

Dilemas en la prescripción de los anticoagulantes orales de acción directa en la fibrilación auricular no valvular

Anticoagulación del paciente anciano pluripatológico con fibrilación auricular no valvular: papel del rivaroxabán

Antoni Riera-Mestre^a, Miguel Camafort^b, Jose María Suriñach^c, Francisco José Muñoz Rodríguez^d, Ferran Padilla^e, Jaume Francisco-Pascual^f, José Mateo Arranz^g, Antonio Martínez Rubio^h, Roger Villuendas Sabatéⁱ, Román Freixa-Pamias^j, Carmen Suárez Fernández^k y Amparo Santamaría^l

^aServicio de Medicina Interna, Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^bUnidad de Fibrilación Auricular, Servicio de Medicina interna, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

^cServicio de Medicina Interna, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

^dServicio de Medicina Interna, Fundació Hospital Mollet, Mollet, Barcelona, España

^eServicio de Cardiología, Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Terrassa, Barcelona, España

^fServicio de Cardiología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institut de Recerca, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^gServicio de Hematología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^hDepartamento de Cardiología, Hospital Universitario de Sabadell, Sabadell, Barcelona, España

ⁱServicio de Cardiología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^jServicio de Cardiología, Hospital de Sant Joan Despi Moisès Broggi, Sant Joan Despi, Barcelona, España

^kServicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de La Princesa, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^lServicio de Hematología, Hospitales Universitarios Vinalopó y Torrevieja, Alicante, España

Palabras clave:

Anciano
Fibrilación auricular
Fragilidad
Pluripatológico
Polimedicación
Rivaroxabán

RESUMEN

La fibrilación auricular es muy frecuente en el paciente anciano. Aunque existe una amplia experiencia con los antagonistas de la vitamina K, el empleo de estos fármacos en el paciente anciano presenta numerosas limitaciones, con una mayor susceptibilidad a las hemorragias y un peor control de la anticoagulación que en la población general. Los anticoagulantes orales de acción directa han demostrado ser una mejor alternativa terapéutica para los pacientes ancianos, no solo por su mayor simplicidad de uso, sino por sus mayores eficacia y seguridad en comparación con los antagonistas de la vitamina K, con datos que en general concuerdan con los ensayos clínicos fundamentales. Sin embargo, en el paciente anciano hay una tendencia al uso de dosis inadecuadas, generalmente por infradosificación, sobre todo con algunos de ellos, lo que conlleva una menor protección contra los ictus, sin una clara ventaja antihemorrágica. El rivaroxabán se ha estudiado ampliamente en la población anciana y no solo en ensayos clínicos, sino también en multitud de estudios en la práctica clínica real, con datos muy consistentes. En estos estudios, en comparación con los antagonistas de la vitamina K, se ha demostrado que el rivaroxabán reduce el riesgo de ictus sin un incremento de las hemorragias mortales, con lo que tiene un beneficio clínico neto favorable en la población con fibrilación auricular no valvular con mayor riesgo tromboembólico.

Anticoagulation in elderly patients with multiple comorbidities and nonvalvular atrial fibrillation: the role of rivaroxaban

ABSTRACT

Atrial fibrillation is common in elderly patients. Although vitamin K antagonists have been widely used for many years, they have a number of limitations in elderly patients, who are particularly susceptible to bleeding and in whom anticoagulation control is poorer than in the general population. Direct oral anticoagulants have been shown to be a better therapeutic option for these patients, not only because they are simpler to use, but also because they are more effective and safer than vitamin K antagonists. Moreover, their performance in practice is generally consistent with that in pivotal clinical trials. Nevertheless, there is a tendency to administer inappropriate doses to elderly patients, generally underdosing, particularly in certain subgroups. This can result in less protection against stroke without any clear reduction in bleeding risk. Rivaroxaban has been widely studied in the elderly population, not only in clinical trials, but also in a range of studies in routine clinical practice – findings have been highly consistent. According to these studies, and compared to vitamin K antagonists, rivaroxaban reduces the risk of stroke without increasing the rate of fatal bleeding, with a net clinical benefit in patients with nonvalvular atrial fibrillation and a high thromboembolic risk.

Keywords:

Elderly
Atrial fibrillation
Frailty
Multiple comorbidities
Polypharmacy
Rivaroxaban

*Autor para correspondencia: Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari de Bellvitge, Feixa Llarga s/n, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España.
Correo electrónico: ariera@bellvitgehospital.cat (A. Riera-Mestre).

EPIDEMIOLOGÍA DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR: IMPORTANCIA DE LA EDAD

La incidencia de fibrilación auricular (FA) aumenta con la edad y es la arritmia más frecuente en la población anciana¹. Varios estudios que han analizado la prevalencia de FA en diferentes contextos clínicos y países, incluida España, muestran que a partir de los 80 años la prevalencia de FA se sitúa en torno al 10-18% (figura 1)²⁻⁷. El número de pacientes con FA irá aumentando en los próximos años, como consecuencia del envejecimiento progresivo de la población⁸⁻¹⁰.

Los motivos de esta predominante afectación en la población anciana son múltiples. Entre ellos cabe destacar una mayor comorbilidad del paciente anciano. Así, conforme avanza la edad, el riesgo de presentar hipertensión arterial, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca, entre otros, aumenta. Todas estas condiciones junto con el envejecimiento producen cambios estructurales, eléctricos y sistémicos que favorecen la aparición y la perpetuación de la FA en el paciente anciano¹¹⁻¹⁵.

Entre otras comorbilidades más específicas del paciente anciano, destacan la fragilidad, el deterioro cognitivo o funcional, la sarcopenia y los problemas psicosociales. Aunque ninguna de ellas contraindica la anticoagulación, se asocian con menores tasas de anticoagulación, lo que no solo aumenta el riesgo de complicaciones tromboembólicas, sino también se asocia con un empeoramiento de las otras condiciones¹⁶⁻²¹. Por ejemplo, se ha demostrado que la anticoagulación disminuye tanto el riesgo de demencia como la progresión de esta^{16,17}.

La prevalencia de FA en el paciente de edad avanzada puede estar subestimada, pues en ocasiones cursa de manera asintomática o paucisintomática. Así, en un reciente estudio realizado en Portugal con 7.500 pacientes ancianos, donde la prevalencia de FA era del 9%, cerca del 36% de los pacientes con FA desconocían que tenían esta condición²². No detectar la FA conduce a no pautar el tratamiento antitrombótico adecuado y, por lo tanto, a que se produzcan complicaciones tromboembólicas. En consecuencia, en el paciente anciano se recomienda la búsqueda activa de FA^{23,24}.

BENEFICIOS DE LA ANTICOAGULACIÓN PARA EL PACIENTE ANCIANO

Las guías de práctica clínica recomiendan que los pacientes con FA no valvular y un CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 en varones y 3 en mujeres deberían recibir anticoagulación oral crónica. En consecuencia, salvo con-

traindicación, todos los pacientes de 75 o más años deberían estar anticoagulados²⁵. A pesar de esta recomendación, existe un porcentaje significativo de pacientes ancianos que no reciben anticoagulación, generalmente por temor a las hemorragias. Este porcentaje es todavía mayor si, además, se asocian ciertas condiciones, como la fragilidad²⁶⁻³⁰. Sin embargo, este hecho es cuestionable, ya que, mientras el ictus por FA se asocia con una mortalidad de hasta el 50% al año y un elevado grado de discapacidad en los supervivientes, el riesgo de hemorragia mortal asociado con la anticoagulación es bajo, especialmente con los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) respecto a los antagonistas de la vitamina K (AVK). Por ejemplo, en el estudio ROCKET-AF, en el subgrupo de pacientes de edad ≥ 75 años, las tasas de hemorragia mortal con warfarina y rivaroxabán fueron de 0,61 y 0,28/100 pacientes-año respectivamente³¹⁻³⁴.

