

PRESENTE Y FUTURO

REVISIÓN DE ACTUALIZACIÓN DE JACC

Tratamiento de la fibrilación auricular en pacientes de edad igual o superior a 75 años



Revisión de actualización de JACC

Annabelle Santos Volgman, MD,^a Gatha Nair, MD,^a Radmila Lyubarova, MD,^b Faisal M. Merchant, MD,^c Pamela Mason,^d Anne B. Curtis, MD,^e Nanette K. Wenger, MD,^c Neelum T. Aggarwal, MD,^f James N. Kirkpatrick, MD,^g Emelia J. Benjamin, MD, ScM,^h en nombre de los ACC Geriatric Cardiology and Electrophysiology Councils

RESUMEN

La prevalencia de la fibrilación auricular (FA) está aumentando a medida que envejece la población. Las complicaciones relacionadas con el tratamiento de la FA también aumentan notablemente en los adultos mayores (definidos en esta revisión como los de edad ≥ 75 años). La población de edad avanzada con FA tiene un riesgo elevado de ictus, hemorragia y muerte. El síncope y las lesiones relacionadas con caídas son las razones más comunes para no prescribir anticoagulantes orales (ACO), y son más frecuentes en los adultos de edad avanzada cuando los ACO se utilizan junto con fármacos antiarrítmicos. La digoxina puede ser útil para el control de la frecuencia, pero su asociación con un aumento de la mortalidad limita su uso. Más allá de las consideraciones de control de la frecuencia y control del ritmo, la profilaxis del ictus es fundamental para el tratamiento de la FA, y los beneficios de los ACO directos, en comparación con la warfarina, se extienden a los adultos mayores. Las intervenciones invasivas, como la ablación percutánea de la FA, el implante de marcapasos/ablación de la unión auriculoventricular y el cierre de la orejuela auricular izquierda, pueden ser útiles en casos adecuadamente seleccionados. Sin embargo, los adultos de edad avanzada han estado generalmente infrarrepresentados en los ensayos clínicos. (J Am Coll Cardiol 2022;79:166-179) © 2022 American College of Cardiology Foundation.

La prevalencia de la fibrilación auricular (FA) está aumentando a medida que la población mundial envejece y aumenta la longevidad. Aunque la prevalencia descrita de la FA es del 10% en las personas de edad > 80 años, este cálculo no tiene en cuenta a los pacientes no diagnosticados. Las complicaciones del tratamiento de la FA aumentan notablemente en los pacientes de edad ≥ 75 años (1). Dado que la edad mediana de



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster, consulte JACC.org

^a Division of Cardiology, Rush University Medical Center, Chicago, Illinois, Estados Unidos; ^b Division of Cardiology, Albany Medical Center, Albany, Nueva York, Estados Unidos; ^c Department of Medicine, Section of Cardiology, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia, Estados Unidos; ^d Department of Cardiology, University of Virginia, Charlottesville, Virginia, Estados Unidos; ^e Jacobs School of Medicine and Biomedical Sciences, University at Buffalo, Buffalo, Nueva York, Estados Unidos; ^f Departments of Neurological Sciences, Rush Alzheimer's Disease Center, Rush University Medical Center, Chicago, Illinois, Estados Unidos; ^g University of Washington Medical Center, Seattle, Washington, Estados Unidos; y ^h Boston Medical Center y Boston University School of Medicine and School of Public Health, Boston, Massachusetts, Estados Unidos.

Lin Chen, MD, ha actuado como Editor Asociado Invitado para este artículo. Christie M. Ballantyne, MD, ha actuado como Editor Jefe Invitado para este artículo.

Los autores atestiguan que cumplen los reglamentos de los comités de estudios en el ser humano y de bienestar animal de sus respectivos centros y las directrices de la *Food and Drug Administration*, incluida la obtención del consentimiento del paciente cuando procede. Puede consultarse una información más detallada en el *Author Center*.

Original recibido el 21 de septiembre de 2021; aceptado el 18 de octubre de 2021.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ACO = anticoagulación oral

ACOD = anticoagulante oral directo

AVK = antagonistas de la vitamina K

COAI = cierre de la orejuela
auricular izquierda

ECA = ensayo controlado
aleatorizado

FA = fibrilación auricular

diagnóstico de la FA es de unos 75 años, conocer el tratamiento y los resultados en los adultos mayores es de gran importancia para la salud pública (2). Para los fines de esta revisión, definimos a los individuos de edad avanzada como los de ≥ 75 años. Los términos de búsqueda utilizados en PubMed y Google Scholar fueron «AF», «elderly population» u «older adult population».

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la FA es de >50 por 1000 personas-año en las mujeres blancas y de >65 por 1000 personas-año en los varones blancos de edad >80 años. La incidencia de la FA en otras razas es de alrededor 10 menos por 1000 personas-año que las de los individuos blancos (1). Entre 1990 y 2019, la prevalencia estimada de la FA se duplicó a nivel mundial hasta alcanzar los 59,7 millones en 2019; sin embargo, al normalizar los datos respecto a la edad, la prevalencia y las tasas de mortalidad de la FA mostraron pocos cambios a nivel mundial durante el mismo periodo de tiempo (3). En comparación con los hombres, las mujeres de ≥ 75 años de edad con FA tuvieron un total de años de vida ajustados por la discapacidad que no se modificó entre 1990 y 2019 (3).

PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA DE LA FA

Junto con la edad avanzada y los factores de riesgo cardiovascular, las enfermedades cardiovasculares que se asocian a una mayor incidencia de FA incluyen el sobrepeso y la obesidad, el consumo de alcohol, la apnea obstructiva durante el sueño, la hipertensión, la diabetes, la inactividad física, la enfermedad arterial coronaria, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad renal crónica.

SOBREPESO Y OBESIDAD. La actualización de 2019 de las guías de AHA/ACC/HRS recomendó por primera vez la modificación de los factores de riesgo para el control de la FA, destacando el beneficio que aporta la reducción de peso para los pacientes con FA que tienen un índice de masa corporal >27 kg/m² (4). Dos estudios realizados en pacientes de entre 60 y 70 años indicaron que la obesidad se asociaba a la progresión de la FA y que la reducción de peso con un tratamiento intensivo de control de los factores de riesgo daba lugar a una disminución de la carga de síntomas de la FA y de su gravedad, así como a un remodelado cardíaco beneficioso (5,6). Un ensayo controlado y aleatorizado (ECA) actualmente en curso (LOSE-AF [*Weight Loss in Elderly Patients With Atrial Fibrillation*]) está evaluando los beneficios que proporciona la reducción de peso en la prevención secundaria y en

PUNTOS CLAVE

- Los pacientes de edad avanzada con FA tienen un alto riesgo de ictus y de hemorragia que requiere la optimización del tratamiento.
- En los pacientes con FA, la insuficiencia renal, el uso de warfarina y la edad ≥ 75 años están estrechamente relacionados con la hemorragia. El riesgo de caídas rara vez es una contraindicación para la anticoagulación en los pacientes.
- Un enfoque de toma de decisiones compartida es crucial para el tratamiento de la FA en los adultos de edad avanzada.

la carga de la FA en los pacientes de entre 60 y 85 años de edad (7).

CONSUMO DE ALCOHOL. El consumo de alcohol se ha asociado de manera uniforme con la FA de nueva aparición o recurrente. Un ensayo prospectivo demostró una disminución de las recurrencias de la FA al dejar de consumir alcohol, pero la edad media de los participantes fue de 62 años y solo el 15% eran mujeres (8). Se analizó una base de datos coreana de ámbito nacional para investigar la asociación entre la FA recién diagnosticada y el consumo de alcohol. Se dividió a los pacientes ($n = 97.869$) en 3 grupos según el consumo de alcohol antes y después del diagnóstico de FA: individuos que no bebían (51%), que bebían actualmente (36%) y que dejaron de beber después del diagnóstico de la FA (13%). El criterio de valoración principal fueron los eventos incidentes de ictus isquémico durante el seguimiento. Durante un total de 310.926 personas-año de seguimiento, se diagnosticó un ictus isquémico incidente en 3120 pacientes (10,0 por cada 1000 personas-año). A los 5 años de seguimiento, los individuos que no habían sido consumidores de alcohol o que habían dejado de serlo presentaron un riesgo de ictus inferior al de los individuos que sí consumían alcohol. En un análisis de subgrupos por edades (<65 , 65-74 y ≥ 75 años), los autores no observaron ninguna interacción significativa entre el riesgo de ictus isquémico y el consumo de alcohol (9).

APNEA OBSTRUCTIVA DURANTE EL SUEÑO. Según los datos de un registro de 10.132 pacientes que se examinaron para evaluar los resultados de FA en relación con la apnea obstructiva durante el sueño, los pacientes con apnea obstructiva durante el sueño ($n = 1841$) fueron de menor edad que los pacientes sin apnea obstructiva durante el sueño (edad de 69 frente a 76 años) (10).

De los pacientes con apnea obstructiva durante el sueño, los tratados con ventilación con presión positiva mostraron una menor probabilidad de progresión a una FA permanente, en comparación con los pacientes no tratados (HR: 0,66; IC del 95%: 0,46-0,94) (10). Sin embargo, un ECA de 2717 adultos de entre 45 y 75 años, aptos para la inclusión, que presentaban apnea obstructiva durante el sueño moderada a grave y una enfermedad coronaria o cerebrovascular, comparó a los pacientes que recibieron tratamiento con presión positiva continua de vías aéreas más la atención habitual con los pacientes a los que solamente se proporcionó la atención habitual. El uso de la terapia de presión positiva continua de vías aéreas no tuvo un efecto significativo en la prevención de los eventos cardiovasculares graves ni en la FA (criterio de valoración secundario); sin embargo, tan solo hubo 37 pacientes que presentaron una FA incidente (11).

HIPERTENSIÓN. Un análisis secundario de los datos del ensayo *Systolic Blood Pressure Intervention Trial* en el que se incluyó a 8022 pacientes indicó que la reducción intensiva de la presión arterial se asoció a una reducción del 26% en el riesgo de presentar una FA, y ello se observó de manera uniforme en los dos subgrupos de edad especificados *a priori* (< 75 años y ≥ 75 años); $P_{\text{interacción}} = 0,34$ (12).

DIABETES. En el *Swedish National Diabetes Registry*, los investigadores examinaron el riesgo de FA incidente en 421.855 pacientes con diabetes tipo 2 y en 2.131.223 pacientes emparejados según sus características (*Swedish Population Registry*), que fueron objeto de un seguimiento entre 2001 y 2013. Se incluyó a mujeres y hombres de ≥ 75 años de edad (22% de los sujetos de referencia y 23% de los pacientes con diabetes). En la población total, el riesgo de FA incidente fue un 28% mayor en los diabéticos en comparación con los sujetos de referencia. En comparación con los sujetos de referencia, el riesgo de FA fue un 16% mayor en los individuos con diabetes con un buen control glucémico (hemoglobina glucosilada $\leq 6,9\%$) y normoalbuminuria; el riesgo fue aún mayor en los pacientes que tenían un mal control glucémico y presentaban albuminuria. En comparación con los sujetos de referencia, la razón de riesgos de incidencia sin ajustar para las mujeres y los varones de edad ≥ 75 años con diabetes fue de 1,21 (IC del 95%: 1,19-1,23). Las mujeres presentaron una razón de riesgos de incidencia sin ajustar superior a la de los varones en todos los grupos de edad; y en el grupo de pacientes de edad ≥ 75 años, el riesgo fue de 1,25 en las mujeres y de 1,14 en los hombres (13). Se ha descrito que varias medicaciones para la diabetes reducen la incidencia de la FA; sin embargo, la media de edad de los participantes incluidos en estos estudios fue de entre 50 y 65 años (14-16).

