

# Predictores de la elección de nuevos anticoagulantes directos en la fibrilación auricular y su adherencia al año

## *Predictors for the Use of New Direct Anticoagulants in Atrial Fibrillation and Their One-Year Adherence*

YANINA B. CASTILLO COSTA<sup>1,2</sup>, VÍCTOR MAURO<sup>1,2</sup>, AGOSTINA BARSOTTI<sup>1</sup>, LUISA HSU<sup>1</sup>, ADRIÁN CHARASK<sup>1,2</sup>, ENRIQUE FAIRMAN<sup>1,2</sup>, FLAVIO DELFINO<sup>1</sup>, NICOLÁS AQUINO<sup>2</sup>, ALESSIS RAFAELLI<sup>1,2</sup>, CARLOS BARRERO<sup>1,2</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** Los hombres con  $CHA_2DS_2\text{-Vasc} \geq 1$  o las mujeres con  $CHA_2DS_2\text{-Vasc} \geq 2$  y fibrilación/aleteo auricular tienen indicación de tratamiento antitrombótico al alta.

**Objetivos:** Analizar la prevalencia del uso de anticoagulantes en esta población; hallar predictores del uso de nuevos anticoagulantes orales; y analizar la persistencia al año del tratamiento con nuevos anticoagulantes orales.

**Resultados:** Pacientes consecutivos: 484. Los criterios de exclusión fueron la muerte intrahospitalaria (n: 12) y  $CHA_2DS_2\text{-Vasc}$  de 0 en ambos géneros y de 1 en mujeres (67 pacientes). Los pacientes analizados fueron 405. Edad mediana: 76 años, género femenino: 46%, HTA: 76%, diabetes: 25%, accidente cerebrovascular previo: 10%, antecedentes de fibrilación/aleteo auricular: 30%. Estrategia de control de ritmo: 66%. Fueron anticoagulados al alta 293 pacientes (72%). Entre los pacientes anticoagulados, los nuevos anticoagulantes orales fueron los más utilizados: 63,5%, especialmente en los menos añosos (74 versus 79,5 años, p: 0,001), con menos antecedentes de accidente cerebrovascular (5,8% versus 18%, p < 0,001), menor  $CHA_2DS_2\text{-Vasc}$  mediana (3 versus 4, p < 0,01) y HAS-BLED mediana (1 versus 2, p < 0,01) y en más pacientes con ritmo sinusal al momento del alta (73,8% versus 54,7%, p < 0,001). De los 165 pacientes externados con nuevos anticoagulantes orales y seguidos al año, el 55,7% mantuvieron el nuevo anticoagulante oral indicado, un 29,69% habían discontinuado la anticoagulación y el 14,5% rotó a acenocumarol.

**Conclusiones:** En nuestro trabajo, se anticoagula al alta solo al 70% de los pacientes. Se utilizaron nuevos anticoagulantes orales en más de la mitad de los casos, especialmente en los pacientes de menor riesgo clínico. Al año de seguimiento, cada 10 pacientes medicados al alta con nuevos anticoagulantes orales, 6 persisten con ese tratamiento, 1 rota a acenocumarol y 3 dejan de estar anticoagulados.

**Palabras clave:** Fibrilación auricular- Aleteo atrial - Anticoagulantes - Cumplimiento y Adherencia al Tratamiento

### ABSTRACT

**Background:** Men with  $CHA_2DS_2\text{-Vasc}$  score  $\geq 1$  or women with  $CHA_2DS_2\text{-Vasc}$  score  $\geq 2$  and atrial fibrillation/flutter have high indication of antithrombotic treatment.

**Objective:** The aim of this study was to analyze the prevalence of anticoagulant therapy in this population, to find predictors for the use of new oral anticoagulants and to analyze the one-year adherence to treatment.

**Methods:** A total of 484 consecutive patients were included in the study. Exclusion criteria were in-hospital mortality (n=12) and  $CHA_2DS_2\text{-Vasc}$  score of 0 in both genders and 1 in women (n=67). Finally, 405 patients were analyzed with median age of 76 years, 46% women, 76% hypertensive, 25% diabetic, 10% with previous stroke and 30% with history of atrial fibrillation/flutter.

