



REVISIÓN

La anticoagulación oral en el anciano con fibrilación auricular no valvular



Fernando Veiga Fernández*, María del Rocío Malfeito Jiménez, Sonia María Barros Cerviño y María del Mar Magariños Losada

Servicio de Geriatria, Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 3 de diciembre de 2014

Aceptado el 28 de enero de 2015

On-line el 11 de marzo de 2015

Palabras clave:

Fibrilación auricular no valvular

Nuevos anticoagulantes orales

Anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K

Anciano

Profilaxis tromboembólica en fibrilación auricular

R E S U M E N

La anticoagulación del anciano con fibrilación auricular (FA) es un reto, ya que supone enfrentarse al mismo tiempo a un mayor riesgo tromboembólico y hemorrágico. La utilización juiciosa de los anticoagulantes en el anciano con FA ha demostrado un beneficio clínico neto mayor que en los más jóvenes. Los anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K han sido comparados con los anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K en estudios con representación suficiente de ancianos para sacar conclusiones, y han confirmado un balance favorable entre beneficios y riesgos en este grupo de edad, convirtiéndolos en el tratamiento de elección. Basándonos en comparaciones indirectas hemos determinado el anticoagulante ideal, con su dosificación específica, para cada anciano con FA en su situación clínica particular, y realizado un algoritmo de utilidad práctica. La valoración geriátrica integral es la pieza fundamental para evaluar la indicación de la anticoagulación, el tipo de anticoagulante y la mejor manera de optimizar los factores de riesgo para una anticoagulación segura. La llegada de los anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K mejorará la tasa de profilaxis tromboembólica eficiente del anciano con FA, desterrando formas de profilaxis, como la antiagregación, de utilidad discutida.

© 2014 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Oral anticoagulation for non-valvular atrial fibrillation in the elderly

A B S T R A C T

Anticoagulation in elderly people with non-valvular atrial fibrillation (AF) is a challenge, due to the thromboembolic, as well as the haemorrhagic risks. The correct use of anticoagulants in these patients has shown a higher net clinical benefit when comparing it with a younger population. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) have been compared to oral vitamin K antagonists in several studies that included a sufficient number of elderly people. Favourable results for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants were obtained in these studies, making them the preferred treatment for this group of patients. Basing the estimations on indirect comparisons, the ideal anticoagulant and the specific dose for each particular case has been determined. Finally, a new algorithm has been developed that relates these parameters. Geriatric assessment is the key to the indication for an anticoagulation, the type of anticoagulant needed, and also the best way to optimise all the factors for a safe anticoagulation. The arrival of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants will enhance the efficient thromboembolic prophylaxis rate in elderly people with AF. This new treatment will remove different controversial prophylaxis, such as antiaggregants.

© 2014 SEGG. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Non-valvular atrial fibrillation

New oral anticoagulants

Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants

Elderly

Thromboembolic prophylaxis in atrial fibrillation.

Introducción

La fibrilación auricular (FA) no valvular es aquella que ocurre en ausencia de estenosis mitral reumática, válvula cardiaca mecánica o bioprotésica o válvula mitral reparada¹, siendo estas las

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: Fernando.veiga.fernandez@sergas.es, fveiga@geriatria.e.telefon (F. Veiga Fernández).

características que la definen en los ensayos clínicos fase III de profilaxis cardioembólica. Todavía sin consenso definitivo, es importante diferenciar la FA no valvular y la FA valvular ya que la primera multiplica por 5 el riesgo de ictus, pero la FA valvular lo hace por 20.

Más de 3 millones de personas en el mundo sufren un ictus relacionado con la FA cada año, y estos ictus son más graves e incapacitantes que la media. El riesgo de ictus es similar para cualquier tipo de FA (paroxística, persistente, o permanente) y para el flúter, y en cualquiera de ellos, la edad avanzada es el principal factor de riesgo. El 75% de los ictus de circulación anterior en los pacientes con FA son cardioembólicos², incluyendo fuentes cardíacas de embolismo no relacionado con la FA. En pacientes en ritmo sinusal con ictus reciente isquémico idiopático, la monitorización del ritmo cardíaco detecta una FA no valvular con una probabilidad entre un 0 y un 23%, dependiendo del tiempo de monitorización, recomendándose el cribado «oportunisto» de la FA en los mayores de 65 años mediante la toma del pulso y su confirmación electrocardiográfica³.

Estratificación de los riesgos en la fibrilación auricular no valvular y su profilaxis tromboembólica

Riesgo cardioembólico

Se han desarrollado varios instrumentos para definir el riesgo de ictus de cada paciente con FA. El recomendado en la actualidad es el *Congestive heart failure, Hypertension, Age > 75, Diabetes, prior Stroke/transient ischemic attack-Vascular disease, Age 65-74 years, Sex category* (CHA₂DS₂-VASC)⁴, que mejora la definición del riesgo de su antecesor, el CHADS₂. La principal limitación del CHADS₂ es que la puntuación de 1 se considera riesgo intermedio (riesgo anual del 2,8%) y no identifica bien a los de riesgo bajo pero significativo. Además, aquellos cuyo único factor de riesgo es un ictus tienen una puntuación de 2 con un riesgo mayor del que parece indicar. El CHA₂DS₂-VASC identifica a los pacientes de verdadero bajo riesgo (ningún anciano)⁵; así, aquellos con una puntuación de 0 (cero) tienen un riesgo mínimo de ictus, redistribuyendo a muchas mujeres ancianas del grupo de bajo al de alto riesgo. El riesgo es inferior para cada puntuación, y el incremento menor con cada punto adicional, considerando el riesgo cardioembólico como un *continuum*, más que categorías de riesgo⁶. Esperamos una mejor estratificación del riesgo incluyendo factores adicionales como la enfermedad renal crónica (ERC) severa⁷, la hipertensión no controlada, las coagulopatías y algunos datos ecocardiográficos.

La indicación de tratamiento antitrombótico basada en las categorías de riesgo definidas por el CHA₂DS₂-VASC se resume en la [tabla 1](#).

Riesgo hemorrágico

La amplia utilización de la anticoagulación oral en pacientes con FA, y el riesgo de hemorragia que lleva implícito, ha obligado a desarrollar varios instrumentos para predecir el riesgo de hemorragia

mayor durante el primer año de anticoagulación. El más utilizado es el *Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly (> 65), Drugs/alcohol concomitantly* (HAS-BLED)⁸, que ha demostrado su utilidad para definir a los pacientes de alto riesgo, identificar los factores que deben ser optimizados para una anticoagulación segura y ayudar en el proceso de la toma de decisiones del tratamiento antitrombótico. Nunca debe utilizarse para evitar la anticoagulación ya que suele coincidir en el mismo paciente con un alto riesgo trombótico.