ACTIVIDAD FÍSICA. Los estudios realizados han mostrado que una mayor actividad física notificada por el propio paciente se asocia a una reducción del riesgo de FA y de muerte en los pacientes con FA. El estudio *Cardiovascular Health Study* ha indicado que un valor superior de la distancia media recorrida caminando y de la rapidez de la marcha se asociaron a una reducción del riesgo de FA incidente en los adultos de edad avanzada (media de edad de 73 años) en un seguimiento de 12 años. Además, los autores no observaron ninguna modificación significativa relacionada con el sexo o con la edad (17). Por lo que respecta a la prevención secundaria, en un estudio de pacientes con FA en la situación inicial se observó que el aumento de la actividad física se asoció a un menor riesgo de mortalidad, incluso en los subgrupos definidos según el sexo y la edad avanzada (≥ 75 años) (18).

ENFERMEDAD CORONARIA. La enfermedad coronaria y la FA coexisten a menudo en los pacientes, debido a que sus factores de riesgo son similares. La isquemia también puede contribuir a producir el agrandamiento y la remodelación auriculares, lo que conduce a un mayor riesgo de FA y a una mayor morbilidad, así como a un peor pronóstico (19,20). La FA se asocia a un aumento del riesgo de infarto de miocardio (RR: 1,54; IC del 95%: 1,26-1,85) (21), y el infarto de miocardio se asocia a un aumento del riesgo de FA (HR: 1,64; IC del 95%: 1,38-1,96) (22). Los pacientes con infarto de miocardio tienen un mayor riesgo de muerte tanto si la FA se ha diagnosticado antes (OR: 1,28) como si se ha diagnosticado en el momento (OR: 1,37) de sufrir el infarto de miocardio (23). En los adultos de edad avanzada sin contraindicaciones, las guías recomiendan anticoagular a los pacientes con enfermedad vascular y FA (4).

INSUFICIENCIA CARDIACA. Tanto la FA como la insuficiencia cardíaca son factores que predisponen cada uno al otro trastorno, debido en parte al remodelado auricular en el contexto de una miocardiopatía (24). La FA es un factor común que contribuye a producir las agudizaciones de la insuficiencia cardíaca y se asocia a un aumento de la morbilidad y la mortalidad (19,25,26). Los estudios existentes sugieren que el cumplimiento del tratamiento médico realizado según lo recomendado por las guías para la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida se asocia con una disminución del riesgo de FA (27-30). El estudio SENIORS evaluó a adultos mayores de más de 70 años de edad con insuficiencia cardíaca (tanto con fracción de eyección reducida como con fracción de eyección preservada) y no observó un beneficio significativo del nebivolol en la prevención primaria o secundaria de la FA; sin embargo, el análisis sugirió que esto podría deberse a la inclusión de pacientes con disfunción diastólica aislada (31).

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA. En los pacientes con enfermedad renal crónica hay una prevalencia elevada de FA. En un metanálisis de 3 estudios de cohortes, la enfermedad renal crónica (filtración glomerular estimada < 60 ml/min/1,73 m²) y la albúmina-creatinina elevada en orina se asociaron con la FA incidente. Los autores no observaron una modificación significativa del efecto según la edad (< 65 años frente a ≥ 65 años). Además, en el estudio *Cardiovascular Health Study*, con una media de edad de los participantes de > 70 años, se observaron las asociaciones entre la enfermedad renal crónica y la FA incidente (32).

Para los adultos de edad avanzada, recomendamos estrategias de prevención dirigidas a la modificación de los factores de riesgo comunes para prevenir la FA y sus complicaciones. Sin embargo, los datos específicos existentes respecto a la población de adultos mayores son limitados (19).

CONTROL DE LA FRECUENCIA Y DEL RITMO

MEDICACIÓN DE CONTROL DE LA FRECUENCIA FRENTE A MEDICACIÓN ANTIARRÍTMICA. Un metanálisis de 5 estudios observacionales con un total de 86.926 pacientes de edad avanzada con FA (media de edad ≥ 75 años) no observó diferencias significativas en la mortalidad por cualquier causa entre el control de la frecuencia frente al control del ritmo. El control del ritmo se asoció a una menor frecuencia de ictus (OR: 0,86; IC del 95%: 0,80-0,93; I² = 0%; n = 59.496), pero los resultados derivaban en gran parte de 1 estudio solamente (33).

Un estudio observacional italiano de 1114 adultos de edad avanzada con FA hospitalizados (2008-2014) comparó el control de la frecuencia con el control del ritmo; hubo 626 pacientes con control de la frecuencia (mediana de edad de 82 años) y 125 pacientes con control del ritmo (mediana de edad de 80 años). Los pacientes tratados con control de la frecuencia eran de mayor edad ($p = 0,002$), y mostraron una mayor prevalencia de polifarmacia ($p = 0,001$), insuficiencia cardíaca ($p = 0,005$) y diabetes ($p = 0,02$). En el seguimiento de 12 meses, no se encontraron diferencias entre los pacientes tratados con estrategias de control de la frecuencia y los tratados con métodos de control del ritmo por lo que respecta a las muertes de causa cardiovascular y a las muertes por cualquier causa (34).

Un estudio retrospectivo de registro danés (2000-2014) con > 100.000 pacientes con FA de edad ≥ 65 años (mediana de edad de 78 años) investigó otros criterios de valoración, como el síncope y las lesiones relacionadas con caídas, utilizando el control de la frecuencia en comparación con el control del ritmo. La razón de tasas de incidencia fue un 29% mayor (1,29; IC del 95%: 1,17-1,43) por lo que respecta a las lesiones relacionadas con caídas y al síncope con los medicamentos antiarrítmicos

en comparación con la monoterapia de reducción de la frecuencia, principalmente en los primeros 90 días de tratamiento, siendo el riesgo máximo el observado en las 2 primeras semanas de administración de medicación antiarrítmica. La amiodarona mostró una asociación significativa con un aumento del riesgo de lesiones relacionadas con caídas y del riesgo de síncope (35).

El papel de la digoxina en la FA ha sido objeto de controversia durante años. Un metanálisis de estudios en los que se incluyó a un total de 627.620 pacientes con FA (de todas las edades) indicó que la digoxina mostró una asociación significativa con un aumento de la mortalidad (36). Un análisis *post hoc* no aleatorizado de los subgrupos de tratamiento con digoxina del ensayo del apixabán mostró que una concentración sérica de digoxina $\geq 1,2$ ng/ml se asociaba a un mayor riesgo de muerte (37). Un ECA de diseño abierto pero ciego en cuanto a la evaluación de 2020 en pacientes (de edad ≥ 60 años; media de edad de 76 años) con FA permanente indicó que, en comparación con el bisoprolol, la digoxina a dosis bajas no se asoció con una mejor calidad de vida según lo referido por los pacientes a los 6 meses, que fue el criterio de valoración principal. Sin embargo, a los 12 meses, la digoxina se asoció a mejores resultados (8 de los 20 estudiados) y a una menor concentración del péptido natriurético cerebral aminoterminal (38). Sigue habiendo una controversia sobre la asociación de la digoxina con la mortalidad, debido a la falta de ECA y a las diferencias existentes entre las poblaciones estudiadas.

ABLACIÓN PERCUTÁNEA FRENTE A MEDICAMENTOS ANTIARRÍTMICOS.

La ablación percutánea puede ser eficaz en los pacientes con FA de edad avanzada, en especial si los síntomas persisten a pesar del tratamiento médico. Un amplio ECA multicéntrico de 2204 pacientes sintomáticos con FA entre 2009 y 2017, el ensayo CABANA (*Catheter Ablation vs. Antiarrhythmic Drug Therapy for AF*), no mostró ninguna diferencia estadística en la variable de valoración principal (combinación de los eventos de muerte, ictus invalidante, hemorragia grave o parada cardíaca). Sin embargo, hubo una diferencia significativa en cuanto al beneficio aportado por la ablación percutánea en comparación con los fármacos antiarrítmicos respecto a las variables de valoración secundarias de muerte u hospitalización por causa cardiovascular (51,7% frente a 58,1%); HR: 0,83; $p = 0,001$) y de recurrencia de la FA (49,9% frente a 69,5%; HR: 0,52; $p < 0,001$). En los análisis de subgrupos, los beneficios de la ablación percutánea se observaron principalmente en los pacientes de edad < 65 años. En los pacientes de ≥ 75 años de edad ($\sim 14\%$ de los pacientes en cada grupo de tratamiento), la ablación percutánea se asoció a un riesgo superior de la variable de valoración principal, que no alcanzó significación estadística

($p_{\text{interacción}} = 0,07$) (HR: 1,46) en comparación con los pacientes de edad < 65 años (HR: 0,52) y 65-75 años de edad (HR: 0,84) (39).

Un estudio observacional retrospectivo puso de manifiesto que la ablación percutánea y el mantenimiento del ritmo sinusal (incluso sin fármacos antiarrítmicos) en pacientes de edad ≥ 75 años se asociaron a una menor mortalidad a 1 y 5 años y a una menor tasa de ictus cardioembólicos en comparación con lo observado en los pacientes que rechazaron la ablación percutánea o no fueron considerados candidatos a este tratamiento (40). La ablación percutánea y el mantenimiento del ritmo sinusal también se han asociado a una mejora de la calidad de vida en los pacientes de edad avanzada (41). Sin embargo, el carácter no aleatorizado de estos estudios plantea la posibilidad de un sesgo de selección en los pacientes que se considera que son candidatos a la ablación y resalta la necesidad de una selección adecuada de los pacientes cuando se considera la ablación percutánea en pacientes de edad avanzada.

Los estudios observacionales sugieren que la ablación percutánea puede realizarse con un nivel de seguridad razonable en los pacientes de edad avanzada (42,43). Aunque las complicaciones mayores de la intervención son poco frecuentes, en una gran cohorte de ámbito nacional de beneficiarios de Medicare a los que se practicó una ablación percutánea, que incluía a 4431 pacientes de más de 75 años de edad, la mortalidad en los 30 días siguientes a la intervención fue más frecuente en los pacientes de edad ≥ 75 años que en los de edad < 75 años (1,4% frente a 0,5%) (44). Por lo que respecta a las modalidades específicas de ablación, un estudio retrospectivo de la ablación con criobalón frente a la ablación por radiofrecuencia en pacientes de más de 75 años de edad observó unos resultados similares de ausencia de FA a 1 año (80,5% en el grupo de criobalón y 79,4% en el grupo de radiofrecuencia; $p = 0,72$), con un riesgo similar de complicaciones periintervención (45). Los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de requerir la ablación de zonas desencadenantes no asociadas a las venas pulmonares y pueden necesitar más intervenciones de ablación percutánea repetidas que los pacientes más jóvenes (46,47).

