

ARTÍCULO ORIGINAL

Características del tratamiento anticoagulante en adultos mayores con fibrilación auricular

Sofía Lemos*, Matías E. Manzotti*, María Clara Perret*, Graciana Alessandrini*, Graciela M. Vazquez*, Hugo N. Catalano*

*Sección de Geriatria, Servicio de Clínica Médica. Hospital Alemán. Buenos Aires, Argentina

Correo electrónico: mmanzotti@gmail.com

Conflictos de interés: Los autores no declaran conflicto de interés

Recibido el 3 de noviembre de 2018; aceptado el 21 de diciembre de 2018.

RESUMEN

Introducción: Pese a la evidencia que respalda el uso de escalas de riesgo trombótico y de sangrado en fibrilación auricular (FA), la sobreestimación del riesgo de sangrado es la principal barrera a la hora de anticoagular a adultos mayores.

El objetivo del presente trabajo es evaluar si la anticoagulación en adultos mayores se prescribe de acuerdo a normas internacionales y determinar qué variables se asocian a un tratamiento no acorde con dichas recomendaciones.

Material y Métodos: se realizó el análisis de una corte transversal, aplicando un modelo de análisis multivariado. Las variables independientes consideradas fueron: edad y sexo, presencia de comorbilidades severas, polifarmacia, síndromes geriátricos, dependencia en actividades básicas de la vida diaria, riesgo de embolia (CHA₂DS₂VASc), riesgo de sangrado (HAS-BLED), motivos de falta de prescripción de anticoagulación. Se consideró como variable dependiente la falta de prescripción de anticoagulación en pacientes con riesgo de tromboembolia.

Resultados: el total de registros analizados fue de 198, correspondientes a 101 mujeres y 97 varones; edad promedio 83 años. Se evidenció una subutilización de anticoagulación del 38%. El deterioro cognitivo, en el análisis multivariado, se asoció de manera significativa a la falta de prescripción de anticoagulación (OR 0.26 IC95% 0.78-0.92).

Conclusión: este estudio alerta nuevamente sobre la falta de aceptación de las recomendaciones de anticoagulación en este grupo etario y podría poner en evidencia al diagnóstico de deterioro cognitivo como barrera causal para no anticoagular adultos mayores con fibrilación auricular.

Palabras clave: fibrilación auricular no valvular, adultos mayores, anticoagulación

Features of anticoagulation in older adults with atrial fibrillation

ABSTRACT

Introduction: Despite the evidence supporting the use of thrombotic and bleeding risk scales in atrial fibrillation (AF), the overestimation of the risk of bleeding is the main barrier when anticoagulate elderly.

The aim of this study is to evaluate whether anticoagulation in the elderly are prescribed according to international standards and to determine which variables are associated with no treatment according to the recommendations.

Materials and methods: A cross-sectional study was analyzed by applying a multivariate analysis model. The independent variables considered in the model were age and sex, presence of severe comorbidities, polypharmacy, geriatric syndromes, dependence on basic activities of daily living, risk for thromboembolism (CHA₂DS₂VASc), bleeding risk (HAS-BLED), the grounds of lack of anticoagulation. Dependent variable was considered a lack of anticoagulation in patients at risk for thromboembolism.

Results: We analyzed 198 records corresponding to 101 women and 97 men; with a mean age 83.2 years. Anticoagulation underutilization of 38% was observed. Cognitive impairment in multivariate analysis were significantly associated to a lack of anticoagulation therapy (OR 0.26 95% CI 0.78 to 0.92).

Conclusion: This study puts in evidence that the diagnosis of dementia or cognitive impairment constitutes a barrier for anticoagulation older adults with atrial fibrillation.

Keywords: atrial fibrillation, older adults, anticoagulation

Características do tratamento anticoagulante em idosos com fibrilação auricular

RESUMO

Objetivos: Introdução: Apesar da evidência que respalda o uso de escalas de risco trombótico e de sangramento em fibrilação auricular (FA), a sobrestimação do risco de sangramento é a principal barreira na hora de anticoagular os idosos.