**Results:** A rhythm control strategy was used in 66% of cases and 293 patients were anticoagulated at discharge (72%). Among anticoagulated patients, 63.5% received new oral anticoagulants, especially those who were younger (74 vs. 79.5 years, p=0.001), with lower history of stroke (5.8% vs.18%, p<0.001), lower median  $CHA_2DS_2\text{-Vasc}$  (3 vs.4, p<0.01) and HAS-BLED (1 vs. 2, p<0.01) scores and with sinus rhythm at discharge (73.8% vs. 54.7%, p<0.001). Among 165 patients discharged with new oral anticoagulants and followed up for one year, 55.7% adhered to the indicated new oral anticoagulant, 29.69% had discontinued the anticoagulation treatment and 14.5% had switched to acenocoumarol.

**Conclusions:** The study shows that only 70 of patients are anticoagulated at discharge. New oral anticoagulants were used in more than half of cases, especially in patients at lower clinical risk. At one-year follow-up, 6 out of every 10 patients with indication of new oral anticoagulants at discharge continue this treatment, 1 switches to acenocoumarol and 3 abandon anticoagulant therapy.

**Key words:** Atrial Fibrillation - Atrial Flutter - Anticoagulants - Treatment Adherence and Compliance

REV ARGENT CARDIOL 2019;87:365-370. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v87.i5.15198>

Recibido: 09-05-2019 - Aceptado: 12-08-2019

**Dirección para separatas:** Dra. Yanina Castillo Costa - Av. Directorio 2037 6.º piso - CABA - e-mail: yanu\_c@hotmail.com

<sup>1</sup> Clínica y Maternidad Santa Isabel. Av. Directorio 2037, C1406 GZJ, CABA.

<sup>2</sup> Clínica Bazterrica. Billinghurst 2072, C1425DTP CABA

## Abreviaturas

FA/AA	Fibrilación/aleteo auricular	NACO	Nuevos anticoagulantes orales
IH	Muerte intrahospitalaria		

## INTRODUCCIÓN

En los pacientes que se internan en unidad coronaria por fibrilación o aleteo auricular (FA/AA) y un tienen un  $CHA_2DS_2$ -Vasc  $1 \geq$  de 1 si son varones o  $\geq$  a 2 si son mujeres, habitualmente se sugiere tratamiento antitrombótico al alta. (1) Los nuevos anticoagulantes orales (NACO) han demostrado ser efectivos y seguros, tienen menos riesgo de hemorragia cerebral, son fáciles de administrar y no requieren controles de laboratorio ni visitas periódicas a los hematólogos, por lo cual son una buena opción de tratamiento. Actualmente las guías de práctica clínica recomiendan su uso por sobre los antagonistas de la vitamina K, siempre y cuando no existan contraindicaciones para ello. (2) Sin embargo, su uso en la práctica clínica podría verse restringido por su costo o el temor a la falta de antidotos.

## OBJETIVOS

Analizar la prevalencia del uso de anticoagulación al alta de una internación por FA/AA. También analizar las características clínicas de los pacientes que determinan la elección de la terapéutica antitrombótica oral y la elección de NACO y evaluar la continuidad al año en el uso de NACO en nuestra población.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron los pacientes ingresados por FA/AA en forma prospectiva y consecutiva a dos unidades coronarias en el ámbito privado. Se les calculó el *score*  $CHA_2DS_2$ -Vasc y se seleccionaron para el análisis los pacientes varones que tenían  $CHA_2DS_2$ -Vasc  $\geq$  1 y las mujeres con un puntaje mayor o igual a 2.

Se calculó la frecuencia de indicación del tratamiento antitrombótico al alta de la unidad coronaria. Entre los pacientes anticoagulados, se analizaron los predictores para la indicación de NACO al alta. Se les realizó seguimiento presencial o telefónico a fin de recabar información acerca de la continuidad o no del uso de NACO al año y, en el caso de suspensión o cambio del tratamiento anticoagulante, los motivos de dicha situación.

Fueron excluidos los pacientes de ambos géneros con  $CHA_2DS_2$ -Vasc de 0, las mujeres con  $CHA_2DS_2$ -Vasc de 1 y los pacientes que fallecieron en la unidad coronaria. En el análisis de la continuidad bajo tratamiento al año con los NACO, fueron excluidos también aquellos pacientes que fallecieron en la evolución.

