



REVISIÓN

Anticoagulación en población anciana con fibrilación auricular no valvular. Artículo de revisión



Roberto Petidier Torregrossa^{a,*}, Pedro Abizanda Soler^b, Alicia Noguerón García^b,
María Gonzalo Lázaro^c, José Gutiérrez Rodríguez^d, Pedro Gil Gregorio^e,
F. Javier Martín-Sánchez^{f,g}, Pedro Ruíz-Artacho^h, Óscar Duems Noriegaⁱ
y Fernando Veiga Fernández^{j,1}

^a Servicio de Geriatria, Hospital Universitario de Getafe, Madrid, España

^b Servicio de Geriatria, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, España

^c Servicio de Geriatria, Complejo Hospitalario de Navarra-A, Pamplona, España

^d Servicio de Geriatria, Hospital Monte Naranco Oviedo, Oviedo, España

^e Servicio de Geriatria, Hospital Universitario San Carlos, Madrid, España

^f Servicio de Urgencias, Hospital Universitario San Carlos, Madrid, España

^g Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

^h Servicio de Urgencias, Hospital Universitario San Carlos, Madrid, España

ⁱ Servicio de Geriatria, Hospital General de Granollers, España

^j Servicio de Geriatria, Complejo Hospitalario Universitario Xeral Calde de Lugo, Lugo, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 2 de febrero de 2018

Aceptado el 25 de abril de 2018

On-line el 30 de julio de 2018

Palabras clave:

Anticoagulación

Fibrilación auricular

Anciano

Anticoagulantes orales directos

Fragilidad

RESUMEN

El envejecimiento es un importante factor de riesgo para desarrollar una fibrilación auricular. Se estima una prevalencia de hasta el 9-10% en mayores de 80 años, y se asocia a un incremento de 4-5 veces del riesgo de tener un ictus embólico con un aumento de 1,45 veces por cada década. Además las personas mayores tienen mayor riesgo de desarrollar una hemorragia severa en el seno del tratamiento anticoagulante oral. Esta revisión se enfoca en el papel de los nuevos anticoagulantes no antagonistas de la vitamina K (anticoagulantes orales directos) en población anciana con comorbilidades asociadas, como insuficiencia renal, enfermedad coronaria, polifarmacia o fragilidad. En sujetos de 75 y más años, los ensayos randomizados con anticoagulantes orales directos han demostrado ser tan efectivos, o incluso superiores, a la warfarina, con un buen perfil de seguridad, basado en tasas reducidas de hemorragia intracraneal. Debe de plantearse realizar una valoración geriátrica integral, que incluya riesgos y beneficios de la terapia, riesgo de ictus, función renal, estado cognitivo, movilidad y riesgo de caídas, polifarmacia, valoración nutricional y expectativa de vida, antes de iniciar una anticoagulación oral en ancianos.

© 2018 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Oral anticoagulation therapy in the elderly population with atrial fibrillation. A review article

ABSTRACT

Aging is an important risk factor for patients with atrial fibrillation. The estimated prevalence of atrial fibrillation in patients aged ≥ 80 years is 9–10%, and is associated with a four to five fold increased risk of embolic stroke, and with an estimated increased stroke risk of 1.45-fold per decade in aging. Older age is also associated with an increased risk of major bleeding with oral anticoagulant therapy. This review will focus on the role of oral anticoagulation with new oral anticoagulants, non-vitamin K antagonist in

Keywords:

Anticoagulation

Atrial fibrillation

Elderly

New oral anticoagulants

Frailty

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: roberto.petidier@salud.madrid.org (R. Petidier Torregrossa).

¹ In memoriam Dr. Fernando Veiga Fernández.

populations with common comorbid conditions, including age, chronic kidney disease, coronary artery disease, on multiple medication, and frailty. In patients 75 years and older, randomised trials have shown new oral anticoagulants to be as effective as warfarin, or in some cases superior, with an overall better safety profile, consistently reducing rates of intracranial haemorrhages. Prior to considering oral anticoagulant therapy in an elderly frail patient, a comprehensive assessment should be performed to include the risks and benefits, stroke risk, baseline kidney function, cognitive status, mobility and fall risk, multiple medication, nutritional status assessment, and life expectancy.

© 2018 SEGG. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente en la práctica clínica diaria, afectando a 4,5 millones de personas en Europa. Su incidencia aumenta marcadamente con la edad desde 4,1/1.000 en menores de 75 años hasta 26,3/1.000 en mayores de 75 años¹, así como su prevalencia, desde un 0,1% en menores de 55 años hasta el 9% en mayores de 80²⁻⁴, con un coste medio anual de 2.365 € por paciente⁵. Debido al incremento de la esperanza de vida, el número de pacientes mayores de 80 años con FA no valvular (FANV) se cuadruplicará en 2050 representando más del 50% del total de personas con esta arritmia^{3,4}, incrementando en un 25-36% el riesgo de ictus en los grupos de edad comprendidos entre los 80 y 89 años^{1,6,7}.

Aunque los mayores de 75 años con FANV presentan peor pronóstico, mayor mortalidad y más eventos adversos que aquellos entre los 65 y 74 años⁷, hasta el 35% de los octogenarios no reciben anticoagulación⁴. Cada incremento en una década en la edad se asocia hasta con un 14% de reducción del uso de los fármacos antagonistas de la vitamina K (AVK), independientemente de otros factores de riesgo de ictus^{4,8}. Se ha descrito que el tratamiento antiagregante, la edad mayor a 90 años, presentar riesgo de caídas y estar institucionalizado son los principales motivos para no iniciar anticoagulación en ancianos frágiles, a pesar de una clara indicación y de que la fragilidad aumenta el riesgo de ictus pero no de sangrado mayor⁹.

Desde 2011 se dispone en Europa de una nueva familia de anticoagulantes orales (ACO) con indicación para la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con FANV, que incluye cuatro nuevos anticoagulantes orales directos (ACOD), dabigatrán (inhibidor directo de la trombina), apixabán, edoxabán y rivaroxabán (inhibidores directos del factor Xa de la coagulación). Diferentes metaanálisis han demostrado que en comparación con warfarina reducen la probabilidad de ictus hasta un 20%, la mortalidad hasta un 12% y la probabilidad de hemorragias intracraneales hasta en un 50%, con menor número de interacciones farmacológicas y alimentarias y sin necesidad de controles^{8,10}. Estudios económicos han detectado que estos fármacos son coste-efectivos⁵. Estos beneficios se mantienen independientemente de la edad de los pacientes, con mayor reducción absoluta de la mortalidad global, los ictus, hemorragias totales, mayores e intracraneales en los de mayor edad por presentar un mayor riesgo¹¹⁻¹³.

A pesar de estas realidades, no hay estudios específicos diseñados en población anciana, los existentes excluyen pacientes con multimorbilidad, polifarmacia, síndromes geriátricos y evalúan el beneficio utilizando indicadores de salud con poca repercusión clínica en esta población¹⁴⁻¹⁶. De manera añadida la media de edad de los pacientes incluidos en ensayos clínicos es 5 o 10 años inferior a la media de edad global de los pacientes con FANV, por lo que las actuales guías clínicas no son capaces de realizar recomendaciones extrapolables en los mayores de 85 años^{4,17}. Se ha recurrido a subestudios pivotaes en fase III con inclusión de más de 30.000 pacientes con más de 75 años para demostrar la eficacia de los ACOD frente

a AVK, con igual seguridad en mayores que en jóvenes. Pese a ello el «Informe de Posicionamiento Terapéutico UT.ACOD/V5/21112016» de 21 de noviembre de 2016 sobre «Criterios y recomendaciones generales para el uso de los ACOD en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV»¹⁸, recomienda la ACO cuando la puntuación de la escala CHA₂DS₂-VASc es igual o mayor a 2, e insiste en que los nuevos casos deben iniciar tratamiento con AVK, excepto en situaciones clínicas especiales (hipersensibilidad a AVK, hemorragia intracraneal, criterios clínicos o de neuroimagen de alto riesgo de hemorragia intracraneal o tromboembolia con buen INR) o mal control de INR. Además debe remarcar que las autoridades sanitarias de las diferentes Comunidades Autónomas tienen establecidas particulares condiciones para su financiación.

La anticoagulación en mayores es un auténtico desafío por la frecuente asociación con condicionantes de salud relevantes que pueden modificar no solo la indicación del tratamiento, sino también el tipo y dosis de ACO, la tolerancia, adherencia, la seguridad y los resultados de salud deseados. Entre estos condicionantes destacan la fragilidad, la discapacidad, la comorbilidad, la polifarmacia, el deterioro cognitivo, el riesgo de caídas, la institucionalización, el estado nutricional, los problemas en la ingesta, las alteraciones de los sentidos y los condicionantes personales y sociales^{1,19}. Aunque se han publicado algoritmos de manejo de la anticoagulación en ancianos basándose en estos condicionantes¹, son necesarios nuevos ensayos clínicos que incluyan ancianos frágiles y sus particulares condicionantes de salud para conseguir muestras representativas de la población anciana real que permitan ajustar los tratamientos con ACO en este grupo de edad^{17,20}.