El riesgo hemorrágico ha sido sobrevalorado en el anciano. Sabemos que el riesgo de hemorragia no intracraneal aumenta paulatinamente según se envejece, y el de hemorragia intracraneal (HIC) lo hace por encima de los 80 años; sin embargo en una gran cohorte de ancianos con FA no se ha observado diferencia en la tasa de hemorragias estuviesen o no anticoagulados⁹. En un estudio en población muy anciana la anticoagulación oral ha sido mejor tolerada que la antiagregación¹⁰, y en práctica clínica real en mayores de 80 años se han publicado incidencias de 1,87 hemorragias mayores por 100 pacientes-año¹¹.

Riesgo de mal control anticoagulante

El tiempo que tarda en acontecer un ictus, y la supervivencia total, aumenta en los pacientes que se mantienen en el INR objetivo (2-3) durante el 70-100% del tiempo, beneficio que disminuye cuando el porcentaje del tiempo en rango terapéutico (TRT) es menor del 70%¹². En la práctica clínica, los pacientes con FA anticoagulados se mantienen en rango terapéutico solo el 55% del tiempo¹³. Las clínicas de coagulación, los dispositivos automatizados de autocontrol y los instrumentos que permiten predecir la calidad del control anticoagulante ayudan a optimizar el TRT. El *Sex female, Age < 60 years, Medical history, Treatment, Tobacco use, Race* (SAMe-TT₂R₂)¹⁴ es capaz de predecir un mal control del INR y ayuda en el proceso de toma de decisiones, identificando a aquellos pacientes que requieren intervenciones adicionales para un control aceptable de la anticoagulación o la utilización de otras opciones antitrombóticas.

Opciones antitrombóticas en la fibrilación auricular no valvular

Durante las últimas décadas han sido evaluadas varias modalidades antitrombóticas en esta situación clínica, sin embargo solo los antagonistas de la vitamina K (AVK) en dosis ajustada, el inhibidor del factor II (dabigatrán) y los inhibidores del factor Xa (rivaroxabán, apixabán y edoxabán) han demostrado eficacia y seguridad. El ácido acetilsalicílico, una alternativa utilizada con demasiada frecuencia en los ancianos, solo ha demostrado beneficios en la prevención del ictus en la FA en el estudio SPAF-I,¹⁵ con un impacto muy heterogéneo entre los subgrupos, ineficaz en el de los mayores de 75 años, y solo evitando ictus leves. Por otra parte, el ácido acetilsalicílico nunca ha sido estudiado en la población con FA no valvular de bajo riesgo, en la que se considera actualmente.

Las opciones antitrombóticas actuales son los AVK y los nuevos anticoagulantes orales, denominados a partir de ahora anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K (NAVK)¹⁶. Los AVK han sido muy estudiados en la década de los 90 y han demostrado ser muy eficaces. Los resultados de un metaanálisis¹⁷ de 6 estudios que han comparado los AVK con el placebo en la FA muestran su eficacia en la prevención de todos los ictus (isquémicos y hemorrágicos), con una reducción del riesgo relativo del 64% comparado con el placebo, tanto en prevención primaria como secundaria y para ictus incapacitantes o no. Supone una reducción relativa del 26% en todas las causas de mortalidad y una reducción del riesgo absoluto del 2,7% por año, con un número necesario tratar (NNT) de

Tabla 1

Indicación del tratamiento antitrombótico en pacientes con FA no valvular de acuerdo a las categorías de riesgo del CHA₂DS₂-VASC

Categoría de riesgo	CHA ₂ DS ₂ -VASC	Tratamiento recomendado
Un factor de riesgo principal o ≥ 2 factores de riesgo convencionales	≥ 2	Anticoagulación oral
Un factor de riesgo convencional	1	Anticoagulación oral (o ácido acetilsalicílico)
Sin factores de riesgo	0	Sin tratamiento (o ácido acetilsalicílico)

Elaborada con datos de January et al.¹ y Lip et al.⁴.

37 en prevención primaria y de 12 en prevención secundaria. Los resultados del estudio BAFTA¹⁸ confirman la eficacia de los AVK en cualquier grupo de edad, incluido el de los muy ancianos; además, el beneficio clínico neto (tasa anual de eventos tromboembólicos evitados menos la tasa anual de HIC) es mayor cuanto mayor es la edad del paciente y el grado de riesgo tromboembólico¹⁹ y de HIC²⁰.

Aunque los AVK son muy eficaces en los ancianos, son difíciles de usar. En pacientes con FA sin contraindicación para anticoagular, según aumenta la edad, y el riesgo cardioembólico, menos se indican; y en los que se inician, solo el 60% siguen anticoagulados a los 2 años, siendo los más ancianos los que quedan sin tratamiento²¹.

Los NAVK, sin muchas de las limitaciones de los AVK, simplifican la profilaxis tromboembólica de la FA y permitirán que cada vez más ancianos se beneficien del tratamiento²².

Los anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K en la fibrilación auricular no valvular

Los NAVK son fármacos con un perfil farmacológico previsible, de comienzo rápido de acción, vida media corta, con pocas interacciones con medicamentos y alimentos, y sin precisar controles analíticos. Inhiben directamente la trombina (dabigatrán) o el factor Xa (rivaroxabán, apixabán y edoxabán) en vez de inhibir varios factores a través de cofactores y mecanismos indirectos. Las propiedades farmacológicas y farmacéuticas de los NAVK se resumen en la [tabla 2](#)^{23,24}.

Eficacia y seguridad de los anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K en la población general

Han sido evaluados en estudios clínicos fase III, comparando su eficacia y seguridad con la warfarina en la prevención del ictus y el embolismo sistémico (ES) en la FA no valvular: el dabigatrán en el estudio RE-LY²⁵ (18.113 pacientes, en dosis de 110 y 150 mg/12 h, durante 2 años), el rivaroxabán en el estudio ROCKET AF²⁶ (14.000 pacientes, en dosis de 20 mg/24 h, y de 15 mg/24 h para los pacientes con un índice de filtración glomerular estimado [IFGe] entre 30-50 mL/min, durante 1,9 años), el apixabán en el estudio ARISTOTLE²⁷ (18.201 pacientes, en dosis de 2,5 y 5 mg/12 h, durante 1,8 años) y el edoxabán en el estudio ENGAGE AF-TIMI 48²⁸ (21.105 pacientes, en dosis de 30 y 60 mg/24 h, durante 2,8 años). La tipología del paciente estudiado permite obtener conclusiones en el paciente geriátrico, ya que alrededor del 40% de los incluidos son mayores de 75 años y no exentos de comorbilidad; variable dependiendo del estudio: antecedente de ictus (20-55%), insuficiencia

cardíaca (32-63%), diabetes mellitus (23-40%), hipertensión arterial (87-94%), infarto de miocardio (11-17%) y ERC estadio 3 (19-21%). Ningún paciente, a excepción del 1,5% en el estudio del apixabán, tenía un IFGe por debajo de 30 mL/min, cifras que son habituales en el anciano frágil. El riesgo cardioembólico es alto en la gran mayoría de los pacientes incluidos, definido por un CHADS₂ ≥ 2 en el 66-68% de los pacientes tratados con apixabán y dabigatrán, y en el 100% de los tratados con rivaroxabán y edoxabán. En cada estudio han sido comparados de manera aleatoria con la warfarina, con la que muchos pacientes ya estaban recibiendo profilaxis cardioembólica (50-62%). En los grupos control tratados con warfarina el TRT ha estado entre el 58% del ROCKET AF y el 68% del ENGAGE AF-TIMI 48, con un TTR medio para todos los estudios del 65%.