## Análisis estadístico

Las variables discretas se presentan como porcentaje, las variables continuas como media  $\pm$  desviación estándar si su distribución era normal o mediana y rango intercuartilo 25%-75% si no lo eran. Se compararon las variables con las pruebas de la t de Student, de Wilcoxon, de chi cuadrado o de Fisher, según correspondiera. Se realizó análisis de univariado para determinar qué factores se asociaban al uso de anticoagulan-

tes primero y de NACO después y posteriormente análisis de regresión logística múltiple para determinar los predictores independientes de la indicación de anticoagulación y otro para evaluar predictores de uso de nuevos anticoagulantes; se introdujeron en el modelo las variables que en el análisis univariado se asociaron con los eventos con una  $p < 0,10$ . Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$  y para el análisis se utilizó el *software* EpiInfo 2000.

## Consideraciones éticas

El estudio ha sido evaluado y aprobado por el Comité de Ética Institucional.

## RESULTADOS

Se incluyeron 484 pacientes internados en dos unidades coronarias en el período enero 2015 - diciembre 2018. Se excluyeron 53 pacientes por tener  $CHA_2DS_2$ -Vasc de 0, 14 mujeres por tener  $CHA_2DS_2$ -Vasc de 1 y 12 pacientes porque fallecieron en la internación. Quedaron para el análisis 405 pacientes: Edad (mediana): 76 años (RIC 25-75% 69-83), 46% eran de género femenino, 76% padecían hipertensión arterial, 25% diabetes, 10% tenían antecedentes de accidente cerebrovascular, 3% historia de haber tenido algún sangrado y 30% de FA. El  $CHA_2DS_2$ -Vasc (mediana) de la población fue de 3 (2-4) y el HAS-Bled (mediana) fue de 2. (1, 2) Se utilizó estrategia de control de ritmo en el 66% de los casos y 68,4% se encontraba en ritmo sinusal al momento del alta.

El 72% de los pacientes recibieron tratamiento anticoagulante al alta y el 28% no. Las características de los pacientes que recibieron anticoagulación, comparadas con los pacientes que no la recibieron se presentan en la Tabla 1.

Los pacientes que fueron anticoagulados al alta eran menos añosos, tenían más antecedentes de FA previa (37% versus 16%,  $p < 0,001$ ), diabetes (27,99 versus 16,96%,  $p: 0,01$ ) y menor historia de sangrado (0,68 versus 8,93%,  $p < 0,001$ ). En el modelo clínico para efectuar el análisis multivariado y determinar los predictores independientes de la indicación de anticoagulación al alta se incluyeron como variables a la edad mayor de 75 años, HTA, DBT, historia de FA, y el antecedente de sangrado previo y las últimas tres variables resultaron serlo: DBT OR 2,12 (IC 95% 0,95- 3,27;  $p: 0,01$ ), antecedentes de FA previa OR 2,83 (IC 95% 1,25-4,41;  $p: 0,0004$ ) y no tener antecedentes de sangrado OR 20,97 (IC 95% 18,64-23,16;  $p: 0,007$ ).

Entre los pacientes anticoagulados al alta (293/405), lo fueron con enoxaparina, el 2,3%; con NACO, el 63,5% y con antagonistas de la vitamina K 34,2%. Las características de aquellos anticoagulados en forma oral al alta de acuerdo con el fármaco utilizado se observan en la Tabla 2.

**Tabla 1.** Características de los pacientes de acuerdo al uso o no de anticoagulación al alta. Modelo univariado

	ACO N: 293 (%)	No ACO N: 112 (%)	p
Edad mediana	76 (68-82)	78 (69-88)	0,052
Edad mayor de 75 años	154 (52,56)	64 (57,4)	0,23
Género femenino	134 (45,73)	53 (47,32)	0,42
HTA	224 (76,45)	85 (75,89)	0,50
DBT	82 (27,99)	19 (16,96)	0,01
ACV previo	31 (10,62)	8,93 (10)	0,38
Antec. fey < 30%	13 (4,44)	1 (0,89)	0,06
Antec. enf. cardiovascular	39 (13,31)	14 (12,5)	0,48
Antec. fibrilación auricular	104 (35,49)	19 (16,96)	< 0,001
Insuf. renal crónica	18 (6,14)	9 (8,04)	0,31
CHA2DS2-Vasc (mediana)	3 (2-4)	3 (2-4)	0,14
Control ritmo	197(67,24)	71 (63,39)	0,26
Alta en RS	197 (67,24)	79 (70,54)	0,30
HAS Bled (mediana)	2 (1-2 )	2(1-2)	0,68
Antec. sangrado	2 (0,68)	10 (8,93)	< 0,001