Factores que influyen en la decisión de pautar o rechazar el tratamiento con anticoagulantes orales en el anciano con fibrilación auricular no valvular

Riesgo tromboembólico

El riesgo tromboembólico en pacientes con FANV se estratifica según la escala CHA₂DS₂-VASc. El riesgo cardioembólico aumentará cuanto mayor sea la puntuación del CHA₂DS₂-VASc. En mayores de 75 años siempre estará indicada la anticoagulación, pero hay que individualizar cada caso y evaluar el riesgo de sangrado, principal complicación de la terapia anticoagulante^{21,22}.

Riesgo hemorrágico

Existen varios índices para medir el riesgo hemorrágico²³, que enumeran distintos factores asociados a incremento del riesgo de sangrado, con la idea no de contraindicar la ACO, sino de intervenir sobre ellos para modificarlos, y aumentar por tanto la seguridad de la anticoagulación.

El índice más extendido es el HAS-BLED que enumera varios factores, todos potencialmente modificables, salvo la edad.

Calidad de la anticoagulación

El pobre control del grado de anticoagulación representa uno de los predictores independientes que más se han relacionado con las complicaciones trombóticas y de sangrado en los distintos estudios²⁴.

Los actuales organismos institucionales han establecido que el mal control anticoagulante en pacientes con FANV tratados con AVK a pesar de un buen cumplimiento es indicación para cambiar a ACOD. El control del INR se considera subóptimo cuando el porcentaje de tiempo en rango terapéutico (TRT) por el método Rosendaal²⁵ (asume una progresión lineal entre dos valores de INR y calcula el INR específico para cada día) sea inferior al 65% o, si no está disponible, cuando el porcentaje de valores de INR dentro de rango terapéutico (TRT directo) sea inferior al 60%, en un periodo de valoración de al menos los últimos 6 meses. De hecho, el INR lábil aparece como ítem en la escala HAS-BLED, y mientras que un TRT por encima del 70% se asocia a un nivel óptimo de eficacia y seguridad, los valores bajos incrementan el riesgo de ictus, sangrado grave y mortalidad, con peor pronóstico incluso que las FANV no anticoaguladas.

La realidad en España se aleja de dichos umbrales con porcentajes que alcanzan hasta el 45% de pacientes con TRT por debajo de dicho límite, porcentajes que suelen incrementarse aún más en población geriátrica^{24,26,27}.

Deterioro cognitivo

La demencia no es motivo por sí mismo para no anticoagular. Deben considerarse factores como gravedad, expectativa de vida y adherencia terapéutica²⁶.

Los pacientes con deterioro cognitivo leve-moderado («Global Deterioration Scale» o GDS menor o igual de 5) no tienen mayor riesgo de sangrado y deben anticoagularse¹.

La progresión del deterioro en sujetos con dicumarínicos está relacionada con mal control del INR. Por tanto, en pacientes con deterioro moderado podría valorarse pautar ACOD⁷.

Desconocemos el riesgo de sangrado o el beneficio del tratamiento en pacientes con FANV y deterioro cognitivo grave (GDS 6-7) y esta fase se asocia a menudo con elevada mortalidad y mala calidad de vida²⁸. Por ello, decidir no iniciar tratamiento con ACO es una opción plausible si es consensuada con familiar/cuidador.

El deterioro cognitivo condiciona mala adherencia terapéutica y la ACO debe iniciarse solo cuando exista un cuidador responsable¹.

Caídas

Se ha postulado que la ACO aumenta el riesgo de hemorragia intracraneal por traumatismos craneoencefálicos tras caídas, condicionando negativamente la decisión de los facultativos y aumentando su infraprescripción²⁹. Pero el riesgo es difícil de determinar pues los sujetos con caídas han sido excluidos de los estudios y las experiencias son poco concluyentes. Incluso, existen publicaciones que desmienten que exista riesgo aumentado de hemorragias severas en pacientes anticoagulados con alto riesgo de caídas³⁰.

Aun así, los beneficios en pacientes con riesgo elevado (CHA2DS2-VASc > 3) superan los riesgos por caídas³¹. Se ha estimado que un paciente anticoagulado, tendría que caerse 295 veces en un año para que el riesgo del tratamiento supere su beneficio³².

La escasa evidencia existente sugiere que en los sujetos con FANV, caídas y alto riesgo de ictus³²: 1) los beneficios de la anticoagulación superan el riesgo de hemorragia intracraneal, 2) los ACOD muestran menos riesgo de hemorragia intracraneal que la

warfarina. Por ello, deberíamos considerar que para minimizar el riesgo estos pacientes podrían ser tratados con ACOD¹.

Expectativa de vida

La expectativa de vida total y libre de discapacidad puede modificar la actitud de anticoagular a un mayor con FANV. En España, la expectativa de vida total a los 80 años según datos INE en 2008 era de 8,9 años, de los cuales 4,7 eran libres de discapacidad. Sin embargo a los 90 años la expectativa media de vida era de 4,7 años pero con solo 1,3 años libres de discapacidad. Debido a la gran variabilidad en supervivencia en esta población, se han diseñado diversas herramientas validadas para determinar expectativa de vida, que ayuden a tomar decisiones clínicas, basadas no solo en la edad sino en otros marcadores como función, fragilidad y comorbilidad entre otros. Destacan como instrumentos el índice de Schonberg disponible en <http://ePrognosis.ucsf.edu>, el índice de Lee disponible en <http://ePrognosis.ucsf.edu> y las tablas de expectativa de vida según velocidad de marcha publicadas por Studenski en 2011³³.

Es importante tener en cuenta además el denominado «lag time to benefit» o «tiempo hasta el beneficio clínico», que es el tiempo que tarda una intervención clínica en demostrar eficacia. En el caso de la anticoagulación el tiempo hasta el beneficio es muy corto, por lo que expectativas de vida superiores a 6 meses serían candidatas a anticoagulación.

Recomendaciones de valoración geriátrica integral (VGI) básica antes de decidir ACO

Se considera imprescindible antes de prescribir un ACO en un paciente mayor de 75 años con FANV que se realice un índice de Barthel y una determinación del estado cognitivo con la escala GDS de Reisberg, como se presenta en la figura 1. En pacientes con Barthel mayor o igual a 85 o GDS menor o igual de 5 se recomienda además realizar un SPPB para determinar fragilidad³⁴. 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[®])³⁵, valoración de la comorbilidad con la escala CIRS-G³⁶, valoración del riesgo de caídas y valoración de la polifarmacia y los medicamentos potencialmente inadecuados con los criterios STOPP/START³⁷. Con estos elementos la indicación de ACO debe individualizarse.

Dosificación y perfil del anticoagulante a elegir

Diferentes metaanálisis³⁸⁻⁴⁰ han evaluado la evidencia de ensayos randomizados y controlados en pacientes mayores de 75 años (aunque hay clara infrarrepresentación de los mayores de 85 años) (tabla 1), y han evidenciado que los nuevos anticoagulantes son igual de efectivos en la prevención de ictus que la warfarina, aunque hay diferencias entre fármacos y dosis, como se recoge en la tabla 2, en cuanto a tasas de ictus/tromboembolismo sistémico, hemorragia severa y hemorragia intracraneal^{41,42}. Apixabán y edoxabán tienen menores tasas de hemorragias mayores que los AVK, mientras que rivaroxabán y dabigatrán a dosis bajas (110 mg/12 h) muestran un riesgo similar. El apixabán y dabigatrán muestran un menor riesgo que los AVK de hemorragia intracraneal³⁹.

En cuanto a las hemorragias gastrointestinales, en población de 75 y más años, dabigatrán y edoxabán a dosis altas (60 mg) han mostrado mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal que los AVK, no existiendo datos suficientes para los otros dos antifactor Xa^{13,39}.