El metaanálisis²⁹ de la eficacia y seguridad de las dosis altas de los 4 estudios muestra que los NAVK reducen el conjunto de ictus y ES en un 19% (significativo) y la hemorragia mayor en un 14% (no significativo) respecto de la warfarina. Siendo similares a la warfarina en la prevención del ictus isquémico y del infarto agudo de miocardio, el beneficio se deriva fundamentalmente de la reducción significativa del ictus hemorrágico. El beneficio en la disminución de la HIC es evidente para el ictus hemorrágico, la hemorragia subdural, epidural y subaracnoidea. En su conjunto, los NAVK aumentan las hemorragias gastrointestinales a excepción del apixabán y del edoxabán en dosis baja. Un valor añadido de confianza lo aporta el hecho de que hayan reducido significativamente todas las causas de mortalidad.

El beneficio en la reducción de ictus y ES se manifiesta en todos los subgrupos examinados: edad, sexo, diabetes, prevención primaria o secundaria, IFGe, riesgo tromboembólico, tratamiento previo con AVK y TRT. La reducción de las hemorragias mayores también ha sido homogénea en todos los subgrupos mencionados, con la excepción del TRT, observándose una mayor reducción de hemorragias con los NAVK cuando los TRT son inferiores al 66%. En los pacientes de bajo riesgo cardioembólico es en los que la reducción de hemorragias ha sido mayor, lo que todavía afianza más la idea de anticoagular a los pacientes de bajo riesgo, probablemente aportando mayor seguridad que el ácido acetilsalicílico. La eficacia del edoxabán en la prevención del ictus en los pacientes con función renal normal (IFGe > 80 mL/min) ha sido significativamente inferior que con warfarina, considerándose utilizar una dosis superior (90 mg/24 h) o evitarlo en este subgrupo de pacientes.

Las pautas de dosis bajas de NAVK (dabigatrán 110 mg/12 h (RE-LY), edoxabán 30 mg/24 h (ENGAGE AF-TIMI 48) han sido tan eficaces como la warfarina para proteger del ictus y del ES. Diferenciando el tipo de ictus, son menos eficaces que la warfarina para proteger del ictus isquémico, viéndose compensado con una mayor

Tabla 2

Propiedades farmacológicas y farmacéuticas de los anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K

	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
Diana farmacológica	Trombina	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa
Peso molecular	628	436	460	548
Absorción	Todo el tracto GI	Principal/en el estómago	55% intestinal	No información
Biodisponibilidad (%)	6	80	50	50
T máx (horas)	2	3	3	1-2
Vida media (horas)	12-17	7-11	9-14	9-11
Comienzo de efecto (horas)	2	4	3	2
Desaparición del efecto	Paralelo a vida media	24-48 h	Paralelo vida media	Paralelo a vida media
Unión a proteínas (%)	35	95	87	54
Metabolismo CYP (P450) (%)	0	32	15	<4
Transporte glucoproteína-P	Sí	Sí	Sí	Sí
Excreción renal (%)	80	66	25	35
Presentación farmacéutica	Cápsula	Tableta	Tableta	Tableta
Posología	Dos/día	Uno/día	Dos/día	Uno/día
Interacción con alimentos	No	No	No	No
¿Puede triturarse?, ¿puede darse triturado por sonda?	No	Sí	–	–

Elaborada con datos de Weitz et al.²³ y Kim et al.²⁴.

reducción de los ictus hemorrágicos. Aunque menos eficaces para proteger del ictus isquémico y del infarto de miocardio, conservan el beneficio sobre la mortalidad total y tienen un perfil más seguro. Los NAVK en dosis bajas ofrecieron una disminución no significativa de hemorragias mayores, pero muy significativa de las HIC. La incidencia de hemorragia gastrointestinal fue similar a la de los tratados con warfarina.

En el estudio ARISTOTLE se ha especificado una dosis baja de apixabán (2,5 mg/12 h) para los pacientes que cumplían al menos 2 de los factores de riesgo de hemorragia: a) ≥ 80 años, b) peso ≤ 60 kg, y c) creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dL. Un total de 831 pacientes recibieron la dosis baja de apixabán o placebo, de los cuales 790 eran mayores de 75 años. En esta población predefinida, superponible al anciano frágil, son tan eficaces como la warfarina para proteger del ictus y el ES, con un perfil significativamente más seguro, similar a la dosis alta de apixabán³⁰.

Cuando las diferencias en términos de eficacia y seguridad entre los NAVK y la warfarina han sido significativas, la reducción del riesgo absoluto de ictus con dabigatrán es del 0,58% por año (NNT = 172) y con apixabán del 0,33% por año (NNT = 303). La reducción del riesgo absoluto de HIC es del 0,44% por año con dabigatrán (NNT = 227), del 0,25 por año con rivaroxabán (NNT = 500), y del 0,47% por año con apixabán (NNT = 213).

En resumen, son no inferiores a los AVK reduciendo el riesgo de ictus y ES, disminuyen el riesgo de HIC y de otras hemorragias (fatales con rivaroxabán y mayores con apixabán, dabigatrán 110 mg y edoxabán), y con una tendencia a la disminución de la mortalidad del 10% por año.

Eficacia y seguridad de los anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K en geriatría

Tras el inicio de la prescripción libre de dabigatrán se identificaron los pacientes que habían sufrido hemorragia, y de la revisión de los casos se reconocieron 5 factores contribuyentes³¹: error de prescripción (un 25% de los casos), insuficiencia renal (un 58% en estadio 3 o mayor), edad avanzada (un 75% > 80 años), bajo peso (un 50% < 60 kg), y ausencia de antídoto. El riesgo no se mitiga con la reducción de la dosis puesto que la mitad de los que habían sangrado recibían dosis reducidas. En contra, los datos del FDA Mini-Sentinel database³² ponen de manifiesto que la incidencia de hemorragias relacionadas con dabigatrán durante el periodo pos-comercialización ha sido menor que con warfarina.

En el metaanálisis de los 4 estudios fase III²⁹, la eficacia (prevención de ictus y ES) de los NAVK ha sido similar en los mayores y menores de 75 años, con una tendencia no significativa que favorece a los más ancianos. Tampoco hay diferencias significativas en cuanto a seguridad (hemorragia mayor), aunque con tendencia a sufrir más hemorragias los ≥ 75 años.

