

Temas de actualidad en cardiología 2011

Actualización en cardiología geriátrica

Óscar Díaz-Castro^a, Ramón López-Palop^b, Tomás Datino^c y Manuel Martínez-Sellés^{c,d,*}^aServicio de Cardiología, Hospital do Meixoeiro, CHUVI, Vigo, Pontevedra, España^bServicio de Cardiología, Hospital Universitario San Juan, San Juan de Alicante, Alicante, España^cServicio de Cardiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España^dDepartamento de Especialidades Médicas, Universidad Europea de Madrid, Madrid, España

Palabras clave:

Anciano

Cardiopatía

Cardiología geriátrica

RESUMEN

Este artículo revisa las principales novedades publicadas durante 2011 en cardiología geriátrica y se centra fundamentalmente en los trabajos que analizan las peculiaridades de los ancianos con insuficiencia cardiaca, arritmias (fibrilación auricular y desfibrilador automático implantable), cardiopatía isquémica e intervencionismo percutáneo.

Update on Geriatric Cardiology

ABSTRACT

This article contains a review of the main developments in the field of geriatric cardiology reported during 2011. The principle focus is on research into the characteristics of elderly patients with heart failure, arrhythmias (e.g. into atrial fibrillation and implantable cardioverter-defibrillators), ischemic heart disease and percutaneous interventions.

Keywords:

Elderly

Heart disease

Geriatric cardiology

INSUFICIENCIA CARDIACA

La insuficiencia cardiaca (IC) del anciano representa un problema sanitario de primera magnitud y de importancia creciente. A pesar de ello se sigue excluyendo a los pacientes de edad avanzada de los ensayos clínicos sobre esta enfermedad, muchas veces de forma arbitraria y no justificada, como se pone de manifiesto en una reciente revisión sobre este tema¹. La discriminación por criterio de edad ocurre, curiosamente, más en estudios de financiación pública que en los de financiación privada y más en Europa que en otros lugares. A pesar de todo, en este último año han aparecido interesantes novedades en el campo de la IC, que pasamos a comentar haciendo especial referencia a lo que respecta a la población anciana.

Epidemiología y pronóstico

Los individuos ancianos constituyen el grupo poblacional más frecuentemente afectado por el síndrome de IC. En las últimas décadas, la prevalencia y la incidencia anual de IC son crecientes en este grupo de edad, especialmente en las mujeres (fig. 1). Sólo en Estados Unidos, en 2007 hubo cerca de 1 millón de ingresos por IC², y la prevalencia de la enfermedad fue superior al 11% en la población de más de 80 años. Las características epidemiológicas que caracterizan a estos pacientes

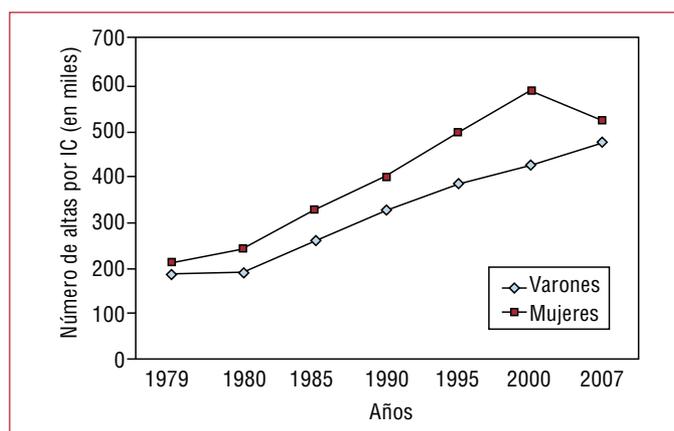


Figura 1. Evolución del número de altas anuales por insuficiencia cardiaca en Estados Unidos. Modificado de Roger et al².

se han descrito en un reciente trabajo sobre más de 21.000 pacientes mayores de 80 años ingresados por vez primera por IC congestiva entre los años 1999 y 2008 (base de veteranos de Estados Unidos)³. Se estratificó a los pacientes por grupos de edad (80-84, 85-89 y ≥ 90

*Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Dr. Esquerdo 46, 28007 Madrid, España.
Correo electrónico: mmselles@secardiologia.es (M. Martínez-Sellés).

Abreviaturas

IC: insuficiencia cardiaca.
FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
TC: tomografía computarizada.

años). En este estudio, el grupo de mayor edad presentaba menos comorbilidades en general (cardiopatía isquémica, hipertensión arterial, diabetes, enfermedad pulmonar crónica), aunque una prevalencia ligeramente mayor de enfermedad renal y fibrilación auricular, con un índice de Charlson medio de 1,5, comparado con 1,8 del grupo de 85-89 años y 1,9 del grupo de 80-84 años. Tras ajustar por estas comorbilidades, los pacientes muy ancianos no presentaron mayor tasa de reingresos por IC en el primer mes tras el alta, aunque sí hubo, lógicamente, mayor tasa de mortalidad anual (*odds ratio* [OR] = 1,85). Es de destacar que, desde 1999 a 2008, los autores de este estudio observaron una clara mejora en las tasas de mortalidad (reducciones superiores al 50%), pero no hubo reducciones significativas en la tasa de reingresos, que no difirieron entre los tres grupos de edad².

En lo que respecta a las comorbilidades y la complejidad de los pacientes ancianos con IC, es interesante el trabajo recientemente publicado por Wong et al⁴ sobre la base de datos del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) entre 1999 y 2008. En ese periodo, se demostró que la proporción de pacientes con cinco o más comorbilidades crónicas aumentó significativamente del 42 al 58% (en especial aumentó la prevalencia de diabetes mellitus [DM], obesidad e insuficiencia renal). De forma paralela aumentó la polifarmacia, y el promedio de fármacos prescritos pasó de 4,1 a 6,4. En este estudio no se observó aumento de los pacientes con discapacidad.

Respecto a la población española, se ha publicado un trabajo multicéntrico sobre pacientes ancianos atendidos por IC aguda o descompensada en los servicios de urgencias⁵. Se comparó a 455 pacientes con edad ≥ 80 (media, 85) años con 487 pacientes de edad inferior (media, 70). En el grupo de ancianos había más mujeres (el 60 frente al 45%) y más incapacidad (índice de Barthel < 60 en el 21 frente al 9%). No hubo diferencias significativas en la mortalidad (6%) ni en la necesidad de reingreso a 30 días (22%) entre los dos grupos. Resultó complejo encontrar predictores independientes de mortalidad en el grupo de ancianos en este estudio; el único hallado fue la presencia de insuficiencia respiratoria con saturación de oxígeno $< 90\%$ en el ingreso índice.

En cuanto a otros marcadores de mal pronóstico, se ha publicado un estudio sobre población del estudio SENIORS (neбиволol comparado con placebo en población anciana), donde se pone de manifiesto que, además de los predictores conocidos (clase funcional, infarto previo, función renal o DM), la concentración de ácido úrico o el tamaño aumentado de la aurícula izquierda en el análisis multivariable identifica a pacientes con más riesgo de mortalidad o reingreso por causas cardiovasculares⁶.

En cuanto a las causas de mortalidad en estos pacientes, en una reciente publicación sobre más de 1.000 pacientes del Framingham Heart Study⁷, se evidenció el aumento de riesgo de mortalidad total, especialmente por causa cardiovascular, en pacientes con deterioro de la función sistólica (OR = 3,1 comparado con IC con fracción de eyección ventricular izquierda [FEVI] preservada). De hecho, mientras la principal causa de muerte en pacientes con disfunción sistólica fue cardiovascular (70%), en pacientes con función sistólica preservada sólo el 44% de las muertes fueron de origen cardiovascular.

Tratamiento

En el último año se han publicado varios estudios aleatorizados de diferentes estrategias terapéuticas novedosas en IC.