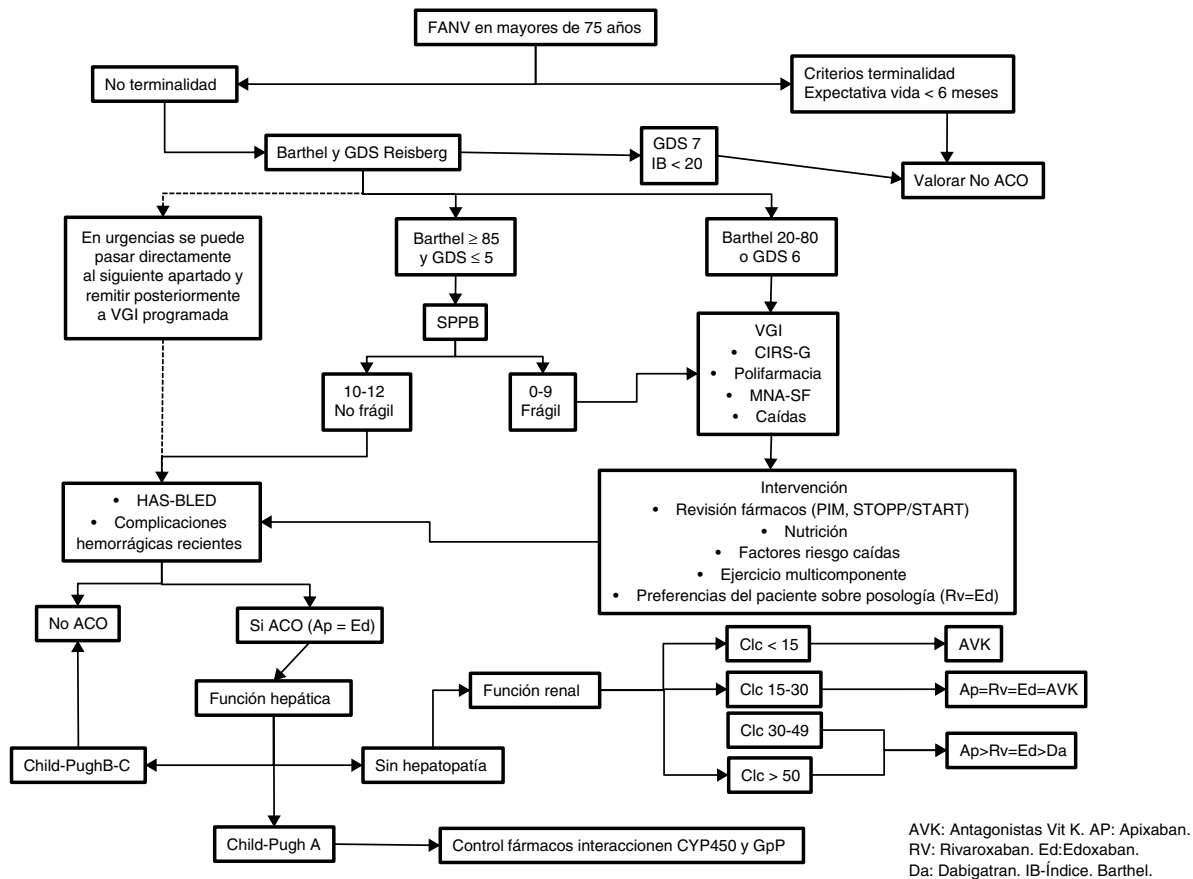


Figura 1. VGI basal previa a decidir anticoagulación.

Tabla 1

Tasas de sujetos muy ancianos presentes en los estudios pivotaes de ACOD

	RE-LY ^d Dabigatrán	ROCKET ^e Rivaroxabán	ARISTOTLE ^a Apixabán	AVERROES ^b Apixabán	ENGAGE ^c Edoxabán
N.º total	18.113	14.264	18.201	5.599	21.105
≥75 años (%)	7.258 (40)	6.229 (44)	5.678 (31)	1.898 (34)	8.474 (40)
Muy ancianos	≥85 a (4%) N = 722	≥85 a (4,6%) N = 663	≥80 a (13%) N = 2.436 ≥90 a (0,5%) N = 84	≥85 a (7%) N = 366	No comunicados

^a Halvorsen et al.¹¹.

^b Ng KH, Shestakovska O, Connolly SJ, Eikelboom JW, Avezum A, Diaz R, et al. Age Ageing. 2016;45:73-77.

^c Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. N Engl J Med. 2013;369:2093-2104 (Supplementary Appendix).

^d Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, et al. Circulation. 2011;123:2363-2372.

^e Halperin et al.¹².

Una muy reciente revisión llega a establecer que en pacientes mayores de 75 años el fármaco de primera elección es apixabán a dosis de 5 mg/dos veces al día y como segunda elección rivaroxabán 20 mg/día, edoxabán 60 mg/día o dabigatrán 110 mg/dos veces al día⁴³. Dada la creciente complejidad en la prescripción farmacológica en los ancianos, en el 2008 se introdujo la «Fit FOR The Aged (FORTA) classification», con la intención de guiar a los clínicos en el objetivo de optimizar y priorizar dicha prescripción. En ese sentido, aplicando una revisión sistemática de la literatura y posteriormente una metodología de doble Delphi y usando la clasificación FORTA, se ha publicado recientemente una valoración de los anticoagulantes orales en la FA en los ancianos, valorando concretamente eficacia, seguridad y tolerabilidad. Entre los ACOD, solo apixabán se integró en una categoría de A (muy beneficioso) en dicha clasificación FORTA (por presentar superioridad en todos los «endpoints», incluyendo hemorragias mayores e intracraneales, prevención de ictus y mortalidad)⁴⁴.

Por otra parte, se han publicado recientemente estudios sobre la utilización de anticoagulación en vida real^{40,45,46}, es decir, en la práctica clínica habitual, con conclusiones muy similares a los estudios pivotaes.

En cuanto a las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de estos fármacos se recoge en la tabla 3.

En ancianos cobra además especial importancia explicar las recomendaciones pertinentes sobre diferentes alternativas de cómo tomar la medicación, recogidas en documento de prácticas seguras en el uso de anticoagulantes y guías de práctica clínica^{47,48}:

- Dabigatrán: las cápsulas no se deben abrir para tomar los gránulos, ya que la absorción aumenta hasta un 75% y puede aumentar el riesgo de hemorragia. Deben tragarse enteras con un vaso de agua. Pueden tomarse con o sin alimentos. Las cápsulas no deben ser sacadas del blíster hasta el momento de su administración. En

Tabla 2
Resumen de riesgo de ictus/ tromboembolismos y hemorragias /100 pacientes tratados/año comparando tratamiento con ACOD y warfarina

Estudio pivotal	Ictus/tromboembolismo sistémico Edad >75	Sangrado mayor Edad >75	HIC Edad >75
<i>RELY 2009</i>			
Dabigatrán 150	1,4	5,1	0,4
Dabigatrán 110	1,9	4,4	0,3
Warfarina	2,1	4,4	1,0
<i>ROCKET AF 2011</i>			
Rivaroxabán	2,3	4,9	0,66
Warfarina	2,9	4,4	0,83
<i>ARISTOTLE 2011</i>			
Apixabán	1,6	3,3	0,43
Warfarina	2,2	5,2	1,29
<i>ENGAGE AF-TIMI 2013</i>			
Edoxabán 60	1,9/1,5	4,0	0,5
Edoxabán 30	2,6	2,3	0,26*
Warfarina	2,3/1,7	4,8	1,2

Modificado de: Turagam et al.⁴².* Datos no diferenciados por grupo etario⁶⁴⁻⁷⁸.**Tabla 3**
Propiedades farmacológicas de los ACOD

	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
Estudio pivotal	RE-LY 2009	ROCKET AF 2011	ARISTOTLE y AVERROES 2011	ENGAGE-AF 2013
Diana farmacológica	Trombina	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa
Peso molecular	628	436	460	548
Biodisponibilidad (%)	3-7	66 sin comida 100 con comida	50	62
Vida media (h)	12-17	5-9 (jónv); 11-13 (anc)	12	10-14
Pico plasmático (h)	1	2-4	3-4	1-2
Metabolismo CYP 450(%)	0	32	15	4
Transporte glucoproteína P	Sí	Sí	Sí	Sí
Aclaramiento renal	80%	35%	27%	50%
Unión proteínas	35	95	87	54
Administración	2/día	1/día	2/día	1/día
Interacciones que pueden requerir ajustes de dosis	Quinidina; amiodarona; verapamilo	Rifampicina; fenitoína; carbamazepina; fenobarbital; hierba de San Juan	Rifampicina; fenitoína; carbamazepina; fenobarbital; hierba de San Juan	Fenitoína; carbamazepina; eritromicina; fenobarbital; hierba de San Juan «zoles» dronedarona
Fármacos contraindicados	«zoles» ciclosporina itraconazol tacrólimus dronedarona	«zoles» ritonavir	«zoles» ritonavir	Rifampicina (a evitar)
Nombre comercial	Pradaxa	Xarelto	Eliquis	Lixiana

«zoles»: ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol.

caso de introducirse en pastilleros, deberá hacerse con el propio blíster recortado.

- Rivaroxabán: los comprimidos pueden tomarse enteros o triturados y disueltos con agua, zumo de naranja o puré de manzana. Los comprimidos de 15 y 20 mg deben tomarse siempre con alimentos, para asegurar la absorción.
- Apixabán: los comprimidos pueden tomarse enteros o triturados y disueltos con agua, zumo de naranja o puré de manzana. Pueden tomarse con o sin alimentos.
- Edoxabán: tragar el comprimido con agua. Puede tomarse con o sin alimentos. No hay datos sobre la posibilidad de triturar comprimidos.

