

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO DE FIN DE GRADO EN MEDICINA



**Revisión sistemática sobre el uso de inhibidores del
factor XI/XIa en fibrilación auricular**

AUTOR: Alba Canales, Carlos

TUTOR: Arrarte Esteban, Vicente Ignacio

Departamento de Medicina Clínica. Cardiología.

Curso Académico 2025-2026

Convocatoria de Febrero 2026

ÍNDICE

1. RESUMEN Y PALABRAS CLAVE.....	3
2. ABSTRACT AND KEYWORDS.....	5
3. INTRODUCCIÓN.....	7
3.1 HIPÓTESIS.....	10
4. OBJETIVOS.....	11
5. MATERIALES Y MÉTODOS.....	11
6. RESULTADOS.....	14
6.1. DESENLACES PRIMARIOS.....	14
6.1.1. <i>Eficacia para prevención de eventos tromboembólicos..</i>	15
6.1.2. <i>Seguridad hemorrágica.....</i>	16
6.2. APLICABILIDAD CLÍNICA EN POBLACIONES DE ALTO RIESGO.....	18
6.2.1. <i>Beneficio clínico neto.....</i>	18
6.2.2. <i>Análisis por subgrupos.....</i>	19
6.3. POBLACIONES DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS.....	19
7. DISCUSIÓN.....	19
8. CONCLUSIONES.....	24
9. BIBLIOGRAFÍA.....	25
10. TABLAS.....	28
11. ANEXOS.....	31

1. RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Introducción: La fibrilación auricular es la arritmia más frecuente en adultos y se asocia a un aumento significativo del riesgo de ictus isquémico, para lo que se recomienda tratamiento anticoagulante crónico con ACOD en pacientes de alto riesgo. Sin embargo, su uso sigue condicionado por un riesgo hemorrágico relevante. En este contexto, los inhibidores del factor XI y/o factor XIa (FXI/FXIa) surgen como potencial alternativa al desacoplar hemostasia fisiológica y trombosis, y permitir una anticoagulación más segura.

Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de los inhibidores de FXI/FXIa en el tratamiento de la fibrilación auricular no valvular (FANV).

Materiales y métodos: Se realizó una revisión sistemática de la literatura publicada entre 2020 y noviembre de 2025 en las bases de datos PubMed, Scopus y Cochrane CENTRAL. Siguiendo los criterios de elegibilidad PICO, se seleccionaron 3 ensayos clínicos aleatorizados (PACIFIC-AF, OCEANIC-AF, AZALEA-TIMI 71) para responder a la pregunta de investigación.

Resultados: Los inhibidores de FXI/FXIa no demostraron superioridad frente a los ACOD en la prevención de ictus isquémico o embolismo sistémico. Asundexian se asoció a un aumento significativo de eventos tromboembólicos frente a apixaban, mientras que abelacimab mostró una tendencia similar, sin significación estadística. Ambos fármacos redujeron de forma consistente todos los eventos hemorrágicos frente a los ACOD, sin observarse diferencias significativas en la mortalidad.

Conclusiones: Los inhibidores de FXI/FXIa no han demostrado utilidad en FANV frente a los ACOD al no compensar su menor eficacia con la mejora en

seguridad. Con la evidencia actual, su aplicabilidad podría considerarse en contextos en los que la reducción del sangrado suponga beneficio real, como la contraindicación a tratamiento con ACOD, aunque todavía pendientes de evidencia confirmatoria.

Palabras clave: Fibrilación auricular, anticoagulantes orales directos, inhibidores del factor XI, ictus, seguridad, riesgo hemorrágico.



2. ABSTRACT AND KEYWORDS

Introduction: Atrial fibrillation is the most common arrhythmia in adults and is associated with an increased risk of ischemic stroke, for which chronic anticoagulant therapy with direct oral anticoagulants (DOACs) is recommended in high-risk patients. However, their use remains limited by a clinically relevant risk of bleeding. In this context, factor XI and/or factor XIa inhibitors have emerged as a potential alternative by decoupling physiological haemostasis from thrombosis and allowing a safer anticoagulation strategy.

Objective: To assess the efficacy and safety of FXI/FXIa inhibitors as treatment for non-valvular atrial fibrillation (NVAf).

Materials and methods: A systematic review of the literature published between 2020 and November 2025 was conducted using PubMed, Scopus and Cochrane CENTRAL databases. Following PICO eligibility criteria, three randomized controlled trials (PACIFIC-AF, OCEANIC-AF, AZALEA-TIMI 71) were selected to address the research question.