ACO: Anticoagulación; HTA: Hipertensión arterial; DBT: Diabetes; ACV previo: Antecedentes de accidente cerebrovascular; Antec.: Antecedentes de; Fey: Fracción de eyeción; RS: Ritmo sinusal

**Tabla 2.** Características de los pacientes de acuerdo al tipo de anticoagulante oral utilizado

	NACO N: 186 (%)	Antagonistas vitamina K N: 100(%)	p
Edad mediana	74 (66-81)	80 (72-84)	< 0,01
Edad mayor de 75 años	84 (45,16)	65 (65)	< 0,01
Género femenino	86 (46,24)	43 (43)	0,34
HTA	136 (62,39)	82 (82)	0,06
DBT	49 (26,34)	30 (30)	0,29
ACV previo	11 (5,9)	20 (20)	< 0,01
Antec. FA	63 (33,87)	40 (40)	0,18
Insuf. renal crónica	4 (2,15)	14 (14)	0,0001
Antec. coronarios	17 (9,14)	22 (22)	0,002
CHA2DS2-Vasc (mediana)	3 (2-4)	4 (3-5)	< 0,01
Control ritmo	141(75,81)	53 (53)	< 0,001
Alta en RS	140 (75,27)	53 (53)	< 0,001
HAS Bled (mediana)	1 (1-2)	2 (2-3)	< 0,01
Antec. sangrado	1 (0,54)	1(1)	0,59

En cuanto al tipo de NACO utilizado, fue indicado apixabán en el 78,5%; rivaroxabán, en el 16%; y dabigatrán, en el 5,4%.

Los pacientes medicados con NACO eran menos añosos (74 versus 80 años,  $p < 0,001$ ), tenían menos antecedentes de ACV (5,9% versus 20%,  $p < 0,01$ ), enfermedad coronaria (9,14 versus 22%,  $p: 0,002$ ), insuficiencia renal crónica (2,15% versus 14%,  $p < 0,01$ ), menor CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc mediana (3 versus 4,  $p < 0,01$ ) y HAS-BLED mediana (1 versus 2,  $p < 0,01$ )

y más pacientes se encontraban en ritmo sinusal al momento del alta (75,28% versus 53%,  $p < 0,001$ ). En el análisis multivariado, incluido en el modelo a la edad mayor de 75 años, el antecedente de ACV, la mediana de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc y HAS-BLED, el no tener insuficiencia renal crónica y el ritmo sinusal al alta solo mantuvieron su capacidad predictiva independiente el tener un menor CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc (OR 0,72, IC 95% 0,56-0,94), el no tener insuficiencia renal (OR 0,19, IC 95% 0,10-0,18,  $p < 0,01$ ) y el hallarse

en ritmo sinusal al alta (OR 2,17, IC 95% 0,95-3,39,  $p < 0,001$ ).

La mediana de seguimiento de los pacientes externados en tratamiento con NACO (186) fue de 14 meses. (8-23) Fallecieron durante ese período 8 pacientes y no pudo contactarse a 13. De los 165 pacientes seguidos, el 55,75% persistían en tratamiento con ellos al año, un 29,69% lo habían discontinuado (mediana de tiempo a la discontinuación: 2 meses (RIC 25%-75% 1-4,5 meses) y el 14,54% habían rotado a acenocumarol (en una mediana de 3,5 meses (RIC 25%-75% 2-6) desde el alta. El motivo de la discontinuación fue por decisión del médico tratante en el 87,75% de los casos, por decisión propia en el 8,16% y en un 6,12% por causas varias. En el caso del cambio de NACO a acenocumarol, se debió al costo (41% de los casos), decisión del médico tratante (41%) y causas varias (18%).