Situaciones muy específicas a considerar en la prescripción de ACO

Se debe conocer que no existen ensayos clínicos aleatorizados que evalúen la eficacia y la seguridad de los ACOD frente a los AVK

en las situaciones específicas planteadas, y por tanto las recomendaciones realizadas están basadas en los subanálisis de los ensayos clínicos pivotaes de los distintos ACOD (tabla 4).

Paciente mayor con insuficiencia renal

Se conoce que la insuficiencia renal crónica es un factor de riesgo tanto de ictus y embolismo sistémico como de hemorragia en los pacientes con FA⁴⁹. Existen estudios con AVK que han demostrado el beneficio global de la anticoagulación en pacientes con insuficiencia renal moderada-severa (ACr 15-49 ml/min) a pesar del incremento del riesgo de sangrado⁵⁰.

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 AVK⁵¹.

En lo que respecta a la seguridad en los de insuficiencia renal moderada (ACr 30-49 ml/min), apixabán ha demostrado disminuir

Tabla 4

Recomendaciones en situaciones muy especiales sobre la prescripción de ACOD en los pacientes mayores

<i>Paciente mayor con insuficiencia renal (IR)</i>	
Función renal normal o IR leve (ACr \geq 50 ml/min)	<i>Primera opción:</i> Apixabán 5 mg/12h (2,5 mg/12h si \geq 2 de los siguientes criterios: edad \geq 80 años, peso \leq 60 kg o creatinina \geq 1,5 mg/dl) <i>Segunda opción:</i> Dabigatrán 110 mg/12h Rivaroxabán 20 mg/24h Edoxabán 60 mg/24h (30 mg: si peso \leq 60 kg o tratamiento con verapamilo, quinidina o dronedarona)
IR moderada (ACr 30–49 ml/min)	<i>Primera opción:</i> Apixabán 5 mg/12h (2,5 mg/12h si \geq 2 de los siguientes criterios: edad \geq 80 años, peso \leq 60 kg o creatinina \geq 1,5 mg/dl) <i>Segunda opción:</i> Rivaroxabán 15 mg/24h Edoxabán 30 mg/24h <i>Tercera opción:</i> Dabigatrán 110 mg/12h AVK Apixabán 2,5 mg/12h Rivaroxabán 15 mg/24h Edoxabán 30 mg/24h AVK o no anticoagulación
IR moderada-severa (ACr 15–29 ml/min)	
IR severa (ACr < 15 ml/min)	
<i>Paciente mayor con insuficiencia hepática (IH)</i>	
IH leve	Precaución con la prescripción concomitante de fármacos que se metabolizan por vía hepática (CYP o glucoproteína P) Contraindicados AVK y ACOD
IH moderada-severa (Child Pugh B–C)	
<i>Paciente mayor con desnutrición o disfagia</i>	
Disfagia	
Desnutrición	<i>Primera opción:</i> Apixabán 5 mg/12h (2,5 mg/12h si \geq 2 de los siguientes criterios: edad \geq 80 años, peso \leq 60 kg o creatinina \geq 1,5 mg/dl) <i>Segunda opción:</i> Edoxabán 60 mg/24h (30 mg: si peso \leq 60 kg o tratamiento con verapamilo, quinidina o dronedarona). Rivaroxabán 20 mg/24 h (15 mg si ACr < 50 ml/min) <i>Primera opción:</i> Apixabán 2,5 mg/12h (2,5 mg/12h si \geq 2 de los siguientes criterios: edad \geq 80 años, peso \leq 60 kg o creatinina \geq 1,5 mg/dl) <i>Segunda opción:</i> Edoxabán 30mg/24h Dabigatrán 110 mg/12h Rivaroxabán 20 mg/24 h (15 mg si ACr < 50 ml/min)
<i>Paciente mayor con antecedente de hemorragia</i>	
Antecedente de hemorragia mayor (no intracraneal ni gastrointestinal)	<i>Primera opción:</i> Apixabán 5 mg/12h (2,5 mg/12h si \geq 2 de los siguientes criterios: edad \geq 80 años, peso \leq 60 kg o creatinina \geq 1,5 mg/dl). <i>Segunda opción:</i> Edoxabán 60 mg/24h (30 mg: si peso \leq 60 kg o tratamiento con verapamilo, quinidina o dronedarona). Rivaroxabán 20 mg/24 h (15 mg si ACr < 50 ml/min)
Antecedente de hemorragia intracraneal	Apixabán 5 mg/12h (2,5 mg/12h si \geq 2 de los siguientes criterios: edad \geq 80 años, peso \leq 60 kg o creatinina \geq 1,5 mg/dl)
Antecedente de hemorragia gastrointestinal	<i>Primera opción*:</i> Apixabán 5 mg/12h (2,5 mg/12h si \geq 2 de los siguientes criterios: edad \geq 80 años, peso \leq 60 kg o creatinina \geq 1,5 mg/dl) <i>Segunda opción*:</i> Dabigatrán 110 mg/12h
*sin evidencia en >75 años	
<i>Paciente mayor con cáncer o enfermedad terminal</i>	
Cáncer	Contraindicados ACOD si tratamiento con antineoplásicos que se metabolizan por vía hepática (CYP o glucoproteína P) Evitar anticoagulantes si esperanza de vida menor de 6 meses
Enfermedad terminal de órgano	
<i>Paciente mayor con atención en urgencias o ingreso hospitalario</i>	
Urgencias o ingreso hospitalario	Individualizar en función de las situaciones específicas de cada paciente, y en caso de prescripción previa de ACOD, modificar la dosis en función de las circunstancias concurrentes
<i>Paciente nonagenario o centenario</i>	
Nonagenario o centenario	<i>Primera opción:</i> Apixabán 2,5 mg/12h <i>Segunda opción:</i> Edoxabán 30 mg/24h

ACOD: nuevos anticoagulantes orales directos; ACr: aclaramiento de creatinina; AVK: fármacos antagonistas de la vitamina K; CYP: citocromo p450.

de forma significativa el riesgo de hemorragia frente a AVK, sin encontrarse diferencias significativas entre dabigatrán y rivaroxabán frente a estos⁵². La insuficiencia renal severa (ACr < 30 ml/min) fue un criterio de exclusión en los ensayos clínicos pivotaes de los ACOD.

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. Basándose en estos aspectos, dabigatrán está contraindicado en pacientes con aclaramiento renal < 30 ml/min y los antifactor X con < 15 ml/min¹⁴. En pacientes con insuficiencia renal severa (ACr < 15 ml/min), incluidos los pacientes en diálisis, las guías de práctica clínica sugieren no anticoagular o tratamiento con AVK¹⁴.

Paciente mayor con insuficiencia hepática

El grado de metabolismo a través del citocromo p450 (CYP3A4) es nulo o insignificante en el dabigatrán o edoxabán, y del 25% en apixabán y 30% en rivaroxabán.

En la insuficiencia hepática leve sin alteración de los tiempos de coagulación, el uso de ACOD es seguro aunque se recomienda evitar el uso concomitante de otros fármacos que se metabolizan por vía hepática (CYP y glucoproteína P)⁵³.

La insuficiencia hepática moderada-severa (Child Pugh B-C) es una contraindicación para la anticoagulación oral, tanto con AVK como ACOD.

Paciente mayor con desnutrición o disfgia

Los ACOD, a diferencia de los AVK, tienen mínimas interacciones con la dieta. Los datos en ancianos con peso e índice de masa corporal bajo son escasos. Las recomendaciones actuales suscriben 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 (30 mg/24 h), y es un criterio de dos para disminuir la dosis de apixabán (2,5 mg/12 h)⁴².

La unión a proteínas de los diferentes ACOD es variable (35% dabigatrán, 50% edoxabán, 90% apixabán y >90% rivaroxabán)⁵³, y no existen recomendaciones específicas a este respecto y los datos publicados no indican la necesidad de modificar la dosificación de los distintos ACOD¹⁴.

Paciente mayor con antecedente de sangrado

En los pacientes ancianos con un episodio de sangrado mayor, bien sea intracraneal o digestivo, en tratamiento con anticoagulantes, se recomienda individualizar la decisión de reiniciar la anticoagulación basándose en aspectos como la edad, el control de la presión arterial, el origen del sangrado, el grado de dosificación de la anticoagulación en el momento del episodio, la necesidad de tratamiento antiagregante, el riesgo de ictus isquémico, y en caso de ser origen intracraneal, la localización y gravedad del sangrado. La anticoagulación se debería iniciar tras tratamiento de la causa con anticoagulantes de bajo riesgo de sangrado, debiendo esperar de 4-8 semanas si el origen fue intracraneal⁴³.

Paciente mayor con cáncer o enfermedad terminal de órgano

No existe evidencia disponible para establecer recomendaciones sobre el tratamiento anticoagulante en los pacientes ancianos con FA y cáncer o enfermedad terminal de órgano.