Results: FXI/FXIa inhibitors did not demonstrate superiority over DOACs in the prevention of ischemic stroke or systemic embolism. Asundexian was associated with a significant increase in thromboembolic events compared with apixaban, whereas abelacimab showed a similar trend without statistical significance. Both agents consistently reduced haemorrhagic events compared with DOACs, with no significant differences observed in mortality.

Conclusions: FXI/FXIa inhibitors have not demonstrated clinical utility in NVAf compared with DOACs, as their lower efficacy is not offset by improvements in safety. Based on current evidence, their applicability could be considered in

clinical settings where bleeding reduction represents a meaningful benefit, such as contraindication to DOAC therapy, although confirmatory evidence is still lacking.

Keywords: Atrial fibrillation, direct oral anticoagulants, factor XI inhibitors, stroke, safety, bleeding risk.



3. INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca más frecuente en adultos, con una prevalencia global estimada en torno a 50 millones de personas en 2020 (1,2), y se la asocia con un riesgo de mortalidad 1,5-2 veces superior al de la población general principalmente debido a comorbilidades cardiovasculares, siendo el más relevante el ictus isquémico (1,3). Se caracteriza por un ritmo auricular rápido y caótico, como resultado de alteraciones electrofisiológicas y/o estructurales que generan una aurícula más vulnerable a la reentrada desde focos ectópicos (3,4).

La edad avanzada es un importante factor de riesgo, con un aumento del riesgo del 37% en poblaciones mayores de 55 años (4), junto a otros como la hipertensión, enfermedad coronaria, obesidad, tabaquismo o consumo de alcohol (1,2,4).

Según la actualización de 2024 de la guía sobre el manejo de la fibrilación auricular de la European Society of Cardiology (ESC) (3), el tratamiento de esta patología requiere un enfoque multidisciplinar e integral definido por la estrategia AF-CARE. En ella se incluye la valoración de riesgo tromboembólico (A) como un aspecto fundamental puesto que la FA se asocia con un aumento del riesgo de ictus isquémico de 5 veces respecto a la población general, y constituye el origen de en torno al 20% de los casos (3).

La guía de 2024 recomienda la redefinida escala CHA₂DS₂-VA (ver anexo 1) para seleccionar a los pacientes de mayor riesgo para la prevención de ictus y embolismo sistémico, aunque se reconocen limitaciones en cuanto a su aplicabilidad. En FA no valvular (FANV), el tratamiento anticoagulante crónico

está indicado para pacientes de alto riesgo definidos por un $CHA_2DS_2-VA \geq 2$, que representa un riesgo anual de $\geq 2\%$; mientras que puede ser considerado en pacientes con $CHA_2DS_2-VA = 1$. En pacientes de bajo riesgo no se recomienda tratamiento crónico, salvo algunos contextos específicos como la cardioversión (3).

Los fármacos de primera elección para la prevención de ictus en FANV son los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) (1,3), cuyo mecanismo de acción es la inhibición del factor Xa (apixaban, rivaroxaban, edoxaban) o del factor IIa (dabigatrán). En comparación con los antivitamina K (AVK), destacan por disminuir el sangrado al tiempo que presentan menos interacciones farmacológicas, menos necesidad de monitorización y una eficacia comparable o mejor, tal y como recoge la guía de práctica clínica en el uso de ACOD de la European Heart Rhythm Association (EHRA) de 2021(5).

Pese a ello, su uso todavía implica asumir un riesgo hemorrágico no trivial, con tasas anuales reportadas en distintos estudios de entre 2-4% (4–6), que supone una limitación para la anticoagulación en pacientes de alto riesgo. Escalas como HAS-BLED se han utilizado de forma extendida para estratificar el riesgo de sangrado, aunque presentan limitaciones ya que incluyen factores que también puntúan como riesgo tromboembólico. Esto limita su utilidad ya que implica sobreestimar un riesgo hemorrágico que no suele ser mayor al tromboembólico (5). Así, tanto en la guía de la ESC de 2024 sobre manejo de la FA (3), como en la guía de la EHRA de 2021 sobre el uso de ACOD (5), se desaconseja su uso sistemático para contraindicar anticoagulación crónica y se aboga por una valoración individualizada de factores de riesgo hemorrágico.