Los análisis de subgrupos de tamaño modesto del ensayo CABANA y los estudios retrospectivos sugieren que la ablación percutánea y la ablación de la unión aurículo-ventricular con implante de marcapasos biventricular pueden ser estrategias de tratamiento seguras y eficaces para abordar la FA refractaria al tratamiento médico en los pacientes de edad avanzada (39,48). Sin embargo, a la hora de decidir el empleo de intervenciones invasivas, hay que tener en cuenta la fragilidad y las limitaciones cognitivas, y hay que priorizar los objetivos de cuidados y de calidad de vida en lugar de la longevidad.

En un estudio de 573 mujeres con FA a las que se practicó una ablación percutánea, se dividió a las participantes en 2 grupos: edad ≥ 75 años ($n = 221$) edad < 75 años ($n = 352$). El estudio puso de manifiesto que, en las mujeres de edad ≥ 75 años, la FA no paroxística y los desencadenantes no situados en las venas pulmonares eran más frecuentes. Los autores no observaron una diferencia significativa en la tasa global de éxitos en función de la edad (49). En un estudio pequeño en pacientes con FA persistente, se comparó a 83 pacientes de edad ≥ 75 años con un grupo de menor edad (< 75 años) para evaluar los resultados de la ablación percutánea con criobalón. El grupo de mayor edad obtuvo una tasa de éxitos inferior (36,1%) a la observada en el grupo de menor edad (47,0%) (50).

PREVENCIÓN DEL TROMBOEMBOLISMO/ ICTUS

Se están realizando estudios para determinar si un cribado de tipo oportunista para detectar la FA asintomática puede reducir el ictus y la mortalidad. Los métodos utilizados para detectar la FA oculta incluyen las verificaciones del pulso, los electrocardiogramas, los dispositivos portátiles de monitorización del ritmo y los dispositivos *wearable*. En la mayoría de los estudios se incluyeron pacientes de edad avanzada (≥ 65 años), con una mayor detección de la FA no identificada previamente en las personas de ≥ 75 años de edad (51,52).

No se ha establecido si el cribado disminuye los eventos de ictus o de mortalidad, pero varios ensayos en curso están estudiando los beneficios del cribado de detección de la FA (53). En un ECA de Dinamarca se incluyó a personas sin FA conocida, de entre 70 y 90 años, con al menos un factor de riesgo adicional para el ictus. Se recomendó la anticoagulación si se detectaba que los participantes presentaban episodios de FA de una duración ≥ 6 minutos. De los 6004 participantes (media de edad de $74,7 \pm 4,1$ años), 1501 (25,0%) fueron asignados aleatoriamente al grupo de uso de un registrador implantable y otros 4503 sujetos al grupo de la asistencia habitual. Durante una mediana de seguimiento de 64,5 meses, la detección de la FA fue significativamente mayor en los sujetos del grupo de uso de registradores implantables en comparación con el grupo de control (HR: 3,17). Se inició una anticoagulación oral (ACO) en 1036 de los participantes: un 29,7% de los del grupo de registrador implantable y un 13,1% de los del grupo control. Aunque el registrador implantable produjo un aumento de la detección de la FA y del inicio de un ACO, no hubo una reducción significativa del riesgo de ictus o de embolia arterial sistémica tras una mediana de duración del seguimiento de 39 meses (54).

A pesar de las guías sobre la prevención del ictus y las puntuaciones del riesgo de hemorragia para los pacien-

TABLA 1. Tasa de incidencia acumulada en 5 años después del diagnóstico de FA, según la edad

Grupo de edad, años	n	Mortalidad	Insuficiencia cardíaca		Hemorragia
			Ictus	GI	
75-79	44.396	40,1	13,3	6,9	5,9
80-84	41.450	52,1	15,1	8,1	6,4
85-89	28.657	67,0	15,8	8,9	6,6
≥ 90	18.511	84,3	13,7	6,9	5,4

Los valores corresponden a n o %. Adaptado con permiso de Piccini et al (62).
FA = fibrilación auricular; GI = gastrointestinal.

tes con una FA establecida, la toma de decisiones sobre la anticoagulación en los adultos de edad avanzada con una FA no valvular resulta difícil. Una revisión global de la adherencia a las guías sobre la prevención del ictus en la FA ha puesto de manifiesto una mejora gradual, pero la adherencia continúa siendo baja (55). Se identificaron razones relacionadas con el médico y con el paciente (rechazo del paciente, riesgo de hemorragia, edad avanzada y caídas recurrentes) (55), así como factores como la fragilidad grave y la anemia (56).

La edad avanzada y el sexo femenino se asocian a un menor uso del tratamiento anticoagulante (57). Aunque el uso de la anticoagulación había aumentado (58-60) en 2010, alrededor del 50% de los pacientes de ≥ 75 años de edad no estaban anticoagulados (57). Entre 2013 y 2015, el 37% de los pacientes suecos de edad ≥ 75 años hospitalizados que presentaban FA y fragilidad no estaban siendo tratados con anticoagulantes, sin que hubiera contraindicaciones documentadas en alrededor del 44% de estos pacientes. Durante el seguimiento de 1 año, hubo un número significativamente mayor de ictus isquémicos en los pacientes que no recibían tratamiento con anticoagulantes (61).

En los pacientes de ≥ 75 años de edad con FA, las tasas de ictus oscilan entre el 6,9% y el 8,9% y las de hemorragia gastrointestinal entre el 5,4% y el 6,6% a lo largo de un período de 5 años (tabla 1) (62). Dado que el ictus puede provocar una discapacidad grave, el beneficio de la prevención del ictus con anticoagulantes suele ser mayor que el riesgo de hemorragia (63).

PUNTUACIONES DE RIESGO. Las personas de edad ≥ 75 años de edad tienen un mayor riesgo de sufrir un ictus; por ello, los pacientes de edad avanzada con FA, independientemente de la presencia de otros factores de riesgo, deben recibir ACO. Se han creado y validado varias puntuaciones del riesgo de hemorragia en los pacientes que reciben antagonistas de la vitamina K (AVK); en ellas se asignan puntos por la edad avanzada. Aunque estas puntuaciones fueron suficientemente exactas para predecir el riesgo de hemorragia mayor, ninguna de ellas tuvo una exactitud diagnóstica superior a la de las demás. No hay ningún estudio que haya validado estas puntua-

ciones del riesgo de hemorragia utilizando anticoagulantes orales directos (ACOD) (64).

La guía de Estados Unidos sobre la FA (4) no recomienda una puntuación del riesgo de hemorragia específica, mientras que la guía europea sobre la FA (65) recomienda utilizar la puntuación de riesgo de hemorragia HAS-BLED. Las guías hacen hincapié en que una puntuación del riesgo de hemorragia elevada no debe llevar a desaconsejar el uso de ACO, en parte porque los pacientes con mayor riesgo de hemorragia también tienen un mayor riesgo de sufrir un ictus (66). Más bien, las puntuaciones deben utilizarse para identificar y modificar los factores de riesgo de hemorragia modificables (65). La calculadora GARFIELD-AF (*Global Anticoagulant Registry in the FIELD-Atrial Fibrillation*) puede usarse para determinar los riesgos de mortalidad, ictus y hemorragia mayor sin tratamiento o con tratamiento de AVK o de un ACOD durante 2 años (67).

AVK FRENTE A ACOD. En un estudio observacional, el tratamiento con AVK, en comparación con un tratamiento distinto de los AVK (generalmente fármacos antiagregantes plaquetarios según los datos de 2000-2010), se asoció con una mortalidad significativamente menor en los pacientes de menor edad, y la magnitud del efecto se mantuvo en los pacientes de edad ≥ 75 años ($p_{\text{interacción}} = 0,67$). Por lo que respecta a los eventos de ictus/tromboembolismo/muerte, los AVK aportaron un efecto beneficioso significativo en los pacientes de menor edad, y la magnitud del efecto del uso de AVK se mantuvo en los estratos de mayor edad en los pacientes de ≥ 75 años ($p_{\text{interacción}} = 0,58$) (68).

En un metanálisis de ECA de fase 3 con un total de 71.683 pacientes con FA no valvular (2009-2013), se compararon los resultados de seguridad y de eficacia de 4 ACOD y de warfarina en los subgrupos de edad de < 75 y de ≥ 75 años. El grupo de mayor edad representaba un 31%-43% del total de 42.411 pacientes tratados con ACOD. En comparación con la warfarina, el uso de ACOD se asoció a un riesgo significativamente menor de ictus/embolia sistémica en ambos grupos de edad, así como al riesgo de hemorragia en el conjunto de todos los grupos de edad. Los autores no observaron una interacción significativa entre la edad y el riesgo de hemorragia (69).

En un estudio nacional sobre la FA no valvular, se realizó un análisis con emparejamiento por puntuación de propensión de 7905 pacientes tratados con ACOD en una relación 1:1 con pacientes tratados con warfarina. La mediana de edad fue de 84 años, la mediana de la puntuación CHA₂DS₂-VASc fue de 5 y la mediana de la puntuación de riesgo ATRIA fue de 3. La posología utilizada para los ACOD fue con frecuencia inadecuada (33,5% con el apixabán, 40,9% con el dabigatrán y 55,6% con el rivaroxabán). En comparación con los pacientes tratados con warfarina, los tratados con ACOD presentaron unas tasas de mortalidad inferiores (70).

TABLA 2. Ajuste de dosis de anticoagulantes en pacientes mayores con fibrilación auricular no valvular

	Apixabán	Dabigatrán	Edoxabán	Rivaroxabán
Dosis estándar	5 mg dos veces al día	150 mg dos veces al día	60 mg al día	20 mg al día
Dosis reducida	2,5 mg dos veces al día si se dan ≥ 2 de los 3 criterios: <ul style="list-style-type: none"> • edad ≥ 80 años; • peso corporal ≤ 60 kg; • sCr $\geq 1,5$ mg/dl (133 μmol/l) 	110 mg dos veces al día si: <ul style="list-style-type: none"> • edad ≥ 80 años; • aumento del riesgo de hemorragia • uso concomitante de verapamilo 	30 mg una vez al día si se da alguno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • AclCr 30-50 ml/min; • peso corporal ≤ 60 kg; • uso concomitante de verapamilo, quinidina o dronedarona 	15 mg una vez al día si: <ul style="list-style-type: none"> • AclCr 15-49 ml/min

Modificado con permiso de Hindricks et al (65).
AclCr = aclaramiento de creatinina; sCr = creatinina sérica.

En un amplio estudio con emparejamiento por puntuación de propensión de pacientes con FA no valvular e insuficiencia cardíaca en tratamiento con ACOD (apixabán, rivaroxabán, dabigatrán) en comparación con los tratados con warfarina, se utilizaron modelos de Cox para estimar el riesgo de ictus/embolia sistémica, hemorragia mayor y eventos cardíacos adversos mayores comparando los ACOD con la warfarina (71). Todos los pacientes tenían más de 65 años de edad, y la mayoría de ellos ($> 70\%$) tenían ≥ 75 años. Todos los ACOD produjeron tasas de eventos cardíacos adversos mayores inferiores a las observadas con la warfarina, pero hubo diferencias entre los diversos ACOD en cuanto a los eventos de ictus/embolia sistémica y de hemorragia mayor. El rivaroxabán se asoció a más hemorragias mayores que la warfarina, y el dabigatrán y el rivaroxabán se asociaron a más hemorragias mayores que el apixabán (71).