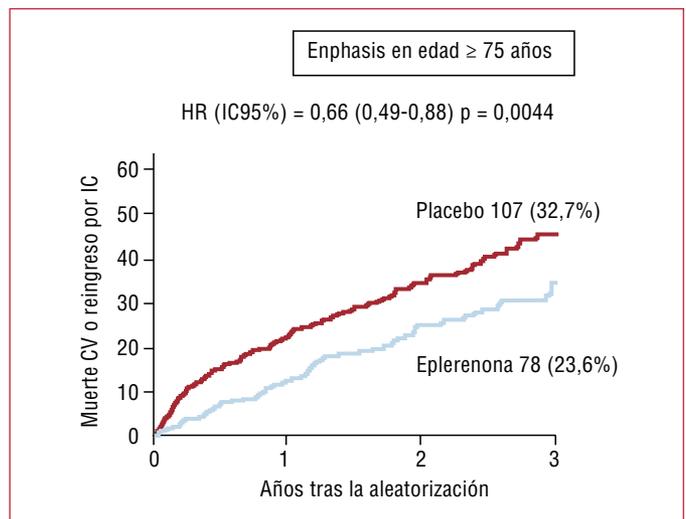


Figura 2. Resultados del estudio Enphasis (eplerenona frente a placebo) en población de edad > 75 años. HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%. Modificado de Pitt B, Comunicación en Congreso de la Sociedad Europea de Cardiología, París 2011 [citado 5 Oct 2011]. Disponible en: <http://www.escardio.org/congresses/esc-2011/congress-reports/Pages/707-3-EMPHASIS.aspx>

El estudio ENPHASIS-HF demostró que, en pacientes con IC por disfunción sistólica (FEVI $\leq 35\%$) poco sintomáticos (en clase funcional 2), el tratamiento con eplerenona (hasta 50 mg al día) disminuyó la mortalidad y los reingresos por IC en un 37% (el 18 frente al 26%)⁸. El estudio incluyó a 2.737 pacientes, mayoritariamente varones (78%), de los que únicamente 657 tenían una edad ≥ 75 años. Ya en la publicación original, en el análisis por subgrupos de edad se mantuvo el beneficio observado con el tratamiento con eplerenona en todos los grupos, sin observarse interacciones significativas ($p = 0,46$). En el último congreso de la Sociedad Europea de Cardiología, se han analizado y comunicado los datos correspondientes a la población anciana (> 75 años). En este grupo la mortalidad o el reingreso por IC se redujo del 32,7 al 23,6% (*hazard ratio* [HR] = 0,66; $p = 0,004$) (fig. 2). Respecto a la seguridad, en el grupo de eplerenona la incidencia de hiperpotasemia aumentó de forma significativa (el 12,4 frente al 6,6%) a pesar de que se había excluido a los pacientes que basalmente presentaban insuficiencia renal grave o potasio > 5 mmol/l. Sin embargo, no hubo aumentos de la incidencia de hiperpotasemia grave que llevara a ingreso o a interrumpir la medicación (tabla 1). En cualquier caso se debe subrayar la necesidad de monitorizar frecuentemente la concentración de potasio en los pacientes tratados con diuréticos ahorradores de potasio, especialmente en subgrupos de riesgo (ancianos, polimedicados o con insuficiencia renal basal). Igualmente, es importante destacar que el tratamiento con eplerenona redujo el riesgo de hipopotasemia (el 1,2 frente al 2,2% en la población general del estudio; el 6,8 frente al 10,7% en la población > 75 años), que también se asocia con riesgo de mortalidad.

En relación con el tratamiento diurético convencional, como los diuréticos de asa que se usan habitualmente en IC aguda o descompensada, se ha publicado el estudio DOSE (Diuretic Optimization Strategies Evaluation)⁹. En este estudio sobre 308 pacientes con IC aguda se comparaban diferentes estrategias de dosificación del diurético furosemida (bolo cada 12 h frente a infusión continua y dosis altas frente a dosis bajas). La media \pm desviación estándar de edad de los pacientes incluidos era 66 ± 13 años. No hubo diferencias entre los pacientes tratados con bolos cada 12 h o infusión continua en el objetivo de eficacia (resolución de los síntomas) ni en el objetivo de seguridad renal (aumento de la creatinina). Sin embargo, los pacientes tratados con dosis altas (2,5 veces la dosis de mantenimiento que el paciente tomaba crónicamente) mejoraron más rápidamente y presentaron más pérdida de fluidos que los tratados con dosis bajas

Tabla 1

Parámetros de seguridad en la población de mayor de 75 años en el estudio Enphasis (eppleronona frente a placebo)

Evento	Epleronona	Placebo	p
K > 5,5 mmol/l	40/322 (12,4)	21/318 (6,6)	0,02
K > 6 mmol/l	7/322 (2,2)	4/318 (1,3)	NS
Hospitalización por hiperpotasemia	1/330 (0,3)	1/327 (0,3)	NS
Hospitalización por empeoramiento de la función renal	5/330 (1,5)	3/327 (0,9)	NS
K < 3,5 mmol/l	22/322 (6,8)	34/318 (10,7)	0,09

NS: no significativo. Los datos expresan n/N (%).

Modificado de Pitt B, Comunicación en Congreso de la Sociedad Europea de Cardiología, París 2011 [citado 5 Oct 2011]. Disponible en: <http://www.escardio.org/congresses/esc-2011/congress-reports/Pages/707-3-EMPHASIS.aspx>

(dosis habitual oral pasada a intravenosa). El precio que se paga por este beneficio es que los pacientes con dosis altas presentaron más incidencia de deterioro de la función renal en fase aguda; sin embargo, no persistió a medio plazo.

El papel de la revascularización en pacientes con IC se ha analizado en el estudio STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure)¹⁰. En este estudio se aleatorizó a 1.212 pacientes con enfermedad coronaria susceptible de revascularización quirúrgica y disfunción sistólica significativa (FEVI \leq 35%) a tratamiento médico aislado o a tratamiento médico más revascularización quirúrgica. No hubo diferencias significativas en el objetivo principal del estudio (mortalidad por cualquier causa, el 41 y el 36% respectivamente). La mortalidad cardiovascular y la mortalidad o reingreso por causas cardiovasculares fueron menores en el grupo asignado a cirugía de revascularización (el 58 y el 68%; $p < 0,001$). Aunque la media de edad de los pacientes incluidos en el estudio era 60 años, se incluyó a cerca de 400 pacientes con edad > 65 años. En el análisis por subgrupos de edad, no se detectó ninguna interacción significativa, si bien en el grupo de más edad el beneficio observado pareció ser menor (HR = 0,93 frente a HR = 0,80). Los propios autores analizan el efecto en los resultados de la cirugía de que previamente hubiera viabilidad miocárdica¹¹. Aunque los pacientes con viabilidad presentaban menor mortalidad (el 37 frente al 51%), este efecto desapareció cuando se ajustó por otras variables con influencia pronóstica. En cualquier caso, un reciente metaanálisis de estudios observacionales encontró que la cirugía de revascularización en pacientes con disfunción sistólica grave se puede llevar a cabo con una mortalidad aceptable (4-6%)¹².

Otro tema controvertido en el aspecto terapéutico es el empleo de dispositivos como desfibriladores automáticos implantables (DAI) o marcapasos para terapia de resincronización (TRC) en la población anciana con IC. Diversos estudios aleatorizados han establecido el beneficio de implantar DAI en cuanto a supervivencia en pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (FEVI < 30-35%) y del empleo de TRC en pacientes que presentan QRS ancho (especialmente cuando la anchura es > 150 ms) en supervivencia y calidad de vida. Se ha publicado un excelente artículo de revisión de la evidencia existente sobre estas terapias en la población anciana¹³. Como se pone de manifiesto, los pacientes ancianos están poco representados en los estudios paradigmáticos con dispositivos y, además, los ancianos incluidos están altamente seleccionados. A pesar de ello, actualmente más del 40% de los implantes de dispositivos en Estados Unidos se realizan en pacientes de más de 70 años (entre un 10 y un 20% en pacientes de más de 80 años), sin que la evidencia sobre el beneficio esté clara. Existen algunos condicionantes que dificultan la extrapolación de los estudios de DAI realizados en pacientes jóvenes. Por un lado, los estudios sólo demuestran mejora en la supervivencia a partir del primer año, y los estudios de coste-eficacia muestran beneficio a partir del tercer año. En este sentido es necesario resaltar que los

ancianos (> 75 años) con IC presentan una supervivencia media de sólo 2 años y, además, la proporción de muertes no súbitas y no cardíacas es mayor que en la población joven (infecciones, enfermedad cerebrovascular, etc.). Por otro lado, las complicaciones relacionadas con el implante son mayores en los ancianos: la mortalidad relacionada se duplica en pacientes de más de 80 años¹⁴. Teniendo en cuenta estos aspectos, hoy en día no está clara la utilidad de los DAI en prevención primaria en todos los pacientes con IC y edad avanzada (> 75-80 años), por lo que se debe ser cuidadoso en la selección.