Todo ello implica un manejo cuidadoso de la terapia anticoagulante, especialmente en pacientes con coexistencia de varios factores limitantes, lo cual resulta bastante frecuente en una patología como la FA (2). Entre ellos se incluyen la edad avanzada y la fragilidad, los antecedentes de sangrado mayor, la necesidad de tratamiento antiagregante concomitante o comorbilidades como la hepatopatía o la insuficiencia renal crónica, situación en la se aconseja ajuste de dosis o incluso se desaconseja su uso (3,5).

Dado este contexto, resulta razonable plantear alternativas terapéuticas que permitan conseguir un equilibrio más favorable entre anticoagulación y sangrado. Entre ellas, destacan los fármacos dirigidos hacia el factor XI (FXI) o su forma activa, el factor XIa (FXIa).

La hemostasia fisiológica, en la que el coágulo se forma en respuesta a una disrupción de la pared vascular para detener la hemorragia, depende fundamentalmente de la vía extrínseca iniciada por el factor tisular, que ejerce un rol “iniciador”. La vía intrínseca tiene un papel “amplificador”, ya que refuerza la respuesta iniciada por la vía extrínseca a través del FXI, que precisamente es activado a FXIa principalmente por la trombina, creando un sistema de retroalimentación positiva (6–8).

En cambio, en situaciones de trombosis la formación del coágulo de fibrina se produce de forma sostenida en ausencia de factor tisular por escape a mecanismos de autorregulación, normalmente en relación con daño endotelial o fenómenos de estasis sanguíneo, como ocurre en la FA o la enfermedad tromboembólica venosa (ETV). En estos casos, la vía de amplificación iniciada por el FXI a partir de trombina adquiere mayor importancia. (8)

Con todo esto, se ha sugerido que el FXI actuaría como puente entre la hemostasia y la trombosis, y por tanto representa una diana terapéutica atractiva al desacoplar potencialmente ambos procesos consiguiendo una anticoagulación más selectiva sin comprometer la hemostasia fisiológica (7,8). Estudios preclínicos realizados en animales con inhibición del FXI muestran menores tasas de eventos trombóticos sin asociar un incremento de sangrado respecto a control (7), con conclusiones similares en estudios observacionales en pacientes con Hemofilia C (déficit congénito FXI) (6,9).

Siguiendo esta línea, se han desarrollado agentes farmacológicos para inhibir tanto el FXI como el FXIa (FXI/FXIa) mediante mecanismos de acción diversos, como reducción de su síntesis hepática o unión e inhibición directa sobre la forma inactiva y/o activa (6,9). Por todo ello, sería conveniente revisar la evidencia disponible en la literatura al respecto y plantearse: ¿los inhibidores del FXI/FXIa son una opción tanto o más eficaz que los ACOD y con mejor perfil de seguridad en pacientes con FANV con indicación de tratamiento anticoagulante?

3.1 Hipótesis

La hipótesis de esta revisión es que los inhibidores del FXI/FXIa podrían constituir una alternativa a la anticoagulación oral convencional con ACOD con eficacia potencialmente comparable o no inferior y con mejor perfil de seguridad en cuanto a riesgo hemorrágico.

4. OBJETIVOS

El objetivo principal de esta revisión sistemática es analizar la eficacia para la prevención de eventos tromboembólicos y la seguridad hemorrágica observadas en el uso de los inhibidores del FXI/FXIa en pacientes con fibrilación auricular no valvular en comparación con otros anticoagulantes orales de acción directa, inhibidores del factor Xa y del factor IIa.

Como objetivo secundario, se plantea explorar la aplicabilidad clínica potencial en pacientes con perfiles clínicos de elevado riesgo trombótico y/o hemorrágico, en los que los inhibidores del FXI/FXIa puedan constituir una indicación o alternativa de tratamiento.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en bases de datos PubMed, Scopus y Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) a través de Cochrane Library, dirigida a identificar estudios relevantes entre el 1 de enero de 2020 y el 23 de noviembre de 2025 relacionados con el uso de inhibidores del factor XI/XIa en comparación con ACOD en pacientes con FANV.

La estrategia de búsqueda se diseñó siguiendo el formato PICO: como población (P) se consideró pacientes adultos (≥ 18 años) diagnosticados con FANV con indicación de terapia anticoagulante; como intervención (I), la administración de inhibidores del FXI/FXIa para dicha indicación; siendo el comparador (C) los ACOD (apixaban, edoxaban, rivaroxaban, dabigatran), y como desenlaces/outcomes (O): las variables principales de eficacia (ictus isquémico, embolia sistémica) y seguridad (eventos hemorrágicos).

