

Artículo de Revisión

Uso de anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina k en el paciente frágil con fibrilación auricular

Use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in frail patients with atrial fibrillation

Daniel V Ortigoza, Mariana Valentino

Hospital Sirio Libanés (CABA), La Pequeña Familia Junín, Bs. Aires, Argentina. Comité Científico de Arritmias y Electrofisiología FAC

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 17 de Abril de 2021

Aceptado después de revisión

el 10 de Mayo de 2021

www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener
conflicto de intereses

Palabras clave:

Fibrilación auricular.

Fragilidad.

Ancianidad.

NACOs.

Keywords:

Atrial fibrillation.

Frailty.

Old age.

DOACs.

RESUMEN

La Fibrilación Auricular es una entidad de frecuente observación en la práctica médica, en rápido ascenso si nos centramos en grupos etarios de pacientes añosos frágiles. Es importante su identificación, ya que la edad avanzada y las comorbilidades suponen mayor número de casos de enfermedades trombo embólicas y de accidentes cerebrovasculares, entidades que podrían ser prevenidas con los nuevos anticoagulantes no dependientes de la vitamina k, logrando un equilibrio entre prevención y seguridad, evitando complicaciones. Para ello se debe hacer una correcta búsqueda y tamizado para alcanzar al mayor número de pacientes que podrían ser beneficiados con esta terapéutica.

La ancianidad no es sinónimo de fragilidad, por lo que se debe ser cauteloso ante la pérdida de autonomía de los pacientes y tener un enfoque multidisciplinario para acompañarlos durante este período, cada vez más frecuente y extendido, estando muy alertas a las interacciones medicamentosas y a la disminución de las habilidades de la vida diaria.

Use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in frail patients with atrial fibrillation**ABSTRACT**

Atrial fibrillation is a frequently observed entity in medical practice, with cases on the rise if we focus on age groups of frail elderly patients. It is important to identify it, since advanced age and comorbidities entail a greater number of cases of thromboembolic diseases and strokes, entities that can be prevented with the new non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, managing a balance between prevention and safety and thus avoiding complications. For this, a correct search and screening must be made to reach the largest number of patients who could benefit from this therapy.

Old age is not a synonym of frailty, so we must be cautious with the loss of autonomy of our patients and we must have a multidisciplinary approach to accompany this increasingly frequent and extended period, being very alert to drug interactions and decreased daily life skills.

INTRODUCCIÓN

La Fibrilación Auricular (FA) es una enfermedad poco prevalente en población joven, 2-3 casos cada 1000 habitantes. Esta cifra crece considerablemente con la edad, a 50-90 casos cada 1000 en un rango etario de 62 a 90 años^{1,2}, con un incremento 2,5 veces el número de afectados para el 2050³. En pacientes frágiles la incidencia de FA presenta amplia dispersión, de 4,4% a 75,4%, por las diferentes modalidades de su medición⁴.

El Framingham Heart Study demostró que la edad es una variable única e independiente, y tiene el suficiente peso predictor para aumentar las probabilidades al 23,5% de padecer un accidente cerebro-vascular (ACV), en gerontes de 80-90 años. Con en este seguimiento poblacional, uno de cada tres individuos con ascendencia europea tendrá el riesgo de desarrollar FA a lo largo de la vida^{5,6}.

El aumento del promedio de vida, como consecuencia de los avances tecnológicos, el cuidado en la alimentación, la

mayor actividad física y la innovación constante en el tratamiento ligaron el concepto de ancianidad y pérdida de habilidades al concepto de fragilidad (F), que comienza a tomar fuerza e importancia clínica cotidiana como una entidad nosológica de envejecimiento.

Fragilidad es uno de los temas de mayor desafío para la geriatría, ya que en este segmento etario las comorbilidades son muy frecuentes con mayor tendencia a caídas, deterioro cognitivo, demencia⁷, empeoramiento de la función renal, arritmias cardíacas y otras enfermedades cardiovasculares.

La fragilidad, en EEUU, tiene mayor incidencia en la etnia blanca⁸. En América Latina y el Caribe los datos tienen un rango de dispersión del 7,7% al 42,6%, promedio 19,6%⁹, datos ampliamente superados en América del Norte, Europa, Oceanía y Asia¹⁰.