En relación con la TRC, parece que los pacientes ancianos se benefician de forma similar a los pacientes más jóvenes en lo que respecta a la mejora de la calidad de vida, con una relación coste/efectividad comparable, si bien las complicaciones del implante también son mayores.

CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

En el último año, numerosos estudios se han dedicado a analizar diversos aspectos de la enfermedad coronaria que pueden ser específicos o distintos en el paciente anciano. La diferente percepción de los síntomas anginosos es un hecho señalado en múltiples ocasiones según estudios epidemiológicos u observacionales. Recientemente, un estudio experimental que utilizó inflados prolongados en las arterias coronarias durante el intervencionismo¹⁵ ha demostrado que los pacientes de más edad presentan mayor retraso en la aparición del dolor y este es de menor intensidad. Aunque con la limitación de incluir un reducido número de pacientes (102) y considerar ancianos a los pacientes mayores de 70 años, el estudio apoya uno de los argumentos señalados para explicar el retraso en la asistencia observado en los pacientes ancianos con infarto agudo de miocardio. En este aspecto, un estudio alemán que analizó los cambios producidos en los últimos 20 años¹⁶ en la asistencia al infarto de miocardio, encuentra que los pacientes ancianos, especialmente las mujeres, siguen acudiendo con más retraso desde el inicio de los síntomas. La prevalencia de infarto de miocardio inadvertido en una población no seleccionada con una media de edad próxima a los 70 años fue del 5,8% en los varones y el 4,7% en las mujeres de un registro holandés que incluyó a más de 6.000 pacientes¹⁷.

El valor pronóstico de la enfermedad coronaria detectada mediante tomografía computarizada (TC) multicorte puede ser distinta en los pacientes de más edad. En un estudio que incluyó a 24.775 pacientes¹⁸, el riesgo de muerte asociado a la detección de enfermedad multivascular en la TC multicorte fue casi el doble en los pacientes de edad < 65 años que en los de más edad. Resultados como los de este estudio advierten sobre la cautela necesaria en la toma de decisiones a partir de pruebas diagnósticas en los pacientes ancianos, cuyo valor puede ser distinto que en los pacientes más jóvenes o la población general. Otro trabajo que incluyó a 406 pacientes mayores de 70 años validó el valor diagnóstico de infarto de la troponina ultrasensible en los pacientes más ancianos, si bien con un punto de corte superior al de la población más joven. Los autores concluyen que la presencia de concentraciones de troponina ligeramente elevadas en el anciano es frecuente y no es diagnóstica de infarto con los mismos valores de corte que en la población más joven¹⁹.

Síndrome coronario agudo

Un reciente estudio norteamericano²⁰ ha redundado en afirmar el sesgo de inclusión cometido con los pacientes de mayor edad en los ensayos clínicos. Los autores revisaron 80 ensayos clínicos que incluían a más de 68.000 pacientes, y observaron que el 28,7% de ellos excluía a pacientes explícitamente por edad avanzada (el 14% a octogenarios) y que la representación de los mayores de 75 años era muy inferior a la estimada en la población general con síndrome coronario agudo (fig. 3). Los autores encontraron también una menor inclusión de mujeres, especialmente las ancianas.

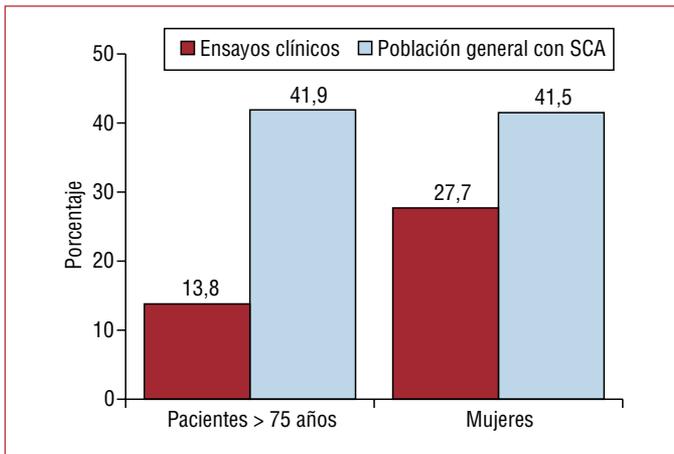


Figura 3. Porcentaje de pacientes ancianos y de sexo femenino (de cualquier edad) incluido en los ensayos clínicos sobre síndrome coronario agudo con relación a su distribución en la población general con esta enfermedad. SCA: síndrome coronario agudo. Extraído de Dodd et al²⁰.

Un gran registro norteamericano²¹ evaluó el cumplimiento de las guías de actuación en el infarto agudo de miocardio analizando la evolución del grado de adecuación del tratamiento según la edad del paciente entre 2002 y 2009. Se incluyó a 33.997 pacientes octogenarios y se observó que, si bien el grado de adecuación del tratamiento ha mejorado significativamente con el paso de los años, el manejo de los pacientes ancianos se aleja más de las estrategias recomendadas que el de los pacientes más jóvenes.

Los resultados del ensayo clínico español TRIANA²² (tratamiento del infarto agudo de miocardio en ancianos) se publicaron en enero de 2011. El estudio TRIANA incluyó a 236 pacientes mayores de 75 años con infarto con elevación del segmento ST de menos de 6 h de evolución, que fueron aleatorizados a trombolisis o angioplastia primaria. El objetivo principal fue un evento combinado de muerte por cualquier causa, reinfarto no mortal y accidente cerebrovascular a los 30 días. El estudio no alcanzó el número de pacientes planeado. Se observó una mayor incidencia, no significativa, de eventos adversos

en los pacientes tratados con fibrinolisis, que alcanzó significación estadística en la aparición de isquemia recurrente (fig. 4). En el análisis conjunto realizado por los autores con los datos del estudio TRIANA y los otros dos estudios previos con similar diseño²³⁻²⁵, la angioplastia primaria se mostró mejor que la trombolisis para disminuir eventos adversos en ancianos con infarto agudo de miocardio.

En el campo de la angioplastia primaria, un estudio multicéntrico²⁶ italiano ha demostrado su factibilidad y sus buenos resultados en pacientes nonagenarios en ausencia de *shock* cardiogénico (mortalidad a 6 meses del 19%). Se registraron 100 pacientes nonagenarios, que significaron el 2% de los pacientes tratados con angioplastia primaria en los siete centros participantes. En los pacientes con *shock* cardiogénico, la angioplastia primaria no permitió mejorar una supervivencia tan baja como el 16% a 6 meses.

En otro registro multicéntrico español²⁷, la angioplastia primaria en pacientes nonagenarios se asoció a una alta tasa de éxito del procedimiento (90%), pero también a una alta mortalidad (34%), que tuvo lugar principalmente en los pacientes con grado Killip > 2 al ingreso y en aquellos en quienes no fue posible obtener un flujo final TIMI III en la arteria causal o sufrieron complicaciones hemorrágicas durante la fase hospitalaria.

En otro pequeño estudio observacional²⁸, la mortalidad hospitalaria en nonagenarios tratados con angioplastia primaria fue del 23 frente al 36% de los tratados médicamente. Siguiendo con la angioplastia primaria, dos estudios observacionales^{29,30} encontraron peores resultados angiográficos y clínicos en los pacientes ancianos que en los de menos edad, si bien en ambos casos los autores señalan que estos resultados pueden deberse al peor perfil clínico basal.