Para la ecuación de búsqueda se combinaron términos controlados MeSH junto a palabras clave de texto libre, agrupando los operadores en cuatro grupos correspondientes a fibrilación auricular, inhibidores del factor XI/XIa, anticoagulantes orales y el desenlace clínico. Los términos dentro de cada grupo se conectaron mediante el operador “OR” y los grupos se conectaron entre ellos por el operador “AND”. La ecuación final para PubMed se utilizó como referencia para las búsquedas en Scopus y Cochrane CENTRAL:

("Atrial Fibrillation"[MeSH] OR "atrial fibrillation" OR "non-valvular atrial fibrillation")

AND (("Factor XI"[MeSH] OR "Factor XIa"[MeSH] OR "factor XI inhibitor*" OR "factor XIa inhibitor*" OR "FXI inhibitor*" OR "FXIa inhibitor*") OR (abelacimab OR asundexian OR milvexian OR osocimab OR "IONIS-FXI" OR fesomersen OR xisomab))

AND ("Anticoagulants"[MeSH] OR anticoagulant*[tiab] OR DOAC*[tiab] OR "direct oral anticoagulant*" [tiab] OR "non-vitamin K oral anticoagulant*" [tiab] OR apixaban[tiab] OR rivaroxaban[tiab] OR edoxaban[tiab] OR dabigatran[tiab])

AND ("Treatment Outcome"[MeSH] OR "efficacy" OR "safety" OR "clinical outcome")

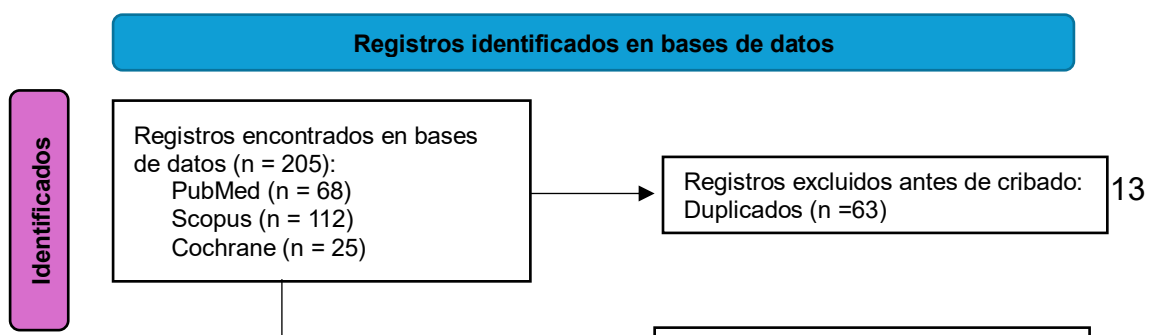
Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados en humanos publicados en español o en inglés que respondiesen a la pregunta PICO, siempre que reportasen al menos un desenlace de eficacia o seguridad relevante para esta revisión. Se excluyeron estudios en animales, protocolos sin resultados, estudios en fase preclínica sin desenlace, análisis económicos o modelos de simulación, revisiones narrativas, duplicados o resúmenes sin disponibilidad de texto

completo. También se excluyeron aquellos estudios primarios que pese a evaluar fármacos inhibidores del FXI/FXIIa, tenían población distinta a FANV o comparador distinto a ACOD.

La extracción se realizó en dos fases: cribado inicial mediante título y resumen seguido de lectura de texto completo, de acuerdo con los criterios de elegibilidad predefinidos y las recomendaciones de las guías PRISMA 2020 (10). El proceso fue realizado por un revisor único, con verificación metodológica puntual por un segundo investigador.

Se encontraron un total de 205 registros entre las bases de datos consultadas. Tras excluir los duplicados por título y DOI con la ayuda de un gestor bibliográfico, se llegó a un total de 142 registros únicos incluidos en cribado por título y abstract. En esta fase se excluyeron registros que cumplían con los criterios de exclusión, dejando 9 estudios con compatibilidad PICO de los que se realizó lectura de texto completo. Finalmente, solo se incluyeron 3 estudios primarios en la síntesis cualitativa que aportasen resultados de eficacia y/o seguridad sobre el uso de inhibidores del FXI/FXIIa en población adulta diagnosticada de FANV respecto a un ACOD (11–13). Los detalles del proceso de selección se recogen en la figura 1.