Al anticoagular pacientes con FA, con anti-vitamina K (AVK), en comparación con pacientes tratados sólo con antiplaquetarios, hubo una reducción significativa de los ACV cercana al 40%¹¹. A destacar los nuevos anticoagulantes orales (NOACs), no vitamina K dependientes, agregan mayor reducción de eventos vasculares cerebrales y embolias sistémicas (ES), con disminución de la mortalidad por todas las causas.

Una interesante opción terapéutica en pacientes añosos frágiles es el uso de los NOACs/DOACs (*Direct oral anticoagulants*)¹², conociendo de antemano que con Warfarina la ventana terapéutica es estrecha y la razón internacional normatizada (RIN) óptima de anticoagulación es 2 a 3, y aproximadamente 1/3 de las mediciones se encuentran fuera del límite esperado con sus posteriores consecuencias¹³.

FIBRILACIÓN AURICULAR Y ANCIANOS

Se debe investigar de manera sistemática la FA en ancianos. El electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones¹⁴, con derivación D2 larga es el "Gold Standard" o patrón oro para la detección de esta arritmia, lo que sumado al examen palpatorio del pulso radial tiene una especificidad >80% para su detección.

También se debe reforzar la pesquisa, en quienes porten dispositivos implantados como marcapasos y cardiodesfibriladores, de electrogramas de episodios de alta frecuencia (EAF), que de poder registrarse en el ECG de 12 derivaciones se tratará entonces de un paciente con FA clínica, y de no lograr obtener su registro en el ECG se tratará entonces de una FA subclínica.

En pacientes ancianos para clasificar la FA se recomienda utilizar la clasificación nominal actualizada: FA no diagnosticada antes, FA paroxística, FA persistente, FA persistente de larga duración y FA permanente. Todas las modalidades de FA se deben anticoagular^{15,16,17,18}.

El término FA valvular (FAV), se refiere a pacientes con estenosis valvular mitral, moderada o severa, y/o a pacientes con prótesis valvulares mecánicas; a lo que se debe agregar la reparación de válvulas, solo en las directrices de América del Norte. Los pacientes con "FA no valvular" (FANV) pueden tener otros tipos de valvulopatías. El término FANV, con tendencia creciente a no emplear a futuro,

sigue vigente mientras no exista un término nuevo mejor o una definición ampliamente aceptada¹⁹.

Ante un anciano con FANV, se deben relevar las probabilidades trombo-embólicas del paciente con la escala de **CHA2DS2-VASc**²⁰. En varones, cuando este score es ≥ 2 , y en mujeres cuando es ≥ 3 , la anti coagulación se convierte en indicación absoluta (*Clase IA*).

Siempre se debe preguntar si el paciente tiene alguna contraindicación para uso de anti coagulantes (ACO), para ello la escala **HAS-BLED**, que cuantifica la posibilidad de sangrados, es de utilidad. El abuso en la indicación de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), frecuente en este grupo etario, al rápidamente alcanzar un score crítico de 3, se debe tener presente. Como ejemplo, un paciente mayor de 65 años con ACV previo, que toma un AINE, tiene un puntaje HAS-BLED que conlleva una probabilidad de sangrados al año >19%, y que si se suspendiese el AINE la probabilidad al año solo sería cercana al 3%.

El filtrado glomerular (FG) se estima con la creatinina sérica, edad, peso y un factor de corrección si es mujer; datos necesarios para calcular la simple fórmula utilizada por Cockcroft- Gault, que ayuda a la estratificación de los pacientes, a ajustar la dosis o directamente a desaconsejar el uso de anticoagulantes. Estos pacientes añosos, a raíz de sus comorbilidades, presentan constantes cambios en el FG.

El uso de un ACO en FA es predictor para preservar la actividad cognitiva, valorada por distintas escalas / "scores", y retrasar la aparición de demencia^{21,22}.

Una vez que se decide anti coagular a un paciente, ¿cuál ACO elegir? AVK o NOACs/DOACs?

Los NOACs se agrupan en inhibidores directos de la trombina (Dabigatrán²³) y en inhibidores selectivos del factor X (Rivaroxabán²⁴, Apixabán²⁵, y Endoxabán²⁶, este último no disponible en Argentina).