En los pacientes oncológicos con FA, se ha documentado la baja eficacia y seguridad de los AVK dadas las interacciones con el tratamiento del cáncer⁵⁴. Los ACOD podrían aportar alguna ventaja por su acción predecible a dosis fija, pero las posibles

limitaciones vendrían del riesgo hemorrágico, especialmente en tumores gastrointestinales y del sistema nervioso central, y las potenciales interacciones con el tratamiento antineoplásico, sobre todo si se metabolizan por vía citocromo CYP o glucoproteína P.

En el caso de enfermedad terminal de órgano, se debería evitar o interrumpir la prescripción de aquellos fármacos que prolongan la vida o evitan la discapacidad, especialmente si el tiempo necesario para obtener el beneficio supera la esperanza de vida. En lo que respecta a los anticoagulantes, se recomienda suspender siempre que la esperanza de vida sea inferior a 6 meses y no sea un caso de alto riesgo tromboembólico^{1,55,56}.

Paciente mayor durante el perioperatorio y cirugía

Los ACOD, a diferencia de los AVK, se pueden mantener en el perioperatorio, sin que sea necesaria la terapia puente con HBPM, dado que su vida media es corta y el efecto anticoagulante disminuye rápidamente tras suspender la medicación. Teniendo en cuenta la función renal y el riesgo de sangrado de la cirugía, se puede establecer un período de tiempo de seguridad previo a la intervención sin la necesidad de control biológico⁴⁸.

De forma general, en procedimientos invasivos de bajo o moderado riesgo de sangrado, los antifactor X deben suspenderse 24 h antes del procedimiento, y 36 h, en caso de insuficiencia renal severa (ACr < 30 ml/min). En el caso del dabigatrán la suspensión debe ser 24-48 h antes en función del filtrado glomerular. En procedimientos de alto riesgo de sangrado, los antifactor Xa deben suspenderse 48 h antes de la intervención y dabigatrán 48-96 h según el filtrado glomerular.

Si se requiere una intervención urgente, el procedimiento debe retrasarse como mínimo la vida media del fármaco (media aproximada de 12 h) siempre que exista un fin de efecto paralelo a la vida media (dabigatrán, apixabán y edoxabán) y considerando el grado de eliminación renal (25% apixabán, 50% edoxabán y 80% dabigatrán). Si esto no es posible, existe un aumento del riesgo de hemorragia que debe sopesarse con la urgencia de la intervención. El uso de concentrados del complejo protrombínico o factor recombinante VIIa debe ser exclusivamente en caso de hemorragia significativa, y no para la reversión profiláctica⁵⁷. Desde noviembre de 2015 la European Medicines Agency aprueba el uso de un agente de reversión específico, el idarucizumab, fragmento de un anticuerpo monoclonal humanizado, que se une a dabigatrán con una afinidad muy alta, aproximadamente 300 veces más potente que la afinidad de unión de dabigatrán a trombina, y que permite la reversión rápida de los efectos anticoagulantes para intervenciones quirúrgicas de urgencia o procedimientos urgentes y en el caso de hemorragias potencialmente mortales o no controladas⁵⁸. Además se ha testado el uso de andexanet alfa para la reversión de los efectos de los inhibidores del factor Xa con resultados favorables y prometedores en pacientes mayores, estando aún pendiente de aprobación⁵⁹.

La reanudación del tratamiento dependerá del riesgo hemorrágico postoperatorio. En el caso de cirugía abdominal mayor o urológica, debe esperarse a la ausencia de hemorragia activa visualizada por los drenajes. En procedimientos con buena homeostasia se puede reanudar a las 6 h de la intervención, pero en general las indicaciones son de reanudar a las 24 h de la cirugía, excepto en caso de riesgo hemorrágico alto, que se retrasaría a las 48-72 h⁶⁰.

En extracciones dentales y otros procedimientos odontológicos, actualmente no hay suficiente conocimiento para establecer unas recomendaciones con un alto nivel de evidencia. En el caso que nos ocupa la mayoría de la bibliografía consultada, al ser un procedimiento de bajo riesgo, recomienda limitar las extracciones a un máximo de 2 o 3 piezas dentales y no suspender el tratamiento

anticoagulante. Sí que recomienda realizar la intervención unas 12 h después de la última dosis y no tomar la siguiente dosis de ACOD hasta asegurar una buena hemostasia, alrededor de 6 h después⁶¹.

Paciente mayor en urgencias y durante la hospitalización por enfermedad aguda

Los pacientes mayores con FA que requieren una atención urgente u hospitalización por enfermedad aguda se asocian a un alto grado de comorbilidad, polifarmacia, necesidad de procesos diagnósticos o terapéuticos invasivos y riesgo de complicaciones médicas durante la estancia hospitalaria¹. Se sabe que la estabilidad del efecto de los AVK está muy afectada por todos estos factores asociados al proceso agudo.

Los ACOD tienen una serie de potenciales ventajas, respecto a los AVK, como el inicio de acción rápido, la vida media corta, el efecto anticoagulante más estable y predecible y la menor interacción con otros fármacos⁶. Además, el paso a anticoagulación parenteral (y viceversa), en caso de que fuera necesario (por dieta absoluta por ejemplo) es un procedimiento sumamente sencillo, que consiste en iniciar la heparina en el momento (o 2 h antes) correspondiente al de la administración del ACOD.

Las decisiones deben basarse en las recomendaciones de las situaciones específicas anteriormente comentadas, y si el paciente está previamente tratado con algún ACOD, se sugiere no cambiar el tratamiento pero sí modificar las dosis en función de los factores transitorios que concurren durante la estancia hospitalaria.

Pacientes nonagenarios y centenarios

No existen datos disponibles sobre la eficacia y seguridad de los ACOD en pacientes nonagenarios y centenarios⁶². Se sabe que según aumenta la edad, se incrementa el riesgo de FA y embolismo pero también de sangrado⁶³. Basándose en lo anteriormente escrito, apixabán es el ACOD que tiene menor eliminación renal y, en comparación con los AVK, apixabán y edoxabán a dosis bajas (30 mg) son los que tuvieron menores tasas de hemorragias mayores en dicho grupo etario, aunque este último fue menos eficaz en la prevención de ictus isquémico. Un subanálisis del Estudio ARIS-TOTLE, concluye que los pacientes con FA y un solo factor asociado (edad avanzada, bajo peso corporal o disfunción renal) tienen un mayor riesgo de accidente cerebrovascular o embolia sistémica y sangrado mayor pero muestran beneficios consistentes con la dosis de 5 mg dos veces al día de apixabán vs. warfarina en comparación con los pacientes sin estas características. La dosis de apixabán 5 mg dos veces al día es segura, eficaz y apropiada para pacientes con un solo criterio de reducción de la dosis⁶⁴, y hay un estudio en vida real que relaciona el uso de la dosis de 2,5 mg con mayor incidencia de ictus isquémico/embolismo sistémico comparando con la warfarina⁶⁵. Es por ello que se recomienda seguir las indicaciones de la European Heart Rhythm Association, evitando situaciones tanto de «infra-» como de «sobretreatmento»⁶⁶.

Paciente mayor con mal cumplimiento o con aislamiento social

La falta de adherencia al tratamiento crónico con anticoagulantes orales aumenta el riesgo de complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas⁶⁷. Se han descrito múltiples razones asociadas a la falta de adherencia al tratamiento anticoagulante en el anciano, como son la patología neuropsiquiátrica, la situación social o la falta de entendimiento de la enfermedad⁶⁸.

Los ACOD, en comparación con los AVK, presentan las ventajas de la dosificación fija y la no necesidad de monitorización, lo cual podría mejorar la adherencia y persistencia al

tratamiento^{67,69,70}. Sin embargo, la transición de AVK a ACOD no siempre ha mostrado asegurar el cumplimiento terapéutico, lo cual es aún más importante al tener este grupo farmacológico una menor vida media que los AVK²⁰. Por tanto, siempre se debe hacer un análisis de las razones de no adherencia antes de la toma de decisión de anticoagulación y de la elección del tipo de anticoagulante^{1,68}, así como, en caso de su indicación, llevar a cabo estrategias para asegurar el cumplimiento del tratamiento a largo plazo, indistintamente del tipo de anticoagulante⁷¹.

Se conoce que los regímenes terapéuticos de una sola dosis al día pueden mejorar la adherencia⁷², aunque este aspecto está en cuestión dada la variabilidad de la concentración del fármaco y el riesgo de eventos ante el olvido de una dosis⁷³.

Decisión de retirada del tratamiento trombotrófico

En términos generales la retirada de trombotrófico debe planearse cuando el riesgo de su mantenimiento supere el beneficio que aporta. La decisión resulta sencilla ante la presencia de una complicación hemorrágica mayor o contraindicación absoluta, pero se complica fuera de dicho contexto.

En los últimos años se ha reforzado la toma de decisiones basándose en conceptos tales como «tiempo hasta beneficio clínico» («lag time to benefit»), «tiempo de pago» («pay off time») y «esperanza de vida»^{74,75}. No obstante, su aplicación en el contexto de la trombotrófico en Geriatría resulta limitada, debido a la ausencia de estudios en población mayor (supra/infraestimación del tiempo para lesión y tiempo hasta beneficio clínico) además de la necesidad de información pronóstica fiable⁷⁶.

