Höglund N, Mörtzell D. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Medication on Quality of Life in Patients With Atrial Fibrillation: The CAPTAF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Mar 19;321(11):1059-1068. doi: 10.1001/jama.2019.0335.
 116. Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, Piccini JP, Baloch KN, Monahan KH, Daniels MR, Bahnson TD, Poole JE, Rosenberg Y, Lee KL, Packer DL; CABANA Investigators. Effect of Catheter Ablation vs Medical Therapy on Quality of Life Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Apr 2;321(13):1275-1285. doi: 10.1001/jama.2019.0692.
 117. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, Fetsch T, van Gelder IC, Haase D, Haegeli LM, Hamann F, Heidbüchel H, Hindricks G, Kautzner J, Kuck KH, Mont L, Ng GA, Rekosz J, Schoen N, Schotten U, Suling A, Taggeselle J, Themistoclakis S, Vettorazzi E, Vardas P, Wegscheider K, Willems S, Crijns HJGM,

- Breithardt G; EAST-AFNET 4 Trial Investigators. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2020 Oct 1;383(14):1305-1316. doi: 10.1056/NEJMoa2019422.
118. Nademanee K, Amnueypol M, Lee F, Drew CM, Suwannasri W, Schwab MC, Veerakul G. Benefits and risks of catheter ablation in elderly patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2015 Jan;12(1):44-51. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.09.049.
 119. Natale V, Mohanty S, Trivedi C, Baqai FM, Gallingshouse J, Della Rocca DG, Gianni C, MacDonald B, Mayedo A, Burkhardt JD, Gallingshouse GJ, Al-Ahmad A, Horton R, Bassiouny M, Di Biase L, Natale A. Arrhythmia profile and ablation-outcome in elderly women with atrial fibrillation undergoing first catheter ablation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2021 May;44(5):835-842. doi: 10.1111/pace.14223.
 120. Kawamura I, Aikawa T, Yokoyama Y, Takagi H, Kuno T. Catheter ablation for atrial fibrillation in elderly patients: Systematic review and a meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2022 Jan;45(1):59-71. doi: 10.1111/pace.14413.
 121. Abellan Garcia A, Ayala Garcia A, Perez Diaz J, Pujol Rodriguez R. Informes Envejecimiento en red Un perfil de las personas mayores en España, 2018. Indicadores estadísticos básicos. 2018. Available at: <http://envejecimiento.csic.es/documentos/documentos/enred-indicadoresbasicos18.pdf>. Accessed 17 Oct 2019.
 122. Rodríguez-Mañero M, López-Pardo E, Cordero A, Kreidieh O, Novo Platas J, Valdés L, Cid-Menendez A, García-Seara J, Pereira-Vázquez M, Martínez-Sande JL, Ruano A, Peña-Gil C, Mazón P, García-Acuña JM, González-Juanatey JR. Relevance of Dementia in Atrial Fibrillation Patients within a Specific European Health Care Area. *Neuroepidemiology*. 2018;51(1-2):11-18. doi: 10.1159/000487887.
 123. Tavassoli N, Perrin A, Bérard E, Gillette S, Vellas B, Rolland Y; REAL.FR Group. Factors associated with undertreatment of atrial fibrillation in geriatric outpatients with Alzheimer disease. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2013 Dec;13(6):425-33. doi: 10.1007/s40256-013-0040-5.
 124. Dietzel J, Haeusler KG, Endres M. Does atrial fibrillation cause cognitive decline and dementia? *Europace*. 2018 Mar 1;20(3):408-419. doi: 10.1093/europace/eux031.
 125. Santos CY, Snyder PJ, Wu WC, Zhang M, Echeverria A, Alber J. Pathophysiologic relationship between Alzheimer's disease, cerebrovascular disease, and cardiovascular risk: A review and synthesis. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2017 Feb 9;7:69-87. doi: 10.1016/j.dadm.2017.01.005.
 126. Lip G, Freedman B, De Caterina R, Potpara TS. Stroke prevention in atrial fibrillation: Past, present and future. Comparing the guidelines and practical decision-making. *Thromb Haemost*. 2017 Jun 28;117(7):1230-1239. doi: 10.1160/TH16-11-0876.
 127. Singh-Manoux A, Fayosse A, Sabia S, Canonico M, Bobak M, Elbaz A, Kivimäki M, Dugravot A. Atrial fibrillation as a risk factor for cognitive decline and dementia. *Eur Heart J*. 2017 Sep 7;38(34):2612-2618. doi: 10.1093/eurheartj/ehx208.
 128. Liao JN, Chao TF, Liu CJ, Wang KL, Chen SJ, Tuan TC, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Chung FP, Tsao HM, Chen TJ, Lip GY, Chen SA. Risk and prediction of dementia in patients with atrial fibrillation--a nationwide population-based cohort study. *Int J Cardiol*. 2015 Nov 15;199:25-30. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.06.170.

129. Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, Ruskin JN. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013 Mar 5;158(5 Pt 1):338-46. doi: 10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00007.
130. van Veluw SJ, Shih AY, Smith EE, Chen C, Schneider JA, Wardlaw JM, Greenberg SM, Biessels GJ. Detection, risk factors, and functional consequences of cerebral microinfarcts. *Lancet Neurol.* 2017 Sep;16(9):730-740. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30196-5.
131. Wang Z, van Veluw SJ, Wong A, Liu W, Shi L, Yang J, Xiong Y, Lau A, Biessels GJ, Mok VC. Risk Factors and Cognitive Relevance of Cortical Cerebral Microinfarcts in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke.* 2016 Oct;47(10):2450-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.012278.
132. Lavy S, Stern S, Melamed E, Cooper G, Keren A, Levy P. Effect of chronic atrial fibrillation on regional cerebral blood flow. *Stroke.* 1980 Jan-Feb;11(1):35-8. doi: 10.1161/01.str.11.1.35.
133. Jefferson AL, Beiser AS, Himali JJ, Seshadri S, O'Donnell CJ, Manning WJ, Wolf PA, Au R, Benjamin EJ. Low cardiac index is associated with incident dementia and Alzheimer disease: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2015 Apr 14;131(15):1333-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012438.
134. Diener HC, Hart RG, Koudstaal PJ, Lane DA, Lip GYH. Atrial Fibrillation and Cognitive Function: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Feb 12;73(5):612-619. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.077.
135. Madhavan M, Hu TY, Gersh BJ, Roger VL, Killian J, Weston SA, Graff-Radford J, Asirvatham SJ, Chamberlain AM. Efficacy of Warfarin Anticoagulation and Incident Dementia in a Community-Based Cohort of Atrial Fibrillation. *Mayo Clin Proc.* 2018 Feb;93(2):145-154. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.09.021.
136. Jacobs V, Woller SC, Stevens S, May HT, Bair TL, Anderson JL, Crandall BG, Day JD, Johannig K, Long Y, Mallender C, Olson JL, Osborn JS, Weiss JP, Bunch TJ. Time outside of therapeutic range in atrial fibrillation patients is associated with long-term risk of dementia. *Heart Rhythm.* 2014 Dec;11(12):2206-13. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.08.013.
137. 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 Jan;7(1):23-8. doi: 10.1016/j.jamda.2005.08.002.
138. Cobas Paz R, Raposeiras Roubín S, Abu Assi E, Barreiro Pardal C, García Comesaña J, González-Carrero López A, Caneiro Queija B, Cespón Fernández M, Muñoz Pousa I, Domínguez Erquicia P, Domínguez Rodríguez LM, Carpintero Vara A, García Campo E, Rodríguez Pascual C, Íñiguez Romo A. Impact of anticoagulation in patients with dementia and atrial fibrillation. Results of the CardioCHUVI-FA registry. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2020 Nov;73(11):877-884. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2019.10.025.
139. Salas M, In't Veld BA, van der Linden PD, Hofman A, Breteler M, Stricker BH. Impaired cognitive function and compliance with antihypertensive drugs in elderly: the Rotterdam Study. *Clin Pharmacol Ther.* 2001 Dec;70(6):561-6. doi: 10.1067/mcp.2001.119812.