Asimismo, hasta en un 20% de los pacientes con FA y alto riesgo tromboembólico se ha empleado tradicionalmente la antiagregación plaquetaria para la prevención de ictus^{26,35}. Sin embargo, la antiagregación no debería ser una opción recomendada para el paciente anciano, ya que se ha demostrado que, en comparación con la anticoagulación, la antiagregación se asocia con un mayor riesgo de complicaciones tromboembólicas sin disminuir el riesgo de hemorragia³⁶⁻³⁸.

En definitiva, salvo contraindicación, los pacientes ancianos con FA deberían recibir anticoagulación oral crónica^{25,39-41}. Durante años se han usado los AVK para la prevención de las complicaciones tromboembólicas en el paciente con FA no valvular³¹. Ahora bien, los AVK tienen numerosos inconvenientes (ventana terapéutica estrecha, variabilidad de la respuesta anticoagulante, controles frecuentes de la anticoagulación, múltiples interacciones con otros fármacos y alimentos, inicio y final de acción lentos). Estas limitaciones son todavía mayores en la población anciana. Por un lado, esta población presenta una mayor sensibilidad a la actividad anticoagulante de los AVK, que hace que se requieran menos dosis y que haya más hemorragias con INR más bajas⁴²⁻⁴⁴. Además, el control de la INR es peor en la población anciana que en la población general⁴⁵⁻⁴⁷. El mal control de la anticoagulación con AVK se asocia con un mayor riesgo de ictus, hemorragia y muerte por cualquier causa⁴⁸. Por todo ello, numerosos pacientes ancianos no reciben el tratamiento antitrombótico apropiado^{26,35}.

En cambio, los ACOD tienen una cinética y una actividad anticoagulante predecibles, y sus dosis se ajustan según unas características clínicas bien definidas. Además, prácticamente no tienen interacciones con los alimentos, y en menor medida con otros fármacos, y tienen un inicio y final de acción rápidos⁴⁹. Al analizar los ensayos

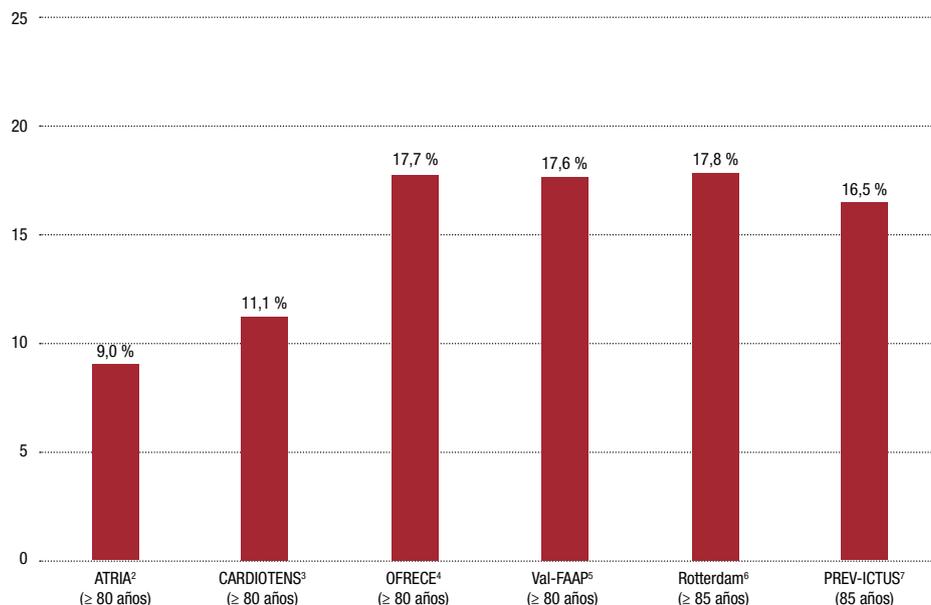


Figura 1. Prevalencia de fibrilación auricular en el paciente anciano, comparativa de ensayos.

clínicos primarios en su conjunto, en comparación con la warfarina, los ACOD han resultado ser más eficaces a la hora de reducir los ictus, producen menos hemorragias graves, hemorragias intracraneales y mortalidad⁵⁰. Ahora bien, no todos los pacientes incluidos tenían el mismo perfil clínico, ya que cada ensayo clínico tenía unos criterios de inclusión y exclusión específicos, y los pacientes con mayor riesgo tromboembólico incluidos son los del ROCKET-AF, con rivaroxabán. De hecho, fue en el estudio ROCKET-AF donde se incluyó a una mayor proporción de pacientes de edad ≥ 75 años, hasta un 44%, lo que indica que esta población estuvo muy representada en este estudio⁵¹⁻⁵⁴. Del mismo modo, también existen diferencias relevantes en el perfil clínico de los pacientes de 75 o más años incluidos en los ensayos clínicos primarios (tabla 1)^{34,55-57}. En comparación con los otros estudios, en el ROCKET-AF se incluyó a una mayor proporción de pacientes con antecedentes de ictus, insuficiencia cardíaca y diabetes. Además, el riesgo tromboembólico fue mayor (el 91% de los pacientes de edad ≥ 75 años tenían un CHADS₂ ≥ 3 , frente al 44, el 49 y el 32% en los estudios RE-LY, ARISTOTLE y ENGAGE AF-TIMI 48 respectivamente)^{34,55-57}.

Tabla 1

Población mayor de 75 años incluida en los ensayos clínicos primarios en fibrilación auricular no valvular de los ACOD frente a warfarina

	ROCKET-AF ³⁴ (rivaroxabán)	ENGAGE AF ⁵⁷ (edoxabán)	ARISTOTLE ⁵⁶ (apixabán)	RE-LY ⁵⁵ (dabigatrán)
Hipertensión	93	93	83	75
Insuficiencia cardíaca	59	45	24	25
Ictus/ES/AIT previos	42	25	22	19
Diabetes mellitus	34	28	21	20
CHADS ₂ , mediana	3,7	3,2	2,7	2,6
CHADS ₂ ≥ 3	91	32*	49	44

AIT: accidente isquémico transitorio; ES: embolia sistémica.

*CHADS₂ > 3 .

Datos expresados en porcentaje (%).

En cuanto al análisis de cada subestudio, en el estudio RE-LY, los resultados de eficacia y hemorragia intracraneal concordaban con los resultados globales, independientemente de la edad de los pacientes y la dosis de dabigatrán utilizada. Sin embargo, sí hubo diferencias significativas en cuanto a las hemorragias extracraneales conforme a la edad de los pacientes. En los pacientes más jóvenes, ambas dosis de dabigatrán se asociaron con un menor riesgo de hemorragia en comparación con warfarina, mientras que en los pacientes de edad ≥ 80 años, el riesgo de hemorragia fue similar que con warfarina en dosis de 110 mg y mayor con la de 150 mg, dosis no recomendada para estos pacientes⁵⁵. En el ROCKET-AF, en comparación con los más jóvenes, los pacientes ancianos presentaron tasas más altas de ictus y hemorragias graves. Sin embargo, los buenos resultados de eficacia y seguridad del rivaroxabán fueron independientes de la edad³⁴. Respecto a la población de edad avanzada de los ensayos ARISTOTLE Y ENGAGE AF-TIMI 48, los resultados de eficacia y seguridad del apixabán y el edoxabán, respectivamente, frente a warfarina, de acuerdo con la edad, coincidieron con el resultado general de los estudios^{56,57}. De hecho, los beneficios tanto en términos de eficacia como de seguridad de los ACOD en su conjunto frente a warfarina fueron independientes de la edad de los pacientes⁵⁰.