La toma de decisiones en pacientes con condiciones crónicas y complejidad clínica, requiere abordajes individualizados y valoraciones multidisciplinares continuadas basadas en modelos que fomenten la conciliación de valores y preferencias de los pacientes con los objetivos clínicos establecidos⁷⁷.

Proponemos desde esta revisión un nuevo modelo de toma de decisiones en la retirada de la trombotrófico del paciente geriátrico en dos fases (fig. 2):

Fase 1: finalidad terapéutica frente a temporalidad

Se propone un cambio de paradigma: la identificación de pacientes con necesidad de abordaje paliativo (mediante instrumentos validados, ej: NECPAL CCOMS-ICO⁷⁸, PIG o SPIC⁷⁹) frente a la determinación de temporalidad (esperanza vital) como paso inicial en la toma de decisiones.

Fase 2: diagnóstico situacional y expectativa de vida aproximada

- Incorporación de índices pronósticos en la toma de decisiones.
- Debido a la heterogeneidad individual en el proceso del envejecimiento, resulta fundamental la realización de un diagnóstico situacional del paciente como elemento determinante en la toma de decisiones⁷⁷. Ante la necesidad de un índice operativo simple que permita mediante variables continuas definir un diagnóstico situacional, se propone el Índice Frágil-VIG (instrumento que incorpora elementos de la valoración geriátrica integral)⁸⁰ para realizar dicha aproximación.
- Incorporación de marcadores de severidad/progresión de enfermedad.
- Con el objetivo de identificar de forma sencilla aquellos pacientes cuya vulnerabilidad y progresión de enfermedad los exponga a peores resultados de salud se propone el empleo de los propios marcadores de progresión/severidad del instrumento empleado

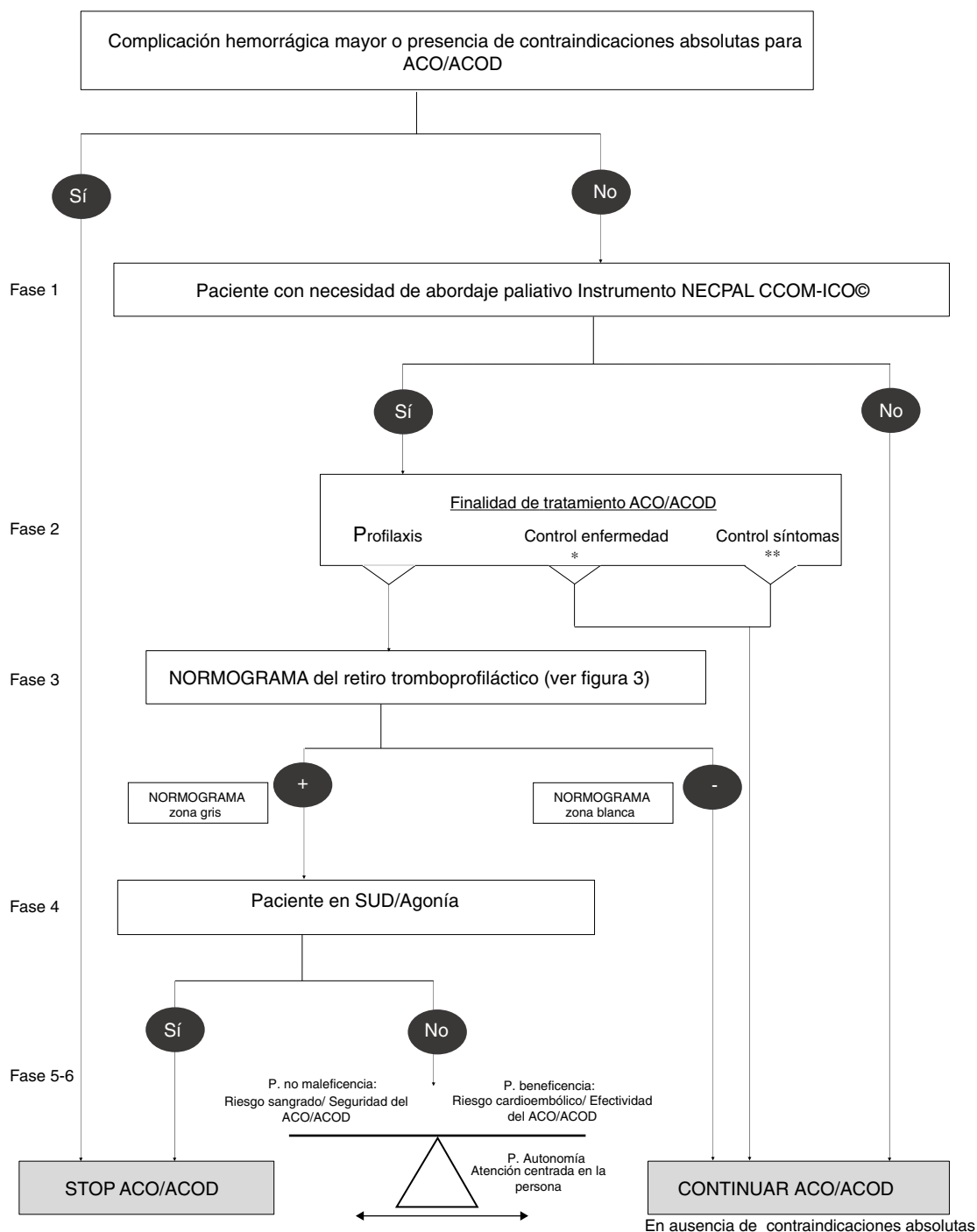


Figura 2. Algoritmo del abordaje terapéutico anticoagulante en pacientes con necesidad de atención paliativa.

* Anticoagulante como tratamiento específico de enfermedad: el retiro del tratamiento anticoagulante antes de la estabilización del coágulo activo en caso de tromboembolia pulmonar (TEP)/trombosis venosa profunda (TVP) incrementa el riesgo para la propagación y embolización (ej. paciente con FA que presente TEP/TVP de ≤ 6 meses).

** Anticoagulante como tratamiento de síntomas: el retiro de anticoagulante en paciente con complicación trombotica reciente puede incrementar los síntomas de disnea, dolor local (ej. paciente con FA y neoplasia pancreática asociada a trombosis mesentérica).

en la Fase 1 (marcadores clínicos documentados de mal pronóstico vital)^{78,79} en conjunto con el establecimiento del diagnóstico situacional. (fig. 3).

Al plantearse la retirada de trombotrófisis se debe considerar:

a. *Riesgo de la retirada.* Diversos estudios han objetivado un incremento de eventos tromboticos tras la retirada permanente de

trombotrófisis. Incremento desproporcionado a los factores de riesgo inherentes del paciente (en primeros 90 días), en posible relación a un estado de hipercoagulabilidad secundario, situación que parece remitir tras dicho periodo alcanzando porcentajes de eventos similares al resto de población no expuesta (según sus factores de riesgo)^{81–85}.

b. *Riesgo de mantenimiento.* Resulta evidente el incremento del riesgo de sangrado asociado al mantenimiento de

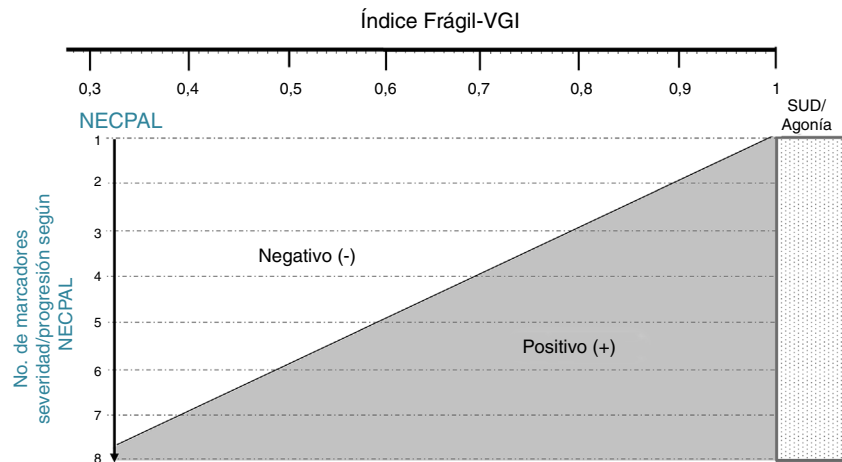


Figura 3. Normograma de la desprescripción trombotoprolíptica: modelo conceptual que resume cómo la incorporación de marcadores de severidad/progresión (según NECPAL10) al establecimiento de un diagnóstico situacional (mediante el índice Frágil-VGI9) puede facilitar la toma de decisiones, a mayor fragilidad o vulnerabilidad menor número de marcadores de severidad/progresión son necesarios para considerar el retiro del tratamiento trombotoprolíptico.

trombotoprolifaxis, con porcentajes que varían según los propios factores de riesgo del paciente y grado de vulnerabilidad.

c. *Opinión del paciente y/o familiares.* Es fundamental el empoderamiento del paciente y las decisiones consensuadas.