O objetivo do presente trabalho é avaliar se a anticoagulação em idosos se prescreve de acordo com as normas internacionais e determinar quais variáveis se associam a um tratamento em desacordo com ditas recomendações.

Material e Métodos: foi realizada a análise de uma coorte transversal, aplicando um modelo de análise multivariada. As variáveis independentes consideradas foram: idade e sexo, presença de comorbidades severas, polifarmácia, síndromes geriátricas, dependência em atividades básicas da vida diária, risco de embolia (CHA_2DS_2-VASc), risco de sangramento (HAS-BLED), motivos de falta de prescrição de anticoagulação. Considerou-se como variável dependente a falta de prescrição de anticoagulação em pacientes com risco de tromboembolia.

Resultados: o total de registros analisados foi de 198, correspondentes a 101 mulheres e 97 homens, com idade média de 83 anos. Evidenciou-se uma subutilização de anticoagulação de 38%. A deterioração cognitiva, na análise multivariada, foi associada de maneira significativa à falta de prescrição de anticoagulação (OR 0.26 IC95% 0.78-0.92).

Conclusão: este estudo alerta novamente sobre a falta de aceitação das recomendações de anticoagulação neste grupo etário e poderia colocar em evidência o diagnóstico de deterioração cognitiva como barreira causal para não anticoagular idosos com fibrilação auricular.

Palavras-chave: fibrilação auricular não valvular, idosos, anticoagulação.

Introducción

La fibrilación auricular (FA), condición prevalente en adultos mayores, es responsable del 15% de todos los accidentes cerebrovasculares (ACV)¹⁻². Las tasas de incidencia específicas por edad aumentaron constantemente de 0.2 por 1000 para las edades de 30 a 39 años a 39.0 por 1000 para las edades de 80 a 89 años. La proporción de accidentes cerebrovasculares asociados con esta arritmia fue del 14,7%, 68 de los 462 accidentes cerebrovasculares iniciales, que aumentaron constantemente con la edad del 6,7% para las edades de 50 a 59 años y del 36,2% para las edades de 80 a 89 años³.

Esta entidad tiene un alta morbimortalidad asociada, en un análisis *post hoc* de la base de datos del estudio SHEP, sobre 4736 adultos mayores con hipertensión sistólica aislada, se halló que los pacientes que desarrollaban FA comparados con aquellos que mantenían el ritmo sinusal, tenían más del doble de

riesgo de eventos cardiovasculares (HR 2.21 IC95% 1.54–3.17) y de mortalidad (HR 2.33 IC95% 1.83–2.98) a más de 14 años de seguimiento⁴. En un análisis multivariado sobre 1332 adultos mayores de 65 años, se observó que la FA es un factor predictor independiente de mortalidad (HR=1.39, IC 95%1.25-2.82).⁵

Las estrategias antitrombóticas (anticoagulantes y antiplaquetarias) han demostrado en múltiples estudios clínicos⁶⁻¹² y revisiones sistemáticas¹³⁻¹⁵, disminuir la incidencia de ACV, en pacientes con moderado a alto riesgo de eventos trombóticos (estratificación de riesgo mayor o igual de 2 en la escala CHA_2DS_2-VASc).

La anticoagulación (ACO) reduce el riesgo de ACV isquémico y otros eventos isquémicos aproximadamente un 66% sobre el riesgo basal.¹⁶

Existen múltiples escalas para valorar el riesgo de ACV en pacientes con FA. La más utilizada es el score de CHADS2, validada también en población de 65 a 95 años. La escala $CHA_2DS_2-VAS_c$ ha sido validada y comparada con el score de CHADS2, y ha demos-

trado una mayor utilidad a la hora de predecir riesgo tromboembólico¹⁷. Los pacientes con un puntaje en $CHA_2DS_2-VAS_c \geq 2$ presentan un moderado a alto riesgo de embolia por lo que se recomienda la ACO en dichos pacientes. Los factores de riesgo incluidos en dicha escala son insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus, ACV o AIT tromboembólico, enfermedad vascular, edad de 65 a 74 años y sexo femenino.