ANCIANOS Y ANTICOAGULACIÓN

Los ensayos pivotaes de FANV enrolaron pacientes con edad promedio de 70 años, con pequeñas sub-poblaciones de distintos grupos raciales, menor porcentaje de mujeres, y en ningún caso, paciente en diálisis.

Se estudió un grupo de 110 pacientes edad promedio 80,4 años (66 a 100 años), 45% mujeres, quienes fueron tratados con Apixabán 5 mg cada 12 horas, vía oral (v.o), reduciendo la dosis a 2,5 mg v.o. cada 12 horas, si cumplía con 2/3 criterios como sucedió en **ARISTOTLE** (>80 años, <60 kg y creatinemia >1,5 mg/dl), en quienes se determinó la concentración de la droga en sangre. En el 50% de los casos, pese a recibir dosis inferiores a las recomendadas, tuvieron niveles de Apixabán dentro de los rangos informados para las dosis recomendadas, y los que recibieron 5 mg de Apixaban 2 veces al día (pequeño porcentaje) presentaron concentraciones superiores al rango esperado, aunque sin reporte de efectos adversos. Esta observación permitiría la posibilidad de realizar determinaciones de la concentración de la droga en pacientes que se encuentran habitualmente excluidos de los grandes ensayos clínicos aleatorizados²⁷.

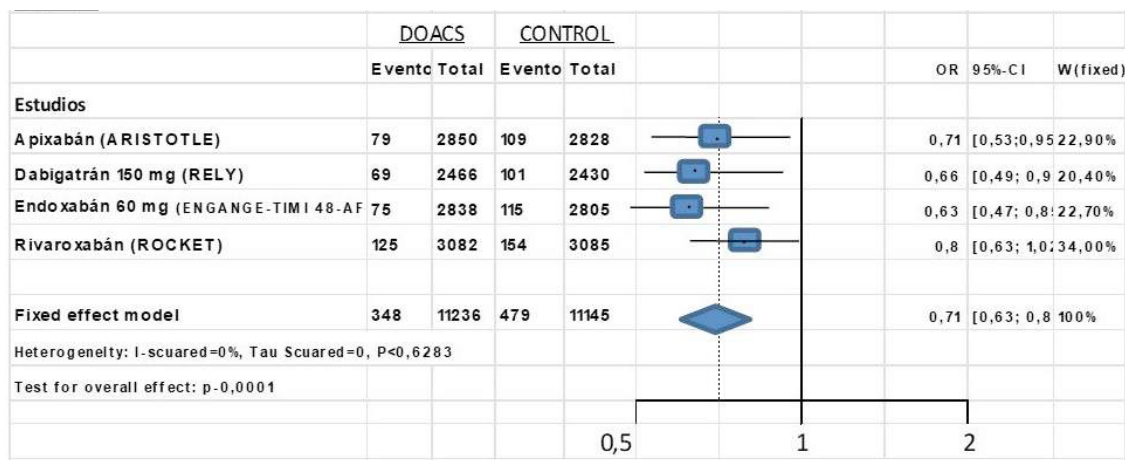


FIGURA 1. Stroke y embolia sistémica en sujetos mayores de 75 años con los nuevos anticoagulantes orales.