El dabigatrán 150 mg ha sido significativamente superior a la warfarina en la prevención de ictus en menores y en ≥ 75 años; la eficacia de la dosis de 110 mg es similar a la warfarina en ambos grupos de edad. En cuanto a seguridad, hay interacción entre edad y tratamiento. El dabigatrán 110 mg ha disminuido significativamente el riesgo de hemorragias mayores comparado con la warfarina en los < 75 años, siendo similar en los ≥ 75 años. El dabigatrán 150 mg ha supuesto un riesgo hemorrágico significativamente inferior en los < 75 años, y una tendencia a un mayor riesgo en los ≥ 75 años, sin embargo, la reducción significativa de HIC observada en los tratados con dabigatrán se mantiene en los más ancianos³³. En los muy ancianos (≥ 80 años) los resultados son similares, con eficacia superior de las dosis altas y eficacia similar de las dosis bajas, pero con un riesgo de hemorragia significativamente muy superior, sobre todo para la dosis alta³⁴. La eficacia y seguridad del dabigatrán se correlacionan con su concentración plasmática, cuyo ajuste podría ser de utilidad clínica, y de la cual la

edad es la principal covariable³⁵. Esto ha llevado a que en Europa se consensue para esta población (≥ 80 años) la dosis de 110 mg/12 h.

El rivaroxabán (20 mg/día), considerando una reducción de dosis (15 mg/día) para los pacientes con un IFGe entre 30-50 mL/min, fue no inferior a la warfarina en la prevención de ictus y ES en los ≥ 75 años. El riesgo de hemorragia aumenta con la edad, de manera similar en los tratados con rivaroxabán o con warfarina en todos los grupos de edad, y aunque las hemorragias menores relevantes fueron significativamente más frecuentes en los ≥ 75 años³⁶, las HIC fueron similares en ambos grupos de edad. El beneficio en términos de eventos evitados con rivaroxabán por 100 pacientes-año se aplica tanto a pacientes ≥ 75 años como a < 75 años. La eficacia es mayor en los ancianos, las complicaciones hemorrágicas también, sin embargo, el beneficio clínico neto es mejor.

Como en todos los estudios, en el ARISTOTLE el total de eventos de ictus y hemorragias relacionadas con la anticoagulación fueron más numerosos en los más ancianos. El apixabán 5 mg/12 h fue significativamente más eficaz que la warfarina para evitar ictus y reducir la mortalidad total en todos los grupos de edad, asociado con menos hemorragias mayores, menos hemorragias totales y menos HIC independientemente de la edad; resultados también similares en el 13% de los pacientes del estudio ≥ 80 años³⁰. En la población predefinida para apixabán 2,5 mg/12 h la eficacia fue similar a la de la warfarina para proteger del ictus pero con un perfil más seguro. Además, la reducción del riesgo de ictus y hemorragia con el apixabán fue significativa para cualquier riesgo de ictus o de hemorragia, y la disminución del riesgo relativo de HIC fue mayor en los pacientes de más riesgo hemorrágico (HAS-BLED ≥ 3).

El estudio ENGAGE AF-TIMI 48 ha concluido que el edoxabán 60 y 30 mg/día es no inferior a los AVK en la prevención del ictus y del ES, con una disminución significativa del riesgo de hemorragia y de mortalidad cardiovascular. En ambas pautas la dosis total se redujo a la mitad (30 mg/día y 15 mg/día, respectivamente) en los pacientes con alguna de las siguientes características: peso ≤ 60 kg, IFGe entre 50-30 mL/min, y utilización concomitante de inhibidores potentes de la glucoproteína P (verapamil, quinidina, dronedarona). Para el 41% de los pacientes del estudio ≥ 75 años, muchos de ellos con reducción de dosis, los resultados fueron similares. Con ambas dosis la eficacia y seguridad ha sido similar en menores y ≥ 75 años.

En conclusión, en los > 75 años los NAVK no han causado un exceso de hemorragias y han sido iguales o más eficaces que los AVK y que los propios NAVK en los pacientes más jóvenes³⁷.

Anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K en pacientes con enfermedad renal crónica

Los pacientes con insuficiencia renal han estado poco representados en los estudios (IFGe < 25 -30 mL/min fue criterio de exclusión). La ERC en estadio 3, una constante en el anciano frágil, y considerada un factor de riesgo de ictus en la FA, ha estado presente en $< 20\%$ de los estudiados. En el SPAF III la warfarina ha reducido el riesgo de ictus en la ERC estadio 3 con la misma seguridad y eficacia que en la población general³⁸. Con los NAVK la eficacia en el estadio 3 de la ERC ha sido no inferior a la warfarina con todos ellos, salvo con el dabigatrán 150 mg que ha sido significativamente más eficaz. La seguridad ha sido similar a la warfarina para todos ellos, mientras que el apixabán (2,5 mg/12 h) ha sido significativamente más seguro³⁹. La dosis de rivaroxabán utilizada en ERC estadio 3 fue de 15 mg/día.

Todos los pacientes con ERC estadio 3 que fueron tratados con edoxabán lo hicieron con la dosis reducida (15-30 mg/día), y en ellos la incidencia de hemorragias, en comparación con la warfarina, ha sido menor y sin una aparente pérdida de eficacia.

Los NAVK no han sido estudiados en la ERC estadios 4 y 5, por lo que recomendamos los AVK en dosis ajustadas y asumiendo un

Tabla 3

Comparación indirecta entre los diferentes NAVK en los grandes estudios en cuanto a objetivos principales y secundarios de eficacia y seguridad

		Objetivos principales		Objetivos secundarios			
		Ictus/ES RRR (%)	Hemorragia mayor RRR (%)	Muerte RRR (%)	IM RRR (%)	HIC RRR (%)	Sangrado GI RRR (%)
Dabigatrán ²⁵	110 mg/12 h	9	20 [*]	10	-35 [*]	69 [*]	-10
Dabigatrán ²⁵	150 mg/12 h	34 [*]	7	15	-38 [*]	60 [*]	-50 [*]
Rivaroxabán ²⁶	20 mg/24 h	12	-4	8	19	33	-
Apixabán ²⁷	5 mg/12 h	21 [*]	31 [*]	11 [*]	12	58 [*]	11
Edoxabán ²⁸	30 mg/24 h	-13	53 [*]	13 [*]	-19	70 [*]	33 [*]
Edoxabán ²⁸	60 mg/24 h	13	20 [*]	8	6	53 [*]	-23 [*]

ES: embolismo sistémico; GI: gastrointestinal; HIC: hemorragia intracraneal; IM: infarto de miocardio; NAVK: anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K; RRR: reducción del riesgo relativo.