Teniendo en cuenta que en la población anciana el riesgo de complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas es mayor, el beneficio en términos absolutos de la anticoagulación con ACOD frente a los AVK es mayor en el paciente anciano^{34,55-57}. En un metanálisis que incluyó los 4 ensayos clínicos primarios en pacientes ancianos (edad ≥ 75 años), en comparación con warfarina, el tratamiento con ACOD

se asoció con una reducción significativa del 30% en el riesgo de ictus y embolia sistémica (riesgo relativo [RR] = 0,70; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,61-0,80), y no significativa del 9% en el riesgo de hemorragia grave (RR = 0,91; IC95%, 0,72-1,16)⁵⁸. Teniendo en cuenta los resultados de los ensayos clínicos, el consenso de la EHRA de 2018 recomienda de manera preferente para pacientes de edad ≥ 75 años los ACOD frente a los AVK⁵⁹.

En los últimos años se han publicado varios estudios que han analizado el uso de los ACOD en la práctica clínica habitual⁶⁰⁻⁶⁵. En general, en los pacientes ancianos con FA no valvular los ACOD fueron eficaces y seguros. Además, bien por un menor riesgo de ictus, bien por un menor riesgo de hemorragia o por ambos, los diferentes estudios muestran que los ACOD son superiores a los AVK en el paciente anciano⁶⁰⁻⁶⁵. Así, en un estudio que incluyó a sujetos con FA de 80 o más años que recibieron ACOD o AVK, tras un seguimiento medio de 31 meses, si bien la incidencia de eventos tromboembólicos y hemorragias fue similar, el beneficio neto favoreció a los ACOD, que también presentaron una menor mortalidad⁶¹. En un metanálisis de estudios observacionales de pacientes de edad ≥ 75 años con FA, en comparación con warfarina, el riesgo de ictus isquémico fue ligeramente inferior con los ACOD, sin diferencias significativas en la incidencia de hemorragias graves, mortalidad o infarto de miocardio, pero con una reducción del 44% en el riesgo de hemorragia intracraneal y un aumento de las hemorragias gastrointestinales⁶⁶. Por todo ello, tanto la edad avanzada como la mayor fragilidad son predictores independientes para el uso de ACOD frente a warfarina^{67,68}.

En los últimos años se han publicado varios trabajos realizados específicamente en pacientes nonagenarios con FA⁶⁹⁻⁷¹. Así, en un estudio se observó que, aunque el tratamiento con warfarina se asociaba con un menor riesgo de ictus isquémico y un beneficio clínico neto positivo, los ACOD se asociaron con un menor riesgo de hemorragia intracraneal⁶⁹. En un estudio transversal realizado en la Comunidad de Madrid, el 17% tenía FA, y solo 2 tercios de este grupo recibían tratamiento anticoagulante (el 12%, ACOD) y un 28%, tratamiento antiagregante⁷⁰. En otro estudio retrospectivo en el que se incluyó a 1.750 pacientes de 3 áreas sanitarias en España, tras un seguimiento medio de 23,6 meses, el tratamiento con ACOD se asoció con una reducción de la mortalidad y los eventos embólicos, resultado que no se observó con los AVK. Aunque tanto los ACOD como los AVK aumentaron el riesgo de hemorragias, solo el tratamiento con AVK se asoció con tasas más altas de hemorragias intracraneales⁷¹.

En cuanto al rivaroxabán, se han publicado varios estudios en práctica clínica real, tanto en población anciana como en sujetos frágiles⁷²⁻⁷⁴. Así, en un estudio realizado en pacientes frágiles con FA, tras un seguimiento de 2 años, en comparación con warfarina, el tratamiento con rivaroxabán se asoció con una reducción significativa del 32% en el riesgo de ictus isquémico y embolia sistémica, y del 31% en el riesgo de ictus isquémico, sin un incremento en el riesgo de hemorragias graves, intracraneales o gastrointestinales (tabla 2)⁷². En un estudio prospectivo y observacional realizado en Japón de pacientes tratados con rivaroxabán, en el subgrupo de pacientes de edad ≥ 75 años (el 48,9% de la muestra), si bien el riesgo de hemorragia grave y los eventos isquémicos fueron más frecuentes en comparación con los sujetos más jóvenes, la tasa de hemorragias intracraneales fue muy baja independientemente de la edad⁷⁴.

CONSECUENCIAS DE LA PRESCRIPCIÓN INADECUADA DE LOS ACOD EN LA POBLACIÓN ANCIANA

De la misma manera que un mal control de la razón internacional normalizada (INR) en el paciente tratado con AVK se asocia con un peor pronóstico, pautar una dosis inadecuada de un ACOD también tiene consecuencias graves para el paciente. Aunque la prescripción incorrecta puede ocurrir tanto por sobredosificación como por infradosificación, en el paciente anciano es más frecuente que ocurra esto último. En los últimos años se han publicado varios trabajos que han

Tabla 2
Efectividad y seguridad del rivaroxabán tras 2 años de seguimiento de pacientes frágiles con fibrilación auricular no valvular

	Rivaroxabán (n = 2.635)	Warfarina (n = 2.635)	HR (IC95%)	Reducción relativa del riesgo
	Eventos/100 pacientes-año			
Eficacia				
Ictus/embolia sistémica	1,78	2,61	0,68 (0,49-0,95)	32%
Ictus isquémico	1,51	2,18	0,69 (0,48-0,99)	31%
Ictus hemorrágico	0,26	0,36	0,74 (0,31-1,75)	NA
Seguridad				
Hemorragia mayor	4,13	4,01	1,04 (0,81-1,32)	NA
Hemorragia intracraneal	0,29	0,60	0,49 (0,23-1,04)	NA
Hemorragia gastrointestinal	3,41	2,70	1,27 (0,96-1,68)	NA

Tabla elaborada con datos de Martínez et al⁷².
HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

analizado tanto la frecuencia de la dosificación inadecuada de ACOD como sus consecuencias. Así, se estima que en la población anciana, aproximadamente un 30-40% de los pacientes recibe dosis inadecuadas de ACOD^{73,75-79}. El ESPARTA fue un estudio transversal y multicéntrico, realizado en pacientes de edad ≥ 75 años (media, 83 años) tratados con anticoagulantes orales al menos durante 3 meses; el 28% de los pacientes tenían mala adherencia al tratamiento anticoagulante, y el 62% recibía las dosis bajas de ACOD⁷⁸. En un estudio que analizó en pacientes hospitalizados de 65 o más años si la prescripción de ACOD se había realizado de manera incorrecta antes del ingreso y si, en ese caso, durante el ingreso se había corregido, se observó que aproximadamente en 1 de cada 3 pacientes la dosificación era incorrecta, pero durante el ingreso se corrigió en un porcentaje significativo de pacientes⁷³. La dosificación adecuada de los ACOD en ocasiones es compleja, entre otros motivos por las fluctuaciones de la función renal que ocurren en esta población⁷⁹.