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección



6. RESULTADOS

6.1. Desenlaces primarios

Los tres estudios incluidos son ensayos clínicos aleatorizados multicéntricos, sus características generales se resumen en la Tabla 1.

Para las variables de eficacia, PACIFIC-AF (11) y OCEANIC-AF (12) compararon el uso de asundexian, una molécula pequeña que inhibe directamente a la forma activada del factor XI (FXIa), respecto a apixabán. AZALEA-TIMI 71 (13) compara abelacimab, un anticuerpo monoclonal humanizado diseñado para unirse al dominio catalítico del factor XI y evitar su activación a factor XIa, respecto a rivaroxabán

Los desenlaces hemorrágicos se definieron de forma homogénea y sistemática en los tres ensayos según criterios de la International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH) (14) para clasificar cada episodio de sangrado. Los

resultados principales de cada ensayo, desglosados por desenlace clínico, se encuentran resumidos en la Tabla 2.

6.1.1. Eficacia para prevención de eventos tromboembólicos

El estudio OCEANIC-AF (12) define como desenlace primario de eficacia la incidencia compuesta de ictus isquémico o embolismo sistémico en el grupo tratado con asundexian 50mg respecto a apixaban 5mg, Así, tras un periodo de seguimiento de 155 días de media, se observó un incremento de más del triple de eventos primarios de eficacia en pacientes tratados con asundexian (98 pacientes, 1.3% vs 26 pacientes, 0.4%; HR de 3.79, IC 95% 2.46-5.83). Precisamente estos resultados motivaron la interrupción precoz del estudio por decisión de un comité independiente de monitorización de datos.

Las incidencias aisladas de ictus isquémico, componente principal del desenlace primario; así como muerte cardiovascular y muerte por cualquier causa se incluyeron como parte de un análisis secundario de eficacia. En el grupo tratado con asundexian, un 1.1% presentaron un ictus isquémico, mientras que en el grupo control fue el 0.3% (HR de 4.06 IC95% 2.52-6.54).

Respecto al estudio fase II de asundexian, PACIFIC-AF (11), la eficacia se midió mediante la incidencia compuesta de ictus isquémico, embolismo sistémico, infarto de miocardio o muerte cardiovascular; así como las incidencias individuales para cada uno. Los datos al respecto se presentaron de forma absoluta dado el carácter exploratorio y el reducido número de eventos, observando 2 eventos compuestos en asundexian 20mg, 4 eventos en asundexian 50mg y 3 eventos con apixaban. En el grupo de asundexian 20mg, 2 pacientes sufrieron ictus isquémico, 1 en asundexian 50mg y 0 en apixaban.

No se observaron embolismos sistémicos en ninguno de los grupos. En el grupo de asundexian 20mg ocurrió 1 muerte de causa cardiovascular, 3 en el grupo de asundexian 50mg, y 3 en el grupo de apixaban.

Finalmente, de forma similar a PACIFIC-AF, el estudio AZALEA-TIMI 71 (13) también incluyó la eficacia dentro de un análisis exploratorio. El riesgo de ictus o embolismo sistémico observado fue del 2.6% en abelacimab 90mg (HR 1.65 IC95% 0.64-4.25), 2.3% en abelacimab 150mg (HR 1.47 IC95% 0.56-3.85); mientras que en el grupo con rivaroxaban se produjo en el 1.6%. La mayoría de estos eventos se atribuyeron a ictus isquémico tanto en abelacimab 90mg (2.4% vs 1.2%, HR 2.10 IC95% 0.72-6.14) como en abelacimab 150mg (2.3% vs 1.2%, HR 2.06 IC95% 0.70-6.02).

6.1.2. Seguridad hemorrágica

PACIFIC-AF (11) define como desenlace primario de seguridad la incidencia compuesta de sangrado mayor o de sangrado no mayor clínicamente relevante (CRNM) comparando los grupos de asundexian combinados (20mg y 50mg) frente a apixaban.

Tras finalizar el seguimiento planeado de 12 semanas, se observó una menor incidencia acumulada de eventos primarios en asundexian. Todos los eventos correspondieron a sangrado CRNM. La ratio de eventos primarios para asundexian combinado (20mg y 50mg) frente a apixaban fue de 0.33 (IC 90%: 0.09-0.97), mientras que la ratio para sangrado de cualquier tipo de asundexian combinado respecto a apixaban fue de 0.42 (IC 90%: 0.26-0.67).