La escala de HAS-BLED evalúa riesgo de sangrado en una escala de 0 a 9, con un valor de corte ≥ 3 para la identificación de pacientes con alto riesgo de sangrado. Los factores de riesgo incluidos en dicha escala son hipertensión arterial, alteración de la función renal o hepática, ACV, predisposición o tendencia al sangrado, RIN lábil en aquellos pacientes anticoagulados. El riesgo hemorrágico sirve para optimizar los factores de riesgo de hemorragia identificados y hacer más segura la anticoagulación.

La sobreestimación del riesgo de sangrado en los profesionales de la salud es la principal barrera a la hora de iniciar la ACO, particularmente en los pacientes adultos mayores. En una revisión sobre 12 estudios que incluyó 9000 pacientes demostraron que si bien el riesgo de sangrados severos es mayor en pacientes adultos mayores anticoagulados, la ACO continúa siendo efectiva en la prevención de ACV en este grupo etario.¹⁸

El objetivo del presente trabajo es evaluar si la ACO en adultos mayores con FA se prescribe de acuerdo a los riesgos de tromboembolismo y sangrado según las escalas descriptas y determinar que variables se asocian a un tratamiento no acorde con dichas recomendaciones.

Material y Métodos

Se realizó un análisis mediante la revisión de historias clínicas informatizadas de pacientes adultos mayores de 65 años con FA.

Los pacientes incluidos fueron todos pacientes hospitalizados en la Unidad Geriátrica de Agudos del Hospital Alemán (unidad donde se ingresan todos los pacientes mayores de 65 años pertenecientes a la prepaga del Hospital Alemán) desde Octubre de 2010 a Octubre de

2012 y los pacientes atendidos en forma ambulatoria por el área de Geriátrica, del servicio de Clínica Médica, desde Octubre de 2011 a Octubre de 2012.

Las variables evaluadas como independientes fueron: edad; sexo; comorbilidades severas según escala de CIRS-G (*Cumulative Illness Rating Scale-Geriatrics*); polifarmacia (consumo de 4 o más medicamentos); síndromes geriátricos (incontinencia, deterioro cognitivo, inestabilidad en la marcha o caídas en los últimos 12 meses, inmovilidad, privación sensorial); dependencia en ≥ 2 actividades básicas de la vida diaria según índice de KATZ modificado; dependencia en ≥ 2 actividades instrumentales de la vida diaria según escala de Lawton y Brody modificada e institucionalización.

La variable dependiente analizada fue la falta de prescripción de ACO en pacientes con $CHA_2DS_2VAS_c \geq 2$ y HAS-BLED < 3 .

Se excluyeron los pacientes que recibían ACO por otros motivos (por ej: TEP, TVP, reemplazos valvulares, etc.), y aquellos pacientes que tuvieron FA que revirtió a ritmo sinusal por una cuestión de practicidad de criterio, ya que es discutido si estos pacientes deben o no quedar anticoagulados.

Se definió **sobreutilización** de ACO cuando pacientes con $CHA_2DS_2VAS_c < 2$ se encontraban anticoagulados y **subutilización** de ACO cuando pacientes con $CHA_2DS_2VAS_c \geq 2$ y HAS-BLED < 3 no se encontraban anticoagulados.

Los datos extraídos se incluyeron en una base de datos diseñada ad hoc, y el análisis posterior se realizó con el paquete estadístico G-STAT versión 2.0. Se realizó análisis univariado y multivariado. Se calcularon los odds ratios (OR) y sus respectivos intervalos de confianza 95 % (IC 95%) considerándose estadísticamente significativo IC 95% $1 < OR < 1$ en el análisis de regresión logística.