Aunque la infradosificación en el paciente anciano ocurre con todos los ACOD, parece que no en todos ocurre con la misma frecuencia. Así, en un estudio realizado en 2 centros geriátricos en Estados Unidos, cerca de la mitad de los pacientes tratados con apixabán y aproximadamente un tercio de los tratados con rivaroxabán y dabigatrán recibían dosis inadecuadas de ACOD⁷⁶. En España, en un reciente trabajo realizado en cerca de 1.500 pacientes (media de edad, 77 años), el 46% de los pacientes tomaba rivaroxabán; el 24%, dabigatrán; el 22%, apixabán, y el resto, edoxabán. Tras una media de seguimiento de 1,7 años, las tasas de ictus, hemorragia grave y hemorragia intracraneal fueron 0,7, 1,3 y 0,2 eventos/100 pacientes-año respectivamente. A pesar de las limitaciones, en este estudio el riesgo de hemorragias graves fue menor con el rivaroxabán (tabla 3). En cuanto a las llamadas dosis reducidas, mientras que solo el 12,1% de los pacientes que tomaba rivaroxabán recibían una dosis no ajustada a sus características clínicas, estos porcentajes ascendieron al 28,5% con apixabán y el 48,1% con dabigatrán⁷⁷. Las consecuencias de la infradosificación de los ACOD se asocian con un aumento en el número de complicaciones tromboembólicas y una mayor mortalidad, sin ningún efecto beneficioso en cuanto a la reducción de las hemorragias^{80,81} (tabla 4). Ahora bien, el impacto de la infradosificación podría ser diferente según el tipo de ACOD y la dosis utilizada. El rivaroxabán y el dabigatrán reducen su dosificación (salvo en Estados Unidos) en un 25% (dosis alta frente a baja), mientras que el apixabán y el edoxabán utilizan una dosis reducida a la mitad. Así pues, una excesiva prudencia

Tabla 3
Eventos tromboembólicos y hemorrágicos según el tipo de ACOD

	Rivaroxabán (n = 663)	Apixabán (n = 325)	Dabigatrán (n = 352)	Edoxabán (n = 103)	P _{ACOD}
Ictus isquémico	0,5	0,9	0,6	2,4	NS
Hemorragia mayor	0,8	1,7	1,8	1,2	0,009
Hemorragia intracraneal	0	0,5	0,2	0	NS

Eventos tromboembólicos y hemorrágicos según el tipo de ACOD en los pacientes con fibrilación auricular no valvular en la práctica clínica. Tabla elaborada con datos de Cerdà et al⁷⁷.

ACOD: anticoagulantes orales de acción directa.

Tabla 4
Impacto de utilizar dosis reducidas de ACOD inadecuadas (frente a dosis adecuadas)

	HRa (IC95%)	Variación en el riesgo relativo (%)
Eficacia		
Muerte, ictus, infarto de miocardio	1,57 (1,34-1,83)	+57%
Muerte	1,72 (1,45-2,03)	+72%
Ictus	1,02 (0,71-1,46)	NA
Infarto de miocardio	0,92 (0,56-1,50)	NA
Seguridad		
Hemorragias	1,63 (1,14-2,34)	+63%

Tabla elaborada con datos de Arbel et al⁸⁰.

ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; HRa: *hazard ratio* ajustada; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

para evitar hemorragias puede conllevar un exceso de tromboembolias⁸²⁻⁸⁴.

IMPACTO DE LA POLIMEDICACIÓN EN LA FIBRILACIÓN AURICULAR

Los pacientes ancianos, al tener múltiples comorbilidades, frecuentemente se encuentran polimedificados, lo que podría tener impacto no solo en la adherencia a la medicación (a mayor complejidad de tratamiento, menor adherencia), sino también en la eficacia y la seguridad del tratamiento. Esto podría ser más importante todavía en pacientes frágiles o con deterioro cognitivo⁸⁵. Es posible que la adherencia al tratamiento sea mayor con el rivaroxabán que con otros anticoagulantes orales, muy probablemente por la mayor sencillez de uso, al prescribirse 1 vez al día y ajustarse solo según la función renal⁸⁶. En cuanto al impacto de la polimedicación en la eficacia y la seguridad del rivaroxabán frente a warfarina en la práctica clínica, parece que en el paciente polimedicado el tratamiento con rivaroxabán se asociaría también con un menor riesgo de ictus, sin aumentar el riesgo de hemorragia⁸⁷.

DISCUSIÓN

El paciente anciano con FA tiene muy aumentado el riesgo de ictus, que se acompaña de una elevada mortalidad, un alto grado de discapacidad y riesgo de recurrencias. Aunque también está incrementado el riesgo de hemorragia en estos pacientes, la gravedad de los ictus es mucho mayor que las posibles complicaciones derivadas de las hemorragias⁸⁸. En consecuencia, es imprescindible valorar el beneficio clínico neto. En un reciente estudio que incluyó a pacientes de edad ≥ 75 años de los registros PREFER que recibieron AVK (n = 2.269) o ACOD (n = 1.556), el beneficio clínico neto fue claramente superior con los ACOD que con los AVK (OR = 0,71; IC95%, 0,51-0,99; p = 0,042), principalmente por un menor riesgo de hemorragia

Tabla 5
Beneficio del rivaroxabán frente a la warfarina en el estudio ROCKET-AF

Variable	Reducción del riesgo (rivaroxabán frente a warfarina) cada 10.000 pacientes-año (IC95%)		
Muerte + ictus + infarto de miocardio + embolia sistémica + hemorragia mayor	-35,5 (-108,4 a 37,3)		
Muerte + ictus + infarto de miocardio + embolia sistémica + hemorragia mortal + hemorragia de órgano crítico	-96,8 (-157,0 a -36,8)		
Ictus isquémico/embolia sistémica + 1,5 × hemorragia intracraneal	-65,2 (-112,3 a -17,8)		
Variable	Eventos evitados cada 100 pacientes-año		
	< 75 años	≥ 75 años	P _{interacción}
Mortalidad por cualquier causa	0,30	0,41	0,930
Ictus no hemorrágico	-0,17	0,57	0,034
Hemorragia potencialmente mortal	0,41	0,48	0,696

Beneficio clínico neto del rivaroxabán frente a la warfarina en el estudio ROCKET-AF (población general y según la edad). Tabla elaborada con datos de Helperin et al³⁴, y Barnett et al⁹⁰. IC95%: intervalo de confianza del 95%.

grave, lo que los convierte en la primera opción terapéutica para esta población. Además, hubo una tendencia no significativa a un mayor beneficio neto con el rivaroxabán frente a los AVK que con el resto de ACOD ($p_{interacción} = 0,32$)⁸⁹. De hecho, en el estudio ROCKET-AF, el beneficio clínico neto fue favorable al rivaroxabán en comparación con warfarina, principalmente por un menor riesgo de eventos isquémicos y hemorragias mortales y de órgano crítico, tanto en la población general del estudio como en los pacientes ancianos (tabla 5)^{34,90}.