* Valor de p significativo vs. warfarina.

riesgo importante de sangrado. En el ARISTOTLE se utilizó apixabán en pacientes con un IFGe de 25-29 mL/min (1,5% de los participantes) con eficacia y seguridad similar al resto de la población. En ausencia de datos derivados de estudios aleatorizados, está aprobada la utilización de dabigatrán en dosis de 75 mg/12 h hasta un IFGe de 25 mL/min y de rivaroxabán (15 mg/día) en estadio 4 y 5 en diálisis. En los pacientes con ERC terminal (IFGe < 15 mL/min) y una FA no valvular con un CHA₂DS₂-VASC $\geq$ 2 es razonable prescribir un AVK para un INR 2-3¹.

Comparación de los diferentes fármacos anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K

Por ahora no hay comparaciones directas entre los diferentes fármacos, pero podemos hacer comparaciones indirectas de los resultados de los estudios, siempre teniendo en consideración que las poblaciones estudiadas no son superponibles. En la [tabla 3](#) se muestran las principales diferencias respecto a eficacia y seguridad de los diferentes NAVK. Comparados con la warfarina, hay reducción del riesgo de ictus y ES con dabigatrán (34%) y con apixabán (20%), y no inferioridad con rivaroxabán y con edoxabán; las hemorragias mayores son similares con dabigatrán y con rivaroxabán, y significativamente inferiores con apixabán (30%) y con edoxabán (20%), mientras que con todos se disminuye significativamente (40-74%) la HIC.

¿Anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K o anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K en el paciente geriátrico?

El paciente geriátrico con FA es el que más se beneficia del tratamiento antitrombótico, sin embargo pocos están anticoagulados (el 35% de los $\geq$ 85 años sin contraindicación), por miedo fundamentalmente a las hemorragias y a las caídas. El 90% de las muertes relacionadas con los sangrados se deben a HIC, y suelen ocurrir con niveles supratrapéuticos de INR⁴⁰. Los NAVK reducen el tiempo que el paciente está fuera de la ventana terapéutica y han demostrado una disminución significativa de la HIC²⁹ comparados con la warfarina.

La biodisponibilidad en el anciano es mayor para todos los NAVK, muy notoria para el dabigatrán y apenas significativa para el apixabán. Los ancianos están sometidos a polifarmacia y los NAVK tienen menos interacciones farmacológicas. Un grado moderado de ERC es la regla en los ancianos, pero no es una limitación para utilizarlos. En términos de eficacia todos ellos han demostrado superioridad, o al menos no inferioridad, respecto a la warfarina en la población $\geq$ 75 años, bien representada en los estudios. En definitiva, los NAVK son la mejor alternativa de tratamiento antitrombótico en el anciano.

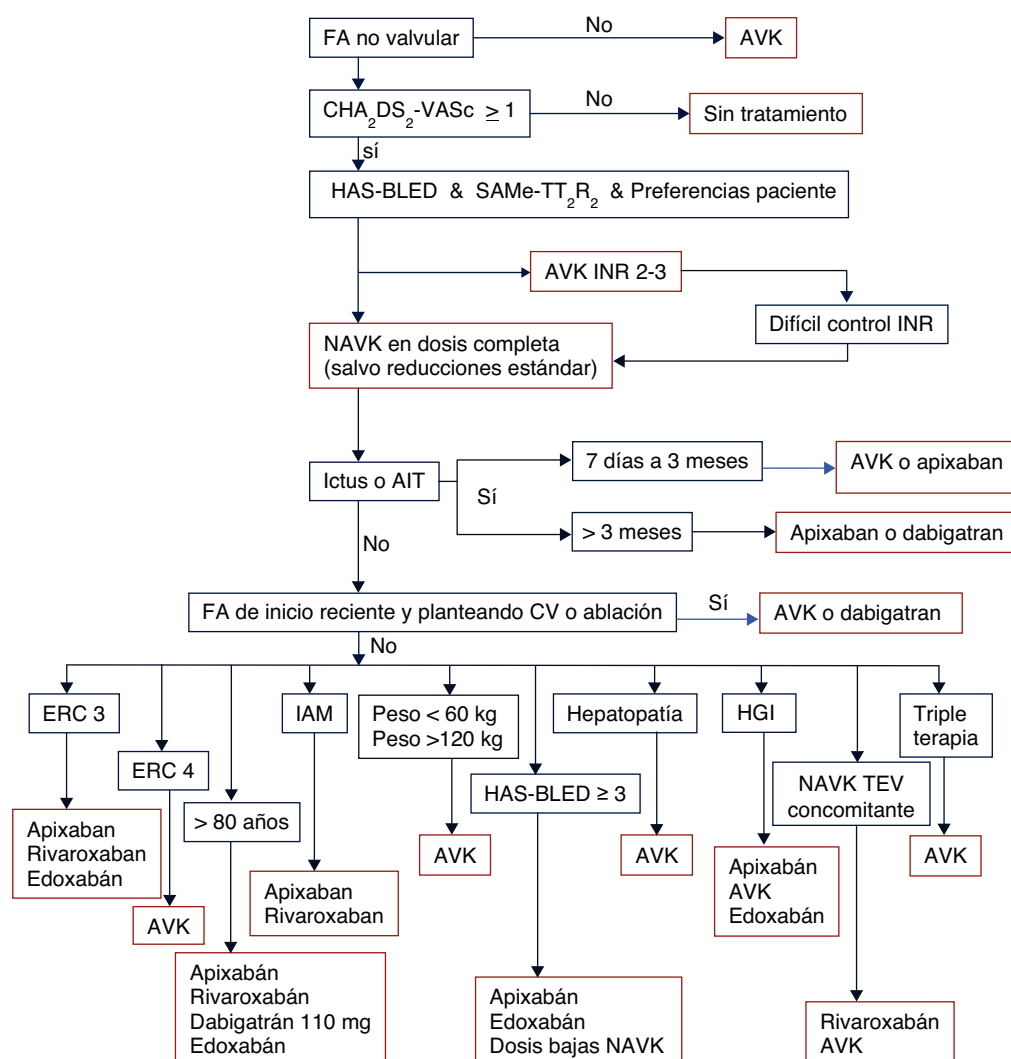
Elección del tipo de anticoagulante en cada situación clínica

Para la elección del tipo de anticoagulante hemos de considerar diversos factores ([tablas 2 y 3](#)): a) eficacia, b) seguridad, c) antecedentes de sangrado gastrointestinal, d) interacciones farmacológicas, e) enfermedad renal/hepática, f) propiedades farmacológicas, g) comorbilidad, y h) situación socioeconómica.