Resultados

Se revisaron las historias clínicas de 228 pacientes. Se excluyeron 30 pacientes por pertenecer a pacientes con FA que revirtió a ritmo sinusal. Del total de los pacientes incluidos (n=198) el 51% (n = 101) eran mujeres. La edad promedio era de 83 años (rango desde

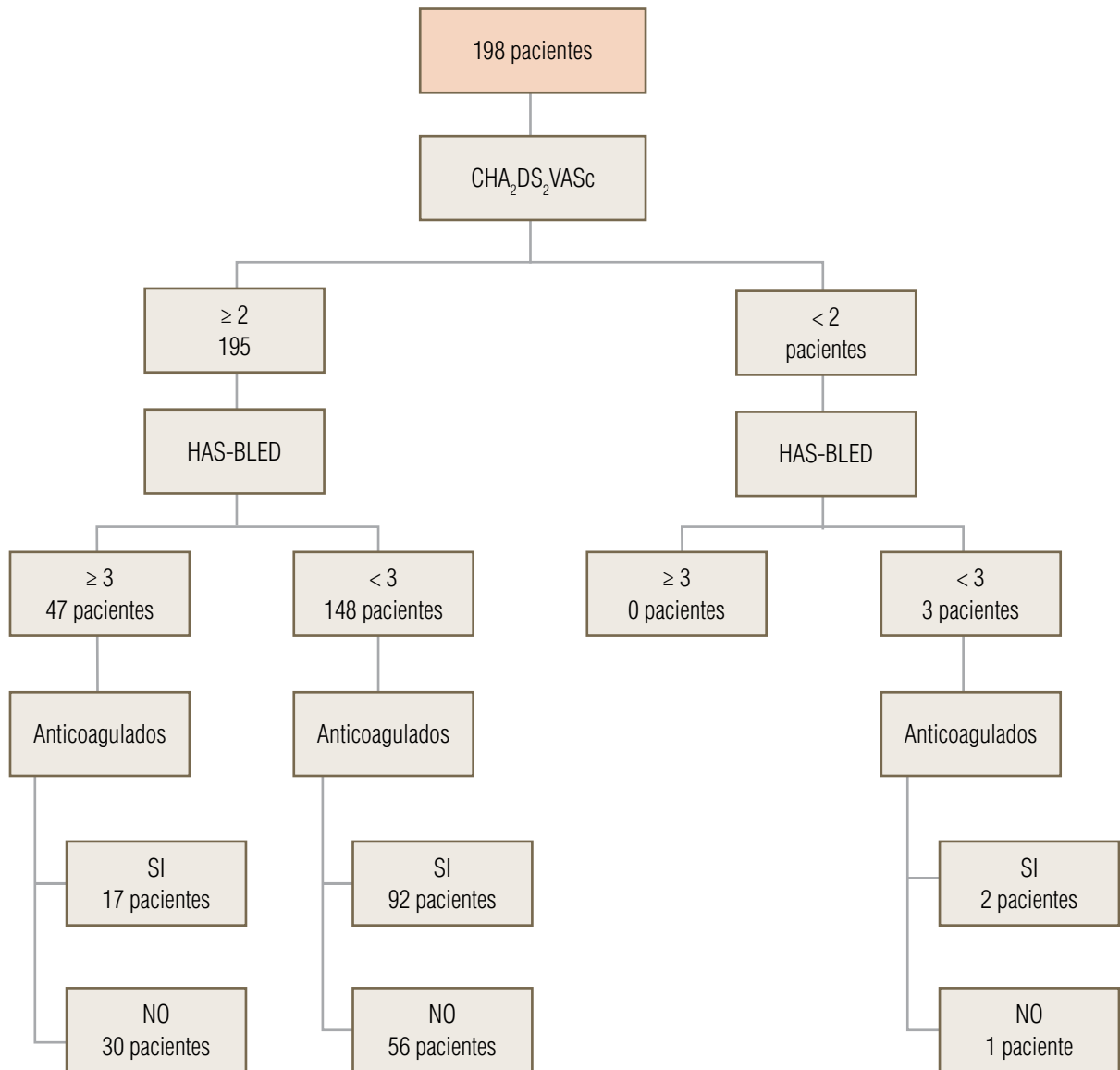


Gráfico 1. Flujograma de pacientes según riesgo embólico (CHA₂DS₂VASc) y de sangrado (HAS-BLED) y tratamiento anticoagulante.