140. Overvad TF, Rasmussen LH, Skjøth F, Overvad K, Lip GY, Larsen TB. Body mass index and adverse events in patients with incident atrial fibrillation. *Am J Med.* 2013 Jul;126(7):640.e9-17. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.11.024.
141. Lee SH, Chen YC, Chen YJ, Chang SL, Tai CT, Wongcharoen W, Yeh HI, Lin CI, Chen SA. Tumor necrosis factor-alpha alters calcium handling and increases arrhythmogenesis of pulmonary vein cardiomyocytes. *Life Sci.* 2007 Apr 17;80(19):1806-15. doi: 10.1016/j.lfs.2007.02.029.
142. Shoemaker MB, Muhammad R, Farrell M, Parvez B, White BW, Streur M, Stubblefield T, Rytlewski J, Parvathaneni S, Nagarakanti R, Roden DM, Saavedra P, Ellis C, Whalen SP, Darbar D. Relation of morbid obesity and female gender to risk of procedural complications in patients undergoing atrial fibrillation ablation. *Am J Cardiol.* 2013 Feb 1;111(3):368-73. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.10.013.
143. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Identifier NCT03713775. LOSE-AF: can Weight Loss Help Patients With Atrial Fibrillation? 2018 (The Cochrane Controlled Trials Register (CCTR/CENTRAL)). Oxford: Update Software. Updated quarterly. Accessed January 15, 2023 . <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03713775>.
144. Zhu W, Wan R, Liu F, Hu J, Huang L, Li J, Hong K. Relation of Body Mass Index With Adverse Outcomes Among Patients With Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(9):e004006. doi: 10.1161/JAHA.116.004006.
145. Nakajima K, Yamaoka H, Morita K, Ebata M, Eguchi S, Muneyuki T, Munakata H. Elderly people with low body weight may have subtle low-grade inflammation. *Obesity (Silver Spring).* 2009;17(4):803-8. doi: 10.1038/oby.2008.596.
146. Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, Kimura M, Noma K, Sasaki S, Hara K, Matsuura H, Goto C, Oshima T, Chayama K, Yoshizumi M. Low body mass index is a risk factor for impaired endothelium-dependent vasodilation in humans: role of nitric oxide and oxidative stress. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(2):256-63. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00630-2.
147. De Caterina R, Lip GYH. The non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) and extremes of body weight-a systematic literature review. *Clin Res Cardiol.* 2017 Aug;106(8):565-572. doi: 10.1007/s00392-017-1102-5.
148. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, Haesler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Collins R, Camm AJ, Heidbüchel H; ESC Scientific Document Group. 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(16):1330-1393. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136.
149. Liesenfeld KH, Lehr T, Dansirikul C, Reilly PA, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Wallentin L, Haertter S, Staab A. Population pharmacokinetic analysis of the oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with non-valvular atrial fibrillation from the RE-LY trial. *J Thromb Haemost.* 2011 Nov;9(11):2168-75. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04498.x.
150. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Schnee J, Goldhaber SZ; RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009 Dec 10;361(24):2342-52. doi: 10.1056/NEJMoa0906598.

151. Breuer L, Ringwald J, Schwab S, Köhrmann M. Ischemic stroke in an obese patient receiving dabigatran. *N Engl J Med*. 2013 Jun 20;368(25):2440-2. doi: 10.1056/NEJMc1215900.
152. Boehringer-Ingelheim (2016) Pradaxa summary of product characteristics. <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/24839> 2016. Accessed 9 Feb 2023.
153. Kubitzka D, Becka M, Zuehlsdorf M, Mueck W. Body weight has limited influence on the safety, tolerability, pharmacokinetics, or pharmacodynamics of rivaroxaban (BAY 59-7939) in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2007 Feb;47(2):218-26. doi: 10.1177/0091270006296058.
154. Upreti VV, Wang J, Barrett YC, Byon W, Boyd RA, Pursley J, LaCreta FP, Frost CE. Effect of extremes of body weight on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of apixaban in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013 Dec;76(6):908-16. doi: 10.1111/bcp.12114.
155. Hohnloser SH, Fudim M, Alexander JH, Wojdyla DM, Ezekowitz JA, Hanna M, Atar D, Hijazi Z, Bahit MC, Al-Khatib SM, Lopez-Sendon JL, Wallentin L, Granger CB, Lopes RD. Efficacy and Safety of Apixaban Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Extremes in Body Weight. *Circulation*. 2019 May 14;139(20):2292-2300. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037955.
156. Proietti M, Guiducci E, Cheli P, Lip GY. Is There an Obesity Paradox for Outcomes in Atrial Fibrillation? A Systematic Review and Meta-Analysis of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Trials. *Stroke*. 2017 Apr;48(4):857-866. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015984.
157. Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, Huisman MV, Sandset PM, Moll S. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016;14 (06):1308–1313.
158. Wallace JL, Reaves AB, Tolley EA, Oliphant CS, Hutchison L, Alabdan NA, Sands CW, Self TH. Comparison of initial warfarin response in obese patients versus non-obese patients. *J Thromb Thrombolysis*. 2013;36(1):96-101. doi: 10.1007/s11239-012-0811-x.
159. Soyombo BM, Taylor A, Gillard C, Wilson C, Bailey Wheeler J. Impact of body mass index on 90-day warfarin requirements: a retrospective chart review. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2021;15:17539447211012803. doi: 10.1177/17539447211012803.
160. World Health Organization. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/diseaseprevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi> (7 February 2023, date last accessed).
161. Park CS, Choi EK, Kim HM, Lee SR, Cha MJ, Oh S. Increased risk of major bleeding in underweight patients with atrial fibrillation who were prescribed non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Heart Rhythm*. 2017 Apr;14(4):501-507. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.12.036.
162. Stangier J, Clemens A. Pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2009 Sep-Oct;15 Suppl 1:9S-16S. doi: 10.1177/1076029609343004.
163. Legrand M, Mateo J, Aribaud A, Ginisty S, Eftekhari P, Huy PT, Drouet L, Payen D. The use of dabigatran in elderly patients. *Arch Intern Med*. 2011 Jul 25;171(14):1285-6. doi: 10.1001/archinternmed.2011.314.
164. Kubitzka D, Becka M, Zuehlsdorf M, Mueck W. Body weight has limited influence on the safety, tolerability, pharmacokinetics, or pharmacodynamics of

- rivaroxaban (BAY 59-7939) in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2007 Feb;47(2):218-26. doi: 10.1177/0091270006296058.
165. Malik AH, Yandrapalli S, Shetty S, Aronow WS, Jain D, Frishman WH, Cooper HA, Panza JA; MAGIC (Meta-analysis And oriGinal Investigations in Cardiology) Investigators. Impact of weight on the efficacy and safety of direct-acting oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: a meta-analysis. *Europace*. 2020 Mar 1;22(3):361-367. doi: 10.1093/europace/euz361.
 166. Lip GY, Agnelli G. Edoxaban: a focused review of its clinical pharmacology. *Eur Heart J*. 2014 Jul 21;35(28):1844-55. doi: 10.1093/eurheartj/ehu181.
 167. Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev*. 2009;41(2):67-76. doi: 10.1080/03602530902722679.
 168. Ilegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013 Mar 2;381(9868):752-62. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62167-9.
 169. Perera V, Bajorek BV, Matthews S, Hilmer SN. The impact of frailty on the utilisation of antithrombotic therapy in older patients with atrial fibrillation. *Age Ageing*. 2009 Mar;38(2):156-62. doi: 10.1093/ageing/afn293.
 170. Martinez BK, Sood NA, Bunz TJ, Coleman CI. Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban Versus Warfarin in Frail Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2018 Apr 13;7(8):e008643. doi: 10.1161/JAHA.118.008643.
 171. Mitnitski AB, Mogilner AJ, Rockwood K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. *ScientificWorldJournal*. 2001 Aug 8;1:323-36. doi: 10.1100/tsw.2001.58.
 172. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001 Mar;56(3):M146-56. doi: 10.1093/gerona/56.3.m146.
 173. Bandeen-Roche K, Xue QL, Ferrucci L, Walston J, Guralnik JM, Chaves P, Zeger SL, Fried LP. Phenotype of frailty: characterization in the women's health and aging studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006 Mar;61(3):262-6. doi: 10.1093/gerona/61.3.262.
 174. Dalgaard F, Xu H, Matsouka RA, Russo AM, Curtis AB, Rasmussen PV, Ruwald MH, Fonarow GC, Lowenstern A, Hansen ML, Pallisgaard JL, Alexander KP, Alexander JH, Lopes RD, Granger CB, Lewis WR, Piccini JP, Al-Khatib SM. Management of Atrial Fibrillation in Older Patients by Morbidity Burden: Insights From Get With The Guidelines-Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2020 Dec;9(23):e017024. doi: 10.1161/JAHA.120.017024.
 175. Lefebvre MC, St-Onge M, Glazer-Cavanagh M, Bell L, Kha Nguyen JN, Viet-Quoc Nguyen P, Tannenbaum C. The Effect of Bleeding Risk and Frailty Status on Anticoagulation Patterns in Octogenarians With Atrial Fibrillation: The FRAIL-AF Study. *Can J Cardiol*. 2016 Feb;32(2):169-76. doi: 10.1016/j.cjca.2015.05.012.
 176. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, Atar D, Breithardt G, Eikelboom J, Ezekowitz MD, Granger CB, Halperin JL, Hohnloser SH, Hylek EM, Kirchhof P, Lane DA, Verheugt FWA, Veltkamp R, Lip GYH. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *Eur Heart J*. 2017 Mar 21;38(12):860-868. doi: 10.1093/eurheartj/ehw069.