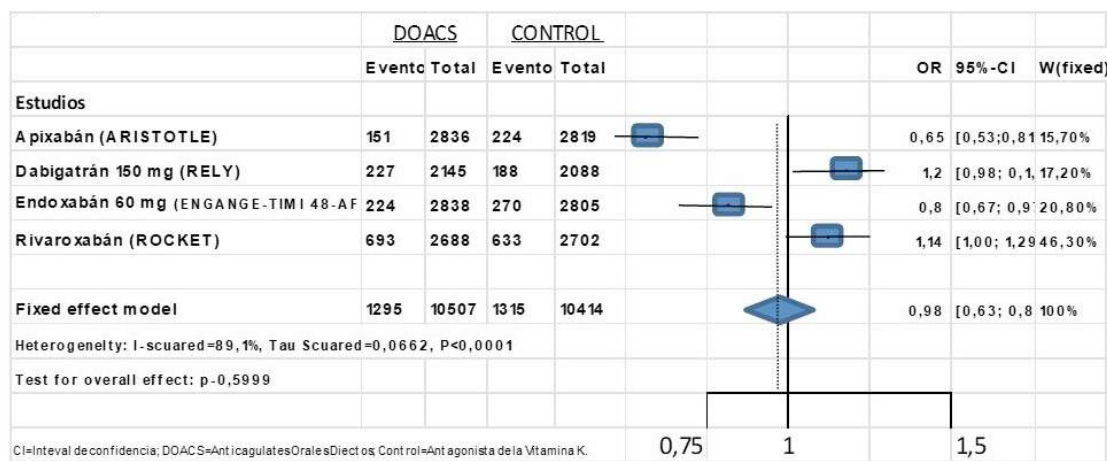


FIGURA 2. Sangrado mayor y sangrado clínicamente no relevante en pacientes mayores de 75 años con los nuevos anticoagulantes orales.

Dabigatrán, en pequeños grupos retrospectivos, al compararlo con Warfarina en mayores de 75 años, redujo ACV / ES, sangrado intracerebral (SIC) y muerte (como los otros NOACs)²⁸, con llamativo incremento de las hemorragias gastrointestinales.

Rivaroxabán comparado con Warfarina en el estudio **ROCKET-AF** demostró ser beneficioso al evitar “stroke”, sangrado potencialmente mortal y sangrado por la totalidad de las causas, sobre todo en grupos de pacientes ancianos y jóvenes que sufrieron previamente un accidente cerebro vascular²⁹.

En un meta-análisis publicado en 2016³⁰, en pacientes >75 años, con FANV y trombosis venosa profunda (TVP), versus Warfarina, con una comparación indirecta también

entre las 4 drogas, con un seguimiento de 3 meses y hasta 2,8 años, se valoró la eficacia (stroke/ES).

Todos los NACOs fueron significativamente más beneficiosos (29%) al compararlos con Warfarina. Respecto al sangrado, como elemento de juicio preponderante de la seguridad, Endoxabán y Apixabán resultaron ser más beneficiosos en este grupo añoso de pacientes. Dabigatrán 150 mg y 110 mg, tuvieron mayor sangrado gastrointestinal, y Rivaroxabán tuvo menor perfil de seguridad. Se necesitarían no obstante de nuevos estudios para poder confirmar estos hallazgos en ancianos, con comparaciones cabeza a cabeza entre los diferentes NACOs y la incorporación de resultados de la vida real. (**Figura 1** - Eficacia) y (**Figura 2** - Seguridad).

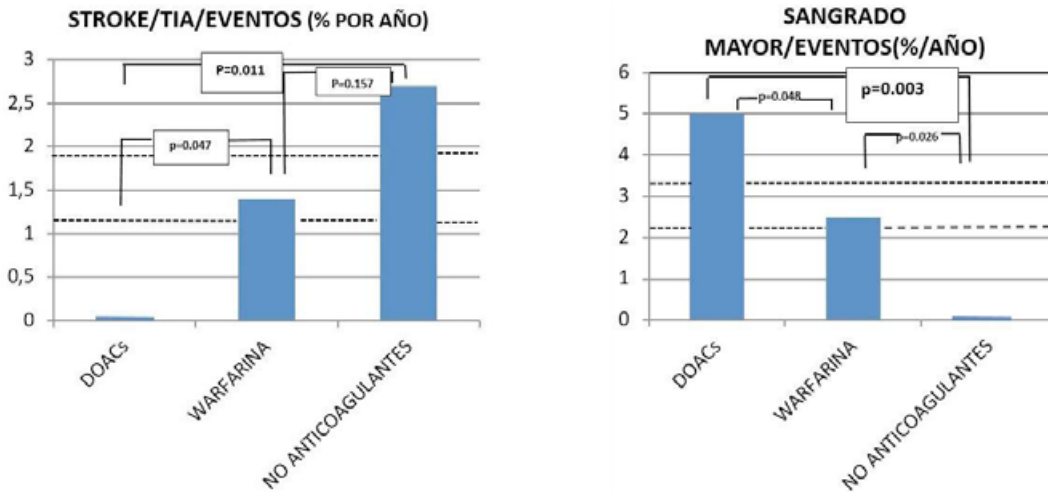


FIGURA 3 Y 4
 Comparación de grupos de pacientes DOACs (del inglés, Anticoagulantes Orales Directos), Warfarina y no tratados en relación a Stroke, TIA (Accidente Isquémico Transitorio) y eventos tromboembólicos. Ambos gráficos (adaptados) ajustados a porcentajes por año.