Se sigue cuestionando los beneficios de la estrategia invasiva en el anciano con infarto agudo de miocardio en *shock* cardiogénico. Un estudio observacional³¹ ajustado mediante técnicas de *propensity score* encontró una significativa reducción de mortalidad (el 66 frente al 81%) con la revascularización precoz en los pacientes mayores de 75 años que en los manejados farmacológicamente.

Intervencionismo coronario

En el último año se han publicado varios trabajos que analizan los resultados del intervencionismo coronario en pacientes ancianos y

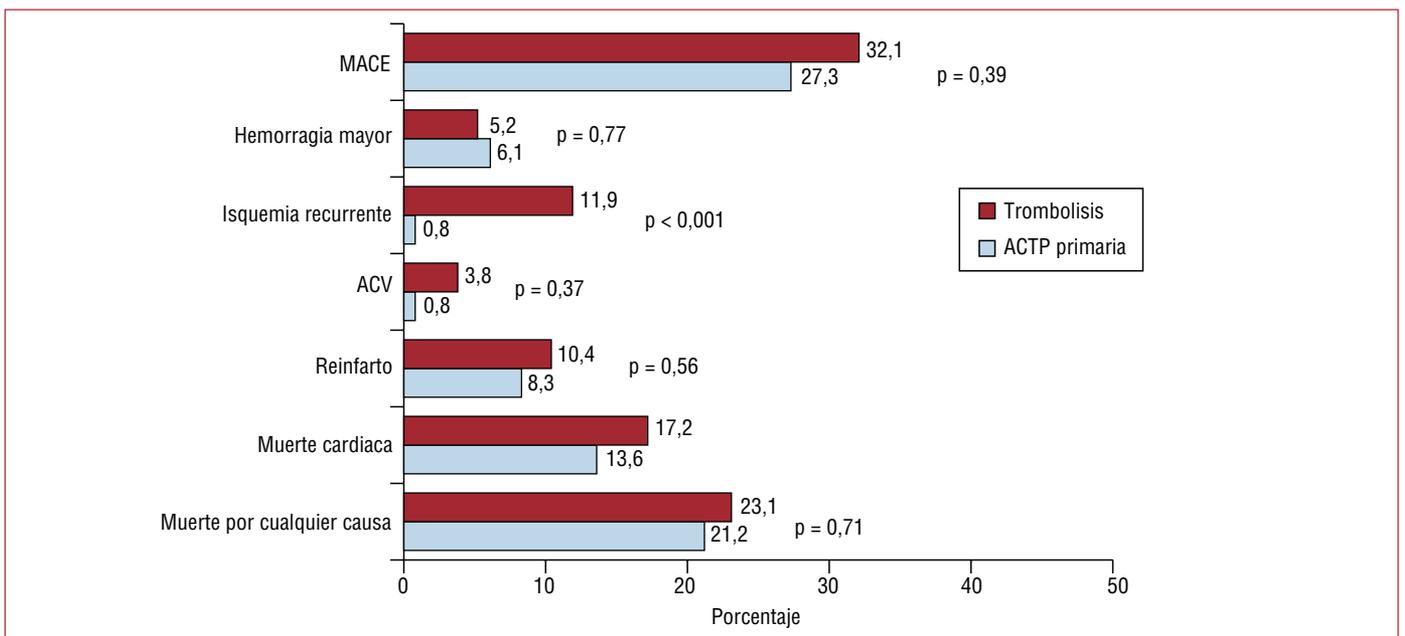


Figura 4. Eventos adversos al año según el grupo de tratamiento en el ensayo clínico TRIANA²². ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; ACV: accidente cerebrovascular. MACE: evento combinado de muerte, reinfarto o accidente cerebrovascular limitante.

Tabla 2

Estudios sobre resultados del intervencionismo coronario en ancianos 2010-2011

Estudio	Pacientes, n	Edad (años)	Empleo DES, %	Éxito del procedimiento, %	Mortalidad, %	Complicaciones, %			
						Renales	Vasculares	Neurológicas	Hemorragia
Appleby ³²	404	> 85	25	87	6,9	7,2	—	1,2	—
Chait ³⁴	90	> 90	73	98	7,8	6	3	1	4
Deman ³⁵	85	> 85	7	89	2,3	—	0	—	—
Kiatchoosakun ³³	639	> 75	53	88	5,3	3,9	3,5	0,5	2,3
Cheng ³⁶	319	> 80	68	96	8*	—	—	—	—
Legrand ³⁷	453	> 68	100	—	0	—	—	—	—

*Mortalidad a 30 días.

muy ancianos³²⁻³⁶ (tabla 2). Todos tienen en común que concluyen la factibilidad y los buenos resultados del intervencionismo en el anciano, si bien se asocia a mayor número de eventos que en el paciente más joven. Un estudio retrospectivo realizado a partir del registro nacional de intervencionismo coronario de Corea comparó sus resultados en 639 pacientes mayores de 75 años con los observados en 3.517 pacientes de menor edad³³; si bien la aparición de eventos adversos durante la fase hospitalaria fue mayor en los pacientes ancianos, la edad no se asoció a mayor mortalidad tras ajustar las variables que definían un peor perfil clínico basal de estos pacientes (sexo, función renal, accidente cerebrovascular previo, DM, IC o infarto agudo de miocardio).

En un subanálisis de los estudios ARTS I y ARTS II³⁷, trabajo exento de importantes limitaciones (entre otras, realizar el corte de edad para los pacientes más ancianos en 68 años), la edad no se asoció a mayor mortalidad hospitalaria en los pacientes con enfermedad multivascular tratada percutáneamente y sí en los pacientes tratados quirúrgicamente. Los resultados a 3 años fueron similares en los pacientes tratados percutánea y quirúrgicamente, y los autores proponen el tratamiento percutáneo para los pacientes de mayor edad, especialmente en ausencia de DM.

En lo referente al empleo de antiplaquetarios anti-GPIIb/IIIa, cuestionados en el paciente más anciano, un estudio observacional que incluyó a 439 octogenarios³⁸ no observó diferencias significativas en la tasa de hemorragias respecto a los que no recibían este tratamiento antiagregante. Los autores atribuyen esta observación al empleo sistemático de dispositivos de cierre de la punción femoral, que minimizaron el número de complicaciones hemorrágicas en el sitio de acceso.

Intervencionismo no coronario

El número de pacientes ancianos sometidos a implante transcatheter de prótesis aórtica ha aumentado considerablemente. Aunque en el último año han sido escasos los estudios sobre este tema específicamente dedicados a la población de más edad, la media de edad de las series publicadas supera en la mayoría de los casos los 80 años.

Un reciente estudio³⁹ ha señalado que hasta un 40% de los pacientes octogenarios con estenosis aórtica severa e indicación de sustitución valvular reciben tratamiento conservador y que su pronóstico es peor que el de los pacientes intervenidos, incluso tras ajustar por un *propensity score*. Dadas las características clínicas del paciente anciano, en la mayoría de las ocasiones el tratamiento debe centrarse en mejorar la calidad de la vida más que en alargarla. Dos estudios han demostrado que tanto el reemplazo valvular quirúrgico⁴⁰ como el transcatheter⁴¹ se asocian a una mejora a largo plazo de la calidad de vida del paciente octogenario, con una mortalidad al año baja teniendo en cuenta el riesgo *a priori* de la población tratada.