En el estudio fase III de asundexian, OCEANIC-AF (12), los resultados de seguridad se presentan también como desenlace primario, empleando la

incidencia aislada de sangrado mayor en el grupo tratado con asundexian frente a apixaban. Se observó una incidencia del 0.2% en el grupo tratado con asundexian frente al 0.7% en el grupo control (HR de 0.32, IC95% 0.18-0.55). Considerando específicamente la hemorragia intracraneal, se observó en <0.1% en el grupo de asundexian y en el 0.2% del grupo de apixaban (HR 0.16 IC95% 0.05-0.55)

Por último, AZALEA-TIMI 71 (13) evaluó la seguridad hemorrágica en el uso de abelacimab a dos dosis distintas, siendo su único desenlace primario, medido como incidencia compuesta de sangrado mayor y sangrado CRNM.

Tras un periodo de seguimiento de 1.8 años, el estudio fue interrumpido de forma precoz por decisión de un comité independiente de monitorización de datos al observar una reducción considerada significativa del desenlace primario de seguridad en los grupos tratados con abelacimab. Así, se observó una incidencia del 4.9% en el grupo tratado con abelacimab 90mg (HR 0.31 IC95% 0.19-0.51), 6.1% en el grupo tratado con abelacimab 150mg (HR 0.38 IC95% 0.24-0.60), 15.4% en el grupo control con rivaroxaban.

En el análisis secundario se incluyó la incidencia de cualquier evento hemorrágico (compuesto de sangrado mayor, sangrado CRNM, o sangrado menor). En este sentido, se observó un 12.5% en abelacimab 90mg (HR 0.46 IC95% 0.33-0.64), 18.3% en abelacimab 150mg (HR 0.68 IC95% 0.51-0.91) y 26.2% en rivaroxaban.

El sangrado gastrointestinal se analizó de forma exploratoria como desenlace independiente, observando también una menor incidencia de este: 2 eventos

(0.5%) tanto en abelacimab 90mg y 150mg (HR 0.11 IC95% 0.03-0.48) y 18 eventos (4.2%) en rivaroxaban.

6.2. Aplicabilidad clínica en poblaciones de alto riesgo

6.2.1. Beneficio clínico neto

En OCEANIC-AF (12) el beneficio clínico neto se evaluó de forma secundaria utilizando una medida compuesta de ictus isquémico, embolia sistémica y sangrado mayor, sin que el estudio estuviera potenciado para detectar diferencias significativas en este desenlace. Se produjeron 120 eventos (1.6%) de este tipo en el grupo con asundexian y 75 eventos (1%) en apixaban (HR de 1.61 IC95% 1.21-2.15). La mortalidad cardiovascular fue del 0.6% en ambos grupos (HR 1.09 IC95% 0.72-1.64) y la mortalidad por cualquier causa en el grupo de asundexian fue del 0.8% frente al 1% del grupo control (HR 0.84 IC95% 0.6-1.19).

El análisis al respecto realizado en AZALEA-TIMI 71 (13) se realizó de forma exploratoria, utilizando un desenlace compuesto de ictus isquémico, embolismo sistémico, sangrado mayor, sangrado CRNM, y muerte por cualquier causa. En este sentido, se observaron 54 eventos de este tipo en el grupo tratado con abelacimab 90mg (HR 0.58 IC95% 0.41-0.81), 52 en abelacimab 150mg (HR 0.55 IC95% 0.39-0.77) y 92 en el grupo control con rivaroxaban. Para la mortalidad por cualquier causa, se dio en el 6.1% de la muestra de abelacimab 90 mg (HR 0.93 IC95% 0.55-1.58), el 5.2% de la muestra de abelacimab 150mg (HR 0.77 IC95% 0.44-1.34) y en el 7% de la muestra de rivaroxaban.

6.2.2. Análisis por subgrupos

De los tres ensayos incluidos, solo OCEANIC-AF (12) incluye un análisis del desenlace primario estratificado por subgrupos. El estudio lo realiza únicamente para el desenlace primario de eficacia (ictus isquémico y embolismo sistémico). Los subgrupos se desglosaron según consumo concomitante de AAS ≥ 6 meses tras aleatorización, función renal según TFG, riesgo tromboembólico según CHA₂DS₂-VASc, la edad, la presencia de antecedentes de ictus isquémico o AIT y el consumo previo a aleatorización de anticoagulación oral. En conjunto, se observó una dirección del desenlace primario de eficacia desfavorable para asundexian, sin identificar ningún subgrupo con una señal clara de beneficio.