Otros estudios en la práctica clínica también han mostrado resultados parecidos, esto es, una tendencia no significativa a una mayor protección con el rivaroxabán en el paciente anciano. De hecho, además de reducir el riesgo de ictus, se confirma la baja tasa de hemorragias con el rivaroxabán en los pacientes ancianos en la práctica clínica^{77,91}. Esto no solo ocurre en los pacientes ancianos, sino también en los pacientes con mayor fragilidad. Se observa en ellos una mayor reducción de los ictus con el rivaroxabán, sin un aumento en el riesgo de hemorragia, en comparación con los AVK⁷². De hecho, recientemente se han comunicado los resultados del estudio SAFIR-AC, que incluyó a 1.045 pacientes tratados con rivaroxabán y 924 con AVK, con una media de edad de 86 años (el 23%, ≥ 90 años). En este estudio, el tratamiento con rivaroxabán se asoció con una reducción significativa del 46% en el riesgo de hemorragias graves, del 64% en el riesgo de hemorragias intracraneales, y no significativa del 38% en el riesgo de ictus isquémico, así como del 18% en el riesgo de muerte por cual-

quier causa (Figura 2)⁹². Esta tendencia a un mejor balance beneficio/riesgo con el rivaroxabán en la práctica clínica se podría explicar por una menor probabilidad de error en su prescripción debido al más fácil ajuste posológico del rivaroxabán (solo 1 criterio frente a 2 o 3 con otros ACOD), lo que condiciona una menor infradosificación que con los otros ACOD (figura 3)⁹³⁻⁹⁶. De hecho, se ha demostrado que, en los ensayos clínicos primarios, cuando se utilizaron las dosis ajustadas de manera adecuada, los resultados coincidían con los resultados generales⁹⁷. Sin embargo, en los ensayos clínicos, el total de pacientes que recibieron la dosis reducida fue distinto (tabla 6)^{52,97}. La experiencia con dosis reducidas de rivaroxabán es amplia y su posología más sencilla puede hacer menos probable un error en la dosis. Como se ha comentado, prescribir dosis inadecuadas basándose en la percepción del riesgo hemorrágico es un error común que conduce a un mayor riesgo de ictus, sin producir un claro beneficio en hemorragias⁸².

Por otra parte, dado el elevado número de comorbilidades del paciente anciano, la polifarmacia es frecuente, lo que podría aumentar el riesgo de interacciones potencialmente perjudiciales. Además, precisamente por este riesgo de interacciones, podría haber una tendencia a prescribir más frecuentemente dosis reducidas de manera inadecuada. Sin embargo, en un amplio estudio prospectivo realizado en pacientes con FA no valvular y polifarmacia en Estados Unidos, se prescribió al 24% de los pacientes la dosis reducida de rivaroxabán. En comparación con warfarina, el rivaroxabán redujo significativamente

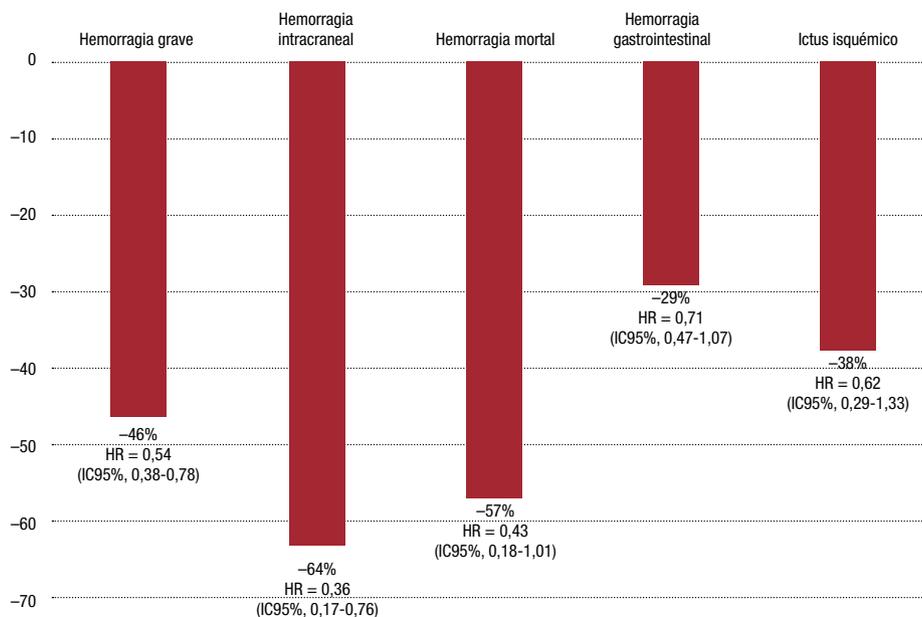
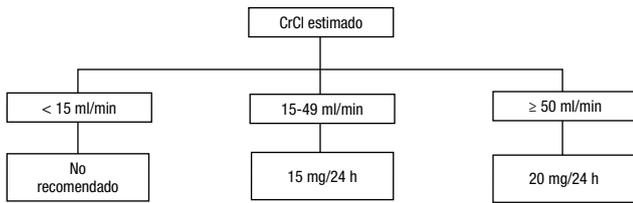
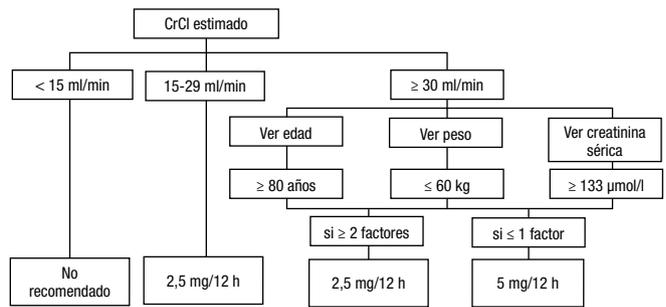


Figura 2. Resultados de eficacia y seguridad del rivaroxabán frente a los AVK en el estudio SAFIR-AC⁹². AVK: antagonistas de la vitamina K; HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

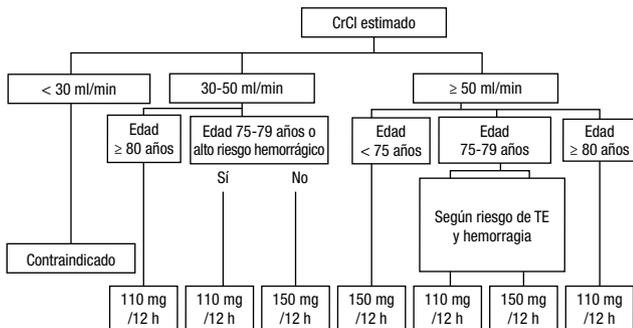
Rivaroxabán



Apixabán



Dabigatrán



Edoxabán

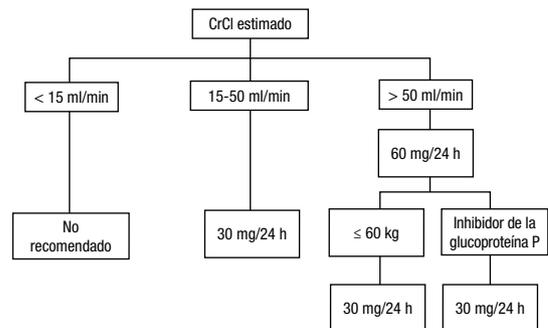


Figura 3. Posología de los diferentes anticoagulantes orales de acción directa en pacientes con fibrilación auricular no valvular y al menos 1 factor de riesgo tromboembólico, de acuerdo con las fichas técnicas^{94,97}. CrCl: aclaramiento de creatinina; hem: hemorrágico; TE: tromboembolia. El rivaroxabán, el apixabán y el edoxabán deben usarse con cautela en pacientes con CrCl 15-29 ml/min. El dabigatrán está contraindicado con CrCl de 15-29 ml/min. El edoxabán se debe prescribir con precaución con CrCl > 95 ml/min. La dosis del dabigatrán se reduce en tratamiento concomitante con verapamilo.

el riesgo de ictus de los pacientes que tomaban al menos 5 fármacos sin aumentar el riesgo de hemorragias⁸⁷. Además, la administración en 1 sola dosis diaria de rivaroxabán permite simplificar el tratamiento.