64 a 101 años). El 64% de los pacientes tenían algún síndrome geriátrico. En la tabla 1 se describen las características epidemiológicas, la presencia de cada síndrome geriátrico y severidad de comorbilidades, comparadas por sexo.

El 50% de los individuos presentó polifarmacia, tanto la incontinencia, la dependencia para 2 ó más ABVD, como el deterioro cognitivo fueron síndromes geriátricos significativamente más frecuente en mujeres ($p = 0,01$, $p = 0,01$ y $p = 0,04$, respectivamente).

El 42% ($n = 84$) y el 39% ($n = 78$), tenían comorbilidades severas CIRS-G N3 y N4 respectivamente.

En el Gráfico 1 se observa el flujograma de pacien-

tes según las escalas CHA₂DS₂VASc, HAS-BLED y tratamiento anticoagulante.

De los 198 pacientes incluidos, el 98% ($n = 195$) tenían criterio de ACO según escala CHA₂DS₂VASc, de estos el 56% ($n = 109$) estaba anticoagulado.

El 24% ($n = 47$) tenía riesgo de sangrado según escala de HAS-BLED estando anticoagulados el 36% ($n = 17$).

Observamos que el 64% ($n = 56$) del total de los pacientes no anticoagulados ($n = 87$) tenía alto riesgo embólico y bajo riesgo de sangrado.

Se observó sobreutilización de ACO en dos pacientes, que estaban anticoagulados y tenían bajo riesgo embólico.

Tabla 1. Características epidemiológicas de los pacientes con fibrilación auricular.

Variable	Sexo femenino n= 101	Sexo masculino n= 97	p
Edad promedio	84	81	
Incontinencia	42% (43)	21% (20)	0.001
Inestabilidad	38% (39)	37% (36)	0.92
Deterioro cognitivo	43% (44)	29% (28)	0.04
Inmovilidad	23% (23)	13% (13)	0.12
Dependencia en ABVD	57% (58)	38% (37)	0.01
Comorbilidades N3 según CIRS-G	37% (37)	48% (47)	0.12
Comorbilidades N4 según CIRS-G	41% (42)	37% (36)	0.61
Polifarmacia	49% (48)	51% (50)	0.67
Deprivación sensorial	10% (10)	7% (7)	0.67
Institucionalización	10% (10)	9% (9)	0.92

Tabla 2. Análisis univariado y multivariado, factores determinantes de la falta de prescripción de ACO en adultos mayores con fibrilación auricular. Se muestran las variables estadísticamente significativas.

Análisis univariado	OR IC95%
Deterioro cognitivo	0.23 IC95% 0.10-0.52
Comorbilidad CIRSG N4	0.30 IC95% 0.13-0.67
Dependencia en ABVD	0.31 IC95% 0.14-0.68
Incontinencia	0.39 IC95% 0.17-0.87
Inmovilidad	0.24 IC95% 0.084-0.70
Dependencia en AIVD	0.44 IC95% 0.20-0.96
Diagnóstico de demencia	0.39 IC95% 0.15-0.99

De los pacientes con alto riesgo embólico y bajo riesgo de sangrado (n = 148), la falta prescripción de ACO en el presente estudio se observó en 56 pacientes, constituyendo una subutilización de ACO en adultos mayores con FA del 38%.

En los pacientes con riesgo tromboembólico y sin riesgo de sangrado, no anticoagulados, se describe como causa de la falta de prescripción de ACO en la historia clínica: 16% (n = 9) por comorbilidades seve-

ras, 5% (n = 3) por deseo del paciente y 5% (n = 3) por sangrado.

Del total de los pacientes anticoagulados, el 6,3% (n = 7) presentó internación por sangrado. De los pacientes no anticoagulados el 3.4% (n = 3) presentó internación por evento cardioembólico.

En la tabla 2 se describen las variables independientes asociadas a la correcta prescripción de ACO en FA y riesgo tromboembólico. Solamente la presencia de deterioro cognitivo, en el análisis multivariado, fue significativamente asociada a la falta de prescripción de ACO (OR 0.26 IC95% 0.78-0.92).