Al estudiar retrospectivamente 320 pacientes nonagenarios (90-100 años) con FANV, con un seguimiento promedio de 3 años, divididos en tres grupos: DOACs (n=93), Warfarina (n=147) y sin uso de anticoagulantes (n=80), hubo una reducción significativa de eventos tromboembólicos $p=0.011$ al comparar DOACs vs no anticoagulados, y también una diferencia significativa a favor de DOACs vs Warfarina (Figura 3). Al valorar el sangrado mayor (SM), los pacientes anticoagulados con DOACs presentaron mayor porcentaje sangrado. Al segmentar el SM/eventos por año en el grupo de nonagenarios, los DOACs presentaron el doble de porcentaje de sangrados: 5%/año vs 2,5% al año de Warfarina ($p=0,048$) (Figura 4). Los autores dejan entrever que, en pacientes muy añosos, mayores de 90 años, podría considerarse el uso de Warfarina con un R.I.N. menor (1,6-2,6); teniendo siempre presente que obtener el rango terapéutico deseado y la discontinuación de la anticoagulación es más difícil con Warfarina³¹.

Existe también una posición contra puesta, teniendo en cuenta que la vitamina k es un cofactor prioritario para la carboxilación de residuos glutámicos en proteínas que intervienen en la coagulación, y en procesos de numerosos tejidos indispensables de la economía^{32,33}. La deficiencia de la vitamina K o el bloqueo constante de su circuito traería notables consecuencias en los ancianos frágiles.

En un estudio hecho en Taiwán, realizados en pacientes con FA con una media de edad de 71 años con anticoagulantes orales, y en quienes se valoró el riesgo de desarrollar osteoporosis, se comparó "cabeza a cabeza" el uso de DOACs vs Warfarina, con una disminución del riesgo de osteoporosis estadísticamente significativa con el uso de Apixabán (62%) en comparación con Rivaroxabán (32%), reducción que no se obtuvo con el uso de Dabigatrán. Los DOACs/NACOs a diferencia de Warfarina no deterioran la γ -carboxilación de la osteoclastina y otras proteínas de la matriz ósea, con propiedades individuales y/o de grupo los anti-X, sin desmejorar la "salud ósea"³⁴.

FRAGILIDAD

La fragilidad del paciente añoso se define como un estado clínico de mayor vulnerabilidad; en el que distintos estresores pueden provocar una disminución de reservas fisiológicas e incluso a la desregulación de muchos sistemas. Cuando se habla de estresores, se hace referencia a desencadenantes o "gatillos" (infección respiratoria, reagudización de una enfermedad crónica, pérdida de un ser querido, fracturas por caídas, descompensación por arritmias cardíacas, o un "stroke") que rompen la delicada homeostasis, de ahí la idea de "fragilidad"³⁵.

La definición de síndrome clínico de fragilidad, establecida por Freid L. et al. en 2004, se caracteriza por presentar 3 o más criterios que se exponen en la Tabla 1. La pérdida de reservas y de la autonomía por noxas puede conducir a un paso previo al estado pre-frágil con 2 elementos característicos de mayor presencialidad: pérdida de peso y cansancio. Si este continuo declinar se mantiene o distintas comorbilidades son lo suficientemente dañinas, se culmina en la temida discapacidad³⁶. (Figura 5 - Flujograma)

El síndrome de fragilidad necesita ser detectado con una valoración integral usando marcadores clínicos, funciona-

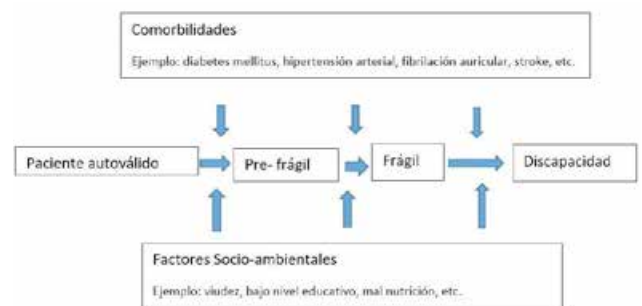


FIGURA 5
 Deterioro progresivo del paciente autoválido.