Finalmente, asegurar una elevada adherencia al tratamiento es fundamental para una adecuada eficacia. Esto es más difícil en el paciente anciano, polimedicado o frágil, lo que es frecuente entre los pacientes con FA no valvular. Datos recientes de un estudio indican que el rivaroxabán se asocia con una excelente adherencia a la medicación. Ello supone un valor añadido importante en el abordaje de enfermedades crónicas como la FA⁸⁶.

Tabla 6

Proporción de pacientes incluidos en los ensayos clínicos primarios de ACOD frente warfarina que recibieron las dosis reducidas

	Criterios de reducción	Proporción, %
RE-LY (dabigatrán 110 mg)	Aleatorización	33,3
ROCKET-AF (rivaroxabán 15 mg)	Función renal (total)	20,7
ARISTOTLE (apixabán 2,5 mg)	Total	4,7
	Edad y peso	2,7
	Edad y función renal	1,3
	Peso y función renal	0,4
	Edad, peso y función renal	0,1
ENGAGE AF-TIMI 48 (edoxabán 30 mg)	Total basal y reducción de dosis durante el estudio	25,3 y 7,1
	Función renal	19,6
	Peso	9,7
	Tratamiento concomitante con inhibidores de la glucoproteína P	3,7

Tabla elaborada con datos de Connolly et al⁵² y Wang et al⁹⁷.

CONCLUSIONES

Salvo contraindicación, todo paciente anciano con FA debería estar anticoagulado de manera crónica, debido al elevado riesgo de ictus y sus consecuencias. Los AVK son especialmente difíciles de manejar adecuadamente en esta población, por sus numerosas limitaciones y un control de la anticoagulación subóptimo. Los ACOD suponen una mejor alternativa para los pacientes ancianos. El rivaroxabán se ha estudiado ampliamente en esta población, tanto en ensayos clínicos como en estudios de práctica clínica, y se ha demostrado su beneficio clínico neto positivo en pacientes mayores de 75 años, sin un incremento en las hemorragias mortales, en comparación con los AVK. Además presenta un ajuste posológico sencillo, lo que reduciría el uso de dosis inadecuadas y contribuiría a una prevención efectiva del ictus en estos pacientes.

AGRADECIMIENTOS

Content Ed Net (Madrid) proporcionó asistencia editorial en la redacción de este manuscrito, con financiación de Bayer Hispania.

CONFLICTO DE INTERESES

A. Riera-Mestre ha recibido honorarios por ponencias de Bayer, Boehringer-Ingelheim, Daiichi Sankyo y Pfizer-BMS. M. Camafort no declara conflictos de intereses. J.M. Suriñach ha recibido honorarios por ponencias y asesorías de Bayer, Daiichi Sankyo, Boehringer-Ingelheim y Pfizer-BMS. F.J. Muñoz Rodríguez no declara conflictos de intereses. F. Padilla ha recibido honorarios por consultoría de Bayer Hispania. J. Francisco-Pascual ha recibido honorarios por consultoría de Bayer. J. Mateo Arranz ha recibido honorarios por ponencias y asesorías de Bayer, Daiichi Sankyo, Boehringer-Ingelheim y

Pfizer-BMS. A. Martínez Rubio ha recibido honorarios por ponencias y asesorías de Bayer, Daiichi Sankyo, Boehringer-Ingelheim y Pfizer-BMS. R. Freixa-Pamias ha recibido honorarios por ponencias de Bayer, Boehringer-Ingelheim, Daiichi Sankyo y Pfizer-BMS. C. Suárez Fernández ha recibido honorarios por ponencias y asesorías de Bayer, Daiichi Sankyo y Pfizer-BMS. A. Santamaría ha participado en conferencias, congresos y consultorías patrocinadas por Bayer, Pfizer, Boehringer, Daiichi-Sankyo, Roche, Werfen, Sobi, Octopharma, Takeda y Novo-Nordisk.