Discusión

Pese a la evidencia del aumento del riesgo de ACV y eventos tromboembólicos en adultos mayores con FA, existe, en el análisis de nuestra población, una alarmante subutilización de la ACO (38%), siendo de hasta un 56% el porcentaje de pacientes con alto riesgo embólico no anticoagulados, dato que coincide con lo previamente publicado por otros grupos; Ogilvie y colaboradores¹⁹ en una revisión sistemática demuestra una subutilización del 70% en pacientes con FA particularmente en aquellos de alto riesgo. Bungard

TJ y colaboradores²⁰ también en una revisión sistemática describen una subutilización del 56% al 85% en pacientes con FA.

Sin embargo, sólo basados en el *score* de riesgo tromboémbolico, en el presente estudio, casi el 100% de los pacientes analizados (195) presentaban criterio de ACO según escala de CHA₂DS₂-VASc, y poco más de la mitad (56%, 109) estaban anticoagulados.

La inestabilidad de la marcha, es un factor que se tiene en cuenta a la hora de la toma de decisión de anticoagular pacientes con edad avanzada. La inestabilidad de la marcha o registro de caídas previas, es de las principales razones que llevaban a los médicos tratantes, a la decisión de no anticoagular a los adultos mayores. En una revisión sistemática que identificó factores reportados como importantes por los médicos al momento de la toma de decisión del inicio de ACO en pacientes con FA, el riesgo de caídas y los sangrados previos, demostraron ser barreras desproporcionadas a la prescripción de warfarina²¹. En el presente estudio, la prevalencia de inestabilidad en la marcha fue del 38%, y esta variable no se asoció en el análisis uni y multivariado con la decisión de no anticoagular OR 1.1 (IC95% 0.61-2.04).

Gage y colaboradores²² demostraron un aumento del riesgo de hemorragia intracraneal (HIC) en pacientes con FA y alto riesgo de caídas (2,8% vs 1,1% pacientes-año). En el trabajo de Gage la prescripción de anticoagulantes no afectó la tasa de incidencia de la HIC, pero aumenta la gravedad de los eventos hemorrágicos y la mortalidad a 30 días, (51,8% vs 33,6% p = 0,007). Otros factores de riesgo independientes para HIC en este estudio fueron el antecedente de ACV, hemorragia previa y el deterioro neuropsiquiátrico. Sin embargo, los pacientes con alto riesgo de caídas y por lo tanto de HIC presentan un riesgo aún mayor para el ictus isquémico asociado con la FA (13,7% pacientes-año).

En nuestra población sólo se observaron 7 pacientes con sangrado que requirieron internación por la misma, no observándose ningún caso de HIC.

Malcom Man-Son-Hing y colaboradores²³ en un análisis de decisión concluye que la predisposición a caídas no es una contraindicación del uso de anticoagulantes en adultos mayores con FA. En pacientes anticoagula-

dos el riesgo de hematoma subdural es tan pequeño que el paciente debería caerse aproximadamente 300 veces en un año para superar los beneficios de la ACO. Andrew J Bond y colaboradores²⁴ en un análisis retrospectivo sobre 2635 caídas registradas de 1861 pacientes, demostró que el riesgo de sangrados mayores secundarios a caídas se asoció con el sexo femenino (OR 1.6), el uso de aspirina (OR1.4) y de clopidogrel (OR 2.2) pero no con el uso de anticoagulantes ni con la intensidad de la ACO.

En nuestro trabajo vimos que el 64% de los pacientes no anticoagulados tenían alto riesgo tromboembólico y bajo riesgo de sangrado, estando descrito en la historia clínica sólo en el 26% de los casos el motivo por el cual se había tomado la decisión de no anticoagular.