177. Volgman AS, Nair G, Lyubarova R, Merchant FM, Mason P, Curtis AB, Wenger NK, Aggarwal NT, Kirkpatrick JN, Benjamin EJ. Management of Atrial Fibrillation in Patients 75 Years and Older: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Jan 18;79(2):166-179. doi: 10.1016/j.jacc.2021.10.037.
178. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Arch Intern Med*. 1999 Apr 12;159(7):677-85. doi: 10.1001/archinte.159.7.677.
179. Rao MP, Vinereanu D, Wojdyla DM, Alexander JH, Atar D, Hylek EM, Hanna M, Wallentin L, Lopes RD, Gersh BJ, Granger CB; Apixaban for Reduction in Stroke Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Investigators. Clinical Outcomes and History of Fall in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Oral Anticoagulation: Insights From the ARISTOTLE Trial. *Am J Med*. 2018 Mar;131(3):269-275.e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.10.036.
180. Steffel J, Giugliano RP, Braunwald E, Murphy SA, Mercuri M, Choi Y, Aylward P, White H, Zamorano JL, Antman EM, Ruff CT. Edoxaban Versus Warfarin in Atrial Fibrillation Patients at Risk of Falling: ENGAGE AF-TIMI 48 Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Sep 13;68(11):1169-1178. doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.034.
181. Bo M, Sciarrillo I, Maggiani G, Falcone Y, Iacovino M, Grisoglio E, Fonte G, Grosjean S, Gaita F. Health status, geriatric syndromes and prescription of oral anticoagulant therapy in elderly medical inpatients with atrial fibrillation. *Geriatr Gerontol Int*. 2017 Mar;17(3):416-423. doi: 10.1111/ggi.12730.
182. Bo M, Li Puma F, Badinella Martini M, Falcone Y, Iacovino M, Grisoglio E, Bonetto M, Isaia G, Ciccone G, Isaia GC, Gaita F. Health status, geriatric syndromes and prescription of oral anticoagulant therapy in elderly medical in-patients with atrial fibrillation: a prospective observational study. *Int J Cardiol*. 2015;187:123-5. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.03.334.
183. Petidier Torregrossa R, Abizanda Soler P, Noguerón García A, Gonzalo Lázaro M, Gutiérrez Rodríguez J, Gil Gregorio P, Martín-Sánchez FJ, Ruíz-Artacho P, Duems Noriega Ó, Veiga Fernández F. Anticoagulación en población anciana con fibrilación auricular no valvular. Artículo de revisión [Oral anticoagulation therapy in the elderly population with atrial fibrillation. A review article]. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2018 Nov-Dec;53(6):344-355. Spanish. doi: 10.1016/j.regg.2018.04.450.
184. Potpara TS, Ferro CJ, Lip GYH. Use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *Nat Rev Nephrol*. 2018 May;14(5):337-351. doi: 10.1038/nrneph.2018.19.
185. Fauchier L, Bisson A, Clementy N, Vourc'h P, Angoulvant D, Babuty D, Halimi JM, Lip GYH. Changes in glomerular filtration rate and outcomes in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2018 Apr;198:39-45. doi: 10.1016/j.ahj.2017.12.017.
186. Otero A, de Francisco A, Gayoso P, García F; EPIRCE Study Group. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrologia*. 2010;30(1):78-86. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2009.Dic.5732.
187. Bolignano D, Mattace-Raso F, Sijbrands EJ, Zoccali C. The aging kidney revisited: a systematic review. *Ageing Res Rev*. 2014 Mar;14:65-80. doi: 10.1016/j.arr.2014.02.003.
188. Friberg L, Benson L, Lip GY. Balancing stroke and bleeding risks in patients with atrial fibrillation and renal failure: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study. *Eur Heart J*. 2015 Feb 1;36(5):297-306. doi: 10.1093/eurheartj/ehu139.

189. Del-Carpio Munoz F, Gharacholou SM, Munger TM, Friedman PA, AsirvathamSJ, Packer DL, et al. Meta-analysis of renal function on the safety and efficacy of novel oral anticoagulants for atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2016;117:69–75.
190. Weir MR, Ashton V, Moore KT, Shrivastava S, Peterson ED, Ammann EM. Rivaroxaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and stage IV-V chronic kidney disease. *Am Heart J.* 2020 May;223:3-11. doi: 10.1016/j.ahj.2020.01.010.
191. Hanni C, Petrovitch E, Ali M, Gibson W, Giuliano C, Holzhausen J, Makowski C, Pallisco A, Patel N, Sutter D, To L, Yost R. Outcomes associated with apixaban vs warfarin in patients with renal dysfunction. *Blood Adv.* 2020 Jun 9;4(11):2366-2371. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000972.
192. Fazio G, Dentamaro I, Gambacurta R, Alcamo P, Colonna P. Safety of Edoxaban 30 mg in Elderly Patients with Severe Renal Impairment. *Clin Drug Investig.* 2018 Nov;38(11):1023-1030. doi: 10.1007/s40261-018-0693-6.
193. Kuno T, Takagi H, Ando T, Sugiyama T, Miyashita S, Valentin N, Shimada YJ, Kodaira M, Numasawa Y, Briasoulis A, Burger A, Bangalore S. Oral Anticoagulation for Patients With Atrial Fibrillation on Long-Term Hemodialysis. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Jan 28;75(3):273-285. doi: 10.1016/j.jacc.2019.10.059.
194. Ha JT, Neuen BL, Cheng LP, Jun M, Toyama T, Gallagher MP, Jardine MJ, Sood MM, Garg AX, Palmer SC, Mark PB, Wheeler DC, Jha V, Freedman B, Johnson DW, Perkovic V, Badve SV. Benefits and Harms of Oral Anticoagulant Therapy in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2019 Aug 6;171(3):181-189. doi: 10.7326/M19-0087.
195. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, Bhavne N, Schaubel DE, He K, Tilea A, Stack AG, Balkrishnan R, Yao X, Noseworthy PA, Shah ND, Saran R, Nallamothu BK. Outcomes Associated With Apixaban Use in Patients With End-Stage Kidney Disease and Atrial Fibrillation in the United States. *Circulation.* 2018;138(15):1519-1529. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035418.
196. Pokorney SD, Chertow GM, Al-Khalidi HR, Gallup D, Dignacco P, Mussina K, Bansal N, Gadegbeku CA, Garcia DA, Garonzik S, Lopes RD, Mahaffey KW, Matsuda K, Middleton JP, Rymer JA, Sands GH, Thadhani R, Thomas KL, Washam JB, Winkelmayer WC, Granger CB; RENAL-AF Investigators. Apixaban for Patients With Atrial Fibrillation on Hemodialysis: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Circulation.* 2022;146(23):1735-1745. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054990.
197. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Furie KL, Heidenreich PA, Murray KT, Shea JB, Tracy CM, Yancy CW. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(1):104-132. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.011.
198. Lindner SM, Fordyce CB, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Piccini JP, Breithardt G, Mahaffey KW, Singer DE, Hacke W, Halperin JL, Hankey GJ, Berkowitz SD, Nessel CC, Becker RC, Fox KA, Patel MR; ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Treatment Consistency Across Levels of Baseline Renal Function With Rivaroxaban or Warfarin: A ROCKET AF (Rivaroxaban Once-Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke

- and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) Analysis. *Circulation*. 2017 Mar 7;135(10):1001-1003. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024666.
199. Turpie AGG, Purdham D, Ciaccia A. Nonvitamin K antagonist oral anticoagulant use in patients with renal impairment. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2017 Sep;11(9):243-256. doi: 10.1177/1753944717714921.
 200. European Medicines Agency ESoPC. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lixiana-epar-product-information_en.pdf, Accessed March 26th, 2023.
 201. Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT, Kuder JF, Murphy SA, Antman EM, Braunwald E. Impact of Renal Function on Outcomes With Edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Circulation*. 2016 Jul 5;134(1):24-36. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022361.
 202. Yu HT, Yang PS, Kim TH, Jang E, Kim D, Uhm JS, et al. Impact of Renal Function on Outcomes With Edoxaban in Real-World Patients With Atrial Fibrillation. *Stroke* 2018; 49: 2421-9.
 203. Yin O, Kakkar T, Duggal A, Kotsuma M, Shi M, Lanz H, Grosso MA. Edoxaban Exposure in Patients With Atrial Fibrillation and Estimated Creatinine Clearance Exceeding 100 mL/min. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2022 May;11(5):666-674. doi: 10.1002/cpdd.1050.
 204. Galloway PA, El-Damanawi R, Bardsley V, Pritchard NR, Fry AC, Ojha SK, Hiemstra TF. Vitamin K antagonists predispose to calciphylaxis in patients with end-stage renal disease. *Nephron*. 2015;129(3):197-201. doi: 10.1159/000371449.
 205. van Gorp RH, Schurgers LJ. New Insights into the Pros and Cons of the Clinical Use of Vitamin K Antagonists (VKAs) Versus Direct Oral Anticoagulants (DOACs). *Nutrients*. 2015;7(11):9538-57. doi: 10.3390/nu7115479.
 206. Pastori D, Ettore E, Lip GYH, Sciacqua A, Perticone F, Melillo F, Godino C, Marcucci R, Berteotti M, Violi F, Pignatelli P, Saliola M, Menichelli D, Casciaro MA, Menafrà V. Association of different oral anticoagulants use with renal function worsening in patients with atrial fibrillation: A multicentre cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(12):2455-2463. doi: 10.1111/bcp.14350.
 207. Yao X, Tangri N, Gersh BJ, Sangaralingham LR, Shah ND, Nath KA, Noseworthy PA. Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Nov 28;70(21):2621-2632. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.1087.
 208. Donnellan E, Aagaard P, Kanj M, Jaber W, Elshazly M, Hoosien M, Baranowski B, Hussein A, Saliba W, Wazni O. Association Between Pre-Ablation Glycemic Control and Outcomes Among Patients With Diabetes Undergoing Atrial Fibrillation Ablation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019 Aug;5(8):897-903. doi: 10.1016/j.jacep.2019.05.018.
 209. Seyed Ahmadi S, Svensson AM, Pivodic A, Rosengren A, Lind M. Risk of atrial fibrillation in persons with type 2 diabetes and the excess risk in relation to glycaemic control and renal function: a Swedish cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2020 Jan 18;19(1):9. doi: 10.1186/s12933-019-0983-1.
 210. Chang SH, Wu LS, Chiou MJ, Liu JR, Yu KH, Kuo CF, Wen MS, Chen WJ, Yeh YH, See LC. Association of metformin with lower atrial fibrillation risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based dynamic cohort and in vitro studies. *Cardiovasc Diabetol*. 2014 Aug 10;13:123. doi: 10.1186/s12933-014-0123-x.
 211. Bell DSH, Goncalves E. Atrial fibrillation and type 2 diabetes: Prevalence, etiology, pathophysiology and effect of anti-diabetic therapies. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Feb;21(2):210-217. doi: 10.1111/dom.13512.

212. Patti G, Di Gioia G, Cavallari I, Nenna A. Safety and efficacy of nonvitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in diabetic patients with atrial fibrillation: A study-level meta-analysis of phase III randomized trials. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017 Mar;33(3). doi: 10.1002/dmrr.2876.
213. Mozaffarian D, Furberg CD, Psaty BM, Siscovick D. Physical activity and incidence of atrial fibrillation in older adults: the cardiovascular health study. *Circulation*. 2008 Aug 19;118(8):800-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.785626.
214. Proietti M, Boriani G, Laroche C, Diemberger I, Popescu MI, Rasmussen LH, Sinagra G, Dan GA, Maggioni AP, Tavazzi L, Lane DA, Lip GYH; EORP-AF General Pilot Registry Investigators. Self-reported physical activity and major adverse events in patients with atrial fibrillation: a report from the EURObservational Research Programme Pilot Survey on Atrial Fibrillation (EORP-AF) General Registry. *Europace*. 2017 Apr 1;19(4):535-543. doi: 10.1093/europace/euw150.
215. Baldesberger S, Bauersfeld U, Candinas R, Seifert B, Zuber M, Ritter M, Jenni R, Oechslin E, Luthi P, Scharf C, Marti B, Attenhofer Jost CH. Sinus node disease and arrhythmias in the long-term follow-up of former professional cyclists. *Eur Heart J*. 2008 Jan;29(1):71-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehm555.
216. Dzeshka MS, Shantsila A, Shantsila E, Lip GYH. Atrial Fibrillation and Hypertension. *Hypertension*. 2017 Nov;70(5):854-861. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.08934.
217. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
218. Steinberg JS, Shabanov V, Ponomarev D, Losik D, Ivanickiy E, Kropotkin E, Polyakov K, Ptaszynski P, Keweloh B, Yao CJ, Pokushalov EA, Romanov AB. Effect of Renal Denervation and Catheter Ablation vs Catheter Ablation Alone on Atrial Fibrillation Recurrence Among Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation and Hypertension: The ERADICATE-AF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;323:248-255. doi: 10.1001/jama.2019.21187.
219. Soliman EZ, Rahman AF, Zhang ZM, Rodriguez CJ, Chang TI, Bates JT, Ghazi L, Blackshear JL, Chonchol M, Fine LJ, Ambrosius WT, Lewis CE. Effect of Intensive Blood Pressure Lowering on the Risk of Atrial Fibrillation. *Hypertension*. 2020;75:1491-1496. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14766.
220. Linz D, Baumert M, Catcheside P, Floras J, Sanders P, Lévy P, Cowie MR, Doug McEvoy R. Assessment and interpretation of sleep disordered breathing severity in cardiology: Clinical implications and perspectives. *Int J Cardiol*. 2018;271:281-288. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.04.076.
221. Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE, Malouf JF, Ammash NM, Friedman PA, Somers VK. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2004;110:364-7. doi: 10.1161/01.CIR.0000136587.68725.8E.
222. Pathak RK, Elliott A, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Hendriks JM, Twomey D, Kalman JM, Abhayaratna WP, Lau DH, Sanders P. Impact