BIBLIOGRAFÍA

- Pérez-Villacastín J, Pérez Castellano N, Moreno Planas J. Epidemiología de la fibrilación auricular en España en los últimos 20 años. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:561-565.
- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, 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;285:2370-2375.
- García-Acuña JM, González-Juanatey JR, Alegría Ezquerro E, González Maqueda I, Listerri JL. La fibrilación auricular permanente en las enfermedades cardiovasculares en España. Estudio CARDIOTENS 1999. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:943-952.
- Gómez-Doblas JJ, Muñoz J, Martín JJ, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:259-269.
- Barrios V, Calderón A, Escobar C, De la Figuera M. Pacientes con fibrilación auricular asistidos en consultas de atención primaria. Estudio Val-FAAP. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:47-53.
- Heeringa J, Van der Kuip DAM, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006;27:949-953.
- Cea-Calvo L, Redón J, Lozano JV, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en la población española de 60 o más años de edad. Estudio PREV-ICTUS. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:616-624.
- Kloosterman M, Crijns HJGM, Van Gelder IC. Rising prevalence of atrial fibrillation in the elderly population: new challenges of geriatric cardiology. *Europace*. 2019 Aug 19. [Epub ahead of print].
- Lindberg T, Wimo A, Elmstahl S, et al. Prevalence and Incidence of Atrial Fibrillation and Other Arrhythmias in the General Older Population: Findings From the Swedish National Study on Aging and Care. *Gerontol Geriatr Med*. 2019;5:2333721419859687.
- Di Carlo A, Bellino L, Consoli D, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the Italian elderly population and projections from 2020 to 2060 for Italy and the European Union: the FAI Project. *Europace*. 2019 May 25. [Epub ahead of print].
- Zathar Z, Karunatileke A, Fawzy AM, Lip GYH. Atrial fibrillation in older people: concepts and controversies. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:175.
- Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes. *Circ Res*. 2017;120:1501-1517.
- Letsas K, Karamichalakis N, Vlachos K, et al. Managing atrial fibrillation in the very elderly patient: challenges and solutions. *Vasc Health Risk Manag*. 2015;11:555.
- Burstein B, Nattel S. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:802-809.
- Diez-Villanueva P, Alfonso F. Atrial fibrillation in the elderly. *J Geriatr Cardiol*. 2019;16:49-53.
- Kim D, Yang PS, Yu HT, et al. Risk of dementia in stroke-free patients diagnosed with atrial fibrillation: data from a population-based cohort. *Eur Heart J*. 2019;40:2313-2323.
- Krawczyk M, Fridman S, Cheng Y, Fang J, Saposnik G, Sposato LA. Atrial fibrillation diagnosed after stroke and dementia risk: cohort study of first-ever ischaemic stroke patients aged 65 or older. *Europace*. 2019 Sep 18. [Epub ahead of print].
- Wang W, Saczynski J, Lessard D, et al. Physical, cognitive, and psychosocial conditions in relation to anticoagulation satisfaction among elderly adults with atrial fibrillation: The SAGE-AF Study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019 Sep 12. [Epub ahead of print].
- Son YJ, Lee K, Kim BH. Gender differences in the association between frailty, cognitive impairment, and self-care behaviors among older adults with atrial fibrillation. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(13).
- Mostaza JM, Jiménez MJR, Laiglesia FJR, et al. Clinical characteristics and type of antithrombotic treatment in a Spanish cohort of elderly patients with atrial fibrillation according to dependency, frailty and cognitive impairment. *J Geriatr Cardiol*. 2018;15:268-274.
- Requena Calleja MA, Arenas Miquélez A, Diez-Manglano J, et al. Sarcopenia, fragilidad, deterioro cognitivo y mortalidad en pacientes ancianos con fibrilación auricular no valvular. *Rev Clin Esp*. 2019 May 17. [Epub ahead of print].
- Monteiro P. The SAFIRA study: A reflection on the prevalence and treatment patterns of atrial fibrillation and cardiovascular risk factors in 7500 elderly subjects. *Rev Port Cardiol*. 2018;37:307-313.
- Barzel A, Scherer M. Early detection of atrial fibrillation in patients at risk. *MMW Fortschr Med*. 2018;160:50-52.
- Jonas DE, Kahwati LC, Yun JDY, et al. Screening for atrial fibrillation with electrocardiography: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;320:485-498.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración con la EACTS. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:50.
- Hsu JC, Maddox TM, Kennedy KF, et al. Oral anticoagulant therapy prescription in patients with atrial fibrillation across the spectrum of stroke risk: insights from the NCDR PINNACLE Registry. *JAMA Cardiol*. 2016;1:55-62.
- Giustozzi M, Vedovati MC, Verso M, et al. Data on the use of oral anticoagulants in nonagenarians with atrial fibrillation. *Data Brief*. 2019;23:103794.
- Oqab Z, Pournazari P, Sheldon RS. What is the impact of frailty on prescription of anticoagulation in elderly patients with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. *J Atr Fibrillation*. 2018;10:1870.
- Wilkinson C, Todd O, Clegg A, Gale CP, Hall M. Management of atrial fibrillation for older people with frailty: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 2019;48:196-203.
- Xie K, Shen J, Xiong N, et al. Oral anticoagulant prescribing in elderly patients above and below age 80 with atrial fibrillation. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2019;57:458-463.
- Suárez Fernández C, Camafort M, Cepeda Rodrigo JM, et al. Tratamiento antitrombótico en el paciente anciano con fibrilación auricular. *Rev Clin Esp*. 2015;215:171-181.
- Marinigh R, Lip GY, Fiotti N, Giansante C, Lane DA. Age as a risk factor for stroke in atrial fibrillation patients: implications for thromboprophylaxis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:827-837.
- Koostira HA, Calf AH, Piersma-Wichers M, et al. Risk of bleeding and thrombosis in patients 70 years or older using vitamin K antagonists. *JAMA Intern Med*. 2016;176:1176-1183.
- Helperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, 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;130:138-146.
- Barrios V, Escobar C, Calderón A, Rodríguez Roca GC, Listerri JL, Polo García J. Uso del tratamiento antitrombótico según la escala CHA₂DS₂-VASc en los pacientes con fibrilación auricular en atención primaria. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:150-151.
- Rash A, Downes T, Portner R, Yeo WW, Morgan N, Channer KS. A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age Ageing*. 2007;36:151-156.
- Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:493-503.
- Lee CH, Jung KH, Cho DJ, Jeong SK. Effect of warfarin versus aspirin on blood viscosity in cardioembolic stroke with atrial fibrillation: a prospective clinical trial. *BMC Neurol*. 2019;19:82.
- Karetová D, Bultas J. Anticoagulant therapy in the elderly. *Vnitř Lek*. 2018;64:1011-1020.
- Kato ET, Goto S, Giugliano RP. Overview of oral antithrombotic treatment in elderly patients with atrial fibrillation. *Ageing Res Rev*. 2019;49:115-124.
- Lucassen WAM, van Peet PG, Himmelreich JCL, Uitenbogaart SB. Elderly patients and atrial fibrillation: age alone should not be a contra-indication for anticoagulant treatment. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2019;163.
- Lafuente-Lafuente C, Oasi C, Belmin J. Treatment with oral anticoagulants in older patients: Should warfarin still be prescribed? *Presse Med*. 2019;48:154-164.
- Miao L, Yang J, Huang C, Shen Z. Contribution of age, body weight, and CYP2C9 and VKORC1 genotype to the anticoagulant response to warfarin: proposal for a new dosing regimen in Chinese patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63:1135-1141.
- Wittkowsky AK, Whitely KS, Devine EB, Nutescu E. Effect of age on international normalized ratio at the time of major bleeding in patients treated with warfarin. *Pharmacotherapy*. 2004;24:600-605.
- Contreras Muruaga MM, Reig G, Vivancos J, et al. Factores asociados al mal control de la anticoagulación con antivitamina K en pacientes con fibrilación auricular no valvular atendidos en consultas de Medicina Interna y Neurología. Estudio ALADIN. *Rev Clin Esp*. 2018;218:327-335.
- Batalla Insenser B, Pertierra Uriel U, Sánchez Biosca A, Sobrino Martínez J. Control de la anticoagulación en pacientes hospitalizados con fibrilación auricular no valvular en tratamiento crónico con anticoagulantes orales. *Rev Clin Esp*. 2018;218:267-269.
- Barrios V, Escobar C, Prieto L, et al. Control de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular no valvular asistidos en atención primaria en España. Estudio PAULA. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:769-776.
- Haas S, Ten Cate H, Accetta G, et al. Quality of vitamin K antagonist control and 1-year outcomes in patients with atrial fibrillation: a global perspective from the GARFIELD-AF Registry. *PLoS One*. 2016;11:e0164076.
- Barrios V, Escobar C. Rivaroxaban: a once-daily anticoagulant for the prevention of thromboembolic complications. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013;11:129-141.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955-962.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-891.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-1151.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-992.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-2104.
- Lauw MN, Eikelboom JW, Coppens M, et al. Effects of dabigatran according to age in atrial fibrillation. *Heart*. 2017;103:1015-1023.