Se llevó a cabo un metanálisis en red para comparar la eficacia y la seguridad relativas de cada ACO. Se incluyeron en el análisis subestudios de los pacientes de > 75 años de edad de los 5 ECA de ACOD (28.135 participantes). En comparación con la warfarina, los ACOD como grupo mostraron una eficacia superior a la de la warfarina para reducir el ictus o la embolia sistémica. La hemorragia intracraneal fue significativamente menor en los pacientes asignados aleatoriamente a un ACOD, pero la tasa de hemorragias mayores fue similar. El único ACOD que redujo significativamente los 3 criterios de valoración de hemorragia intracraneal, hemorragia mayor y embolia sistémica en comparación con la warfarina (en un 66%, 36% y 29%, respectivamente) fue el apixabán (72).

Con objeto de estudiar la complicación de las hemorragias mayores en los pacientes con FA tratados con ACO, se emparejó a 423.450 pacientes con FA entre los años 2013 y 2015 del registro ambulatorio nacional *Practice Innovation and Clinical Excellence Registry* (PINACLE) del *National Cardiovascular Disease Registry* con la base de datos de los *Centers for Medicare and Medicaid Services*. Los criterios de valoración utilizados fueron la hemorragia intracraneal, la hemorragia gastrointestinal mayor, otras hemorragias mayores y el tiempo transcurrido hasta la primera hemorragia mayor. La mediana de

la duración del seguimiento fue de 1,4 años y la mediana de la edad fue > 75 años para todos los grupos. Se observó un uso de ACO en el 64% de los pacientes con FA (66% warfarina, 7% apixabán, 12% dabigatrán y 15% rivaroxabán). Hubo una tasa de eventos de hemorragia mayor del 6,9%. Hubo un número significativamente menor de pacientes que presentaron HIC con el uso de los 3 ACOD en comparación con lo observado en los pacientes tratados con warfarina. El riesgo de hemorragia gastrointestinal mayor fue significativamente menor en los pacientes tratados con apixabán y dabigatrán, pero fue significativamente mayor con el empleo de rivaroxabán. En la comparación del tratamiento con cualquier ACOD frente al tratamiento con warfarina, la edad (≥ 75 años o < 75 años) mostró una interacción significativa con las hemorragias mayores, las hemorragias gastrointestinales y otras hemorragias mayores; esto hacía que los beneficios comparativos de seguridad de los ACOD se atenuaran en los pacientes de edad ≥ 75 años (73).

En los pacientes con FA, se observó que los ACOD (apixabán, dabigatrán y rivaroxabán) presentaban un menor riesgo de fracturas osteoporóticas en comparación con el uso de warfarina. El riesgo de fractura fue similar con los tres ACOD (74). Se estudiaron los pacientes de Medicare con FA que estaban siendo tratados con ACOD (dabigatrán, rivaroxabán y apixabán) para identificar posibles diferencias en cuanto a la presencia de fragilidad utilizando un índice de fragilidad basado en las solicitudes de reembolso, dividiéndolos en los grupos de ausencia de fragilidad, prefragilidad y fragilidad. La mediana de edad del conjunto de todas las cohortes tratadas con ACOD estudiadas fue > 76 años. El análisis puso de manifiesto que el dabigatrán y el rivaroxabán se asociaron con tasas de eventos inferiores en los pacientes sin fragilidad, pero el apixabán se asoció con tasas de eventos adversos menores en todos los niveles de fragilidad (75).

Los estudios realizados a nivel mundial han mostrado una disminución del uso de warfarina y un aumento del uso de los ACOD en los pacientes con FA no valvular a lo largo del tiempo. La tendencia temporal refleja las ventajas de los ACOD frente a la warfarina por su mayor eficacia y su mejor perfil de seguridad y comodidad,

TABLA 3. Recomendaciones de las guías para los pacientes con FA y con un SCA, un SCC o una ICP

	Clase de la recomendación
Recomendaciones de los Estados Unidos	
Para la triple terapia, se prefiere el clopidogrel al prasugrel.	Ila
Para la triple terapia, cabe contemplar una transición a un tratamiento doble (anticoagulante oral e inhibidor de P2Y ₁₂) a las 4-6 semanas.	Ila
Tratamiento doble con un inhibidor de P2Y ₁₂ (clopidogrel o ticagrelor) y un antagonista de vitamina K en dosis ajustadas.	Ila
Tratamiento doble con un inhibidor de P2Y ₁₂ (clopidogrel) y rivaroxabán en dosis bajas de 15 mg una vez al día.	Ila
Tratamiento doble con un inhibidor de P2Y ₁₂ (clopidogrel) y dabigatrán en dosis de 150 mg dos veces al día.	Ila
Recomendaciones de Europa	
Si el riesgo de trombosis del <i>stent</i> es bajo o si la preocupación por el riesgo de hemorragia prevalece sobre la preocupación por el riesgo de trombosis del <i>stent</i> , independientemente del tipo de <i>stent</i> utilizado:	
Para el SCA y la ICP:	I
Retirada temprana (≤ 1 semana) del ácido acetilsalicílico y continuación del tratamiento doble con un ACO y un inhibidor de P2Y ₁₂ (preferentemente clopidogrel) durante un máximo de 12 meses.	
Para el SCC y la ICP:	I
Retirada temprana (≤ 1 semana) del ácido acetilsalicílico y continuación del tratamiento doble con un ACO durante hasta 6 meses y clopidogrel.	
Triple terapia: anticoagulante oral, ácido acetilsalicílico e inhibidor de P2Y ₁₂ . Fuente: con permiso de January et al (4) 2019 y Hindricks et al (65) 2021.	
SCA = síndrome coronario agudo, FA = fibrilación auricular, SCC = síndrome coronario crónico, ACO = anticoagulante oral, ICP = intervención coronaria percutánea.	

especialmente en los pacientes de edad avanzada. Puede ser necesario reducir la dosis de los ACOD en los pacientes de ≥ 80 años de edad (dabigatrán y apixabán) y en los que tienen un peso bajo o una enfermedad renal (tabla 2) (58-60,65,76). Los datos existentes con la dosis más baja de apixabán empleada son limitados, pero en un estudio de registro se analizaron los eventos adversos mayores en pacientes con FA no valvular y enfermedad renal grave tratados con warfarina o con apixabán. Este subanálisis que formaba parte de un estudio de cohortes prospectivo y multicéntrico incluyó a pacientes elegibles consecutivos en tratamiento con apixabán o con warfarina que presentaban una disfunción renal (filtración glomerular estimada de < 30 ml/min/ASC. Hubo 155 pacientes en tratamiento con warfarina y 97 en tratamiento con apixabán (2,5 mg dos veces al día) con una media de edad de $76,6 \pm 10,7$ años y $82,1 \pm 8,8$ años ($p < 0,001$, respectivamente). Las tasas de la variable de valoración combinada y de mortalidad a 1 año fueron más elevadas en los pacientes tratados con warfarina (39,5% frente a 18,4%;

$p = 0,007$ y 36,8% frente a 15,8%; $p = 0,006$), respectivamente. No se observaron diferencias significativas en las tasas de ictus, embolia sistémica o hemorragia mayor, pero el estudio tuvo un poder estadístico modesto (77).

En un ensayo de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y basado en eventos, a los pacientes considerados no aptos para un tratamiento con las dosis aprobadas de los ACO se les administró una dosis diaria de 15 mg de edoxabán. Se incluyeron en el estudio 984 pacientes japoneses de ≥ 80 años de edad con FA no valvular. Después de 36 meses, la dosis diaria de 15 mg de edoxabán fue superior al placebo en la prevención del ictus o la embolia sistémica sin que hubiera una incidencia significativamente mayor de hemorragias mayores en comparación con el placebo (78).

CAÍDAS Y FRAGILIDAD. La razón más frecuente para no prescribir un ACO en los pacientes de edad avanzada con ≥ 6 comorbilidades son las caídas frecuentes o la fragilidad (31,0%) (79). Se ha calculado el número de caídas que justifican no anticoagular a un paciente. Los pacientes de edad avanzada con tendencia a las caídas sufren una media de 1,81 caídas al año. El riesgo de hematoma subdural tiene que ser ≥ 535 veces, es decir, habría que sufrir 295 (535/1,81) caídas en 1 año para superar el beneficio de la anticoagulación con warfarina (80).

Un estudio de > 10.000 pacientes con fragilidad de la base de datos de solicitudes de reembolso MarketScan de Estados Unidos (2011-2016) sobre el uso de los ACO para la FA no valvular determinó los resultados derivados del uso de los ACOD en comparación con los AVK. Más del 97% de los pacientes incluidos tenían ≥ 75 años de edad en el seguimiento realizado a los 2 años. Los criterios de valoración principales fueron la tasa de ictus o embolia sistémica y la tasa de hemorragias mayores. Aunque el rivaroxabán alcanzó unos resultados mejores que los de la warfarina en lo relativo al ictus en los pacientes frágiles, los 3 ACOD (apixabán, dabigatrán y rivaroxabán) no mostraron ninguna ventaja sobre la warfarina por lo que respecta a las hemorragias mayores (81).

En los ensayos controlados y aleatorizados del apixabán (ARISTOTLE [Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation]) y edoxabán (ENGAGE AF-TIMI 48 [Effective aNticoagulation with factor Xa next Generation in AF-Thrombolysis In Myocardial Infarction]) los investigadores realizaron análisis secundarios para examinar a los pacientes con antecedentes de caídas (ARISTOTLE) o con un riesgo de sufrir caídas (ENGAGE AF-TIMI 48). No es de extrañar que los estudios observaran que los pacientes con antecedentes o riesgo de caídas eran de mayor edad y tenían más comorbilidades que los que no tenían esos antecedentes. Resulta tranquilizador que en ninguno de los dos estudios se observaran interacciones estadísticamente significativas

entre los antecedentes de caídas (ARISTOTLE) o el riesgo de caídas (ENGAGE AF-TIMI 48) y el beneficio relativo de los ACOD en comparación con la warfarina en cuanto a los criterios de valoración de la eficacia o la seguridad (82). En el estudio ENGAGE AF-TIMI 48, se evaluaron los resultados obtenidos en los pacientes con riesgo de caídas al utilizar edoxabán en comparación con la warfarina. Los pacientes con riesgo de caídas tenían una edad significativamente mayor que la de los pacientes en los que se consideró que no había tal riesgo. Los pacientes con un mayor riesgo de caídas experimentaron un número significativamente mayor de fracturas óseas causadas por caídas, hemorragias mayores, hemorragias con peligro para la vida y muertes por cualquier causa, pero no de eventos isquémicos, incluidos los eventos de ictus/embolia sistémica. En comparación con la warfarina, se observó que los pacientes tratados con edoxabán presentaban una mayor reducción del riesgo absoluto de eventos hemorrágicos graves y de muerte (83).

Se aplicó un modelo de proceso de decisión de Markov para evaluar la relación de los ACOD con los años de vida ajustados según la calidad en los pacientes de ≥ 75 años de edad con FA en el contexto de las caídas, en pacientes que no tomaban warfarina, rivaroxabán, apixabán, antitrombóticos ni ácido acetilsalicílico. Basándose en un análisis de sensibilidad, los autores calcularon que un adulto de edad avanzada tendría que sufrir más de 45 (rivaroxabán) y 458 (apixabán) caídas al año para que los años de vida ajustados según la calidad con un ACOD fueran inferiores a los observados con el ácido acetilsalicílico (84).