## DISCUSIÓN

La fibrilación auricular es la arritmia sostenida más común y se asocia con un riesgo 5 veces mayor de accidente cerebrovascular (3) o embolia sistémica. El tratamiento antitrombótico reduce en dos terceras partes este evento (4) y está bien demostrada su utilidad, especialmente en los pacientes que presentan mayor riesgo embólico, por lo cual tanto las guías nacionales (5) como las internacionales (2, 6, 7) los recomiendan como indicación I-A.

Desde el año 2018 (8) se sumó la posibilidad de utilizar los nuevos anticoagulantes orales (no dependientes de la vitamina K) y dada la existencia de distintas opciones terapéuticas para el tratamiento antitrombótico con sus respectivas ventajas/desventajas la elección entre ellas es un desafío clínico. El único registro disponible de datos de nuestro país fue realizado en el 2015, (9) donde se observó que el acenocumarol era el anticoagulante más indicado. En el mundo actual, hay una tendencia al incremento de uso de los NACO debido a que son fáciles de administrar, no requieren controles con hematólogos y que los pacientes anticoagulados con antagonistas de la vitamina K se encuentran fuera del rango terapéutico en un porcentaje elevado del tiempo, pese a recibir la medicación adecuadamente. (10, 11) La desventaja de los NACO es el costo elevado y, en algunos casos, la sensación de que ante una hemorragia importante no se disponga de antídotos aunque, actualmente, está bien establecido cómo deben manejarse estas potenciales complicaciones (12) y que en los grandes trabajos clínicos donde compararon distintos NACO con la terapéutica habitual de antagonistas de la vitamina K no hubo aumento de la mortalidad relacionada con sangrado en los pacientes que recibieron NACO. (13-15)

Un hallazgo interesante de nuestro trabajo fue que, pese a tener indicación, un 30% de los pacientes no recibieron tratamiento anticoagulante al alta hospitalaria. En este sentido, esta observación es similar a la hallada en el registro CONAREC y en registros internacionales,

como el GARFIELD-AF (16), donde un 40% no recibió tratamiento anticoagulante, o el registro PINNACLE, en el que este número alcanzó el 60%. (17) Cabe destacar que, en los grandes registros internacionales que mencionamos y que abarcan distintos países y zonas geográficas, se observa una gran heterogeneidad en la indicación de anticoagulación con rangos que van desde el 31% al 93% en el GARFIELD-AF (16) y del 66% al 100% en el ORBIT-AF. (18) Asimismo, los pacientes analizados en los registros internacionales son, en general, pacientes ambulatorios y no recientemente externados por arritmia, por lo cual estrictamente no deberían ser comparados con los nuestros. Sin embargo, reflejan la realidad de que no todos los pacientes que tienen indicación clara de estar anticoagulados, lo están y de que es fundamental contar con datos propios que reflejen nuestra realidad.

En nuestro trabajo, los pacientes con menor prescripción de tratamiento anticoagulante fueron los que no tenían antecedentes de FA previa. Actualmente, las guías recomiendan el tratamiento anticoagulante desde el primer episodio documentado, ya que se sabe que los pacientes con FA de reciente diagnóstico también están expuestos a un considerable riesgo de ACV, hemorragia e, incluso, muerte. En efecto, en el estudio GARFIELD (19) se observó que, incluso entre los pacientes anticoagulados, la incidencia de ACV fue de un 1,3%, la tasa de hemorragia mayor del 0,8% y la mortalidad del 4,3% al año (de las cuales un 13% se produjeron en el primer mes). Durante los primeros 30 días pos-FA (en dicho trabajo), los índices de ACV y hemorragia mayor por cada 100 personas/año fue del 2,3% (IC 95%: 1,9-2,8) y 1,5% (IC 95% 1,2-1,9), respectivamente.

Los anticoagulantes más utilizados al alta por nuestra población fueron los NACO. Dadas las múltiples ventajas que presenta su uso, esta realidad no sorprende e, incluso, se prevé que su empleo será aún mayor en los años venideros. (20) En el registro, GLORIA-AF (21) se utilizó NACO en el 47,6% de la población y antagonistas de la vitamina K en 32,3% de los casos (20,1% no recibieron ACO). En los registros americanos ORBIT-AF, se observó que la indicación de NACO pasó del 2% en el ORBIT-AF 1 (año 2000) al 71% en el ORBIT-AF 2 (año 2016). Al igual que en nuestro trabajo, en el ORBIT-AF 2 fueron predictores de la indicación de NACO la edad más joven, menor antecedente de ACV y de hemorragias, mejor función renal y menor  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-Vasc}$ . En su análisis multivariado, los factores asociados al uso de NACO fueron la función renal conservada, el antecedente de ACV, control de ritmo como estrategia, ser tratado por un cardiólogo y mayor nivel educacional del paciente. (22)