FIBRILACIÓN AURICULAR

Tratamiento antitrombótico. Nuevos anticoagulantes orales

Como ya anticipamos en la Actualización de Cardiología Geriátrica del año previo⁴², los principales avances en el tratamiento de la fibrilación auricular (FA) se deben a los ensayos clínicos con los nuevos anticoagulantes orales. Ya comentamos en dicha actualización los resultados del estudio RE-LY⁴³, así como las recomendaciones de las últimas guías europeas de FA sobre el uso de dabigatrán. Como novedad, recientemente —de manera independiente de la ESC— ACCF/AHA/HRS han publicado sus propias recomendaciones para el tratamiento de la FA. En concreto, como nueva recomendación en el tratamiento anticoagulante, establecen que dabigatrán es una alternativa útil a la warfarina en la prevención de ictus y tromboembolias en pacientes con FA y factores de riesgo embólico que no sean portadores de válvulas protésicas ni tengan insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 15 ml/min)⁴⁴. Establecen que el uso de dabigatrán en lugar de warfarina debe indicarse en función de las características especiales de cada paciente, incluida la posibilidad de tomar la medicación dos veces al día, el acceso a un programa de monitorización del cociente internacional normalizado (INR), las preferencias del paciente, el coste, etc., sin mención específica de la edad. En cuanto a la dosis de dabigatrán que debe usarse, nos remiten a lo aprobado por la FDA en octubre de 2010: 150 mg dos veces al día en pacientes con aclaramiento de creatinina > 30 ml/min y 75 mg dos veces al día si el aclaramiento es de 15-30 ml/min. No existen recomendaciones sobre la dosificación en casos con aclaramiento < 15 ml/min y la FDA no ha aprobado la dosis de 110 mg dos veces al día. Esta decisión ha sorprendido mucho. Sin embargo, los autores que establecieron dicha aprobación han sido contundentes: no han encontrado ningún subgrupo en el que la dosis de 110 mg sea superior a la de 150 mg dos veces al día. En concreto, lo dejan claro en el caso de los pacientes ancianos. Entre los 7.238 sujetos de 75 años o más del estudio RE-LY, la tasa de embolia o ictus fue inferior con la dosis de 150 mg (el 1,4% de pacientes-año) que con la de 110 (el 1,9% de pacientes-año), pero la tasa de sangrado mayor fue superior (el 5,1 frente al 4,4% de pacientes-año). Sin embargo, dan mayor peso clínico a padecer un ictus o embolia sistémica, frente al sangrado mayor, por lo que, según ellos, debe usarse la dosis de 150 mg en todos los casos⁴⁵. De todas maneras, en agosto de 2011 la EMA aprobó el uso de dabigatrán para la prevención de embolias en pacientes con FA en Europa, aceptando las dosis de 110 y 150 mg dos veces al día.

Por otro lado, se han publicado varios subanálisis del estudio RE-LY. De forma breve, se observó que el beneficio del tratamiento con dabigatrán fue similar en pacientes que previamente a la inclusión en el estudio ya recibían warfarina que en aquellos que no habían recibido tratamiento anticoagulante, con unos resultados similares en los pacientes mayores de 75 años⁴⁶. También se han publicado los resul-

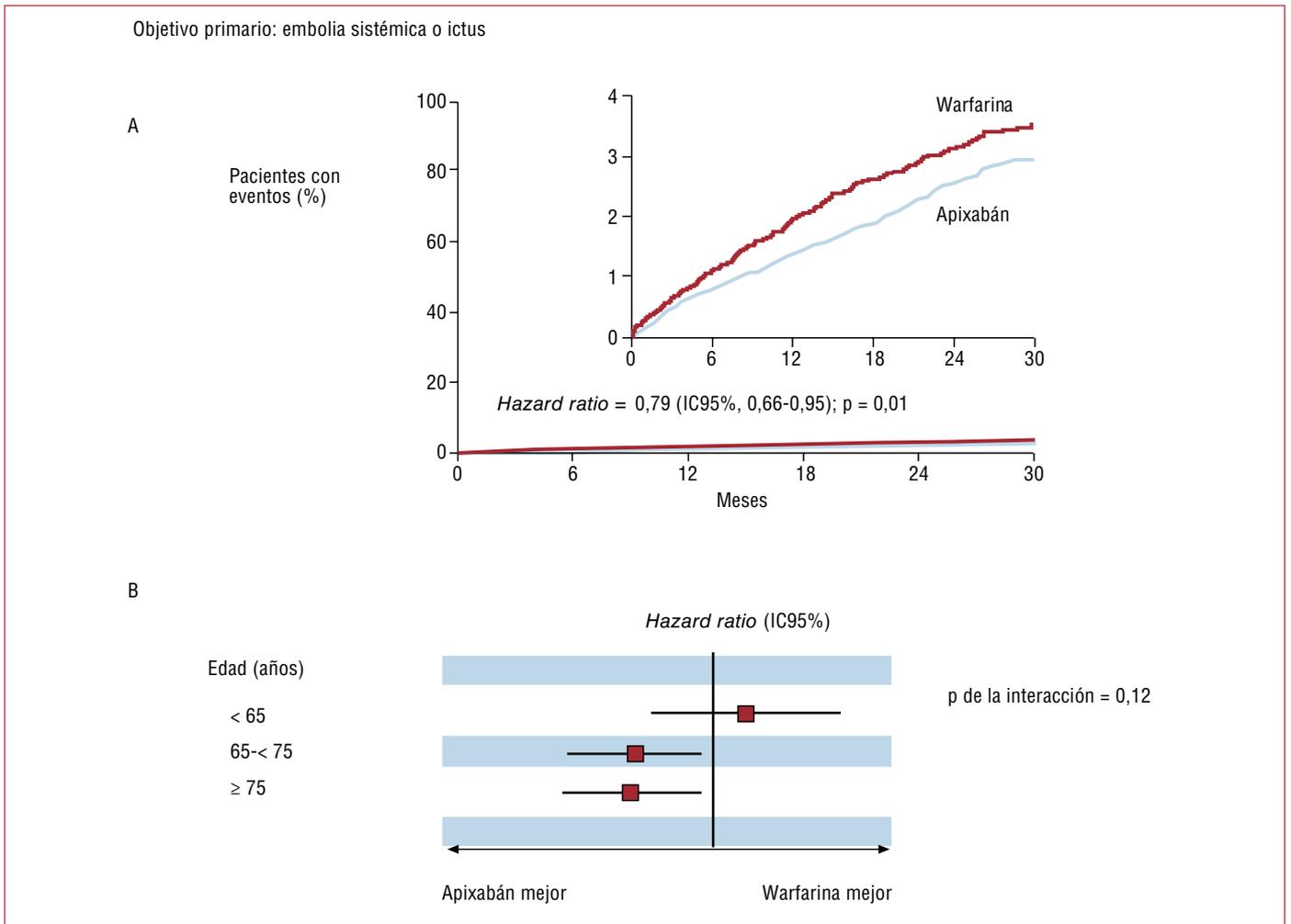


Figura 5. A: curva de Kaplan-Meier del objetivo primario del estudio (embolia sistémica o ictus). B: análisis del riesgo relativo por subgrupos de edad del objetivo primario.

tados de los 1.270 pacientes del estudio RE-LY en los que se realizó cardioversión eléctrica⁴⁷. Las tasas de sangrado e ictus fueron similares en los pacientes tratados con warfarina que en los que recibieron dabigatrán 110 o 150 mg dos veces al día (no se hizo un análisis por edades, pero la edad media de los pacientes del estudio RE-LY fue elevada, con > 40% de los pacientes mayores de 75 años, por lo que debemos aceptar los datos como válidos para los pacientes ancianos). Finalmente, un análisis de coste-beneficio ha objetivado que dabigatrán 150 mg dos veces al día es coste-eficiente en todos los pacientes con CHADS₂ ≥ 3 y en aquellos con CHADS₂ 1-2 con alto riesgo de sangrado (> 6% al año) o mal control del INR⁴⁸. No encontraron coste-eficiente la dosis de 110 mg. Sin embargo, otros autores refieren que no es posible realizar análisis de coste-beneficio por el momento, hasta que tengamos más datos sobre el uso de los nuevos anticoagulantes orales en la población general, y recomiendan introducirlos lenta y cautelosamente⁴⁹.