Si la FA es valvular debemos utilizar los AVK. Ante una FA no valvular hemos de estratificar el riesgo tromboembólico mediante el CHA₂DS₂-VASC. En el grupo de edad que nos ocupa todos los pacientes tienen de base una puntuación de 1 o de 2, por lo que deben recibir anticoagulación; en aquellos con solo un punto (hombres entre 65-74 años sin otro factor de riesgo) la ESC recomienda anticoagulación, mientras que la ACC/AHA lo deja a consideración. Evaluamos el riesgo de hemorragia que supone la anticoagulación con la ayuda del HAS-BLED y la calidad del control anticoagulante con el SAME-TT₂R₂. Conociendo estos datos, y las preferencias del paciente, ya podemos hacer una primera elección entre las 2 únicas alternativas: AVK en dosis ajustada para un INR 2-3 o NAVK en dosis alta salvo reducciones estándar.

De los pacientes con FA, aquellos con ictus o AIT previo son los que tienen mayor riesgo de sufrir otro. En esta población la reducción del riesgo absoluto para todo tipo de ictus (isquémico o hemorrágico) ha sido mayor con dabigatrán 150 mg y con apixabán que con rivaroxabán y edoxabán, por lo que en prevención secundaria cuando nos decidamos por un NAVK son de elección el dabigatrán 150 mg y el apixabán. Si el ictus aconteció en los últimos 3 meses utilizamos AVK o apixabán, y si ha transcurrido más tiempo apixabán o dabigatrán. En los pacientes que sufren un ictus mientras están anticoagulados con AVK debemos considerar cambiar a dabigatrán 150 mg ya que es la alternativa que ha mostrado mayor superioridad en la prevención del ictus. Si la FA es de inicio reciente, y estamos planeando la cardioversión⁴¹ o una ablación con catéter⁴², son de elección los AVK o el dabigatrán, aunque también hay evidencia con apixabán. Dependiendo de la comorbilidad del paciente preferimos unos u otros agentes según se describe en la [figura 1](#). Hay diversas situaciones clínicas en las que los NAVK no han sido evaluados, o suponen un porcentaje muy bajo de la población estudiada, en las cuales continúan siendo de elección los AVK⁴³: enfermedad valvular cardíaca, válvulas protésicas mecánicas (en esta situación clínica el dabigatrán ha ofrecido resultados negativos)⁴⁴, pacientes con peso corporal extremo (< 60 kg y > 120 kg), enfermedad hepática activa o alteración de las pruebas de función hepática que duplican el límite superior de la normalidad, y ERC estadio 4-5.

En espera de más evidencia, y por el riesgo de hemorragia, la triple terapia (anticoagulación oral + doble antiagregación) en pacientes con cardiopatía isquémica y FA no valvular debe hacerse solo con AVK, aparte de limitar la duración de la doble antiagregación utilizando *stents* metálicos¹. Después de una revascularización coronaria en pacientes con un CHA₂DS₂-VASC $\geq$ 2, es razonable



FANV: Fibrilación auricular no valvular; AVK: Antagonistas de la vitamina K; NAVK: anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K; AIT: Accidente isquémico transitorio; ERC: Enfermedad renal crónica; IAM: Infarto de miocardio; HGI: Hemorragia gastrointestinal; TEV: Tromboembolismo venoso

Figura 1. Algoritmo para la elección del tratamiento anticoagulante oral. AIT: accidente isquémico transitorio; AVK: antagonistas de la vitamina K; CHA2DS2-VASc: insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad > 75 años, diabetes, historia de ictus/acidente isquémico transitorio, enfermedad vascular, edad 65-74 años, sexo femenino; CV: cardioversión; ERC: enfermedad renal crónica; FA: fibrilación auricular; HAS-BLED: hipertensión, alteración de la función renal/hepática, ictus, antecedente o predisposición hemorrágica, INR lábil, edad > 65 años, fármacos/alcohol; HGI: hemorragia gastrointestinal; IAM: infarto agudo de miocardio; NAVK: anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K; SAME-TT2R2: sexo femenino, edad < 60 años, comorbilidad, fármacos, tabaquismo, raza; TEV: tromboembolismo venoso.

utilizar clopidogrel asociado a un anticoagulante oral, pero sin el ácido acetilsalicílico⁴⁵. Los ancianos anticoagulados con AVK por FA y con enfermedad coronaria estable no se benefician de la adición de un antiagregante, que no disminuye el riesgo de eventos isquémicos y aumenta el riesgo hemorrágico⁴⁶.

En los pacientes con alto riesgo de hemorragia (HAS-BLED ≥ 3) el apixabán y el edoxabán ofrecen el balance más óptimo entre prevención de ictus y riesgo de hemorragia mayor. Las dosis bajas de dabigatrán, apixabán y edoxabán son una alternativa en pacientes de alto riesgo hemorrágico.

Los pacientes ≥ 75 años tienen un alto riesgo de ictus y de hemorragia, y en ellos el apixabán ofrece el mejor equilibrio de eficacia y seguridad⁴⁷, teniendo en cuenta su eficacia en la prevención del ictus y ES y la preservación, en ese grupo de edad, de una incidencia reducida de hemorragias mayores⁴⁸.

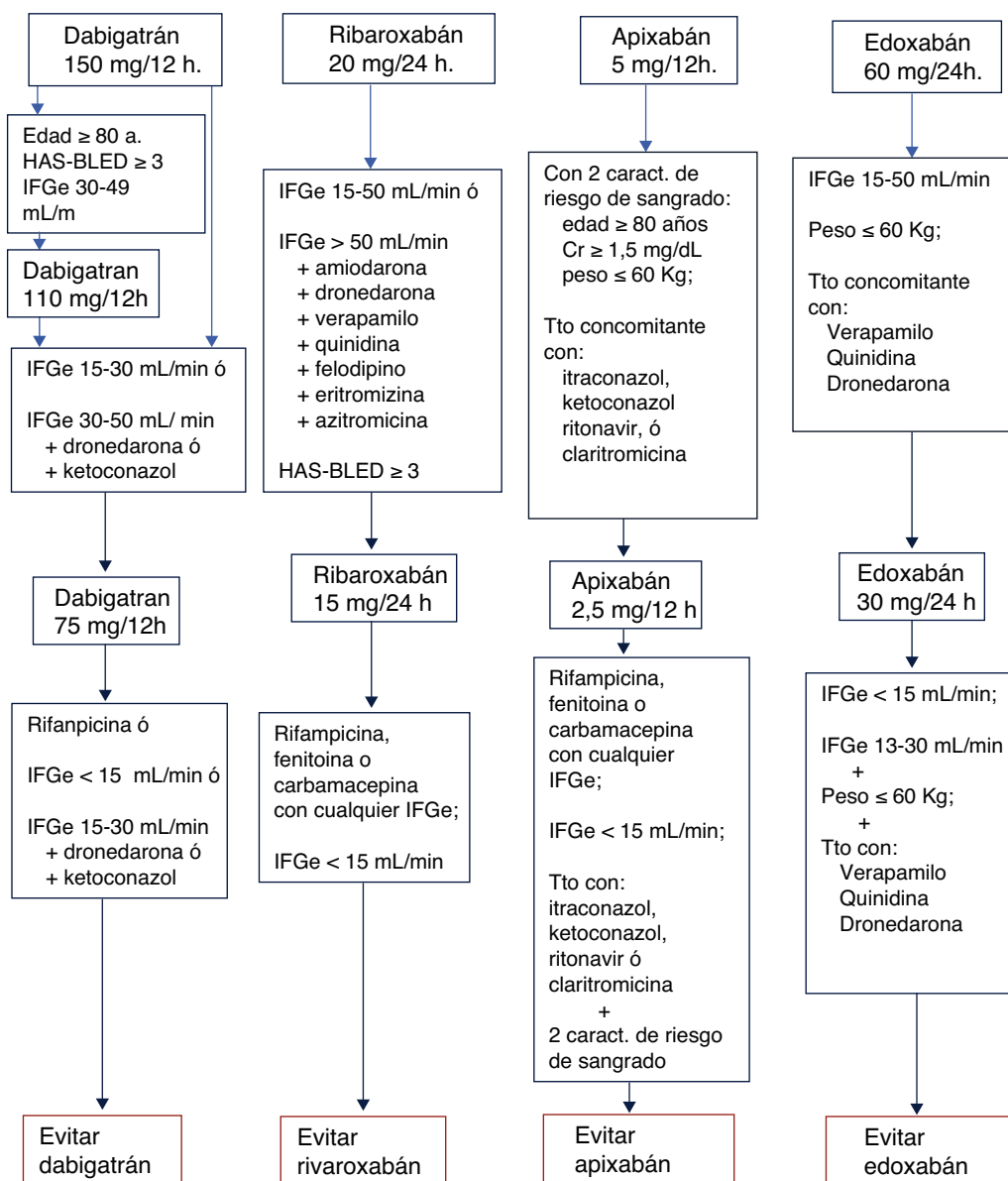
Independientemente del anticoagulante elegido hemos de considerar la función renal y las interacciones farmacológicas para