- of CARDIOrespiratory FITness on Arrhythmia Recurrence in Obese Individuals With Atrial Fibrillation: The CARDIO-FIT Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:985-96. doi: 10.1016/j.jacc.2015.06.488.
223. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, Mehta AB, Mahajan R, Twomey D, Alasady M, Hanley L, Antic NA, McEvoy RD, Kalman JM, Abhayaratna WP, Sanders P. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2222-31. doi: 10.1016/j.jacc.2014.09.028.
224. Hicks KA, Mahaffey KW, Mehran R, Nissen SE, Wiviott SD, Dunn B, Solomon SD, Marler JR, Teerlink JR, Farb A, Morrow DA, Targum SL, Sila CA, Hai MTT, Jaff MR, Joffe HV, Cutlip DE, Desai AS, Lewis EF, Gibson CM, Landray MJ, Lincoff AM, White CJ, Brooks SS, Rosenfield K, Domanski MJ, Lansky AJ, McMurray JJV, Tcheng JE, Steinhubl SR, Burton P, Mauri L, O'Connor CM, Pfeffer MA, Hung HMJ, Stockbridge NL, Chaitman BR, Temple RJ; Standardized Data Collection for Cardiovascular Trials Initiative (SCTI). 2017 Cardiovascular and Stroke Endpoint Definitions for Clinical Trials. *Circulation*. 2018 Feb 27;137(9):961-972. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033502.
225. 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 Apr;3(4):692-4. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x.
226. Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, Schulman S; Subcommittee on Control of Anticoagulation. 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 Nov;13(11):2119-26. doi: 10.1111/jth.13140.
227. Valgimigli M, Costa F, Lokhnygina Y, Clare RM, Wallentin L, Moliterno DJ, Armstrong PW, White HD, Held C, Aylward PE, Van de Werf F, Harrington RA, Mahaffey KW, Tricoci P. Trade-off of myocardial infarction vs. bleeding types on mortality after acute coronary syndrome: lessons from the Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome (TRACER) randomized trial. *Eur Heart J*. 2017 Mar 14;38(11):804-810. doi: 10.1093/eurheartj/ehw525.
228. Rocca B, Fox KAA, Ajjan RA, Andreotti F, Baigent C, Collet JP, Grove EL, Halvorsen S, Huber K, Morais J, Patrono C, Rubboli A, Seljeflot I, Sibbing D, Siegbahn A, Ten Berg J, Vilahur G, Verheugt FWA, Wallentin L, Weiss TW, Wojta J, Storey RF. Antithrombotic therapy and body mass: an expert position paper of the ESC Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*. 2018 May 14;39(19):1672-1686f. doi: 10.1093/eurheartj/ehy066.
229. Averlant L, Ficheur G, Ferret L, Boulé S, Puisieux F, Luyckx M, Soula J, Georges A, Beuscart R, Chazard E, Beuscart JB. Underuse of Oral Anticoagulants and Inappropriate Prescription of Antiplatelet Therapy in Older Inpatients with Atrial Fibrillation. *Drugs Aging*. 2017;34(9):701-710. doi: 10.1007/s40266-017-0477-3.
230. Maes F, Dalleur O, Henrard S, Wouters D, Scavée C, Spinewine A, Boland B. Risk scores and geriatric profile: can they really help us in anticoagulation decision making among older patients suffering from atrial fibrillation? *Clin Interv Aging*. 2014;9:1091-9. doi: 10.2147/CIA.S62597.

231. Shurrab M, Crystal E, O'Donnell D, Navare H, Neves P, Khatib R, Lashevsky I, Newman D. The gap between indicated and prescribed stroke prevention therapies in a high-risk geriatric population. *J Interv Card Electrophysiol*. 2017 Apr;48(3):261-266. doi: 10.1007/s10840-017-0223-0.
232. Mitsuntisuk P, Nathisuwan S, Junpanichjaroen A, Wongcharoen W, Phrommintikul A, Wattanaruengchai P, Rattanavipanon W, Chulavatnatol S, Chaiyakunapruk N, Likittanasombat K, Lip GYH. Real-World Comparative Effectiveness and Safety of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants vs. Warfarin in a Developing Country. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109(5):1282-1292. doi: 10.1002/cpt.2090.
233. Durán-Bobín O, Elices-Teja J, González-Melchor L, Vázquez-Caamaño M, Fernández-Obanza E, González-Babarro E, Cabanas-Grandío P, Piñeiro-Portela M, Prada-Delgado O, Gutiérrez-Feijoo M, Freire E, Díaz-Castro O, Muñiz J, García-Seara J, Gonzalez-Juanatey C. Differences in the Clinical Profile and Management of Atrial Fibrillation According to Gender. Results of the REGistro GallEgo Intercéntrico de Fibrilación Auricular (REGUEIFA) Trial. *J Clin Med*. 2021;10(17):3846. doi: 10.3390/jcm10173846.
234. Ledo Piñeiro A, Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, Domínguez Erquicia P, González Bermúdez I, Íñiguez Romo A. Suboptimal anticoagulation with vitamin K antagonists: the need to change the national therapeutic positioning report. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2023 Mar;76(3):197-198. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2022.07.012.
235. Sogaard M, Ording AG, Skjøth F, Larsen TB, Nielsen PB. Effectiveness and safety of direct oral anticoagulation versus warfarin in frail patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2023 Nov 22;pvad091. doi: 10.1093/ehjcvp/pvad091.
236. Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR, Gersh BJ, Noseworthy PA. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Dosing in Patients With Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(23):2779-2790. doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.600.
237. Steinberg BA, Shrader P, Thomas L, Ansell J, Fonarow GC, Gersh BJ, Kowey PR, Mahaffey KW, Naccarelli G, Reiffel J, Singer DE, Peterson ED, Piccini JP; ORBIT-AF Investigators and Patients. Off-Label Dosing of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Adverse Outcomes: The ORBIT-AF II Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Dec 20;68(24):2597-2604. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.966.
238. Atar D, Grundvold I. On-label reduced doses of non-vitamin K anticoagulants prove safe and efficient; yet how to ensure the correct dose for the right patient? *Eur Heart J*. 2019;40(19):1501-1503. doi: 10.1093/eurheartj/ehz014.
239. Whitworth MM, Haase KK, Fike DS, Bharadwaj RM, Young RB, MacLaughlin EJ. Utilization and prescribing patterns of direct oral anticoagulants. *Int J Gen Med*. 2017 Mar 10;10:87-94. doi: 10.2147/IJGM.S129235.
240. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, Cobbe S, Breithardt G, Le Heuzey JY, Prins MH, Lévy S, Crijns HJ; European Heart Survey Investigators. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2005;26(22):2422-34. doi: 10.1093/eurheartj/ehi505.

241. Zhu W, He W, Guo L, Wang X, Hong K. The HAS-BLED Score for Predicting Major Bleeding Risk in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2015;38(9):555-61. doi: 10.1002/clc.22435.
242. Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, Buller H, Lip GY. Performance of the HEMORR(2)HAGES, 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 fibrillation) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Aug 28;60(9):861-7. doi: 10.1016/j.jacc.2012.06.019.
243. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
244. Bassand JP, Apenteng PN, Atar D, Camm AJ, Cools F, Corbalan R, Fitzmaurice DA, Fox KA, Goto S, Haas S, Hacke W, Jerjes-Sanchez C, Koretsune Y, Heuzey JL, Sawhney JP, Oh S, Stepińska J, Cate VT, Verheugt FW, Kayani G, Pieper KS, Kakkar AK, Garfield-Af Investigators FT. GARFIELD-AF: a worldwide prospective registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke. *Future Cardiol*. 2021;17(1):19-38. doi: 10.2217/fca-2020-0014.
245. Chao TF, Liu CJ, Wang KL, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Chen TJ, Lip GY, Chen SA. Should atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA2DS2-VASc score (beyond sex) receive oral anticoagulation? *J Am Coll Cardiol*. 2015 Feb 24;65(7):635-42. doi: 10.1016/j.jacc.2014.11.046.
246. Schäfer A, Flierl U, Berliner D, Bauersachs J. Anticoagulants for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation in Elderly Patients. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2020;34(4):555-568. doi: 10.1007/s10557-020-06981-3.
247. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, Goodman SG, Windecker S, Darius H, Li J, Averkov O, Bahit MC, Berwanger O, Budaj A, Hijazi Z, Parkhomenko A, Sinnaeve P, Storey RF, Thiele H, Vinereanu D, Granger CB, Alexander JH; AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2019 Apr 18;380(16):1509-1524. doi: 10.1056/NEJMoa1817083.
248. Karamichalakis N, Letsas KP, Vlachos K, Georgopoulos S, Bakalakos A, Efremidis M, Sideris A. Managing atrial fibrillation in the very elderly patient: challenges and solutions. *Vasc Health Risk Manag*. 2015 Oct 27;11:555-62. doi: 10.2147/VHRM.S83664.
249. Burgess S, Crown N, Louzada ML, Dresser G, Kim RB, Lazo-Langner A. Clinical performance of bleeding risk scores for predicting major and clinically relevant non-major bleeding events in patients receiving warfarin. *J Thromb Haemost*. 2013 Sep;11(9):1647-54. doi: 10.1111/jth.12352.
250. Abdelhafiz AH, Wheeldon NM. Risk factors for bleeding during anticoagulation of atrial fibrillation in older and younger patients in clinical practice. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2008 Mar;6(1):1-11. doi: 10.1016/j.amjopharm.2008.03.005.
251. Cobas Paz R, Raposeiras Roubín S, Abu Assi E, Barreiro Pardal C, García Comesaña J, González-Carrero López A, Caneiro Queija B, Cespón Fernández M, Muñoz Pousa I, Domínguez Erquicia P, Domínguez Rodríguez LM, Carpintero Vara A, García Campo E, Rodríguez Pascual C, Íñiguez Romo A. Impact of anticoagulation in