El otro grupo de anticoagulantes orales en desarrollo son los inhibidores directos del factor Xa de la coagulación. Recientemente se han publicado los resultados del estudio ROCKET-AF, en el que se aleatorizó a 14.264 pacientes con FA a tratamiento con rivaroxabán 20 mg al día o a warfarina⁵⁰. No hubo diferencias entre los dos grupos en la incidencia de ictus o embolias, ni tampoco en la presencia de hemorragias (salvo reducción de la hemorragia intracraneal en los tratados con rivaroxabán). La mediana de edad era 73 años y un 25% de los pacientes tenían más de 78 años. Los resultados fueron similares en pacientes ancianos. La principal ventaja del rivaroxabán es que sólo precisa una dosis al día.

En la misma línea, este año, en el Congreso de la Sociedad Europea de Cardiología celebrado en París, se comunicaron los resultados del estudio ARISTOTLE⁵¹, que aleatorizó a pacientes con FA a tratamiento con warfarina o con apixabán 5 mg dos veces al día. Apixabán redujo los ictus y las embolias sistémicas, las hemorragias graves y las intracraneales, y también la mortalidad total. Estos beneficios fueron incluso más marcados en los pacientes ancianos (figs. 5 y 6).

En conjunto, disponemos de nuevos anticoagulantes orales para mejorar el tratamiento de pacientes ancianos con FA.

Tratamiento antitrombótico. Riesgo hemorrágico

Existen varias escalas para valorar el riesgo hemorrágico en pacientes en tratamiento anticoagulante. Recientemente se ha publicado una nueva, basada en los resultados del registro ATRIA, que incluyó a 9.186 pacientes con FA⁵². En la tabla 3 se indican las variables relacionadas con riesgo de sangrado y en la tabla 4, el riesgo anual de sangrado en función de la puntuación de dicha escala. Como esta y otras escalas indican, a mayor edad, mayor riesgo de sangrado, lo cual hace que los pacientes octogenarios reciban con menor frecuencia tratamiento anticoagulante. Sin embargo, que tengan mayor riesgo de sangrado no indica que no deban recibir tratamiento anticoagulante. Así, un registro italiano de 4.093 pacientes que iniciaron tratamiento con warfarina después de cumplir 80 años ha demostrado baja incidencia hemorrágica (sólo el 1,87% de pacientes-año)⁵³. En el análisis multivariable, el sangrado se relacionó con historia previa de sangrados, cáncer activo e historia de caídas.

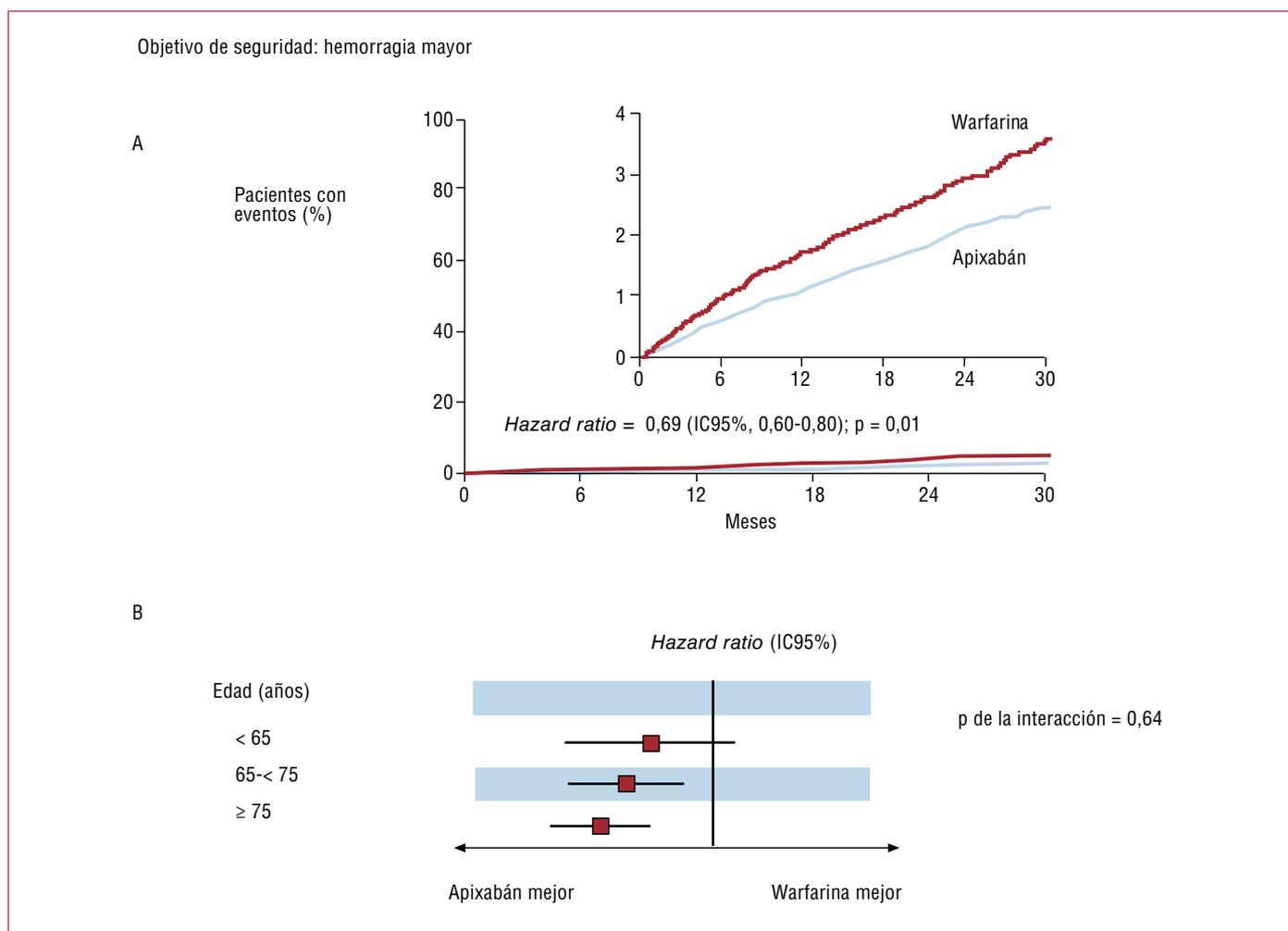


Figura 6. A: curva de Kaplan-Meier del objetivo de seguridad (hemorragia mayor) del estudio. B: análisis del riesgo relativo por subgrupos de edad del objetivo de seguridad.

Además de las variables clínicas, se han estudiado otros factores para establecer el riesgo embólico y hemorrágico. Así, en un estudio realizado en Inglaterra, se ha valorado la implicación del factor de von Willebrand (FVW), propuesto como un biomarcador de daño/disfunción endotelial⁵⁴. Las concentraciones elevadas de dicho factor se correlacionaron tanto con un incremento de los eventos embólicos y hemorrágicos como con la mortalidad total. Los autores proponen que este marcador podría utilizarse para ajustar las escalas ya establecidas.

Control del ritmo o de la respuesta ventricular

El estudio RACE II⁵⁵ incluyó a 614 pacientes en FA y los aleatorizó en función del objetivo en la frecuencia cardiaca que había que conseguir con el tratamiento: en un grupo (A) se buscó mantener una frecuencia cardiaca en reposo < 110 lpm y en otro (B), una frecuencia en reposo < 80 lpm y con esfuerzo moderado < 110 lpm. No hubo diferencias en los eventos clínicos en el seguimiento entre los dos grupos. Este año se han publicado los resultados del remodelado cardiaco en los 517 pacientes del estudio RACE II en los que se realizó ecocardiograma⁵⁶. La principal conclusión fue que no es estrictamente necesario realizar un seguimiento tan estrecho hasta conseguir una respuesta ventricular baja en los pacientes con FA. Sin embargo, al analizar los datos en detalle, la frecuencia cardiaca media en reposo fue de 85 lpm en el grupo A y de 75 lpm en el B. Por lo tanto, realmente, no puede considerarse que tener una frecuencia cardiaca en reposo de más de 100 lpm sea aceptable⁵⁷.