56. Halvorsen S, Atar D, Yang H, 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;35:1864-1872.
57. Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT, et al. Efficacy and safety of edoxaban in elderly patients with atrial fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(5).
58. Caldeira D, Nunes-Ferreira A, Rodrigues R, Vicente E, Pinto FJ, Ferreira JJ. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Arch Gerontol Geriatr*. 2019;81:209-214.
59. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39:1330-1393.
60. Yamaji H, Higashiya S, Murakami T, et al. Effects of oral anticoagulants on patients with atrial fibrillation aged 90 years and older: comparison among direct oral anticoagulant, warfarin anticoagulant, and nonanticoagulation. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2019;74:246-254.
61. Russo V, Attena E, Di Maio M, et al. Clinical profile of direct oral anticoagulants versus vitamin K anticoagulants in octogenarians with atrial fibrillation: a multicentre propensity score matched real-world cohort study. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;49:42-53.
62. Nishida T, Okumura Y, Yokoyama K, et al. Oral anticoagulant use and clinical outcomes in elderly Japanese patients: findings from the SAKURA AF Registry. *Heart Vessels*. 2019 Jun 10 [Epub ahead of print].
63. Poli D, Antonucci E, Ageno W, et al. Oral anticoagulation in very elderly patients with atrial fibrillation: Results from the prospective multicenter START2-REGISTER study. *PLoS One*. 2019;14:e0216831.
64. Kim HM, Choi EK, Park CS, et al. Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in octogenarian patients with non-valvular atrial fibrillation. *PLoS One*. 2019;14:e0211766.
65. Monelli M, Molteni M, Cassetti G, et al. Non-vitamin K oral anticoagulant use in the elderly: a prospective real-world study - data from the REGISTRY of patients on Non-vitamin K oral Anticoagulants (REGINA). *Vasc Health Risk Manag*. 2019;15:19-25.
66. Mitchell A, Watson MC, Welsh T, McGrogan A. Effectiveness and safety of direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists for people aged 75 years and over with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analyses of observational studies. *J Clin Med*. 2019;8(4).
67. Haas S, Camm AJ, Bassand JP, et al. Predictors of NOAC versus VKA use for stroke prevention in patients with newly diagnosed atrial fibrillation: Results from GARFIELD-AF. *Am Heart J*. 2019;213:35-46.
68. Shurrab M, Ko DT, McElhaney J, et al. Identifying factors that predict the prescription of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in older individuals with atrial fibrillation. *J Am Med Dir Assoc*. 2019;20:984-987.
69. Chao TF, Liu CJ, Lin YJ, et al. Oral anticoagulation in very elderly patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2018;138:37-47.
70. Lahoz C, Cardenas J, Salinero-Fort MA, Mostaza JM. Prevalence of atrial fibrillation and associated anticoagulant therapy in the nonagenarian population of the Community of Madrid, Spain. *Geriatr Gerontol Int*. 2019;19:203-207.
71. Raposeiras-Roubin S, Alonso Rodríguez D, Camacho Freire SJ, et al. Vitamin K antagonists and direct oral anticoagulants in nonagenarian patients with atrial fibrillation. *J Am Med Dir Assoc*. 2019 Nov 18. [Epub ahead of print].
72. Martinez BK, Sood NA, Bunz TJ, Coleman CI. Effectiveness and safety of apixaban, dabigatran, and rivaroxaban versus warfarin in frail patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(8).
73. Bruneau A, Schwab C, Anfosso M, Fernandez C, Hindlet P. Burden of inappropriate prescription of direct oral anticoagulants at hospital admission and discharge in the elderly: a prospective observational multicenter study. *Drugs Aging*. 2019;36:1047-1055.
74. Kitazono T, Ikeda T, Ogawa S, et al. Real-world outcomes of rivaroxaban treatment in elderly Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Heart Vessels*. 2019 Sep 6. [Epub ahead of print].
75. Antoniazzi S, Ardoino I, Proietti M, et al. Appropriateness of prescription of oral anticoagulant therapy in acutely hospitalized older people with atrial fibrillation. Secondary analysis of the SIM-AF cluster randomized clinical trial. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85:2134-2142.
76. Howerton MA, Suhrie EM, Gennari AS, Jones N, Ruby CM. Evaluation of direct oral anticoagulant dosing and monitoring in two geriatric outpatient clinics. *Sr Care Pharm*. 2019;34:192-205.
77. Cerdá M, Cerezo-Manchado JJ, Johansson E, et al. Facing real-life with direct oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation: outcomes from the first observational and prospective study in a Spanish population. *J Comp Eff Res*. 2019;8:165-178.
78. Mostaza JM, Suárez Fernández C, Castilla Guerra L, et al. Type and doses of oral anticoagulants and adherence to anticoagulant treatment in elderly patients with atrial fibrillation: the ESPARTA study. *J Comp Eff Res*. 2018;7:223-232.
79. Fava JP, Starr KM, Ratz D, Clemente JL. Dosing challenges with direct oral anticoagulants in the elderly: a retrospective analysis. *Ther Adv Drug Saf*. 2018;9:405-414.
80. Arbel R, Sergienko R, Hammerman A, et al. Effectiveness and safety of off-label dose-reduced direct oral anticoagulants in atrial fibrillation. *Am J Med*. 2019;132:847-855.
81. Steinberg BA, Shrader P, Thomas L, et al. Off-label dosing of nonvitamin K antagonist oral anticoagulants and adverse outcomes: the ORBIT-AF II Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2597-2604.
82. 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. *BMJ*. 2017;356:j510.
83. Martínez-Rubio A, Dan GA. Cardiovascular Pharmacotherapies Focus: Are low doses of direct-acting oral anticoagulants justified and appropriate in patients with nonvalvular atrial fibrillation? *Eur Cardiol*. 2016;11:115-117.
84. Escobar C, Martí-Almor J, Pérez Cabeza A, Martínez-Zapata MJ. Anticoagulantes orales directos frente a antagonistas de la vitamina K en pacientes con fibrilación auricular de la práctica clínica: revisión sistemática y metanálisis. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72:305-316.
85. Seong HJ, Lee K, Kim BH, Son YJ. Cognitive impairment is independently associated with non-adherence to antithrombotic therapy in older patients with atrial fibrillation. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(15).
86. Sørensen R, Jamie Nielsen B, Langtved Pallisgaard J, Ji-Young Lee C, Torp-Pedersen C. Adherence with oral anticoagulation in non-valvular atrial fibrillation: a comparison of vitamin K antagonists and non-vitamin K antagonists. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017;3:151-156.
87. Martinez BK, Baker WL, Sood NA, et al. Influence of polypharmacy on the effectiveness and safety of rivaroxaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Pharmacotherapy*. 2019;39:196-203.
88. Russo V, Carbone A, Rago A, Golino P, Nigro G. Direct oral anticoagulants in octogenarians with atrial fibrillation: it is never too late. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2019;73:207-214.
89. Patti G, Pecan L, Lucerna M, et al. Net clinical benefit of non-vitamin K antagonist vs vitamin K antagonist anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation. *Am J Med*. 2019;132:749-757.
90. Barnett AS, Cyr DD, Goodman SG, et al. Net clinical benefit of rivaroxaban compared with warfarin in atrial fibrillation: Results from ROCKET AF. *Int J Cardiol*. 2018;257:78-83.
91. Marietta M, Banchelli F, Pavesi P, et al. Direct oral anticoagulants vs non-vitamin K antagonist in atrial fibrillation: A prospective, propensity score adjusted cohort study. *Eur J Intern Med*. 2019;62:9-16.
92. Hanon O, Vidal J, Chaussade E, et al. Direct oral anticoagulant rivaroxaban in very old and frail patients: A one-year prospective follow-up of a large-scale cohort (SAFIR-AC). Presentado en el congreso de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), celebrado en París, del 31 de agosto al 4 de septiembre de 2019: A482.
93. Agencia Europea del Medicamento (European Medicines Agency; EMA). Pradaxa®. Ficha técnica. Última actualización 16 de Julio de 2019. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information_en.pdf.
94. Agencia Europea del Medicamento (European Medicines Agency; EMA). Xarelto®. Ficha técnica. Última actualización 14 de Agosto de 2019. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information_en.pdf.
95. Agencia Europea del Medicamento (European Medicines Agency; EMA). Eliquis®. Ficha técnica. Última actualización 25 de Julio de 2019. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eliquis-epar-product-information_en.pdf.
96. Agencia Europea del Medicamento (European Medicines Agency; EMA). Lixiana®. Ficha técnica. Última actualización 10 de Julio de 2019. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lixiana-epar-product-information_en.pdf.
97. Wang KL, Lopes RD, Patel MR, et al. Efficacy and safety of reduced-dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2019;40:1492-1500.