Es en estas situaciones complejas donde las decisiones se facilitan incorporando los principios éticos fundamentales: no maleficencia (riesgo de sangrado/seguridad de la ACO), beneficencia (riesgo cardioembólico/efectividad de ACO), y autonomía (atención centrada en la persona) (fig. 2, Fase 5-6).

Conflicto de intereses

Roberto Petidier ha recibido honorarios por conferencia/consultoría de BMS.

Pedro Abizanda ha recibido honorarios por conferencia/consultoría de BMS.

Alicia Nogueroñ ha recibido honorarios por consultoría de BMS.

María Gonzalo ha recibido honorarios por conferencia/consultoría de BMS.

José Gutiérrez ha recibido honorarios por consultoría de BMS.

Pedro Gil ha recibido honorarios por consultoría de BMS.

Francisco Javier Martín ha recibido honorarios por consultoría de BMS.

Pedro Ruiz-Artacho ha recibido honorarios por consultoría de BMS.

Óscar Duems ha recibido honorarios por conferencia/consultoría de BMS.

Agradecimientos

Al Dr. Juan José Baztán por sus aportaciones y a Bristol-Myers-Squibb por su colaboración en la elaboración final del documento.

Bibliografía

1. Granziera S, Cohen AT, Nante G, Manzato E, Sergi G. Thromboembolic prevention in frail elderly patients with atrial fibrillation: a practical algorithm. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16:358-64.
2. Guindo Soldevila J, Martínez Ruíz MD, Duran Robert I, Tornos P, Martínez-Rubio A. Evaluación de riesgo tromboembólico y hemorrágico de los pacientes con fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2013;13:9-13.
3. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA.* 2001;285:2370-5.
4. Lefebvre MC, St-Onge M, Glazer-Cavanagh M, Bell L, Kha Nguyen JN, Viet-Quoc Nguyen P, et al. The effect of bleeding risk and frailty status on anticoagulation patterns in octogenarians with atrial fibrillation: The FRAIL-AF Study. *Can J Cardiol.* 2016;32:169-76.
5. Barón Esquivias G, Escolar Albadalejo G, Zamorano JL, Betegón Nicolás L, Canal Fontcuberta C, Salas-Cansado M, et al. Análisis coste-efectividad de apixabán frente a acenocumarol en la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular en España. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:680-90.
6. Annoni G, Mazzola P. Real-world characteristics of hospitalized frail elderly patients with atrial fibrillation: can we improve the current prescription of anticoagulants? *J Geriatr Cardiol.* 2016;13:226-32.
7. Suárez Fernández C, Formiga F, Camafort M, Cepeda Rodrigo M, Díez-Manglano J, Pose Reino A, et al. Antithrombotic treatment in elderly patients with atrial fibrillation: a practical approach. *BMC Cardiovasc Disord.* 2015;15:143.
8. Edholm K, Ragle N, Rondina MT. Antithrombotic Management of Atrial Fibrillation in the Elderly. *Med Clin North Am.* 2015;99:417-30.
9. Maes F, Dalleur O, Henrard S, Wouters D, Scavée C, Spinewine A, et al. 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.
10. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, et al. New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:1413-25.
11. 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.
12. 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;130:138-46.
13. 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, <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.116.003432>, pii: e003432.
14. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei M, et al., ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37:2893-962.
15. Heidenreich PA, Solis P, Estes NAM 3rd, Fonarow GC, Jurgens CY, Marine JE, et al. 2016 ACC/AHA clinical performance and quality measures for adults with atrial fibrillation or atrial flutter: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:525-68.
16. Senoo K, Lau YC, Lip GY. Updated Nice Guideline Management of Atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2014;12:1037-40.
17. Rich MW, Chyun DA, Skolnick AH, Alexander KP, Forman DE, Kitzman DW, et al. Knowledge gaps in cardiovascular care of the older adult population: a scientific statement from the American Heart Association American College of Cardiology, and American Geriatrics Society. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:2419-40.
18. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Criterios y recomendaciones generales para el uso de los ACO en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV [consultado 18 Ene 2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf>