Un reciente estudio prospectivo multicéntrico, en adultos mayores (edad promedio de 80.3 años) demostró que la principal causa de la falta de prescripción de ACO, pese a los criterios clínicos que lo recomendaban, ha sido la negligencia médica.²⁵

Ferro D y colaboradores²⁶ en un estudio observacional sobre 255 pacientes con FA (edad promedio 73 años), demostró en el subgrupo de pacientes con alto riesgo tromboembólico, también un incorrecto uso de profilaxis antitrombótica en el 52.8%. De estos pacientes subtratados, el 36% presentaba deterioro cognitivo, el 22.7% inestabilidad y riesgo de caídas, el 16% tenía antecedente de sangrado previo y el 12% tenía antecedente de ulcera péptica.

En nuestro estudio el 36% presentaba deterioro cognitivo, siendo esta la única variable asociada a la falta de prescripción de ACO en el análisis de regresión múltiple.

Brophy MT²⁷ y colaboradores en una cohorte retrospectiva de 2217 adultos mayores con FA, demostró una reducción del 14% del uso de ACO con cada década que avanzaba la edad. Pedro Blancha²⁸ y colaboradores en un estudio retrospectivo sobre pacientes con FA, demostró en un análisis multivariado a la edad >75 años como factor predictor de menor uso de ACO (OR 0.32 IC95% 0.24-0.43), variable que no fue significativa en nuestra población.

Low SJ y colaboradores²⁹ en una cohorte de pacientes con edad media similar a la de nuestra población

(83 años), mostró que los motivos más frecuentes a la hora de decidir la no ACO fueron la presencia de contraindicaciones en el 78% y el deseo del paciente en el 5%. En esta población, solo se describe en poco más de un cuarto de las historias clínicas el motivo de la no ACO, un claro sesgo de registro.

De Breucker y colaboradores³⁰ en un estudio retrospectivo sobre 111 pacientes adultos mayores con una edad media de 84 años demostró una subutilización de la ACO del 49% en una población con mayor prevalencia de síndromes geriátricos que el presente estudio: deterioro cognitivo 59% vs 36%, incontinencia 35% vs 32%, inestabilidad 61% vs 38%; sin embargo, ninguno de los síndromes geriátricos, ni la dependencia en la funcionalidad por escala de Katz y Lawton demostró asociación con la subutilización de ACO.

El diseño retrospectivo del presente estudio está asociado a potenciales sesgos. En primer lugar, el registro de los síndromes geriátricos en los pacientes hospitalizados fue realizado durante la hospitalización y no con el diagnóstico de fibrilación auricular. En segundo lugar, podría existir un subregistro en las historias clínicas de pacientes ambulatorios en cuanto a síndromes geriátricos. En tercer lugar es posible que potenciales confundidores, frecuentes en adultos mayores, no fueran evaluados en el presente estudio como el riesgo nutricional, la depresión y la situación socioeconómica.

Como fortaleza del presente estudio podríamos mencionar que nos centramos en un tema muy relevante y complejo en la práctica médica diaria, ya que la población de adultos mayores crece constantemente y los síndromes geriátricos son factores determinantes a la hora de tomar decisiones en los adultos mayores.

Conclusión

El uso de ACO en adultos mayores con alto riesgo cardioembólico aún es insuficiente pese a la bibliografía que demuestra sus beneficios.

Este estudio podría poner evidencia al diagnóstico de demencia o deterioro cognitivo como una barrera a la hora de anticoagular pacientes adultos mayores con fibrilación auricular.

El desarrollo de escalas para manejo de pacientes adultos mayores, con un abordaje individualizado y la inclusión de criterios geriátricos, aún es un desafío para el manejo de este heterogéneo grupo etario.