RELACIÓN COSTE-EFECTIVIDAD DE LOS ANTICOAGULANTES EN LOS PACIENTES DE EDAD AVANZADA.

A pesar de sus costes mucho más elevados, los ACOD tienen generalmente una relación coste-efectividad superior a la de los AVK, debido a su mayor eficacia clínica, su sencillez de uso y el hecho de no requerir una monitorización terapéutica. Se observó un aumento de los años de vida ajustados según la calidad con un coste aceptable con el empleo de los ACOD en comparación con el uso de la warfarina en varios metanálisis que utilizaron datos obtenidos en ECA y en estudios observacionales y registros de la práctica clínica real (84-88). En estos análisis se utilizó el modelo de simulación de Markov, que incorporó de forma diversa la efectividad del tratamiento y la probabilidad de eventos, los costes (coste del tratamiento, coste de la monitorización terapéutica y coste del tratamiento de los eventos clínicos) y los resultados de salud estimados mediante los años de vida ajustados según la calidad ganados. Sin embargo, estos ECA no fueron diseñados para estudiar a pacientes de edad ≥ 70-80 años. Por lo tanto, aún existen incertidumbres en cuanto a la relación coste-efectividad de los ACOD en los pacientes de edad ≥ 75 años.

TABLA 4. Perspectivas futuras de la investigación

Son necesarios más estudios sobre la prevención secundaria en la población de personas de edad avanzada, que podrán arrojar luz sobre posibles vías de prevención adicionales de la FA y sus complicaciones en esta población de pacientes en el futuro.
Estudiar cómo mejorar la adherencia a la anticoagulación en pacientes sin contraindicaciones y con puntuaciones de la escala CHA ₂ DS ₂ -VASc situadas por encima del umbral.
Validación de las puntuaciones de riesgo de hemorragia en los pacientes con ACOD.
Seguridad y eficacia de las dosis bajas de ACOD en pacientes con un riesgo alto de hemorragia a los que no puede practicarse un COAI.
Aumentar los esfuerzos por incluir en los ensayos clínicos a pacientes con FA de diferentes grupos raciales/étnicos.
Estudiar la relación entre los determinantes sociales de la salud y la incidencia y los resultados clínicos de la FA.
Optimización de las estrategias de ablación en los adultos de edad avanzada.
ACOD = anticoagulante oral directo; COAI = cierre de la orejuela auricular izquierda.

En los datos de estudios observacionales, se observó que el apixabán era el fármaco con una mejor relación coste-efectividad y el que aportaba el máximo incremento del beneficio neto de entre todos los ACOD, en comparación con la warfarina, en los pacientes de edad avanzada (86,89,90). En un estudio observacional de > 100.000 pacientes de edad ≥ 65 años (un 65% de los cuales tenían ≥ 75 años de edad) de la base de datos de los *Centers for Medicare and Medicaid Services*, en el que se utilizó una puntuación de propensión, se llevó a cabo un seguimiento de los pacientes durante una mediana de 113-133 días. Los resultados indicaron que, en los pacientes de edad avanzada con FA de la población de Medicare, en comparación con la warfarina, el dabigatrán o el rivaroxabán, el apixabán se asoció con un riesgo significativamente menor de hospitalizaciones por cualquier causa, hospitalizaciones relacionadas con ictus/embolias sistémicas y hospitalizaciones relacionadas con hemorragias mayores, así como con un menor coste médico asociado a ello (90). Sin embargo, no se ha realizado un ECA para comparar directamente los diferentes ACOD.

El análisis de los costes de asistencia sanitaria del grupo de investigadores del estudio BLED-AC (*Bleeding Effected by Direct Oral Anticoagulants*) de Canadá, en el que se incluyó a 1632 pacientes (media de edad de 81 años, 1978 hemorragias) que presentaron una hemorragia asociada al uso de anticoagulantes, no mostró ninguna diferencia significativa entre los pacientes que presentaron hemorragias asociadas a los ACOD o a la warfarina (el coste total por episodio de hemorragia mayor fue de 9217 dólares en el caso de los ACOD frente a 10.790 dólares en el caso de la warfarina, con un cociente de riesgo relativo ajustado de 0,94 (IC del 95%: 0,84-1,05). Los costes de los hemoderivados fueron más elevados en el caso de los ACOD que con el empleo de la warfarina, pero no hubo diferencias significativas en cuanto a la duración de la estancia ni en el uso de cuidados intensivos (91). Un estudio de la base de datos de Medicare de EE.UU. comparó los costes médicos asocia-

TABLA 5. Resultados importantes de la revisión

El cribado de tipo oportunista de la FA es eficaz para la detección de pacientes asintomáticos, pero son necesarios estudios sobre los resultados del tratamiento.
La prevención secundaria de la FA es eficaz y debe fomentarse, con medidas como la reducción de peso, la disminución o eliminación del consumo de alcohol, el abandono del tabaco, y el control óptimo de la hipertensión y la diabetes.
La diferencia de mortalidad con el control de la frecuencia en comparación con el control del ritmo no está bien establecida, pero el síncope y las lesiones relacionadas con caídas fueron más frecuentes con los FAA, especialmente la amiodarona.
Es posible que la mortalidad aumente en los pacientes tratados con digoxina para alcanzar una CDS $>1,2$ ng/ml.
La razón más frecuente para no prescribir un ACO en los pacientes con ≥ 6 comorbilidades fueron las caídas frecuentes y la fragilidad. Los datos de los modelos sugieren que el riesgo de caídas rara vez debería ser una contraindicación para la anticoagulación.
La infrautilización y la posología inadecuada son más frecuentes en los pacientes de edad avanzada.
La ablación percutánea puede no ser tan beneficiosa como el tratamiento farmacológico antiarrítmico para el control del ritmo en los pacientes de edad ≥ 75 años en los ensayos controlados aleatorizados.
La disfunción renal y el tratamiento con AVK, pero no la edad ≥ 75 años, mostraron una asociación con la hemorragia.
El COAI en los pacientes de edad ≥ 75 años puede ser seguro, pero se necesitan más estudios para establecer su seguridad y eficacia.
Todavía no se ha establecido si la anticoagulación (nuevos anticoagulantes en comparación con la warfarina) puede reducir el deterioro cognitivo; se está realizando un amplio ensayo controlado y aleatorizado al respecto.
Un enfoque de toma de decisiones compartida es crucial en el tratamiento de la FA en los pacientes de edad avanzada.
FAA = fármaco antiarrítmico; FA = fibrilación auricular; COAI = cierre de la orejuela auricular izquierda; ACO = anti-coagulante oral; CDS = concentración de digoxina en suero; AVK = antagonistas de la vitamina K.

dos a las hemorragias mayores con el uso de los ACOD frente al uso de la warfarina por paciente y por mes, en los años 2013-2014. Los autores observaron unos costes mensuales atribuibles a las hemorragias mayores similares o inferiores en los pacientes tratados con ACOD en comparación con los tratados con warfarina (92).

Las disfunciones cognitivas en los pacientes de edad muy avanzada constituyen otro reto a la hora de evaluar la relación coste-efectividad. Ruiz Vargas *et al* (93) elaboraron un modelo de microsimulación para calcular los costes a lo largo de la vida, los años de vida ajustados según la calidad y la relación coste-efectividad de la ACO en pacientes de 70 años con FA y enfermedad de Alzheimer. Los ACOD proporcionaron más años de vida ajustados según la calidad en comparación con la warfarina. Sin embargo, la calidad de vida de partida relativamente baja y los elevados costes de la atención sanitaria asociados a la enfermedad de Alzheimer en la situación inicial, especialmente en un centro de asistencia a largo plazo, dieron lugar a aumentos relativamente grandes de los costes y a aumentos pequeños de los años de vida ajustados según la calidad. Los ACOD solamente mostraron una relación coste-efectividad favorable (con un umbral de disposición a pagar de 100.000 dólares por año de vida ajustado según la calidad ganado) en los pacientes con FA y una enfermedad de Alzheimer leve no internados, pero no en los pacientes con formas graves de enfermedad de Alzheimer ni en los que estaban ingresados en centros de asistencia crónica (93).

CIERRE DE LA OREJUELA AURICULAR IZQUIERDA.

El cierre de la orejuela auricular izquierda (COAI) es una alternativa a los ACOD en los pacientes que no toleran la ACO. En la actualidad, tan solo hay 2 dispositivos que estén autorizados en los Estados Unidos: Watchman (Boston Scientific) y el dispositivo Amulet recientemente aprobado (Abbott). Aunque estos dispositivos son eficaces y seguros, no hay ningún ECA que haya mostrado una superioridad del COAI en comparación con los ACOD. En el ensayo PREVAIL (*Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with AF versus long-term warfarin therapy*), la media de edad en el grupo de implante del dispositivo fue de $74,0 \pm 7,4$ años. El estudio PREVAIL puso de manifiesto la no inferioridad en la prevención de los ictus/embolias sistémicas, pero no en cuanto al criterio de valoración de la eficacia global, que incluía los ictus/embolias sistémicas y la muerte de causa cardiovascular o inexplicable (94). El ensayo clínico en pacientes con FA para comparar el tratamiento de COAI con el tratamiento de anticoagulación distinto de los antagonistas de vitamina K (CATALYST [*Clinical Trial of Atrial Fibrillation Patients Comparing Left Atrial Appendage Occlusion Therapy to Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants*]) está llevando a cabo actualmente la inclusión de pacientes y compara el uso del dispositivo Amulet con el empleo de ACOD (95).

En un registro prospectivo del COAI en 638 pacientes de Alemania, 402 (63%) tenían ≥ 75 años de edad y se incluyeron todos los dispositivos de COAI disponibles. En el conjunto de todos los grupos de edad, la tasa de éxitos de la intervención fue alta (97,6%). Se produjeron eventos adversos periintervención en alrededor de un 12%-13% de los casos, sin que hubiera diferencias significativas. La tasa de mortalidad por cualquier causa a 1 año fue mayor en el grupo de mayor edad (13,0% frente a 7,8%; $p = 0,04$), pero las muertes se debieron principalmente a causas no cardiovasculares (10,6% frente a 6,0%) (96). En un estudio similar del COAI en 351 pacientes, se comparó a los de < 75 años de edad con los pacientes de edad superior. Se alcanzó un cierre satisfactorio de la orejuela en 347 pacientes (98,9%). No se observaron diferencias significativas entre los grupos de edad en cuanto a la tasa total de éxitos del COAI ni en cuanto a las complicaciones mayores relacionadas con la intervención en un plazo de 7 días, la muerte por cualquier causa, la muerte de causa cardiovascular, el ictus/accidente isquémico transitorio/embolia sistémica, los trombos en el dispositivo y la fuga peridispositivo después de 2 años (97).

TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE PLAQUETARIO COMBINADO DOBLE PARA EL SCA Y ACO PARA LA FA EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA. En la última década, varios ensayos clínicos importantes han investiga-

ILUSTRACIÓN CENTRAL Tratamiento de los pacientes de edad avanzada con fibrilación auricular

Prevención primaria y secundaria

- Detección oportunista
- Medidas de reducción del peso
- Actividad física
- Reducción del consumo de alcohol
- Tratamiento de la HTA y la DM



Evitación de reacciones adversas a los medicamentos

- Ayudar a los farmacólogos a evaluar las interacciones farmacológicas y la posología adecuada
- Asegurar una concentración sérica de digoxina $< 1,2$ ng/ml
- Los episodios de síncope y caídas/traumatismos son más frecuentes con el uso de FAA, en especial la amiodarona



Tratamiento de los pacientes mayores con fibrilación auricular

Reducción del riesgo de ictus

- ¿Detección oportunista?
- Uso de puntuaciones de riesgo basadas en las directrices para la prevención del ictus y para las hemorragias
- Evitación de la infraprescripción de ACO



Reducción del riesgo de hemorragia

- Evaluación de los factores de riesgo hemorrágico modificables
- Terapeutas físicos y ocupacionales para identificar formas de evitación de las caídas
- El entrenamiento de resistencia y del equilibrio es vital
- Si el paciente necesita TAPD y ACO, utilizar el TAPD durante el menor tiempo necesario posible



Volgman, A.S. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(2):166-179.

La revisión de los trabajos publicados puso de manifiesto que para prevenir la fibrilación auricular incidente o recurrente, son eficaces ciertas modificaciones de los factores de riesgo. Para reducir los ictus, no se sabe aún si resulta eficaz el cribado de tipo oportunista. El tratamiento anticoagulante basado en lo indicado en las guías sobre la prevención del ictus es eficaz para reducir los ictus y las hemorragias. Evitar las reacciones adversas a los medicamentos es importante para mejorar los resultados. Esta población de edad avanzada presenta un mayor riesgo de sufrir hemorragias, caídas y fracturas. Se recomiendan medidas para reducir el riesgo de hemorragia, como la identificación de los factores de riesgo de hemorragia modificables y la prevención de las caídas. FAA = fármaco antiarrítmico; TAPD = tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble; DM = diabetes mellitus; HT = hipertensión; ACO = anticoagulante oral.

do los resultados obtenidos en los pacientes que requieren una triple terapia, con objeto de determinar el tratamiento más seguro y eficaz para prevenir los eventos adversos cardíacos mayores. En varios ensayos se examinó el empleo de ACO más 1 o 2 tratamientos antiagregantes plaquetarios en pacientes con FA y *stents* farmacológicos. Todos los ensayos presentaron resultados que el tratamiento doble reducía significativamente el riesgo de hemorragias en comparación con el tratamiento triple. El análisis de estos ensayos clínicos mostró una reducción media del 35% en el riesgo de hemorragia, siendo la más alta la del 60% en el ensayo AUGUSTUS (98). Sin embargo, en todos los ensayos hubo una repre-

sentación escasa de pacientes de más de 75 años, que constituyeron entre el 23% y el 34%. Dado que los pacientes de edad avanzada tienen un mayor riesgo de eventos hemorrágicos y de eventos isquémicos, según los resultados del estudio puede ser una mejor opción el uso de ACOD en vez del de AVK más un tratamiento doble. La triple terapia se reserva para los pacientes con un riesgo isquémico muy elevado (infarto de miocardio con elevación del segmento ST, *stents* en el tronco principal izquierdo o lesiones complejas de corta duración [1 mes]) (98). En la actualidad se recomienda el empleo de los ACOD más clopidogrel (preferentemente) para la ACO crónica en pacientes con *stents*, suspendiendo el clopido-

grel tan pronto como sea apropiado (99). El clopidogrel es probablemente el fármaco antiagregante plaquetario distinto del ácido acetilsalicílico más seguro y más utilizado en los ensayos clínicos del tratamiento doble ($> 90\%$), en especial en los pacientes de edad avanzada frágiles (tabla 3) (99).

POLIFARMACIA. Para investigar el riesgo de la polifarmacia en los pacientes con FA paroxística o persistente no valvular, se estudió a pacientes de edad ≥ 75 años ($n = 509$) que se dividieron en 4 grupos según el número de medicamentos utilizados: ≤ 3 , 4-6, 7-9 y ≥ 10 . En un modelo multivariable, después de 3 años, los pacientes tratados con ≥ 10 medicamentos mostraron un mayor riesgo de caídas/fracturas que los del grupo con ≤ 3 medicamentos que se tomó como referencia, tan solo en los pacientes con FA persistente, pero no en los pacientes con FA paroxística (100). Los conocimientos existentes sobre las interacciones farmacológicas de los ACOD en los pacientes de edad avanzada son muy limitados.

DETERIORO COGNITIVO/DEMENCIA

La FA se asocia a un mayor riesgo de deterioro cognitivo, demencia y enfermedad de Alzheimer. En un amplio estudio longitudinal de una base de datos de Corea de ámbito nacional, se examinó la asociación entre la FA incidente y el riesgo de demencia. La incidencia de demencia fue de 4,1 por cada 100 personas-año en el grupo con FA, en comparación con 2,7 en el grupo sin FA, en un análisis con emparejamiento por puntuación de propensión. Se observó un riesgo significativo de enfermedad vascular y de enfermedad de Alzheimer en el grupo de FA, incluso en los sujetos sin ictus. Los pacientes con una FA de nueva aparición tratados con ACO presentaron un riesgo de demencia significativamente menor (HR: 0,61; IC del 95%: 0,54-0,68) (101).

Un estudio de cohorte de Suecia respaldó la existencia de asociaciones similares entre la FA, el aumento del riesgo de demencia por cualquier causa y el deterioro cognitivo. El uso de ACO se asoció con una reducción del 60% del riesgo de demencia en los pacientes con FA prevalente o incidente (HR: 0,40; IC del 95%: 0,18-0,92) (102).

Además del ictus isquémico relacionado con la FA, el daño en la sustancia blanca y la inflamación sistémica pueden contribuir a producir el deterioro cognitivo (103). Un estudio europeo señaló que, en una cohorte extrahospitalaria de individuos de 70 años de edad al inicio del estudio, los que tenían una FA mostraron un riesgo casi 3 veces mayor de presentar demencia durante un seguimiento de 12 años, excluyendo a los que tenían antecedentes de ictus. La FA y la demencia estaban asociadas de manera significativa en los varones y en los no portadores del alelo APOE $\epsilon 4$. En este estudio se observó que el

riesgo poblacional atribuible de padecer demencia a causa de la FA era del 13% (104).

Aunque puede observarse la presencia de demencia sin que haya un ictus con la FA, los ictus contribuyen en gran medida al deterioro cognitivo (105). En una amplia población coreana con FA, los ACOD mostraron un riesgo de demencia comparable al de la warfarina en los pacientes de edad ≥ 75 años. Sin embargo, en los pacientes con antecedentes de ictus o de 65-74 años de edad, los ACOD fueron más beneficiosos que la warfarina (106). Se están llevando a cabo ECA para determinar si el tratamiento de la FA previene la demencia (107).

TOMA DE DECISIONES COMPARTIDA

La toma de decisiones compartida en este grupo de edad es muy importante porque la adherencia a lo establecido en las guías para la prevención primaria del ictus en los pacientes con FA sigue siendo baja en los pacientes de edad avanzada. Un estudio demostró que tan solo el 21,9% de los pacientes consecutivos (de una media de edad de 79 años) hospitalizados por un ictus o un accidente isquémico transitorio y que tenían FA conocida fueron tratados adecuadamente según lo indicado en las guías (108). Un registro de ictus que incluyó a 6786 pacientes (de una media de edad de 72-73 años) con ictus isquémicos agudos y una FA conocida antes del ingreso por ictus entre 2008 y 2018 mostró unos resultados similares. De los pacientes con puntuaciones de riesgo preictus que les cualificaban para el registro, el 73% no había recibido anticoagulación previa. La edad avanzada y el sexo femenino mostraron una asociación significativa con los ictus más graves y con unos resultados clínicos menos favorables al alta. Los antecedentes de tratamiento con anticoagulantes se asociaron a ictus más leves en comparación con los pacientes que no habían recibido tratamiento (109).

Existe una cierta reticencia a anticoagular a los pacientes de edad avanzada, por el deseo de evitar las hemorragias; un estudio francés mostró una reticencia injustificada. Dicho estudio se basó en una cohorte hospitalizada de la práctica clínica real del proyecto *Loire Valley Non-valvular AF Project* y estudió a 8962 pacientes (de los cuales 4130 tenían una edad ≥ 75 años). Por lo que respecta a la mortalidad, los pacientes tratados con AVK obtuvieron mejores resultados que los no tratados con estos fármacos, tanto si tenían ≥ 75 años como si eran de menor edad. En el caso del ictus/tromboembolismo en las personas de edad ≥ 75 años, los pacientes tratados con AVK presentaron mejores resultados (68).

Un elemento importante del tratamiento de la FA centrado en el paciente en los adultos de edad avanzada es la toma de decisiones compartida. Definir los objetivos de la asistencia e identificar lo que más importa es la clave

para elegir entre las opciones médicamente razonables que se ajustan a las necesidades del paciente derivadas del riesgo de efectos secundarios, hemorragias y una estrecha relación riesgo/beneficio. En la actualidad se están realizando varios ensayos para estudiar los efectos beneficiosos de la toma de decisiones compartida sobre el uso de la ACO en la FA no valvular; y en 1 estudio se está utilizando una herramienta de decisión *online* (110,111). Otras cuestiones a comentar con los pacientes deben ser su preocupación respecto a las caídas y la mejor manera de prevenirlas. Se recomienda a los prestadores de la asistencia que consulten las directrices del *Center for Disease Control* relativas a la prevención de caídas, las pruebas de cribado y las pruebas de fuerza y equilibrio que pueden ofrecerse a los pacientes de edad avanzada (112) o las directrices del *Preventive Services Task Force* de EE.UU. para la prevención (113). Además de los parámetros tradicionales, la marcha y el entrenamiento de resistencia, los protocolos más recientes que incluyen el entrenamiento de Tai Ji Quan para las personas no internadas, con objeto de reducir las caídas, parecen prometedores (114). Una revisión de las pautas de ejercicio que pueden reducir las caídas indica el uso de ejercicios de equilibrio y funcionales (115).

PERSPECTIVAS FUTURAS DE LA INVESTIGACIÓN

Basándonos en nuestra revisión de los resultados publicados sobre el tratamiento de los pacientes de edad avanzada con FA, parece necesario realizar nuevos estudios centrados en los pacientes de edad avanzada. Además, hay una escasez de datos correspondientes a los grupos raciales/étnicos que han estado infrarrepresentados y poco evaluados en los ensayos, así como de la relación entre los determinantes sociales de la salud y la incidencia y los resultados clínicos de la FA (116). En la **tabla 4** se presentan recomendaciones para futuras investigaciones con el fin de mejorar la gestión del tratamiento y los resultados obtenidos en los pacientes de edad avanzada con FA.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Esta revisión de los pacientes de edad \geq 75 años con FA destaca que esta población de pacientes tiene un alto riesgo de ictus, hemorragias y mortalidad. En la **tabla 5** se resumen los conceptos importantes. La **ilustración central** resume nuestras conclusiones y recomendaciones. Los farmacólogos pueden ayudar a identificar las interacciones entre los medicamentos y la posología adecuada para esta población de edad avanzada; y los terapeutas ocupacionales y fisioterapeutas pueden ayudar a identificar formas de evitar las caídas.

APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

La Dra. Volgman ha recibido financiación de National Institutes of Health (IND Número 119127, NINR R01NR018443) y Novartis (CTQJ230A12001); ha formado parte de un consejo asesor mundial de MSD/Bayer Virtual; ha participado en el Bristol Myers Squibb Foundation Diverse Clinical Investigator Career Development Program (DCICDP); ha formado parte del comité asesor nacional (NAC) de Janssen y de los National Institutes of Health Clinical Trials; y posee acciones de Apple Inc. La Dra. Mason ha sido consultora de Medtronic, Boston Scientific y Cook Medical. La Dra. Curtis ha formado parte del consejo asesor de Abbott, Janssen Pharmaceuticals, Sanofi y Milestone Pharmaceuticals; ha recibido honorarios por conferencias de Medtronic Inc y Zoll; y ha formado parte del consejo de vigilancia de datos de Medtronic Inc. El Dr. Aggarwal ha recibido financiación de National Institutes of Health (NIA, 1R01AG062637-01A1, 1R01AG054476-01A1, U24AG057437, P30AG010161, R01AG 056653, R01AG051635 y R01AG062689-02). La Dra. Benjamin ha recibido financiación de National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute (R01HL092577, 1R01HL128914, HL141434 01A1), National Institutes of Health (NIA R01AG066010, 1R01AG066914) y American Heart Association (AHA_18SFRN34110082). Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dra Annabelle Santos Volgman, 1725 West Harrison Street, Suite 1159, Chicago, Illinois 60612, Estados Unidos. Correo electrónico: annabelle_volgman@rush.edu.

BIBLIOGRAFÍA

- Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. Heart disease and stroke statistics-2021 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(8):e254-e743.
- Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med*. 1995;155:469-473.
- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:2982-3021.
- January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:104-132.
- Middeldorp ME, Pathak RK, Meredith M, et al. PREvention and regReSSive Effect of weight-loss and risk factor modification on Atrial Fibrillation: the REVERSE-AF study. *Europace*. 2018;20:1929-1935.
- Abed HS, Wittert GA, Leong DP, et al. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:2050-2060.
- ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Identifier NCT03713775. LOSE-AF: can Weight Loss Help Patients With Atrial Fibrillation? 2018 (The Cochrane Controlled Trials Register (CCTR/CENTRAL). Oxford: Update Software. Updated quarterly. Accessed September 17, 2021. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03713775>

8. Voskoboinik A, Kalman JM, De Silva A, et al. Alcohol abstinence in drinkers with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2020;382:20-28.
9. Lee S-R, Choi E-K, Jung J-H, Han K-D, Oh S, Lip GYH. Lower risk of stroke after alcohol abstinence in patients with incident atrial fibrillation: a nationwide population-based cohort study. *Eur Heart J*. 2021;42:4759-4768.
10. Holmqvist F, Guan N, Zhu Z, et al. Impact of obstructive sleep apnea and continuous positive airway pressure therapy on outcomes in patients with atrial fibrillation—Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J*. 2015;169:647-654.e2.
11. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, et al. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2016;375:919-931.
12. Soliman EZ, Rahman AF, Zhang ZM, et al. Effect of intensive blood pressure lowering on the risk of atrial fibrillation. *Hypertension*. 2020;75: 1491-1496.
13. Seyed Ahmadi S, Svensson A-M, Pivodic A, Rosengren A, Lind M. Risk of atrial fibrillation in persons with type 2 diabetes and the excess risk in relation to glycaemic control and renal function: a Swedish cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19:9.
14. Li WJ, Chen XQ, Xu LL, Li YQ, Luo BH. SGLT2 inhibitors and atrial fibrillation in type 2 diabetes: a systematic review with meta-analysis of 16 randomized controlled trials. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19:130.
15. Chao TF, Leu HB, Huang CC, et al. Thiazolidinediones can prevent new onset atrial fibrillation in patients with non-insulin dependent diabetes. *Int J Cardiol*. 2012;156:199-202.
16. Chang SH, Wu LS, Chiou MJ, et al. Association of metformin with lower atrial fibrillation risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based dynamic cohort and in vitro studies. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:123.
17. Mozaffarian D, Furberg CD, Psaty BM, Siscovick D. Physical activity and incidence of atrial fibrillation in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2008;118:800-807.
18. Proietti M, Boriani G, Laroche C, et al. Self-reported physical activity and major adverse events in patients with atrial fibrillation: a report from the EURObservational Research Programme Pilot Survey on Atrial Fibrillation (EORP-AF) General Registry. *Europace*. 2017;19:535-543.
19. Chung MK, Eckhardt LL, Chen LY, et al. Lifestyle and risk factor modification for reduction of atrial fibrillation: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141: e750-e772.
20. McMurray J, Køber L, Robertson M, et al. Antiarrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction: results of the Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:525-530.
21. Ruddox V, Sandven I, Munkhaugen J, Skattebu J, Edvardsen T, Otterstad JE. Atrial fibrillation and the risk for myocardial infarction, all-cause mortality and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24:1555-1566.
22. Alonso A, Krijthe BP, Aspelund T, et al. Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF consortium. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e000102.
23. Jabre P, Roger VL, Murad MH, et al. Mortality associated with atrial fibrillation in patients with myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2011;123:1587-1593.
24. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, et al. Atrial fibrillation begets heart failure and vice versa: temporal associations and differences in preserved versus reduced ejection fraction. *Circulation*. 2016;133:484-492.
25. Ahmed MI, White M, Ekundayo OJ, et al. A history of atrial fibrillation and outcomes in chronic advanced systolic heart failure: a propensity-matched study. *Eur Heart J*. 2009;30: 2029-2037.
26. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003;107: 2920-2925.
27. Nasr IA, Bouzamondo A, Hulot JS, Dubourg O, Le Heuzey JY, Lechat P. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2007;28:457-462.
28. Vermees E, Tardif JC, Bourassa MG, et al. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation*. 2003;107: 2926-2931.
29. Maggioni AP, Latini R, Carson PE, et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J*. 2005;149:548-557.
30. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004.
31. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005;26:215-225.
32. Bansal N, Zelnick LR, Alonso A, et al. eGFR and Albuminuria in relation to risk of incident atrial fibrillation: a meta-analysis of the Jackson Heart Study, the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, and the Cardiovascular Health Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12:1386-1398.
33. Depoorter L, Sels L, Deschodt M, Van Grootven B, Van der Linden L, Tournoy J. Clinical outcomes of rate vs rhythm control for atrial fibrillation in older people: a systematic review and meta-analysis. *Drugs Aging*. 2020;37:19-26.
34. Paciullo F, Proietti M, Bianconi V, et al. Choice and outcomes of rate control versus rhythm control in elderly patients with atrial fibrillation: a report from the REPOSI Study. *Drugs Aging*. 2018;35:365-373.
35. Dalgaard F, Pallisgaard JL, Numé AK, et al. Rate or rhythm control in older atrial fibrillation patients: risk of fall-related injuries and syncope. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67:2023-2030.
36. Vamos M, Erath JW, Benz AP, Lopes RD, Hohnloser SH. Meta-analysis of effects of digoxin on survival in patients with atrial fibrillation or heart failure: an update. *Am J Cardiol*. 2019;123: 69-74.
37. Lopes RD, Rordorf R, De Ferrari GM, et al. Digoxin and mortality in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1063-1074.
38. Kotecha D, Bunting KV, Gill SK, et al. Effect of digoxin vs bisoprolol for heart rate control in atrial fibrillation on patient-reported quality of life: the RATE-AF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324:2497-2508.
39. Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation: the CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321:1261-1274.
40. Nademanee K, Amnuepol M, Lee F, et al. Benefits and risks of catheter ablation in elderly patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2015;12:44-51.
41. Zado E, Callans DJ, Riley M, et al. Long-term clinical efficacy and risk of catheter ablation for atrial fibrillation in the elderly. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19:621-626.
42. Santangeli P, Di Biase L, Mohanty P, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in octogenarians: safety and outcomes. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23:687-693.
43. Bunch TJ, Weiss JP, Crandall BG, et al. Long-term clinical efficacy and risk of catheter ablation for atrial fibrillation in octogenarians. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2010;33:146-152.
44. Piccini JP, Sinner MF, Greiner MA, et al. Outcomes of Medicare beneficiaries undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Circulation*. 2012;126:2200-2207.
45. Ikenouchi T, Nitta J, Nitta G, et al. Propensity-matched comparison of cryoballoon and radio-frequency ablation for atrial fibrillation in elderly patients. *Heart Rhythm*. 2019;16:838-845.
46. Curtis AB, Karki R, Hattoum A, Sharma UC. Arrhythmias in Patients \geq 80 Years of Age: Pathophysiology, Management, and Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2041-2057.
47. Fink T, Metzner A, Willems S, et al. Procedural success, safety and patients satisfaction after second ablation of atrial fibrillation in the elderly: results from the German Ablation Registry. *Clin Res Cardiol*. 2019;108:1354-1363.
48. Brignole M, Pokushalov E, Pentimalli F, et al. A randomized controlled trial of atrioventricular junction ablation and cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS. *Eur Heart J*. 2018;39:3999-4008.
49. Natale V, Mohanty S, Trivedi C, et al. Arrhythmia profile and ablation-outcome in elderly women with atrial fibrillation undergoing first catheter ablation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2021;44:835-842.
50. Vermeersch G, Abugattas JP, Varnavas V, et al. Efficacy and safety of the second-generation cryoballoon ablation for the treatment of persistent atrial fibrillation in elderly patients. *J Arrhythm*. 2021;37:626-634.