Pese al beneficio indiscutido de la anticoagulación en la prevención del tromboembolismo, es elevado el porcentaje de pacientes que discontinúan la medicación indicada al año, lo que oscila entre un 40% al 60% para el uso de antagonistas de la vitamina K en diferentes registros. (23, 24) Los NACO, al no requerir controles de laboratorio ni restricciones en la dieta, podrían



tener ventajas en la continuidad del tratamiento, sin embargo, su costo podría también ser una barrera para el cumplimiento a largo plazo. La evidencia de perseverancia en el uso de NACO en el mundo real es menor que con los antagonistas de la vitamina K, fuera del escenario de los trabajos clínicos que han demostrado su utilidad y es nula en nuestro país. Un subestudio del GLORIA AF (44 países, 5 regiones) describe una continuidad en el uso de dabigatrán a un año del 76,6%; a dos años, del 69,2%; y al final del seguimiento, del 63,4%. En el XANTUS, con rivaroxabán, la continuidad del tratamiento a un año fue del 80% (25), pero en otras experiencias estuvo en el 60,1%, (26), lo que refleja bastante heterogeneidad según la población analizada.

Quizá la mayor fortaleza de nuestro trabajo es brindar datos propios y actuales, de dos centros de Buenos Aires del ámbito privado, con pacientes con cobertura social por prepagas u obras sociales. En nuestra experiencia, 3 de cada 10 pacientes con indicación no son anticoagulados, los anticoagulantes más usados son los NACO, 6 de cada 10 pacientes mantienen el NACO al año, 1 cambia a acenocumarol y 3 discontinúan la terapéutica administrada. La causa más frecuente de discontinuación de los NACO en nuestra población fue la indicación médica, no así los costos o los efectos adversos. En efecto, resultados similares fueron observados en el subestudio del GLORIA-FA, donde los porcentajes de discontinuación debido al costo también fueron bajos: en Norteamérica: 1%; Europa: 3,1%; Asia: 4%; en Latinoamérica: 0%, (27) mientras que la suspensión por efectos adversos se produjo solo en 1 de cada 4 pacientes.

### Limitaciones

Esta información proviene del análisis de una población de pacientes externados de dos unidades coronarias del ámbito privado de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, por lo que la indicación del tipo de anticoagulante y la adherencia al año pueden no ser iguales a otras regiones o segmentos de la sociedad. No fue objetivo primordial de nuestro estudio ahondar en las razones por las cuales el médico tratante decidió suspender o no indicar la anticoagulación en la FA, pero dada la relevante importancia clínica del tema, consideramos que debería ser motivo de atención en futuros registros, habida cuenta del enorme impacto clínico que tales decisiones conllevan.

Las recomendaciones de anticoagulación en FA están en continuo cambio en los últimos 10 años, por lo cual nueva bibliografía puede repercutir en las conductas médicas de forma dinámica.

### CONCLUSIONES

En nuestro medio, 2 de cada 3 pacientes recibe tratamiento anticoagulante al alta. La mayoría utiliza NACO en la actualidad, especialmente los pacientes menos ancianos, sin insuficiencia renal y con menor riesgo embólico y de sangrado. Cada 10 pacientes medicados al alta con NACO, 6 persisten con ese tra-