Tabla 3

Escala ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) de riesgo hemorrágico

Característica clínica	Puntuación
Anemia	3
Insuficiencia renal severa*	3
Edad ≥ 75 años	2
Cualquier diagnóstico previo de hemorragia	1
Hipertensión arterial diagnosticada	1

*Definida como aclaramiento renal < 30 ml/min o dependiente de diálisis. Adaptado de Fang et al⁵².

Otros estudios sobre fibrilación auricular

Un registro de 668 pacientes realizado en España valora las diferencias en el manejo de la FA entre varones y mujeres⁵⁸. Como es conocido, las mujeres con FA tenían una edad media más elevada, mayor dependencia funcional y mayor prevalencia de IC. Además, las mujeres recibían con más frecuencia digoxina y con menos frecuencia cardioversión, menos visitas del cardiólogo y tenían menos conocimiento del tratamiento que tomaban. En relación con la edad, entre los pacientes mayores de 85 años, las mujeres recibían tratamiento con digoxina con más frecuencia que los varones.

Tabla 4

Tasas anuales de hemorragia mayor según la escala ATRIA

Categoría de riesgo (puntuación)	Eventos-año, %
Bajo (0-3)	0,76
Intermedio (4)	2,62
Alto (5-10)	5,76

Adaptado de Fang et al⁵².**Tabla 5**

Factores asociados con alguna complicación durante el implante de DAI

Variable	OR (IC95%)	Puntuación de riesgo
Edad ≥ 70 años	1,18 (1,11-1,26)	1
Sexo femenino	1,33 (1,24-1,42)	2
Fibrilación o flutter auricular	1,27 (1,19-1,36)	1
Cirugía valvular previa	1,52 (1,38-1,67)	3
Reimplantación no debida a cambio de batería	2,85 (2,50-3,27)	6
Enfermedad pulmonar crónica	1,28 (1,20-1,37)	2
BUN > 30	1,31 (1,22-1,41)	2
DAI bicameral	1,38 (1,26-1,52)	2
Estimulación biventricular	1,80 (1,63-1,98)	4
Clase III NYHA	1,17 (1,09-1,27)	1
Clase IV NYHA	1,65 (1,45-1,87)	3
Ingreso no para implante del DAI	1,52 (1,43-1,62)	3

BUN: nitrógeno ureico en sangre; DAI: desfibrilador automático implantable; IC95%: intervalo de confianza del 95%; NYHA: *New York Heart Association*; OR: *odds ratio*. Adaptado de Haines et al⁵⁹.

DESFIBRILADOR AUTOMÁTICO IMPLANTABLE

Complicaciones en el implante del desfibrilador

Los estudios publicados previamente que valoraban el riesgo de complicaciones durante la implantación de un DAI no dejaban claro si el riesgo era mayor en relación con la edad. En este sentido, se han publicado los resultados del registro norteamericano de DAI (ICDR) que recoge a todos los pacientes del Medicare y Medicaid a los que se implantó un DAI⁵⁹. En concreto, se estudió a 273.713 pacientes (el 51,3% de edad ≥ 70 años) a los que se implantó este tipo de dispositivos, con una tasa de complicaciones durante el implante de sólo el 3,2%. Se encontró una serie de variables asociadas a mayor tasa de complicaciones, a las que se asignó una puntuación en función del riesgo (tabla 5). Como puede observarse, la edad ≥ 70 años se asoció con una mayor probabilidad de tener alguna complicación, aunque el incremento del riesgo asociado a la edad es pequeño. Sin embargo, la edad no se relacionó con mayor mortalidad durante el implante. Dado el tamaño poblacional del estudio, debe considerarse definitivo en este sentido.

Tasa de terapias inapropiadas

En pacientes portadores de DAI, las terapias inapropiadas se asocian a deterioro de la calidad de vida e incremento de la mortalidad. Un estudio holandés sobre 1.544 sujetos a los que se implantó un DAI ha objetivado que la tasa de terapias inapropiadas en el seguimiento es mayor en sujetos de edad < 70 años y en los que padecían FA⁶⁰. El hecho de que los pacientes ancianos tengan menos terapias inapropiadas es algo lógico, ya que un 23% de estas terapias se debían a taquicardia sinusal, típica de pacientes jóvenes.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Cherubini A, Oristrell J, Pla X, Ruggiero C, Ferretti R, Diestre G, et al. The persistent exclusion of older patients from ongoing clinical trials regarding heart failure. *Arch Intern Med*. 2011;171:550-6.
- Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics—2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:e18-e209.
- Shah RU, Tsai V, Klein L, Heidenreich PA. Characteristics and outcomes of very elderly patients following first hospitalization for heart failure. *Circ Heart Fail*. 2011;4:301-7.
- Wong CY, Chaudhry SI, Desai MM, Krumholz HM. Trends in comorbidity, disability, and polypharmacy in heart failure. *Am J Med*. 2011;124:136-43.
- Herrero-Puente P, Martín-Sánchez FJ, Fernández-Fernández M, Jacob J, Llorens P, Miró O, et al. Differential clinical characteristics and outcome predictors of acute heart failure in elderly patients. *Int J Cardiol*. 2011 [Epub ahead of print]. doi:10.1016/j.ijcard.2011.02.031.
- Manzano L, Babalis D, Roughton M, Shibata M, Anker SD, Ghio S, et al. Predictors of clinical outcomes in elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2011;13:528-36.
- Lee DS, Gona P, Albano I, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D, et al. Impact of age at death, time period, and left ventricular systolic dysfunction. *Circ Heart Fail*. 2011;4:36-43.
- Zannad F, McMurray JJV, Krum H, Van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364:11-21.
- Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011;364:797-805.
- Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 2011;364:1607-16.
- Bonow RO, Maurer G, Lee KL, Holly TA, Binkley PF, Desvigne-Nickens P, et al. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 2011;364:1617-25.
- Kunadian V, Zaman A, Qiu W. Revascularization among patients with severe left ventricular dysfunction: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Heart Fail*. 2011;13:773-84.
- Cutro R, Rich MW, Hauptman PJ. Device therapy in patients with heart failure and advanced age: Too much too late? *Int J Cardiol*. 2011 [Epub ahead of print]. doi:10.1016/j.ijcard.2011.01.078.
- Swindle JP, Rich MW, McCann P, Burroughs TE, Hauptman PJ. Implantable cardiac device procedures in older patients: use and in-hospital outcomes. *Arch Intern Med*. 2010;170:631-7.
- Rittger H, Rieber J, Breithardt OA, Ducker M, Schmidt M, Abbara S, et al. Influence of age on pain perception in acute myocardial ischemia: a possible cause for delayed treatment in elderly patients. *Int J Cardiol*. 2011;149:63-7.
- Ladwig KH, Meisinger C, Hoyer M, Wolf K, Heier M, Von SW, et al. Sex and age specific time patterns and long term time trends of pre-hospital delay of patients presenting with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2010 Aug 31 [Epub ahead of print]. doi:10.1016/j.ijcard.2010.08.003.
- Leening MJ, Elias-Smale SE, Felix JF, Kors JA, Deckers JW, Hofman A, et al. Unrecognised myocardial infarction and long-term risk of heart failure in the elderly: the Rotterdam Study. *Heart*. 2010;96:1458-62.
- Min JK, Dunning A, Lin FY, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, et al. Age- and sex-related differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings results from the international multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) of 23,854 patients without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:849-60.
- Reiter M, Twerenbold R, Reichlin T, Haaf P, Peter F, Meissner J, et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction in the elderly using more sensitive cardiac troponin assays. *Eur Heart J*. 2011;32:1379-89.
- Dodd KS, Saczynski JS, Zhao Y, Goldberg RJ, Gurwitz JH. Exclusion of older adults and women from recent trials of acute coronary syndromes. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59:506-11.
- Medina HM, Cannon CP, Zhao X, Hernandez AF, Bhatt DL, Peterson ED, et al. Quality of acute myocardial infarction care and outcomes in 33,997 patients aged 80 years or older: Findings from Get With The Guidelines-Coronary Artery Disease (GWTG-CAD). *Am Heart J*. 2011;162:283-90.
- Bueno H, Betriu A, Heras M, Alonso JJ, Cequier A, Garcia EJ, et al. Primary angioplasty vs. fibrinolysis in very old patients with acute myocardial infarction: TRIANA (TRatamiento del Infarto Agudo de miocardio en Ancianos) randomized trial and pooled analysis with previous studies. *Eur Heart J*. 2011;32:51-60.
- De Boer MJ, Ottervanger JP, Van 't Hof AW, Hoortjje JC, Suryapranata H, Zijlstra F. Reperfusion therapy in elderly patients with acute myocardial infarction: a randomized comparison of primary angioplasty and thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1723-8.
- Senior PAMI. Primary angioplasty versus thrombolytic therapy for acute myocardial infarction in the elderly [citado 27 Ago 2011]. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00136929>