- patients with dementia and atrial fibrillation. Results of the CardioCHUVI-FA registry. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2020;73(11):877-884. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2019.10.025.
252. Domínguez-Erquicia P, Raposeiras-Roubín S, Abbu-Assi E, Cespón-Fernández M, Alonso-Rodríguez D, Camacho-Freire SJ, Cubelos-Fernández N, López-Masjuán Ríos Á, Melendo-Viu M, Íñiguez-Romo A. Incidence, predictors of bleeding and prognosis of bleeding in anticoagulated nonagenarian patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2021;327:217-222. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.11.023.
253. Proietti M, Romiti GF, Raparelli V, Diemberger I, Boriani G, Dalla Vecchia LA, Bellelli G, Marzetti E, Lip GY, Cesari M. Frailty prevalence and impact on outcomes in patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of 1,187,000 patients. *Ageing Res Rev*. 2022;79:101652. doi: 10.1016/j.arr.2022.101652.
254. Ohta M, Hayashi K, Mori Y, Sato H, Noto T, Kawahatsu K, Mita T, Kazuno Y, Sasaki S, Doi T, Hirokami M, Tanaka S, Yuda S. Impact of Frailty on Bleeding Events Related to Anticoagulation Therapy in Patients With Atrial Fibrillation. *Circ J*. 2021;85:235-242. doi: 10.1253/circj.CJ-20-0373.
255. He L, He R, Huang J, Zou C, Fan Y. Impact of frailty on all-cause mortality and major bleeding in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2022 Jan;73:101527. doi: 10.1016/j.arr.2021.101527.
256. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N and Singer DE. Long-term survival after ischemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Neurology* 2014;82:1033-7.
257. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N and Singer DE. Thirty-day mortality after ischemic stroke and intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation on and off anticoagulants. *Stroke* 2012;43:1795-9.
258. Gattellari M, Goumas C, Garden F and Worthington JM. Relative survival after transient ischaemic attack: results from the Program of Research Informing Stroke Management (PRISM) study. *Stroke* 2012;43:79-85.
259. Kleindorfer D, Panagos P, Pancioli A, Khoury J, Kissela B, Woo D, Schneider A, Alwell K, Jauch E, Miller R, Moomaw C, Shukla R and Broderick JP. Incidence and short-term prognosis of transient ischemic attack in a population-based study. *Stroke* 2005;36:720-3.
260. Bekwelem W, Connolly SJ, Halperin JL, Adabag S, Duval S, Chrolavicius S, Pogue J, Ezekowitz MD, Eikelboom JW, Wallentin LG, Yusuf S and Hirsch AT. Extracranial Systemic Embolic Events in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: Incidence, Risk Factors, and Outcomes. *Circulation* 2015;132:796-803.
261. Inohara T, Xian Y, Liang L, Matsouaka RA, Saver JL, Smith EE, Schwamm LH, Reeves MJ, Hernandez AF, Bhatt DL, Peterson ED and Fonarow GC. Association of Intracerebral Hemorrhage Among Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist vs Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants With In-Hospital Mortality. *Jama* 2018;319:463-473.
262. Held C, Hylek EM, Alexander JH, Hanna M, Lopes RD, Wojdyla DM, Thomas L, Al-Khalidi H, Alings M, Xavier D, Ansell J, Goto S, Ruzyllo W, Rosenqvist M, Verheugt FWA, Zhu J, Granger CB and Wallentin L. 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* 2015;36:1264-1272.

263. Bahit MC, Lopes RD, Wojdyla DM, Held C, Hanna M, Vinereanu D, Hylek EM, Verheugt F, Goto S, Alexander JH, Wallentin L and Granger CB. Non-major bleeding with apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Heart* 2017;103:623-628.
264. Devereaux PJ, Anderson DR, Gardner MJ, Putnam W, Flowerdew GJ, Brownell BF, Nagpal S, Cox JL and Fahey T. Differences between perspectives of physicians and patients on anticoagulation in patients with atrial fibrillation: observational study Commentary: Varied preferences reflect the reality of clinical practice. *BMJ* 2001;323:1218-1218.
265. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-891. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
266. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-992. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
267. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-1151. doi: 10.1056/NEJMoa0905561.
268. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Špinar J, Ruzylo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2093-2104. doi: 10.1056/NEJMoa1310907.
269. Wang SY, Giugliano RP. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant for Atrial Fibrillation in Obese Patients. *Am J Cardiol.* 2020;127:176-183. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.04.016.
270. Wallace JL, Reaves AB, Tolley EA, Oliphant CS, Hutchison L, Alabdan NA, Sands CW, Self TH. Comparison of initial warfarin response in obese patients versus non-obese patients. *J Thromb Thrombolysis.* 2013;36(1):96-101. doi: 10.1007/s11239-012-0811-x.
271. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Vanassche T, Potpara T, Camm AJ, Heidbüchel H; External reviewers. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace.* 2021;23:1612-1676. doi: 10.1093/europace/euab065.
272. Sandhu RK, Ezekowitz J, Andersson U, Alexander JH, Granger CB, Halvorsen S, Hanna M, Hijazi Z, Jansky P, Lopes RD, Wallentin L. 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(38):2869-2878. doi: 10.1093/eurheartj/ehw124.
273. Proietti M, Guiducci E, Cheli P, Lip GY. Is There an Obesity Paradox for Outcomes in Atrial Fibrillation? A Systematic Review and Meta-Analysis of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Trials. *Stroke*. 2017;48:857-866. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015984.
274. Zhou Y, Ma J, Zhu W. Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation Across BMI Categories: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2020;20(1):51-60. doi: 10.1007/s40256-019-00362-4.
275. Netley J, Howard K, Wilson W. Effects of body mass index on the safety and effectiveness of direct oral anticoagulants: a retrospective review. *J Thromb Thrombolysis*. 2019;48:359- 365. doi:10.1007/s11239-019-01857-2.
276. Overvad TF, Rasmussen LH, Skjøth F, Overvad K, Lip GY, Larsen TB. Body mass index and adverse events in patients with incident atrial fibrillation. *Am J Med*. 2013;126:640.e9-e17. doi:10.1016/j.amjmed.2012.11.024.
277. Lip GYH, Merino JL, Banach M, de Groot JR, Maier LS, Themistoclakis S, Boriani G, Jin J, Melino M, Winters SM, Goette A. Impact of Body Mass Index on Outcomes in the Edoxaban Versus Warfarin Therapy Groups in Patients Underwent Cardioversion of Atrial Fibrillation (from ENSURE-AF). *Am J Cardiol*. 2019;123(4):592-597. doi:10.1016/j.amjcard.2018.11.019
278. Zhu W, Wan R, Liu F, Hu J, Huang L, Li J, Hong K. Relation of Body Mass Index With Adverse Outcomes Among Patients With Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(9):e004006. doi: 10.1161/JAHA.116.004006.
279. Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, Huisman MV, Sandset PM, Moll S. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016;14 (06):1308–1313.
280. Park CS, Choi EK, Kim HM, Lee SR, Cha MJ, Oh S. Increased risk of major bleeding in underweight patients with atrial fibrillation who were prescribed non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Heart Rhythm*. 2017;14(4):501-507. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.12.036.
281. Barba R, Marco J, Martín-Alvarez H, Rondon P, Fernández-Capitan C, Garcia-Bragado F, Monreal M; RIETE investigators. The influence of extreme body weight on clinical outcome of patients with venous thromboembolism: findings from a prospective registry (RIETE). *J Thromb Haemost*. 2005;3(5):856-862. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01304.x.
282. Sebaaly J, Kelley D. Direct Oral Anticoagulants in Obesity: An Updated Literature Review. *Ann Pharmacother*. 2020;54:1144-1158. doi: 10.1177/1060028020923584.
283. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation* 2004; 109: 1509–13. doi: 10.1161/01.CIR.0000121736.16643.11.
284. Whitbeck MG, Charnigo RJ, Khairy P, et al. Increased mortality among patients taking digoxin—analysis from the AFFIRM study. *Eur Heart J* 2013; 34: 1481–88. doi: 10.1093/eurheartj/ehs348.