Bibliografía

1. Feinberg WM, Blackhear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG, et al. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation: analysis and implications. *Arch Intern Med.* 1995; 155:469-473.
2. Majeed A, Moser K, Carroll K. Trends in the prevalence and management of atrial fibrillation in general practice in England and Wales, 1994-1998: analysis of data from the general practice research database. *Heart* 2001; 86 (3):284-8
3. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly: the Framingham Study. *Arch Intern Med.* 1987; 147:1561-1564.
4. Vagaonescu TD, Wilson AC, Kostis JB. Atrial fibrillation and isolated systolic hypertension: the systolic hypertension in the elderly program and systolic hypertension in the elderly program-extension study. *Hypertension* 2008; 51(6): 1552-6.
5. Testa G, Cacciatore F, Della-Morte D, Galizia G, Mazzella F, Gargiulo G, et al. Role of permanent atrial fibrillation (AF) on long-term mortality in community-dwelling elderly people with and without chronic heart failure (CHF). *Arch Gerontol Geriatr.* 2012; 55 (1): 91-5.
6. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. *Engl J Med.* 1990;323(22):1505.
7. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation.* 1991;84(2):527.
8. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet.* 1994;343(8899):687.
9. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet.* 1989;1(8631):175.
10. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, Carliner NH, Colling CL, Gornick CC, Krause-Steinrauf H, Kurtzke JF, Nazarian SM, Radford MJ. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med.* 1992;327(20):1406.
11. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol.* 1991;18(2):349.
12. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 1994;154(13):1449.
13. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146(12):857.
14. Van Walraven C, Hart RG, Singer DE, Laupacis A, Connolly S, Petersen P, Koudstaal PJ, Chang Y, Hellemons B. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA.* 2002;288(19):2441.
15. Cooper NJ, Sutton AJ, Lu G, Khunti K. Mixed comparison of stroke prevention treatments in individuals with nonrheumatic atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 2006;166(12):1269

16. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study. *Circulation*. 2012 May 15; 125(19): 2298-307.
17. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ*. 2011; 342:d124.
18. Van Walraven C, Hart RG, Connolly S, Austin PC, Mant J, Hobbs FD, et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the Atrial Fibrillation Investigators. *Stroke* 2009;40:1410-1416
19. Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, Cowell W, Lip GY. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am. J. Med.* 2010;123:638-645.
20. Bungard TJ, Ghali WA, Teo KK, McAlister FA, Tsuyuki RT. Why do patients with atrial fibrillation not receive warfarin? *Archives of Internal Medicine* 2000; 160: 41-46.
21. Pugh D, Pugh J, Mead GE. Attitudes of physicians regarding anticoagulation for atrial fibrillation: a systematic review. *Age Ageing* 2011;40:675-683.
22. Gage BF, Birman-Deych E, Kerzner R, Radford MJ, Nilasena DS, Rich MW. Incidence of intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation who are prone to fall. *Am. J. Med.* 2005; 118(6):612-7.
23. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, et al. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Arch Intern Med* 1999; 159 (7): 677-85
24. Bond, Andrew J., Frank J. Molnar, Marilyn Li, Marlene Mackey, Malcolm Man-Son-Hing. The risk of hemorrhagic complications in hospital in-patients who fall while receiving antithrombotic therapy. *Thromb J*. 2005; 3:1.
25. Ertas F, Oylumlu M, Akil MA, Acet H, Celepkolu T, et al. Non-valvular atrial fibrillation in the elderly; preliminary results from the National AFTER. *Eur Rev Pharmacol Sci*. 2013; 17 (8): 1012-6.
26. Ferro D, Loffredo L, Polimeni L, Violif. Underuse of oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation in Italy. *Intern Emerg Med*. 2007; 2(1): 24-8.
27. Brophy MT, Ives C, Gagnon D, Fiore LD. Anticoagulant use for atrial fibrillation in the elderly. *J Am Geriatr Soc*. 2004; 52(7):1151-6.
28. Pedro Blanca, Roman Freixaa, Montserrat Ibernóna, Javier Delsoa, Elena Salasa, José L Sobreperaa, et al. Use of Oral Anticoagulants in Patients Discharged With Atrial Fibrillation in 2000. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:1057-63.
29. Lew SJ, Lim JK. Stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation. *Singapore Med J*. 2002;43(4):198-201.
30. Sandra De Breucker, Gertraud Herzog, Thierry Pepersack. Could Geriatric Characteristics Explain the Under-Prescription of Anticoagulation Therapy for Older Patients Admitted with Atrial Fibrillation? *Drugs Aging* 2010; 27 (10): 807-813.