25. Senior PAMI. Primary PCI not better than lytic therapy in elderly patients [citado 27 Ago 2011]. Disponible en: www.theheart.org/article/581549.do
26. Danzi GB, Centola M, Pomidossi GA, Consonni D, De MS, Stabile A, et al. Usefulness of primary angioplasty in nonagenarians with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2010;106:770-3.
27. Salinas P, Galeote G, Martín-Reyes R, Pérez-Vizcayno MJ, Hernández-Antolín R, Mainar V, et al. Primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation acute myocardial infarction in nonagenarian patients: results from a Spanish multicentre registry. *EuroIntervention.* 2011;6:1080-4.
28. Ionescu CN, Amuchastegui M, Ionescu S, Marcu CB, Donohue T. Treatment and outcomes of nonagenarians with ST-elevation myocardial infarction. *J Invasive Cardiol.* 2010;22:474-8.
29. Gharacholou SM, Lopes RD, Alexander KP, Mehta RH, Stebbins AL, Pieper KS, et al. Age and outcomes in ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: findings from the APEX-AMI trial. *Arch Intern Med.* 2011;171:559-67.
30. Hafiz AM, Jan MF, Mori N, Gupta A, Bajwa T, Allaqaband S. Contemporary clinical outcomes of primary percutaneous coronary intervention in elderly versus younger patients presenting with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *J Interv Cardiol.* 2011;24:357-65.
31. Gasior M, Slonka G, Wilczek K, Gierlotka M, Ruzyllo W, Zembala M, et al. Comparison of invasive and non-invasive treatment strategies in older patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (from the Polish Registry of Acute Coronary Syndromes –PL-ACS). *Am J Cardiol.* 2011;107:30-6.
32. Appleby CE, Ivanov J, Mackie K, Dzavik V, Overgaard CB. In-hospital outcomes of very elderly patients (85 years and older) undergoing percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2011;77:634-41.
33. Kiatchoosakun S, Keelapang P, Kaewsuwana P, Chotinaiwattarakul C, Piumsomboon C. Percutaneous coronary intervention in the elderly: results from the Thai National Percutaneous Coronary Intervention Registry (TPCIR). *EuroIntervention.* 2010;6:611-5.
34. Chait R, Zad O, Ramineni R, Shukla A, Mitchell A. Midterm outcomes and quality of life following percutaneous coronary intervention in nonagenarians. *Am J Cardiol.* 2011;107:1609-12.
35. Deman AL, Schiano P, Chenilleau MC, Barbou F, Martin AC, Charbonnel A, et al. Are very old patients good candidates for percutaneous coronary intervention? A monocentric retrospective study. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 2010;59:278-84.
36. Cheng JM, Onuma Y, Piazza N, Nuis RJ, Van Domburg RT, Serruys PW. Comparison of five-year outcome of octogenarians undergoing percutaneous coronary intervention with drug-eluting versus bare-metal stents (from the RESEARCH and T-SEARCH Registries). *Am J Cardiol.* 2010;106:1376-81.
37. Legrand VM, Garg S, Serruys PW, Virtanen KS, Szurawitzki G, Voudris V, et al. Influence of age on the clinical outcomes of coronary revascularisation for the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions: sirolimus-eluting stent vs. coronary artery bypass surgery and bare metal stent, insight from the multicentre randomised Arterial Revascularisation Therapy Study Part I (ARTS-I) and Part II (ARTS-II). *EuroIntervention.* 2011;6:838-45.
38. Germing A, Bojara W, Lawo T, Ewers A, Grewe P, Mugge A, et al. Bleeding complications associated with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients 80 years of age and older undergoing percutaneous coronary intervention. *Exp Clin Cardiol.* 2010;15:e57-e60.
39. Piérard S, Seldrum S, De Meester C, Pasquet A, Gerber B, Vancraeynest D, et al. Incidence, determinants, and prognostic impact of operative refusal or denial in octogenarians with severe aortic stenosis. *Ann Thorac Surg.* 2011;91:1107-12.
40. Folkmann S, Gortlitz M, Weiss G, Harrer M, Thalmann M, Posluszny P, et al. Quality-of-life in octogenarians one year after aortic valve replacement with or without coronary artery bypass surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010;11:750-3.
41. Georgiadou P, Kontodima P, Sbarouni E, Karavolias GK, Smirli A, Xanthos T, et al. Long-term quality of life improvement after transcatheter aortic valve implantation. *Am Heart J.* 2011;162:232-7.
42. Martínez-Sellés M, Datino T, Díaz-Castro O, López-Palop R. Actualización en cardiología geriátrica. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63 Supl 1:17-28.
43. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-51.
44. Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, Estes III M, Ezekowitz MD, Jackman WM, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Update on Dabigatran). A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2011;123:1144-50.
45. Beasley BN, Unger EF, Temple R. Anticoagulant options—why the FDA approved a higher but not a lower dose of dabigatran. *N Engl J Med.* 2011;364:1788-90.
46. Ezekowitz MD, Wallentin L, Connolly SJ, Parekh A, Chernick MR, Pogue J, et al. Dabigatran and warfarin in vitamin K antagonist-naïve and -experienced cohorts with atrial fibrillation. *Circulation.* 2010;122:2246-53.
47. Nagarakant R, Ezekowitz MD, Oldgren J, Yang S, Chernick M, Aikens TH, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. An analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation.* 2011;123:131-6.
48. Shah SV, Gage BF. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prophylaxis in atrial fibrillation. *Circulation.* 2011;123:2562-70.
49. Avorn J. The relative cost-effectiveness of anticoagulants obvious, except for the cost and the effectiveness. *Circulation.* 2011;123:2519-21.
50. Patel MR, Mahaffey KW, Jyotsna Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883-91.
51. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 [en prensa].
52. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage. The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) study. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:395-401.
53. Poli D, Antonucci E, Testa S, Tosoletto A, Ageno W, Palareti G, et al. 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.
54. Roldán V, Marín F, Muñia B, Torregrosa JM, Hernández-Romero D, Valdés M, et al. Plasma von Willebrand Factor levels are an independent risk factor for adverse events including mortality and major bleeding in anticoagulated atrial fibrillation patients. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:2496-504.
55. Van Gelder IC, Groeneweld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2010;362:1363-73.
56. Smit MD, Crijns HJ, Tijssen JG, Hillege HL, Alings M, Tuininga YS, et al. Effect of lenient versus strict rate control on cardiac remodeling in patients with atrial fibrillation data of the RACE II (RAte Control Efficacy in permanent atrial fibrillation II) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:942-9.
57. Wyse DG. Lenient versus strict rate control in atrial fibrillation some devils in the details. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:950-2.
58. Riesgo A, Sant E, Benito L, Hoyoc J, Miró O, Monte L, et al. Diferencias de género en el manejo de los pacientes con fibrilación auricular: análisis de base poblacional en un área básica de salud. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:233-6.
59. Haines DE, Wang Y, Jephtha Curtis J. Implantable cardioverter-defibrillator registry risk score models for acute procedural complications or death after implantable cardioverter-defibrillator implantation. *Circulation.* 2011;123:2069-76.
60. Van Rees JB, Borleffs CJ, De Bie MK, Stijnen T, Van Erven L, Bax JJ. Inappropriate implantable cardioverter-defibrillator shocks: incidence, predictors, and impact on mortality. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:556-62.