285. Gheorghiade M, Fonarow GC, Van Veldhuisen DJ, et al. Lack of evidence of increased mortality among patients with atrial fibrillation taking digoxin: findings from post hoc propensity-matched analysis of the AFFIRM trial. *Eur Heart J* 2013; 34: 1489–97. doi: 10.1093/eurheartj/ehv120.
286. Washam JB, Stevens SR, Lokhnygina Y, et al. Digoxin use in patients with atrial fibrillation and adverse cardiovascular outcomes: a retrospective analysis of the Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Lancet* 2015; 385: 2363–70. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61836-5.
287. Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur Heart J*. 2015;36:1831-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehv143.
288. 15. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ* 2015; 351: h4451. doi: 10.1136/bmj.h4451.
289. Jelliffe RW. An improved method of digoxin therapy. *Ann Intern Med*. 1968;69:703-17. doi: 10.7326/0003-4819-69-4-703.
290. 17. Lopes RD, Rordorf R, De Ferrari GM et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Digoxin and Mortality in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018 ;71:1063-1074. doi: 10.1016/j.jacc.2017.12.060.
291. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA*. 2003;289:871-8. doi: 10.1001/jama.289.7.871.
292. Shin JH, Kang KW, Kim JG, Lee SJ. Concurrent renal dysfunction with ischemic heart disease is an important determinant for cardiac and cerebrovascular mortality in patients on chronic digoxin therapy for atrial fibrillation. *Kidney Res Clin Pract*. 2018;37:130-137. doi: 10.23876/j.krcp.2018.37.2.130.
293. Chamaria S, Desai AM, Reddy PC, et al. Digoxin use to control ventricular rate in patients with atrial fibrillation and heart failure is not associated with increased mortality. *Cardiol Res Pract* 2015; 2015: 314041. doi: 10.1155/2015/314041.
294. Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347:1403–11. doi: 10.1056/NEJMoa021266.
295. Domanski M, Fleg J, Bristow M, Knox S. The effect of gender on outcome in digitalis-treated heart failure patients. *J Card Fail* 2005;11:83–86. doi: 10.1016/j.cardfail.2004.07.002
296. Valgimigli M, Costa F, Lokhnygina Y, Clare RM, Wallentin L, Moliterno DJ, Armstrong PW, White HD, Held C, Aylward PE, Van de Werf F, Harrington RA, Mahaffey KW and Tricoci P. Trade-off of myocardial infarction vs. bleeding types on mortality after acute coronary syndrome: lessons from the Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome (TRACER) randomized trial. *Eur Heart J* 2017;38:804-810.
297. O'Brien EC, Holmes DN, Thomas LE, Fonarow GC, Allen LA, Gersh BJ, Kowey PR, Singer DE, Ezekowitz MD, Naccarelli GV, Ansell JE, Chan PS, Mahaffey KW, Go AS, Freeman JV, Reiffel JA, Peterson ED, Piccini JP and Hylek EM. Prognostic Significance of Nuisance Bleeding in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2018;138:889-897.

298. Caneiro-Queija B, Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, Manzano-Fernandez S, Flores Blanco P, Lopez-Cuenca A, Cobas-Paz R, Gomez-Molina M, Rodriguez-Rodriguez JM, Calvo-Iglesias F, Valdes-Chavarri M and Iniguez-Romo A. Differential Prognostic Impact on Mortality of Myocardial Infarction Compared With Bleeding Severity in Contemporary Acute Coronary Syndrome Patients. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2018;71:829-836.
299. Baber U, Dargas G, Chandrasekhar J, Sartori S, Steg PG, Cohen DJ, Giustino G, Ariti C, Witzenbichler B, Henry TD, Kini AS, Krucoff MW, Gibson CM, Chieffo A, Moliterno DJ, Weisz G, Colombo A, Pocock S and Mehran R. Time-Dependent Associations Between Actionable Bleeding, Coronary Thrombotic Events, and Mortality Following Percutaneous Coronary Intervention: Results From the PARIS Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:1349-57.
300. Boriani G, Laroche C, Diemberger I, Fantecchi E, Popescu MI, Rasmussen LH, Sinagra G, Petrescu L, Tavazzi L, Maggioni AP, Lip GY. Asymptomatic atrial fibrillation: clinical correlates, management, and outcomes in the EORP-AF Pilot General Registry. *Am J Med.* 2015 May;128(5):509-18.e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.11.026.
301. Freedman B, Potpara TS, Lip GY. Stroke prevention in atrial fibrillation. *Lancet.* 2016 Aug 20;388(10046):806-17. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31257-0.
302. Li KHC, White FA, Tipoe T, Liu T, Wong MC, Jesuthasan A, Baranchuk A, Tse G, Yan BP. The Current State of Mobile Phone Apps for Monitoring Heart Rate, Heart Rate Variability, and Atrial Fibrillation: Narrative Review. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2019 Feb 15;7(2):e11606. doi: 10.2196/11606.
303. Turakhia MP, Desai M, Hedlin H, Rajmane A, Talati N, Ferris T, Desai S, Nag D, Patel M, Kowey P, Rumsfeld JS, Russo AM, Hills MT, Granger CB, Mahaffey KW, Perez MV. Rationale and design of a large-scale, app-based study to identify cardiac arrhythmias using a smartwatch: The Apple Heart Study. *Am Heart J.* 2019 Jan;207:66-75. doi: 10.1016/j.ahj.2018.09.002.
304. Guo Y, Wang H, Zhang H, Liu T, Liang Z, Xia Y, Yan L, Xing Y, Shi H, Li S, Liu Y, Liu F, Feng M, Chen Y, Lip GYH; MAFA II Investigators. Mobile Photoplethysmographic Technology to Detect Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Nov 12;74(19):2365-2375. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.019.
305. Freedman B, Camm J, Calkins H, Healey JS, Rosenqvist M, Wang J, Albert CM, Anderson CS, Antoniou S, Benjamin EJ, Boriani G, Brachmann J, Brandes A, Chao TF, Conen D, Engdahl J, Fauchier L, Fitzmaurice DA, Friberg L, Gersh BJ, Gladstone DJ, Glotzer TV, Gwynne K, Hankey GJ, Harbison J, Hillis GS, Hills MT, Kamel H, Kirchhof P, Kowey PR, Krieger D, Lee VWY, Levin LA, Lip GYH, Lobban T, Lowres N, Mairesse GH, Martinez C, Neubeck L, Orchard J, Piccini JP, Poppe K, Potpara TS, Puererfellner H, Rienstra M, Sandhu RK, Schnabel RB, Siu CW, Steinhubl S, Svendsen JH, Svennberg E, Themistoclakis S, Tieleman RG, Turakhia MP, Tveit A, Uittenbogaart SB, Van Gelder IC, Verma A, Wachter R, Yan BP; AF-Screen Collaborators. Screening for Atrial Fibrillation: A Report of the AF-SCREEN International Collaboration. *Circulation.* 2017 May 9;135(19):1851-1867. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026693.
306. Attia ZI, Noseworthy PA, Lopez-Jimenez F, Asirvatham SJ, Deshmukh AJ, Gersh BJ, Carter RE, Yao X, Rabinstein AA, Erickson BJ, Kapa S, Friedman PA. An artificial intelligence-enabled ECG algorithm for the identification of patients with atrial