51. Zwart LA, Jansen RW, Ruiter JH, Germans T, Simsek S, Hemels ME. Opportunistic screening for atrial fibrillation with a single lead device in geriatric patients. *J Geriatr Cardiol.* 2020;17:149-154.
52. Zink MD, Mischke KG, Keszei AP, et al. Screen-detected atrial fibrillation predicts mortality in elderly subjects. *Europace.* 2021;23:29-38.
53. Benjamin EJ, Go AS, Desvigne-Nickens P, et al. Research Priorities in Atrial Fibrillation Screening: A Report From a National Heart, Lung, and Blood Institute Virtual Workshop. *Circulation.* 2021;143:372-388.
54. Svendsen JH, Diederichsen SZ, Højberg S, et al. Implantable loop recorder detection of atrial fibrillation to prevent stroke (The LOOP Study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2021;398(10310):1507-1516. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01698-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01698-6)
55. Gebreyohannes EA, Salter S, Chalmers L, Bereznicki L, Lee K. Non-adherence to thrombo-prophylaxis guidelines in atrial fibrillation: a narrative review of the extent of and factors in guideline non-adherence. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2021;21:419-433.
56. Wojszel ZB, Kasiukiewicz A. Determinants of anticoagulant therapy in atrial fibrillation at discharge from a geriatric ward: cross sectional study. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;49:18-26.
57. Tulner LR, Kuper IM, van Campen JP, et al. Contraindications for anticoagulation in older patients with atrial fibrillation; a narrative review. *Curr Drug Saf.* 2010;5:223-233.
58. Alalwan AA, Voils SA, Hartzema AG. Trends in utilization of warfarin and direct oral anticoagulants in older adult patients with atrial fibrillation. *Am J Health Syst Pharm.* 2017;74:1237-1244.
59. Ibáñez L, Sabaté M, Vidal X, et al. Incidence of direct oral anticoagulant use in patients with non-valvular atrial fibrillation and characteristics of users in 6 European countries (2008-2015): A cross-national drug utilization study. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85:2524-2539.
60. Zhu J, Alexander GC, Nazarian S, Segal JB, Wu AW. Trends and variation in oral anticoagulant choice in patients with atrial fibrillation, 2010-2017. *Pharmacotherapy.* 2018;38:907-920.
61. Ekerstad N, Karlsson T, Söderqvist S, Karlson BW. Hospitalized frail elderly patients - atrial fibrillation, anticoagulation and 12 months' outcomes. *Clin Interv Aging.* 2018;13:749-756.
62. Piccini JP, Hammill BG, Sinner MF, et al. Clinical course of atrial fibrillation in older adults: the importance of cardiovascular events beyond stroke. *Eur Heart J.* 2014;35:250-256.
63. Ouellet GM, Fried TR, Gilstrap LG, et al. Anticoagulant use for atrial fibrillation among persons with advanced dementia at the end of life. *JAMA Intern Med.* 2021;181:1121-1123.
64. Lane DA, Lip GYH. Stroke and bleeding risk stratification in atrial fibrillation: a critical appraisal. *Eur Heart J Suppl.* 2020;22:O14-O27.
65. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42:373-498.
66. Marcucci M, Lip GY, Nieuwlaar R, Pisters R, Crijns HJ, Iorio A. Stroke and bleeding risk codistribution in real-world patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Am J Med.* 2014;127:979-986.e2.
67. Fox KAA, Lucas JE, Pieper KS, et al. Improved risk stratification of patients with atrial fibrillation: an integrated GARFIELD-AF tool for the prediction of mortality, stroke and bleed in patients with and without anticoagulation. *BMJ Open.* 2017;7: e017157.
68. Lip GY, Clementy N, Pericart L, Banerjee A, Fauchier L. Stroke and major bleeding risk in elderly patients aged ≥ 75 years with atrial fibrillation: the Loire Valley atrial fibrillation project. *Stroke.* 2015;46:143-150.
69. 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.
70. Alcusky M, Tjia J, McManus DD, Hume AL, Fisher M, Lapane KL. Comparative Safety and effectiveness of direct-acting oral anticoagulants versus warfarin: a national cohort study of nursing home residents. *J Gen Intern Med.* 2020;35:2329-2337.
71. Amin A, Garcia Reeves AB, Li X, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants in older adults with non-valvular atrial fibrillation and heart failure. *PLoS One.* 2019;14:e0213614.
72. Malik AH, Yandrapalli S, Aronow WS, Panza JA, Cooper HA. Meta-analysis of direct-acting oral anticoagulants compared with warfarin in patients >75 years of age. *Am J Cardiol.* 2019;123:2051-2057.
73. Wong JM, Maddox TM, Kennedy K, Shaw RE. Comparing major bleeding risk in outpatients with atrial fibrillation or flutter by oral anticoagulant type (from the National Cardiovascular Disease Registry's Practice Innovation and Clinical Excellence Registry). *Am J Cardiol.* 2020;125:1500-1507.
74. Lau WCY, Cheung CL, Man KKC, et al. Association between treatment with apixaban, dabigatran, rivaroxaban, or warfarin and risk for osteoporotic fractures among patients with atrial fibrillation: a population-based cohort study. *Ann Intern Med.* 2020;173:1-9.
75. Kim DH, Pawar A, Gagne JJ, et al. Frailty and clinical outcomes of direct oral anticoagulants versus warfarin in older adults with atrial fibrillation: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2021;174(9): 1214-1223. <https://doi.org/10.7326/M20-7141>
76. Lund J, Saunders CL, Edwards D, Mant J. Anticoagulation trends in adults aged 65 years and over with atrial fibrillation: a cohort study. *Open Heart.* 2021;8(2):e001737. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2021-001737>
77. Elis A, Klempfner R, Gurevitz C, Gilady E, Goldenberg I. Apixaban in patients with atrial fibrillation and severe renal dysfunction: findings from a national registry. *Isr Med Assoc J.* 2021;23: 353-358.
78. Okumura K, Akao M, Yoshida T, et al. Low-dose edoxaban in very elderly patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2020;383:1735-1745.
79. Dalgaard F, Xu H, Matsouka RA, et al. Management of atrial fibrillation in older patients by guidelines-Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2020;9:e017024.
80. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Arch Intern Med.* 1999;159:677-685.
81. 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):e008643.
82. Rao MP, Vinereanu D, Wojdyła DM, et al. Clinical outcomes and history of fall in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulation: insights from the ARISTOTLE Trial. *Am J Med.* 2018;131:269-275.e2.
83. Steffel J, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in atrial fibrillation patients at risk of falling: ENGAGE AF-TIMI 48 Analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:1169-1178.
84. Wei W, Rasu RS, Hernández-Muñoz JJ, et al. Impact of fall risk and direct oral anticoagulant treatment on quality-adjusted life-years in older adults with atrial fibrillation: a Markov Decision Analysis. *Drugs Aging.* 2021;38:713-723.
85. Hernandez I, Smith KJ, Zhang Y. Cost-effectiveness of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation at high risk of bleeding and normal kidney function. *Thromb Res.* 2017;150: 123-130.
86. López-López JA, Sterne JAC, Thom HHZ, et al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ.* 2017;359:j5058.
87. Harrington AR, Armstrong EP, Nolan PE Jr, Malone DC. Cost-effectiveness of apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Stroke.* 2013;44:1676- 1681.
88. Zhao YJ, Lin L, Zhou HJ, et al. Cost-effectiveness modelling of novel oral anticoagulants incorporating real-world elderly patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2016;220:794-801.
89. Hallinen T, Soini E, Asseburg C, et al. Cost-effectiveness of apixaban versus other direct oral anticoagulants and warfarin in the prevention of thromboembolic complications among Finnish patients with non-valvular atrial fibrillation. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2021;13:745-755.
90. Amin A, Keshishian A, Trocio J, et al. A Real-world observational study of hospitalization and health care costs among nonvalvular atrial fibrillation patients prescribed oral anticoagulants in the U.S. Medicare Population. *J Manag Care Spec Pharm.* 2018;24:911-920.
91. Xu Y, Schulman S, Dowlatabadi D, et al. Health-care resource utilization and costs among patients with direct oral anticoagulant or warfarin-related major bleeding. *Thromb Res.* 2019;182:12- 19.

92. Amin A, Keshishian A, Trocio J, et al. Risk of stroke/systemic embolism, major bleeding and associated costs in non-valvular atrial fibrillation patients who initiated apixaban, dabigatran or rivaroxaban compared with warfarin in the United States Medicare population. *Curr Med Res Opin.* 2017;33:1595-1604.
93. Ruiz Vargas E, Sposato LA, Lee SAW, Hachinski V, Cipriano LE. Anticoagulation Therapy for Atrial Fibrillation in Patients With Alzheimer's Disease. *Stroke.* 2018;49:2844-2850.
94. Holmes DR Jr, Kar S, Price MJ, et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:1-12.
95. Amplatz Amulet LAO vs. NOAC (CATALYST). *ClinicalTrials.gov.* Accessed November 16, 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04226547>
96. Nasasra AE, Brachmann J, Lewalter T, et al. Comparison in patients < 75 years of age - versus - those > 75 years on one-year-events with atrial fibrillation and left atrial appendage occluder (from the Prospective Multicenter German LAARGE Registry). *Am J Cardiol.* 2020;136:81-86.
97. Yu J, Chen H, Post F, et al. Efficacy and safety of left atrial appendage closure in non-valvular atrial fibrillation in patients over 75 years. *Heart Vessels.* 2019;34:1858-1865.
98. Menditto A, Antonicelli R. Is dual therapy the correct strategy in frail elderly patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome? *J Geriatr Cardiol.* 2020;17:51-57.
99. Camaj A, Miller MS, Halperin JL, Giustino G. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention. *Cardiol Clin.* 2020;38:551-561.
100. Fujisawa T, Arita T, Suzuki S, et al. Relationship between number of medications and incidence of falls or bone fracture in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation: Shinken data-base analysis. *Geriatr Gerontol Int.* 2021;21:802-809.
101. 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.
102. Ding M, Fratiglioni L, Johnell K, et al. Atrial fibrillation, antithrombotic treatment, and cognitive aging: a population-based study. *Neurology.* 2018;91:e1732-e1740.
103. Dietzel J, Haeusel KG, Endres M. Does atrial fibrillation cause cognitive decline and dementia? *Europace.* 2018;20:408-419.
104. Rydén L, Zettergren A, Seidu NM, et al. Atrial fibrillation increases the risk of dementia amongst older adults even in the absence of stroke. *J Intern Med.* 2019;286:101-110.
105. Proietti M, Recchia A, Riva E, et al. Relationship between atrial fibrillation and cognitive decline in individuals aged 80 and older. *Eur J Intern Med.* 2017;46:6-10.
106. Lee SR, Choi EK, Park SH, et al. Comparing warfarin and 4 direct oral anticoagulants for the risk of dementia in patients with atrial fibrillation. *Stroke.* 2021;52(11):3459-3468. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.033338>
107. Impact of anticoagulation therapy on the cognitive decline and dementia in patients with non-valvular atrial fibrillation (CAF). *ClinicalTrials.gov.* Accessed September 17, 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03061006>
108. Giustozzi M, Agnelli G, Quattrocchi S, et al. Rates and determinants for the use of anticoagulation treatment before stroke in patients with known atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis Extra.* 2020;10:44-49.
109. Jung YH, Kim YD, Kim J, et al. Initial stroke severity in patients with atrial fibrillation according to antithrombotic therapy before ischemic stroke. *Stroke.* 2020;51:2733-2741.
110. Engaging patients to help achieve increased patient choice and engagement for afib stroke prevention (ENHANCE-AF). *ClinicalTrials.gov.* Accessed September 17, 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04096781>
111. Atrial fibrillation: stroke prevention. Colorado Program for Patient Centered Decisions. Accessed November 16, 2021. <https://patientdecisionaid.org/icd/atrial-fibrillation/>
112. Algorithm for fall risk screening, assessment, and intervention. Centers for Disease Control and Prevention. Accessed November 16, 2021. <https://www.cdc.gov/steady/pdf/STEADI-Algorithm-508.pdf>
113. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, et al. Interventions to prevent falls in community-dwelling older adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA.* 2018;319:1696-1704.
114. Li F, Harmer P, Eckstrom E, Fitzgerald K, Chou L-S, Liu Y. Effectiveness of tai ji quan vs multimodal and stretching exercise interventions for reducing injurious falls in older adults at high risk of falling: follow-up analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Network Open.* 2019;2: e188280.
115. Sherrington C, Fairhall NJ, Wallbank GK, et al. Exercise for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;1(1):CD012424.
116. Sarraju A, Maron DJ, Rodriguez F. Under-reporting and under-representation of racial/ ethnic minorities in major atrial fibrillation clinical trials. *J Am Coll Cardiol EP.* 2020;6:739-741.

PALABRAS CLAVE personas mayores, personas de edad igual o superior a 80 años, fármacos antiarrítmicos, ablación percutánea, fragilidad, cierre de la orejuela auricular izquierda, anticoagulación oral, ictus