TABLA 1.

Características clínicas de fragilidad.

Criterios Clínicos	Puntuación
Pérdida de peso de más de 5kg o 5% del peso corporal en un año	1
Debilidad muscular / Fuerza presora menor al 20% del límite de la normalidad ajustada por sexo e IMC	1
Cansancio o baja resistencia a pequeños esfuerzos	1
Lentitud en la marcha / mayor al 20% del límite de normalidad ajustada a sexo y altura para recorres 4,5 mts.	1
Bajo nivel de actividad física / Cálculo de consumo de caloría diaria ajustada	1

les, conductuales y biológicos^{37,38} que se pueden cuantificar con la Actividad Básica de la Vida Diaria (ABVD) dada por el índice de Katz (el comer, el vestir, la higiene, el baño, la continencia, y la movilidad), y mucho antes se puede pesquisar con la valoración de la Actividad Instrumental de la Vida Diaria (AIVD) medidos con el índice de Lawton (uso de teléfono, hacer las compras, preparar las comidas, cuidado de casa, lavado de ropas, uso de transporte, administración de su propia medicación y manejo de su economía)³⁹.

Cuando se sigue el fenotipo clínico de la fragilidad a 3 años obtenemos un predictor independiente para incidentes de caídas, empeoramiento en la movilidad, pérdida de las actividades de la vida diaria (AVD), hospitalización y muerte. Este criterio fenotípico desmejora al paciente si pertenece a un estrato social de bajos recursos económicos, bajo nivel de instrucción o si se acompaña de afecciones crónicas⁴⁰ como podría ser la FANV entre otras.

FRAGILIDAD Y ANTICOAGULACIÓN

Es escasa la información disponible de fragilidad y anticoagulación. Se ha visto que la edad avanzada sola no es criterio de fragilidad, sino que además se le debe sumar tres criterios fenotípicos que con mayor regularidad son la pérdida de peso, el cansancio y el bajo nivel de actividad física. La edad mayor a 75 años aporta dos puntos cruciales para la anticoagulación en la escala de CHA₂DS₂VASc.

En un estudio observacional realizado en Monza, Italia, en 2012, se analizaron 1619 pacientes que fueron ingresados por guardia de emergencias de manera consecutiva, con edad promedio cercana a los 84 años, integraron dos grupos, el primero con FA de 403 pacientes (24,9%) y el segundo sin FA. En el grupo de FA fueron diagnosticados como frágiles (57%) y pre-frágiles (29%). Hubo en este grupo, con significación estadística, mayor cantidad de comorbilidades y mayor número de medicamentos instituidos. Es por esto que en los pacientes añosos y frágiles con FANV es conveniente emplear anticoagulantes eficaces, seguros, sin la necesidad de monitoreo frecuente de su actividad anticoagulante, con escasa interacción con otras drogas,

tratando de sortear barreras de mala adherencia y la subutilización del tratamiento, conceptos ponderados a favor de los DOACs por los autores del trabajo⁴¹.

Se realizaron dos trabajos randomizados de seguimiento con Endoxabán y Apixabán en pacientes frágiles, que habían sufrido caídas y otros que no las padecieron. En **EN-GANGE AF, TIMI 48**, ingresaron de manera prospectiva 900 pacientes con edad promedio de 77 años, con mayor número de comorbilidades y mayor número de caídas. Se pudo demostrar fehacientemente, que el uso de Endoxabán vs Warfarina es una alternativa valedera para lograr una notable reducción de la mortalidad y reducción de sangrados severos en dicha población evitando un temido hematoma subdural⁴². En **ARISTOTLE**, de manera retrospectiva en un grupo de 753 pacientes de menor edad (65 a 74 años), con caídas y con comorbilidades, hubo 80% de beneficio con Apixabán versus el uso de Warfarina, en relación al desarrollo de hematomas intra-cerebrales⁴³.