- fibrillation during sinus rhythm: a retrospective analysis of outcome prediction. *Lancet*. 2019 Sep 7;394(10201):861-867. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31721-0.
307. Hobbs FD, Fitzmaurice DA, Mant J, Murray E, Jowett S, Bryan S, Raftery J, Davies M, Lip G. A randomised controlled trial and cost-effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. The SAFE study. *Health Technol Assess*. 2005 Oct;9(40):iii-iv, ix-x, 1-74. doi: 10.3310/hta9400.
 308. Aronsson M, Svennberg E, Rosenqvist M, Engdahl J, Al-Khalili F, Friberg L, Frykman-Kull V, Levin LÅ. Cost-effectiveness of mass screening for untreated atrial fibrillation using intermittent ECG recording. *Europace*. 2015 Jul;17(7):1023-9. doi: 10.1093/europace/euv083.
 309. Lowres N, Neubeck L, Redfern J, Freedman SB. Screening to identify unknown atrial fibrillation. A systematic review. *Thromb Haemost*. 2013 Aug;110(2):213-22. doi: 10.1160/TH13-02-0165.
 310. Engdahl J, Andersson L, Mirskaya M, Rosenqvist M. Stepwise screening of atrial fibrillation in a 75-year-old population: implications for stroke prevention. *Circulation*. 2013 Feb 26;127(8):930-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.126656.
 311. Nadarajah R, Wahab A, Reynolds C, Raveendra K, Askham D, Dawson R, Keene J, Shanghavi S, Lip GYH, Hogg D, Cowan C, Wu J, Gale CP. Future Innovations in Novel Detection for Atrial Fibrillation (FIND-AF): pilot study of an electronic health record machine learning algorithm-guided intervention to identify undiagnosed atrial fibrillation. *Open Heart*. 2023 Sep;10(2):e002447. doi: 10.1136/openhrt-2023-002447.
 312. Büller HR, Bethune C, Bhanot S, Gailani D, Monia BP, Raskob GE, Segers A, Verhamme P, Weitz JI; FXI-ASO TKA Investigators. Factor XI antisense oligonucleotide for prevention of venous thrombosis. *N Engl J Med*. 2015 Jan 15;372(3):232-40. doi: 10.1056/NEJMoa1405760.
 313. Xia Y, Hu Y, Tang L. Factor XIa Inhibitors as a Novel Anticoagulation Target: Recent Clinical Research Advances. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023 Jun 11;16(6):866. doi: 10.3390/ph16060866.
 314. Büller HR, Bethune C, Bhanot S, Gailani D, Monia BP, Raskob GE, Segers A, Verhamme P, Weitz JI; FXI-ASO TKA Investigators. Factor XI antisense oligonucleotide for prevention of venous thrombosis. *N Engl J Med*. 2015 Jan 15;372(3):232-40. doi: 10.1056/NEJMoa1405760.
 315. Al-Horani RA, Afosah DK. Recent advances in the discovery and development of factor XI/XIa inhibitors. *Med Res Rev*. 2018 Sep;38(6):1974-2023. doi: 10.1002/med.21503.
 316. Verhamme P, Yi BA, Segers A, Salter J, Bloomfield D, Büller HR, Raskob GE, Weitz JI; ANT-005 TKA Investigators. Abelacimab for Prevention of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2021 Aug 12;385(7):609-617. doi: 10.1056/NEJMoa2105872.
 317. Yi BA, Freedholm D, Widener N, Wang X, Simard E, Cullen C, Al-Saady NM, Lepor NE, Coulter S, Lovern M, Bloomfield D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Abelacimab (MAA868), a novel dual inhibitor of Factor XI and Factor XIa. *J Thromb Haemost*. 2022 Feb;20(2):307-315. doi: 10.1111/jth.15577.
 318. Beavers CJ, Wayne NB. Osocimab: A Novel Agent in Preventing Venous Thromboembolism. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2020 Dec;76(6):645-649. doi: 10.1097/FJC.0000000000000921.

319. Piccini JP, Caso V, Connolly SJ, Fox KAA, Oldgren J, Jones WS, Gorog DA, Durdil V, Viethen T, Neumann C, Mundl H, Patel MR; PACIFIC-AF Investigators. Safety of the oral factor XIa inhibitor asundexian compared with apixaban in patients with atrial fibrillation (PACIFIC-AF): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, dose-finding phase 2 study. *Lancet*. 2022 Apr 9;399(10333):1383-1390. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00456-1.
320. Kar S, Doshi SK, Alkhouli M, Camm AJ, Coylewright M, Gibson MC, Granger CB, Gurol ME, Huber K, Mansour M, Nair DG, Natale A, Pocock SJ, Reddy VR, Saliba W, Christen T, Alocco DJ, Ellenbogen KA, Leon MB. Rationale and design of a randomized study comparing the Watchman FLX device to DOACs in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2023 Oct;264:123-132. doi: 10.1016/j.ahj.2023.05.022.
321. Kuniss M, Pavlovic N, Velagic V, Hermida JS, Healey S, Arena G, Badenco N, Meyer C, Chen J, Iacopino S, Anselme F, Packer DL, Pitschner HF, Asmundis C, Willems S, Di Piazza F, Becker D, Chierchia GB; Cryo-FIRST Investigators. Cryoballoon ablation vs. antiarrhythmic drugs: first-line therapy for patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Europace*. 2021 Jul 18;23(7):1033-1041. doi: 10.1093/europace/euab029.
322. Kuniss M, Pavlovic N, Velagic V, Hermida JS, Healey S, Arena G, Badenco N, Meyer C, Chen J, Iacopino S, Anselme F, Packer DL, Pitschner HF, Asmundis C, Willems S, Di Piazza F, Becker D, Chierchia GB; Cryo-FIRST Investigators. Cryoballoon ablation vs. antiarrhythmic drugs: first-line therapy for patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Europace*. 2021 Jul 18;23(7):1033-1041. doi: 10.1093/europace/euab029.
323. Andrade JG, Wells GA, Deyell MW, Bennett M, Essebag V, Champagne J, Roux JF, Yung D, Skanes A, Khaykin Y, Morillo C, Jolly U, Novak P, Lockwood E, Amit G, Angaran P, Sapp J, Wardell S, Lauck S, Macle L, Verma A; EARLY-AF Investigators. Cryoablation or Drug Therapy for Initial Treatment of Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2021 Jan 28;384(4):305-315. doi: 10.1056/NEJMoa2029980.
324. Verma A, Asivatham SJ, Deneke T, Castellvi Q, Neal RE 2nd. Primer on Pulsed Electrical Field Ablation: Understanding the Benefits and Limitations. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2021 Sep;14(9):e010086. doi: 10.1161/CIRCEP.121.010086.
325. Reddy VY, Dukkipati SR, Neuzil P, Anic A, Petru J, Funasako M, Cochet H, Minami K, Breskovic T, Sikiric I, Sediva L, Chovanec M, Koruth J, Jais P. Pulsed Field Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation: 1-Year Outcomes of IMPULSE, PEFCAT, and PEFCAT II. *JACC Clin Electrophysiol*. 2021 May;7(5):614-627. doi: 10.1016/j.jacep.2021.02.014.
326. Proietti M, Camera M, Gallieni M, Gianturco L, Gidaro A, Piemontese C, Pizzetti G, Redaelli F, Scimeca B, Tadeo CS, Cesari M, Bellelli G, Dalla Vecchia LA. Use and Prescription of Direct Oral Anticoagulants in Older and Frail Patients with Atrial Fibrillation: A Multidisciplinary Consensus Document. *J Pers Med*. 2022 Mar 15;12(3):469. doi: 10.3390/jpm12030469.
327. Sletvold O, Helbostad JL, Thingstad P, Taraldsen K, Prestmo A, Lamb SE, Aamodt A, Johnsen R, Magnussen J, Saltvedt I. Effect of in-hospital comprehensive geriatric assessment (CGA) in older people with hip fracture. The protocol of the Trondheim Hip Fracture trial. *BMC Geriatr*. 2011 Apr 21;11:18. doi: 10.1186/1471-2318-11-18.



La fibrilación auricular (FA) es la arritmia sostenida más frecuente a nivel mundial y es especialmente relevante en pacientes ancianos por su prevalencia y por la complejidad del manejo debido a condicionantes específicos de la población geriátrica. Basándonos en 2 grandes registros de pacientes mayores de 75 años y 90 años respectivamente, analizamos varios aspectos trascendentes. Describimos la situación actual y el manejo de la FA en nuestro medio, analizamos capacidad predictiva de las escalas de riesgo hemorrágico clásicas aplicadas a pacientes ancianos, evaluamos el impacto sobre la mortalidad tanto de los eventos embólicos como hemorrágicos, estudiamos la seguridad y eficacia de la anticoagulación en pacientes con pesos extremos y analizamos la seguridad de la digoxina en nonagenarios.