dosificar el fármaco, o incluso evitarlo, como se resume en la figura 2.

Estrategias para la utilización clínica segura de los anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K

Mientras la experiencia clínica con los NAVK sea escasa es muy importante la selección del paciente para minimizar los riesgos. En geriatría hemos de considerar 3 factores de riesgo independiente que es preciso evaluar, optimizar y monitorizar: a) la ERC, b) la comorbilidad, y c) la polifarmacia y las interacciones farmacológicas; todos ellos incluidos en la valoración geriátrica integral, y manejados de acuerdo a las directrices resumidas en las figuras 1 y 2.

La imposibilidad para conseguir un TRT adecuado con los AVK es una indicación a favor de los NAVK, sin embargo, cuando es derivada



IFGe: Índice de filtración glomerular estimado; Cr: Creatinina sérica; Tto: Tratamiento

Figura 2. Dosificación de los anticoagulantes según la función renal, edad e interacciones farmacológicas. Cr: creatinina sérica; IFGe: índice de filtración glomerular estimado; HAS-BLED: hipertensión, alteración de la función renal/hepática, ictus, antecedente o predisposición hemorrágica, INR lábil, edad > 65 años, fármacos/alcohol; Tto: tratamiento.

de una mala adherencia al tratamiento la eficacia del cambio de tratamiento, con algunos a una posología menos favorable, queda en entredicho y además, sin posibilidad de ser evaluada. Los primeros meses de anticoagulación con AVK son los de mayor riesgo hemorrágico, por lo que pasado ese tiempo el cambio a NAVK con el único objetivo de mejorar la seguridad puede no ser acertado.

En ausencia de un antídoto, ante una hemorragia se procederá a la estabilización hemodinámica, la retirada del tratamiento y el diagnóstico de la causa⁴⁹. Los anticoagulados con dabigatrán pueden beneficiarse de la hemodiálisis. En todos ellos, en caso de hemorragia amenazante de la vida, puede utilizarse plasma fresco congelado y concentrado de complejo de protrombina activado o no activado, y factor VIIa recombinante⁵⁰. Hasta el momento no hay datos científicos específicos para tratar las hemorragias causadas por los anticoagulantes orales NAVK, pero ya hay varios antídotos en desarrollo⁵¹. No disponemos de ningún biomarcador que refleje su actividad biológica.

Los pacientes anticoagulados con NAVK que sufren un AIT o un ictus menor deben continuar el tratamiento; si el ictus es moderado o severo debe interrumpirse entre 6-12 días, quedando el reinicio de la anticoagulación supeditada al control de la neuroimagen que excluya un sangrado en el área isquémica⁵². La trombólisis con rt-PA está contraindicada en estos pacientes.

Ante intervenciones de cirugía menor (extracción dental, cataratas, biopsia cutánea) no es necesario suspender el NAVK, siendo suficiente realizar el procedimiento cuando la concentración sérica sea menor, es decir antes de la siguiente dosis. En el resto de las intervenciones quirúrgicas el tiempo que ha de suspenderse depende del fármaco, la función renal y el riesgo hemorrágico del procedimiento⁵³. Varía entre un día (con IFGe > 50 y cirugía de riesgo hemorrágico bajo) y 5 días (con IFGe < 30 y cirugía de riesgo hemorrágico alto) para aquellos de posología cada 24 h; y entre un día (con IFGe > 30 y riesgo hemorrágico bajo) y 2 días (con IFGe < 30 y riesgo hemorrágico alto) en aquellos de posología cada 12

horas⁴⁹. La anticoagulación puede reiniciarse a las 6-8 h de finalizar la intervención si la hemostasia ha sido correcta, considerando según el caso un periodo puente de heparina de bajo peso molecular durante 48-72 h.

La transición de un anticoagulante a otro es un periodo de alto riesgo de ictus y de hemorragia, que debe hacerse siguiendo las indicaciones de ficha técnica de cada producto. Protocolos de transición⁵⁴, como el descrito ENGAGE AF-TIME 48, ayudan hacer más seguro el proceso.