19. Sennesael AL, Dogné JM, Spinewine A. Optimizing the safe use of direct oral anticoagulants in older patients: A teachable moment. *JAMA Intern Med.* 2015;175:1608-9.
20. Wuthzler A, Ulmenstein S, Attanasio P, Huemer M, Shoker A, Hendrik L, et al. Treatment of nonagenarians with atrial fibrillation: insights from the Berlin Atrial Fibrillation (BAF) registry. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16:969-72.
21. Veiga F, Malfeito MR, Barros SM, Magariños MM. La anticoagulación oral en el anciano con fibrilación auricular no valvular. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2015;50:134-42.
22. Gil P. Reflexiones en torno a la anticoagulación en el anciano. *Med Clin (Barc).* 2016;147:151-3.
23. Thomas IC, Sorrentino MJ. Bleeding risk prediction models in atrial fibrillation. *Curr Cardiol Rep.* 2014;16:432.
24. Anguita Sánchez M, Beromeu Fernandez V, Cequier Fillat A. Quality of Vitamin K antagonist anticoagulation in Spain: prevalence of poor control and associated factors. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:761-8.
25. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briet E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost.* 1993;69:236-9.
26. Cinza-Sanjurjo S, Rei-Aldana D, Gestal-Pereira E, Calvo-Gomez C. Assessment of degree of anticoagulation control in patients with atrial fibrillation in primary health care in Galicia Spain: ANFAGAL Study. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:753-60.
27. Barrios V, Escobar C, Prieto L, Osorio G, Polo J, Lobos JM, et al. Anticoagulation controls in patients with nonvalvular atrial fibrillation attended in primary care centers in Spain: The PAULA study. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:769-76.
28. Formiga F, Robles J, Fort I. Dementia, a progressive disease: severe dementia. Identification of end-stage dementia. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2009;44:2-8.
29. Pugh D, Pugh J, Mead GE. Attitudes of physicians regarding anticoagulation for atrial fibrillation: a systematic review. *Age Ageing.* 2011;40:675-83.
30. Donzé J, Clair C, Hug B, Rodondi N, Waeber G, Cornuz J, et al. Risk of falls and major bleeds in patients on oral anticoagulation therapy. *Am J Med.* 2012;125:773-8.
31. Gage BF, Birman-Deych E, Kerzner R, Radford MJ, Nilasena DS, Rich MW. Incidence of intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation who are prone to fall. *Am J Med.* 2005;118:612-7.
32. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Lauoacis A. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Arch Intern Med.* 1999;159:677-85.
33. Studenski S, Perera S, Patel K, Rosano C, Faulkner K, Inzitari M, et al. Gait speed and survival in older adults. *JAMA.* 2011;305:50-8.
34. Documento de consenso sobre prevención de fragilidad y caídas en la persona mayor. Estrategia de Promoción de la Salud y Prevención en el SNS. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Sistema Nacional de Salud. Madrid, 2014 [consultado 9 Mar 2017]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/Estrategia/docs/FragilidadyCaídaas.personamayor.pdf>
35. Kaiser MJ, Bauer JM, Ramsch C, Uter W, Guigoz Y, Cederholm T, et al. Validation of the Mini Nutritional Assessment Short-Form (MNA[®]-SF): A practical tool for identification of nutritional status. *J Nutr Health Aging.* 2009;13:782-8.
36. Miller MD, Paradis CF, Houck PR, Mazumdar S, Stack JA, Rifai AH, et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res.* 1992;41:237-48.
37. Delgado E, Montero B, Muñoz M, Vélez M, Lozano I, Sánchez C, et al. Mejorando la prescripción de medicamentos en las personas mayores: una nueva edición de los criterios STOPP-START. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2015;50:89-96.
38. Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lip GY. New oral anticoagulants in elderly adults. Evidence from a metaanalysis of randomized trials. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62:857-64.
39. Sharma M, Cornelius VR, Patel JP, Davies JG, Molokhia M. Efficacy and harms of direct oral anticoagulants in the elderly for stroke prevention in atrial fibrillation and secondary prevention of venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2015;132:194-204.
40. Bai Y, Guo SD, Deng H, Shantsila A, Fauchier L. Effectiveness and safety of oral anticoagulants in older patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-regression analysis. *Age and Ageing.* 2017;1-9.
41. Capranzano P, Micciché E, D'Urso L, Privitera F, Tamburino C. Personalizing oral anticoagulant treatment in patients with atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2013;11:959-73.
42. Turagam MK, Velagapudi P, Flaker GC. Stroke prevention in the elderly atrial fibrillation patient with comorbid conditions: focus on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Clinical Interventions in Aging.* 2015;10:1431-44.
43. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, Atar D, Breithardt G, Eikelboom J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *Eur Heart J.* 2016 Feb;4. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw069> [Publicación electrónica] PubMed PMID: 28158531.
44. Wehling M, Collins R, Gil VM, Hanon O, Hardt R, Hoffmeister M, et al. Appropriateness of Oral Anticoagulants for the Long-Term Treatment of Atrial Fibrillation in Older People: Results of an Evidence-Based Review and International Consensus Validation Process (OAC-FORTA 2016). *Drugs Aging.* DOI 10.1007/s40266-017-0466-6.
45. Noseworthy PA, Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, McBane RD, Shah ND. Direct comparison of dabigatran, rivaroxaban and apixaban for effectiveness and safety in nonvalvular atrial fibrillation. *Chest.* 2016;150:1302-12.
46. Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, Bellolio F, McBane RD, Shah ND, et al. Effectiveness and safety of dabigatran, rivaroxaban and apixaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2016, e 003725.
47. Prácticas seguras para el uso de anticoagulantes orales. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016.
48. Heidebuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *EHRA Practical Guide.* Europeace doi: 10.1093/europeace/euv309.
49. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, Hommel K, Kober L, Lane DA, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2012;367:625-35.
50. 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;36:297-306.
51. Del-Carpio Munoz F, Gharacholou SM, Munger TM, Friedman PA, Asirvatham SJ, 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.
52. Harel Z, Sholzberg M, Shah PS, Pavenski K, Harel S, Wald R, et al. Comparisons between novel oral anticoagulants and vitamin K antagonists in patients with CKD. *JASN.* 2014;25:431-42.
53. Rosanio S, Keyhani 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.
54. Lee YJ, Park JK, Uhm JS, Kim JY, Pak HN, Lee MH, et al. Bleeding risk and major adverse events in patients with cancer on oral anticoagulation therapy. *Int J Cardiol.* 2016;203:372-8.
55. O'Mahony D, O'Connor MN. Pharmacotherapy at the end-of-life. *Age Ageing.* 2011;40:419-22.
56. Cruz-Jentoft AJ, Boland B, Rexach L. Drug therapy optimization at the end of life. *Drugs Aging.* 2012;29:511-21.
57. Escolar Albaladejo G, García Frade J, Lopez Fernandez MF, Roldán Schilling V. Guía sobre los anticoagulantes orales de acción directa. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia /Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia [Internet] [consultado 1 Oct 2016]. Disponible en: <http://www.sehh.es/images/stories/recursos/2013/documentos/guias/GUIA-NAO-MODIFICADA-diciembre-2012-R.pdf>.
58. Finks SW, Rogers KC. Idarucizumab (Praxbind[®]): The first reversal agent for a direct oral anticoagulant. *Am J Med.* 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.11.029>. Publicación electrónica.
59. Connolly SJ, Milling TJ Jr, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Gold A, et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med.* 2016;375:1131-41.
60. Vivas D, Roldán I, Ferrandis R, Marín F, Roldán V, Tello-Montoliu A, et al. Manejo perioperatorio y periprocedimiento del tratamiento antitrombótico: documento de consenso de SEC, SEDAR, SEACV, SECTCV, AEC, SECPRE, SEPD, SEGO, SEHH, SETH, SEMERGEN, SEMFYC, SEMG, SEMICYUC, SEMI, SEMES, SEPAR, SENEC, SEO, SEPA, SERVEI, SECOT y AEU. *Rev Esp Cardiol.* 2018. <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2018.01.001>.
61. Altirriba J, Aparicio P. Anticoagulación oral en Atención Primaria. *Rev Esp Sanit Penit.* 2017;19:28-44.
62. Stöllberger C, Brooks R, Finsterer J, Pachofszky T. Use of direct-acting oral anticoagulants in nonagenarians: A call for more data. *Drugs Aging.* 2016;33:315-20.
63. Lip GY, Clementy N, Pericart L, Banerjee A, Fauchier L. Stroke and major bleeding risk in elderly patients aged ≥ 75 years with atrial fibrillation: the Loire Valley atrial fibrillation project. *Stroke.* 2015;46:143-50.
64. Alexander JH, Andersson U, Lopes RD, Hijazi Z, Hohnloser SH, Ezekowitz JA, et al. Apixaban 5 mg twice daily and clinical outcomes in patients with atrial fibrillation and advanced age, lowbodyweight, or high creatinine: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2016;1:673-81. doi: 10.1001/jamacardio.2016.1829.
65. Nielsen PB, Skjøth F, Søgaard M, Kjældgaard JN, Lip GY, Larsen TB. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *Br Med J.* 2017;356:j510.
66. Ruiz Ortiz M, Muñoz J, Raña Miguez P, Roldán I, Marín F, Estve-Pastor MA, et al. Inappropriate doses of direct oral anticoagulants in real-world clinical practice: prevalence and associated factors. A subanalysis of the FANTASIA Registry. *Eurppace.* 2017;0:1-7.
67. Potpara TS, Lane DA, Lip GY. Optimizing stroke prevention in atrial fibrillation: better adherence and compliance from patients and physicians leads to better outcomes. *Europeace.* 2015;17:507-8.
68. Kneeland PP, Fang MC. Current issues in patient adherence and persistence: focus on anticoagulants for the treatment and prevention of thromboembolism. *Patient Prefer Adherence.* 2010;4:51-60.
69. Zalesak M, Siu K, Francis K, Yu C, Alrvtsyan H, Rao Y, et al. Higher persistence in newly diagnosed nonvalvular atrial fibrillation patients treated with dabigatran versus warfarin. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013;6:567-74.
70. Laliberte F, Cloutier M, Nelson WW, Coleman CI, Pilon D, Olson WH, et al. Real-world comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin.* 2014;30:1317-25.

71. Rodriguez RA, Carrier M, Wells PS. Non-adherence to new oral anticoagulants: a reason for concern during long-term anticoagulation? *J Thromb Haemost.* 2013;11:390–4.
72. Srivastava K, Arora A, Kataria A, Cappelleri JC, Sadosky A, Peterson AM. Impact of reducing dosing frequency on adherence to oral therapies: a literature review and meta-analysis. *Patient Prefer Adherence.* 2013;7:419–34.
73. Vrijens B, Heidbuchel H. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: considerations on once- vs. twice-daily regimens and their potential impact on medication adherence. *Europace.* 2015;17:514–23.
74. Braithwaite RS, Fiellin D, Justice AC. The Payoff Time: a flexible framework to help clinicians decide when patients with comorbid disease are not likely to benefit from practice guidelines. *Med Care.* 2009;47:610–7.
75. Lee SJ, Leipzig RM, Walter LC. When will it help? Incorporating Lag time to Benefit into prevention decision for older adults". *JAMA.* 2013;310:2609–10.
76. Braithwaite RS. Lag time to benefit for preventive therapies. *JAMA.* 2014;311:1566.
77. Amblás-Novellas J, Espauella-Panicot J, Inzitari M, Rexach L, Fontecha B, Romero-Ortuno R. En busca de respuestas al reto de la complejidad clínica en el siglo XXI: a propósito de los índices de fragilidad. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2017;52:159–66.
78. Gómez-Batiste X, Martínez-Muñoz M, Blay C, Amblás J, Vila L, Costa X, et al. Identifying patients with chronic conditions in need of palliative care in the general population: development of the NECPAL tool and preliminary prevalence rates in Catalonia. *BMJ Support Palliat Care.* 2013;3:300–8.
79. Walsh RI, Mitchell G, Francis L, van Driel ML. What diagnostic tools exist for the early Identification of Palliative Care Patients in General Practice? A systematic review. *J Palliat Care.* 2015;31:118–23.
80. Amblás-Novella J, Martori JC, Molist N, Oller R, Gomez-Batiste X, Espauella-Panicot J. Índice frágil-VIG: diseño y evaluación de un índice de fragilidad basado en la Valoración Integral geriátrica. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2017;52:119–27.
81. Raunsø J, Selmer C, Olesen JB, Charlot MG, Olsen AM, Bretler DM, et al. Increased short-term risk of thrombo-embolism or death after interruption of warfarin treatment in patients with atrial fibrillation". *Eur Heart J.* 2012;33:1886–92.
82. Hohnloser S, Eikelboom JW. The hazards of interrupting anticoagulation therapy in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2012;33:1864–6.
83. Qureshi W, Mittal C, Patsias I, Garikapati K, Kuchipudi A, Cheema G, et al. Restarting anticoagulation and outcomes after major gastrointestinal bleeding in atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2014;113:662–8.
84. Spivey CA, Liu X, Qiao Y, Mardekian J, Parker RB, Phatak H, et al. Stroke associated with discontinuation of warfarin therapy for atrial fibrillation. *Curr Med Res Opin.* 2015;31:2021–9.
85. Vanga SR, Satti SR, Williams J, Weintraub W, Doorey A. Discontinuation of oral anticoagulation preceding acute ischemic stroke – prevalence and outcomes: Comprehensive chart review. *Postgrad Med.* 2015;127:791–5.