tamiento al año, 1 rota a acenocumarol y 3 dejan de estar anticoagulados.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137:263-72. <http://doi.org/c43wqc>.
2. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, 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;74:104-32. <http://doi.org/c9rt>
3. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-8. <http://doi.org/dhwbwv>
4. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86. <http://doi.org/ckrg7m>
5. Consenso de Fibrilación Auricular. Sociedad Argentina de Cardiología. *Rev Argent Cardiol* 2015;83(Supl 1):1-28.
6. 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 Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society AHA FA. *Circulation*. 2014;130:e199-e267.
7. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893-62. <http://doi.org/b977>
8. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51. <http://doi.org/bcqqdq>
9. Roel V, Moukarzel J, Zaidel E, Galli M, Da rosa W, Leiva R, Cicero C y cols. Estrategias antitrombóticas en fibrilación auricular. Registro CONAREC XIX. *Rev Argent Cardiol* 2015;83:210-6. <http://doi.org/8kz>
10. Reynolds MW, Fahrback K, Hauch O, Wygant G, Estok R, Cella C, et al. Warfarin anticoagulation and outcomes in patients with atrial fibrillation: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2004;126:1938-45. <http://doi.org/dw5hb3>
11. Baker WL, Cios DA, Sander SD, Coleman CI. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm*. 2009;15:244-52. <http://doi.org/bc7z>
12. Consenso para la Prevención y Manejo del Sangrado en Enfermedades Cardiovasculares. Sociedad Argentina de Cardiología. 2017;85(Suplemento 1).
13. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New Engl J Med* 2011;365:981-92. <http://doi.org/d937xx>
14. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New Engl J Med* 2011;365:883-91. <http://doi.org/bbcf6w>
15. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51. <http://doi.org/bcqqdq>
16. Camm AJ, Accetta G, Ambrosio G, Atar D, Bassand JP, Berge E, et al; GARFIELD-AF Investigators. *Heart* 2017;103:307-314. <http://doi.org/f9pc4b>
17. Hsu JC, Maddox TM, Kennedy KF, Katz DF, Marzec LN, Lubitz SA, et al. Oral Anticoagulant Therapy Prescription in Patients With Atrial Fibrillation Across the Spectrum of Stroke Risk: Insights From the NCDR PINNACLE Registry. *JAMA Cardiol* 2016;1:55-62. <http://doi.org/c9r3>

18. Steinberg BA, Gao H, Shrader P, Pieper K, Thomas L, Camm AJ, et al; GARFIELD-AF; ORBIT-AF Investigators. International trends in clinical characteristics and oral anticoagulation treatment for patients with atrial fibrillation: Results from the GARFIELD-AF, ORBIT-AF I, and ORBIT-AF II registries. *Am Heart J* 2017;194:132-40. <http://doi.org/gcrbd2>
19. Bassand JP, Virdone S, Goldhaber S, Camm J, Fitzmaurice D, Fox K, et al. Early Risks of Death, Stroke/Systemic Embolism and Major Bleeding in Patients with Newly Diagnosed Atrial Fibrillation: Results from the GARFIELD-AF Registry. <http://doi.org/c9r2>
20. Deedwania P, Acharya T. Anticoagulation in atrial fibrillation. Is the Paradigm really shifting? *JACC* 2017;69:786-8. <http://doi.org/c9r4>
21. Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M, Teutsch C, Diener HC, Dubner SJ, et al; GLORIA-AF Investigators. The Changing Landscape for Stroke Prevention in AF: Findings From the GLORIA-AF Registry Phase 2. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:777-85.
22. Steinberg BA, Shrader P, Thomas L, Ansell J, Fonarow GC, Gersh BJ, et al; Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Investigators and Patients. Factors associated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in patients with new-onset atrial fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II (ORBIT-AF II). *Am Heart J* 2017;189:40-7. <http://doi.org/gbmhnt>
23. Spivey CA, Qiao Y, Liu X, Mardekian J, Parker RB, Phatak H, et al. Discontinuation/Interruption of Warfarin Therapy in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Manag Care Spec Pharm* 2015;21:596-606. <http://doi.org/f79vbs>
24. Song X, Sander SD, Varker H, Amin A. Patterns and predictors of use of warfarin and other common long-term medications in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2012;12:245-53. <http://doi.org/c9r5>
25. Camm AJ, Amarenco P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhls S, et al; XANTUS Investigators. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016;37:1145-53. <http://doi.org/f3vc83>
26. Willey V, Franchino-Elder J, Fu AC, Wang C, Sander S, Tan H, et al. Treatment and persistence with oral anticoagulants among newly diagnosed patients with non-valvular atrial fibrillation: a retrospective observational study in a US commercially insured and Medicare Advantage population. *BMJ Open* 2018;8:e020676. <http://doi.org/c9r6>
27. Paquette M, Riou França L, Teutsch C, Diener HC, Lu S, Dubner SJ, et al. Persistence With Dabigatran Therapy at 2 Years in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1573-83. <http://doi.org/gbxzsm>