En los pacientes ancianos y frágiles, con FANV, los NACOs son una herramienta útil para aminorar las consecuencias directas que llevan a la sarcopenia, caídas por debilidad, deterioro cognitivo, mejoramos los scores de valoración cognitiva y de actividad de la vida diaria, además de ayudar a prevenir la demencia. Los pacientes con FANV anti coagulados con NACOs al compararlos con Warfarina tuvieron una significativa reducción del riesgo de fracturas de cadera, vertebras, húmero, antebrazo y muñeca, en un estudio con seguimiento de 2,4 años, según datos de la vida real, utilizando información de seguros nacionales de salud de Taiwán^{44,45}.

Una encuesta hecha para valorar el manejo y el tratamiento de arritmias en 14 países europeos en el 2017, encontró 10% de pacientes ancianos frágiles, con 72% de FA. Del total anticoagulado, 71,4% usaron NACOs/DOACs. En 5% de la población encuestada se planteó, que en pacientes multi mórbidos, se debía implantar un dispositivo intra orejuela izquierda como medida profiláctica de ACV/ES.

En un subgrupo del estudio **ARISTOPHANES**, considerado como el mayor estudio comparativo en base de datos de EEUU, en el período 2013 al 2015, tomando en cuenta a ancianos frágiles con FANV, edad media de 83 y 84 años, que fueron medicados con NOACs o Warfarina, se ponderaron de manera significativa, los riesgos de ACV/ES y SM. Hubo 150 487 pacientes con FANV (34%) que fueron frágiles; de éstos el 90 % tenían un score de CHA₂DS₂-VASc ≥ 4 y más del 80% tuvieron un HAS-BLED ≥ 3 . Los pacientes que recibieron Apixabán (49%) y Rivaroxabán (21%) tuvieron menores eventos de ES y ACV frente a los medicados con Warfarina. Con respecto a SM, Apixabán y Dabigatrán redujeron un 38% y 21% respectivamente, y al comparar Rivaroxabán vs. Warfarina, se registró un aumento en los sangrados⁴⁶.

Los NACOs se indican cada vez con mayor frecuencia en pacientes ancianos frágiles apoyados en su mejor perfil de seguridad, que prescinde del control de laboratorio para la titulación de dosis, conservando eficacia y a la vez resguardando la formación y estabilidad de la matriz ósea, al com-

pararlo con Warfarina, con la posibilidad de escoger un anticoagulante oral de acción directa a la medida del paciente.

Las razones más comunes para no anti coagular fueron las hemorragias activas (contraindicación absoluta), hemorragias previas, demencia, posible falta de cumplimiento al tratamiento. La edad del paciente no debería considerarse dato de relevancia para la decisión del tratamiento a instituir, no obstante Fumagalli et al, en el año 2017, encontró un porcentaje de médicos cercano al 11% que sí lo consideraron.

A modo de reflexión.

La FA es una arritmia prevalente, de alta incidencia en la población anciana frágil, además de ser una patología de la práctica diaria en consultorio, en guardias de emergencias, en pacientes hospitalizados o en el post operatorio inmediato.

En pacientes añosos frágiles es mandatorio investigar/ pesquisar la presencia de FA para ser tratados preventivamente con la indicación de ACO. Este grupo etario, con una longevidad cada vez más extendida y multi mórbida debe ser tratado multi-disciplinariamente.

Los NACOs tienen ya más 11 años de seguimiento continuo, no requieren controles de laboratorio de su actividad anticoagulante, la dosificación es fija, presentan un rápido inicio de su actividad anticoagulante, en sólo 2-3 horas, rápido retiro de su actividad, sólo 6-8 horas de tiempo de eliminación, dependiendo de la droga usada, del FG y del momento de última dosis instituida. No requieren de puente terapéutico con enoxaparina, tienen muy escasas interacciones, son fáciles de utilizar en una guardia o consultorio médico. Aseguran una reducción del 20% de eventos trombo-embólicos/ACV, y del 12% de la mortalidad total al ser comparados con Warfarina, menor número de hematomas subdurales, con una reducción de los hematomas intracerebrales del 50% comparado con los antagonistas de la vitamina K, y menor estadía hospitalaria si la requirieran.