Conclusión

Los anticoagulantes orales NAVK han llegado para hacer más segura y eficaz la profilaxis tromboembólica, al mismo tiempo que la simplifican, y de esta manera ayudarán a mejorar las tasas de anticoagulación de los ancianos con FA no valvular. Ambas modalidades terapéuticas (anticoagulantes orales AVK y NAVK) son alternativas válidas en geriatría, donde disponemos de una herramienta, la valoración geriátrica integral, crucial para determinar qué anticoagulante es el más adecuado en cada paciente y en cada situación clínica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cleveland JC Jr, Cigarroa JE, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:e1–76. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.03.022>. Publicación electrónica 28 Mar 2014.
- Bogousslavsky J, van Melle G, Regli F, Kappenberger L. Pathogenesis of anterior circulation stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: The Lausanne Stroke Registry. *Neurology*. 1990;40:1046–50.
- Camm AJ, Lip GY, de Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al., ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2012;33:2719–47.
- Lip GY, Nieuwlaet 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;137:263–72.
- Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: Nationwide cohort study. *BMJ*. 2011;342:d124.
- Lip GY. Can we predict stroke in atrial fibrillation? *Clin Cardiol*. 2012;35 Suppl 1:21–7.
- Chao TF, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, et al. R₂CHADS₂ score and thromboembolic events after catheter ablation of atrial fibrillation in comparison with the CHA₂DS₂-VASc score. *Can J Cardiol*. 2014;30:405–12.
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet 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;138:1093–100.
- Fang MC, Go AS, Hylek EM, Chang Y, Henault LE, Jensvold NG, et al. Age and the risk of warfarin-associated hemorrhage: The anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation study. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54:1231–6.
- Rash A, Downes T, Portner R, Yeo WW, Morgan N, Channer KS. A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age Ageing*. 2007;36:151–6.
- Poli D, Antonucci E, Testa S, Tosetto A, Ageno W, Palareti G, Italian Federation of Anticoagulation Clinics. Bleeding risk in very old patients on vitamin K antagonist treatment: Results of a prospective collaborative study on elderly patients followed by Italian Centres for Anticoagulation. *Circulation*. 2011;124:824–9.
- Morgan CL, McEwan P, Tukiendorf A, Robinson PA, Clemens A, Plumb JM. Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: Observing outcomes associated with varying levels of INR control. *Thromb Res*. 2009;124:37–41.
- Baker WL, Cios DA, Sander SD, Coleman CI. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm*. 2009;15:244–52.
- Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GY. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: The SAMe-TT₂R₂ score. *Chest*. 2013;144:1555–63.
- Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation*. 1991;84:527–39.
- Husted S, de Caterina R, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, Huber K, et al., ESC Working Group on Thrombosis Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs): No longer new or novel. *Thromb Haemost*. 2014;111:781–2.
- Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1999;131:492–501.
- Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roaloe A, Fitzmaurice D, Lip GY, et al., 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;370:493–503.
- Singer DE, Chang Y, Fang MC, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2009;151:297–305.
- Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: A report from the Swedish atrial fibrillation cohort study. *Circulation*. 2012;125:2298–307.
- Gallagher AM, Rietbrock S, Plumb J, van Staa TP. Initiation and persistence of warfarin or aspirin in patients with chronic atrial fibrillation in general practice: Do the appropriate patients receive stroke prophylaxis? *J Thromb Haemost*. 2008;6:1500–6.
- Formiga F, Urrutia A, Veiga F. Es ya el momento de optimizar el tratamiento anticoagulante en el paciente anciano con fibrilación auricular. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2014;49:201–2.
- Weitz JI, Eikelboom JW, Samama MM, American College of Chest Physicians. New antithrombotic drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141 2 Suppl:e120S–51S.
- Kim D, Barna R, Bridgeman MB, Brunetti L. Novel oral anticoagulants for stroke prevention in the geriatric population. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014;14:15–29.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al., RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139–51.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al., ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883–91.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al., ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981–92.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al., ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093–104.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955–62.
- 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;35:1864–72.
- Harper P, Young L, Merriman E. Bleeding risk with dabigatran in the frail elderly. *N Engl J Med*. 2012;366:864–6.
- Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *N Engl J Med*. 2013;368:1272–4.
- Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: An analysis of the randomized valuation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2011;123:2363–72.
- Coppens M, Eikelboom JW, Ezekowitz M. Dabigatran versus warfarin in very elderly patients with atrial fibrillation: Results from the RE-LY trial. *Circulation*. 2012;126. Abstract 15537.
- Reilly PA, Lehr T, Haertter S, Connolly SJ, Yusuf S, Eikelboom JW, et al., RE-LY Investigators. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: The RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:321–8.
- Halperin JL, Wojdyla D, Piccini JP. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the ROCKET-AF trial. *Stroke*. 2012;43. Abstract 148.
- Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lip GY. New oral anticoagulants in elderly adults: Evidence from a meta-analysis of randomized trials. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62:857–64.
- Hart RG, Pearce LA, Asinger RW, Herzog CA. Stroke in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease: SPAF III Trials. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:2599–604.
- Hart RG, Eikelboom JW, Brimble KS, McMurray MS, Ingram AJ. Stroke prevention in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Can J Cardiol*. 2013;29 7 Suppl:S71–8.
- Fang MC, Go AS, Chang Y, Hylek EM, Henault LE, Jensvold NG, et al. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. *Am J Med*. 2007;120:700–5.
- Kowalski M, Parikh V. Role of the new target specific oral anticoagulants in the management of anticoagulation for cardioversion and atrial fibrillation ablation. *J Thromb Thrombolysis*. 2013;36:175–86.

42. Bin Abdulhak AA, Khan AR, Tleyjeh IM, Spertus JA, Sanders SU, Steigerwalt KE, et al. Safety and efficacy of interrupted dabigatran for peri-procedural anticoagulation in catheter ablation of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2013;15:1412–20.
43. Pokorney SD, Sherwood MW, Becker RC. Clinical strategies for selecting oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis*. 2013;36:163–74.
44. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et al., RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 2013;369:1206–14.
45. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, de Smet BJ, Herrman JP, et al., WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: An open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013;381:1107–15.
46. Lamberts M, Gislason GH, Lip GY, Lassen JF, Olesen JB, Mikkelsen AP, et al. Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients taking an oral anticoagulant: A nationwide cohort study. *Circulation*. 2014;129:1577–85.
47. Rosanio S, Keylani AM, D'Agostino DC, DeLaughter CM, Vitarelli A. Pharmacology, benefits, unaddressed questions, and pragmatic issues of the newer oral anticoagulants for stroke prophylaxis in non-valvular atrial fibrillation and proposal of a management algorithm. *Int J Cardiol*. 2014;174:471–83.
48. Cairns JA. Which oral anticoagulant for which atrial fibrillation patient: Recent clinical trials and evidence-based choices. *Can J Cardiol*. 2013;29:1165–72.
49. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, et al., European Heart Rhythm Association. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2013;15:625–51.
50. Kaatz S, Kouides PA, Garcia DA, Spyropoulos AC, Crowther M, Douketis JD, et al. Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. *Am J Hematol*. 2012;87 Suppl 1:S141–5.
51. Ebright J, Mousa SA. Oral anticoagulants and status of antidotes for the reversal of bleeding risk. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2015;21:105–14.
52. Taylor J. Novel oral anticoagulants in the emergency room. *Eur Heart J*. 2014;35:1829–30.
53. Healey JS, Brambatti M. Periprocedural management of oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation: Approach in the era of new oral anticoagulants. *Can J Cardiol*. 2013;29 7 Suppl:S54–9.
54. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Mercuri M, Curt V, Betcher J, et al. Transition of patients from blinded study drug to open-label anticoagulation: The ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:576–84.