- *“Pensemos y utilicemos anticoagulantes no vitamina k dependientes con su debida precaución. Ayornémonos: “la tierra es redonda”, no dejando de lado la posibilidad de considerar esta herramienta tan útil y fácil de utilizar, los NACOs, en la búsqueda de lo mejor para nuestros pacientes, que prontamente podríamos ser nosotros mismos”. Dr. Caserotto JM. Curso anual para Hematólogos 2019.*

BIBLIOGRAFIA

- Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, et al. Epidemiologic features of Atrial Fibrillation. The Framingham Study. *N Engl J Med* **1982**; 306: 1018-22.
- Carlson M, Waldo A. Fibrilación y Aleteo Auricular. González Zuelgaray J. *Arritmias Cardíacas, 1996*, Inter-Médica, Buenos Aires, Cap.6; páginas 101-11.
- Jo S, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* **2001**; 285 (18): 2370-75
- Qi GUO, et al. Atrial fibrillation and frailty. *J Geriatr Cardiol* **2020**, 17 (2): 105-109. doi : 10.11909/j.issn.1671-5411.2020.02.007.
- Staerk L, Wang B, Preys S. Lifetime risk of atrial fibrillation according to optimal, borderline, or elevated levels of risk factors: Cohort study based on longitudinal data from the Framingham Heart Study. *BMJ Clinical Research* **2018**; 361: k1453. doi: 10.1136/bmj. k1453.
- Hindricks G, Potpara T, Dares 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.** <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Atrial-Fibrillation-Management>
- Friberg L, Rosenqvist M. Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. **2018**; 39 (6): 453-60.
- Conen D. Epidemiology of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. **2018**; 39 (16): 1323-24.
- Figueiredo Da Mata F, Pérez Da Silva Pereira P, Cordeiro de Andrade K, et al. Prevalence of Frailty in American and the Caribbean: A Systematic Review and Meta-Analysis. August 8, **2016**. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0160019a23>
- Europe PMC Funders Group Author Manuscript. Frailty and the older people *Lancet* **2013**; 381 (9868): 752-62.
- Hart R, Pearce L, Aguilar M. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* **2007**; 146:857-67.
- Sadlon A, Tsakiris D. Direct oral anticoagulants in the elderly: systematic review and meta-analysis of evidence, current and future directions. *Swiss Med Wkly* **2016**; 146: w 14356.
- Pokorney Sean, DaJuanicia S, Laine T, et al. Patients' time in therapeutic range on warfarin among US patients with atrial fibrillation: Results from ORBIT-AF registry. *Am Heart J*. **2015**; 170 (1): 141-48.
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* **2018**; 39 (16) 1330-1393.
- Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, et al. Placebo-controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* **1989**; 1: 175-79.
- The Boston Area Anticoagulation Trial Atrial Fibrillation Investigators. The Effect of Low-Dose Warfarin on de Risk of Stroke in Patients with Nonrheumatic Atrial Fibrillation. (BAATAF). *N Engl J Med* **1990**; 323 (22): 1505-11.
- Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study Group investigators (SPAF Study). Preliminary Report of the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. *N Engl J Med* **1990**; 322: 863-68.
- Cowburn P, Cleland J. SPAF III Results. *Eur Heart J* **1996**; 17: 1129. (internet) doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015012
- Fauchier L, Philippart R, Clementy N, et al. How to define valvular atrial fibrillation? *Arch Cardiovasc Dis* **2015**; 108 (10): 530-39.
- Lane D and Lip G. Use of the CHA2DS2-VASc and HAS-BLED Scores to Aid Decision Making for Thromboprophylaxis in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation* **2012**; 126 (7): 860-65.
- Dietzel Joanna, Haeusler Karl, Endres M. Does atrial fibrillation cause cognitive decline and dementia? *Europace* **2018**; 20 (3) 408-19, <https://doi.org/10.1093/europace/eux031> .(Abstrac)
- Vicario A, Cerezo G, Zilberman J, Taragano F. Guía para la evaluación del trastorno cognitivo en el paciente con enfermedad vascular. *Rev Fed Arg Cardiol* **2013**; 42 (3). https://www.fac.org.ar/cientifica/guias/pdf/exclusivo_online.pdf
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf F, et al, for the RE-LY investigators. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* **2009**; 361 (12): 1139-51.
- Patel M, Mahaffey K, Garg J, et al. for the ROCKET AF Investigators, Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillations. *N Engl J. Med* **2011**; 365 (10): 883-89.
- Granger Ch, Alexander J, McMurray J, et al. for the ARISTOTLE Committees and Investigators* Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* **2011**; 365: 981-92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039