6.3. Poblaciones de los estudios incluidos

Las características basales, comorbilidades y terapias concomitantes de los pacientes incluidos en cada estudio se resumen en las Tablas 3 y 4.

En los tres estudios se excluyeron poblaciones con criterios clínicos similares o equivalentes, entre ellos: FA de origen valvular, ictus reciente, sangrado activo clínicamente significativo o trastornos de la coagulación, así como antecedentes de hemorragia intracraneal no traumática, insuficiencia renal o hepatopatía graves, necesidad de anticoagulación por indicación distinta a FA o hipertensión arterial no controlada.

7. DISCUSIÓN

Los inhibidores del FXI/FXIIa evaluados hasta la fecha (asundexian y abelacimab) no han demostrado una eficacia superior ni se ha establecido no inferioridad respecto al tratamiento estándar con ACOD (1,3,5), y, por tanto, su

potencial utilidad como alternativa en la prevención de ictus y embolismo sistémico en pacientes con FANV se ve comprometida, dado que constituye el objetivo principal de la anticoagulación crónica.

Estos hallazgos, sin embargo, deben interpretarse siempre teniendo en cuenta que ni PACIFIC-AF (11) ni AZALEA-TIMI 71 (13) estaban diseñados ni potenciados para determinar no inferioridad o superioridad frente al ACOD comparador. En AZALEA-TIMI 71 (13), se observó una tendencia al aumento de la incidencia aislada de ictus isquémico con el uso de abelacimab a ambas dosis estudiadas (2.4% vs 1.2%, HR 2.10 IC95% 0.72-6.14; y 2.3% vs 1.2%, HR 2.06 IC95% 0.70-6.02), pero estos resultados no cuentan con significación estadística dado el bajo número absoluto de eventos en todos los brazos de tratamiento y el diseño del estudio orientado a seguridad.

Esta tendencia fue concordante con la observada en el ensayo fase III de asundexian, OCEANIC-AF (12), que es el único diseñado para evaluar eficacia de forma confirmatoria. En el estudio, asundexian se asoció a una incidencia de ictus isquémico o embolismo sistémico casi cuatro veces superior respecto a apixaban (1.3% vs 0.4%, HR de 3.79 IC95% 2,46–5,83), motivo que precipitó la interrupción precoz del estudio.

Por el contrario, es destacable el perfil de seguridad hemorrágica consistentemente más favorable observado en las poblaciones estudiadas, en las que se contemplaron perfiles clínicos complejos; asociándose a una disminución de los eventos hemorrágicos respecto a los ACOD.

Tanto PACIFIC-AF como OCEANIC-AF demostraron que asundexian se asocia con una disminución de eventos hemorrágicos. En OCEANIC-AF (12) se consiguió una reducción del sangrado mayor del 68% frente a apixaban (0.2% vs. 0.7%, HR 0.32), incluyendo la hemorragia intracraneal, uno de los componentes principales del sangrado mayor, con una reducción relativa del riesgo de en torno al 85% (<0.1% vs 0.2%, HR 0.16), aunque con una baja incidencia absoluta de eventos. Dado que apixaban presenta uno de los perfiles hemorrágicos más favorables entre ACOD (5), estos hallazgos remarcan la solidez de la señal de seguridad con la inhibición del FXI/FXIIa.

Los resultados de AZALEA-TIMI 71 (13) sobre abelacimab también son concordantes en este sentido, donde ambas dosis a estudio se asociaron a una reducción del sangrado mayor y del sangrado CRNM frente a rivaroxaban (4.9% y 6.1% vs.15.4%; HR 0.31 y HR 0.38). Incluso también se observó una reducción significativa del sangrado gastrointestinal (0.5% ambas dosis vs. 4.2%, HR 0.11), un dominio hemorrágico donde los ACOD, como clase, no han demostrado superioridad frente a los AVK, aunque la elección de rivaroxabán como comparador puede sesgar esta tendencia, al estar más relacionado con este tipo de sangrado comparado con otros ACOD (5)

Esta dicotomía en el balance eficacia-seguridad plantea dudas sobre la aplicabilidad clínica de este tipo de fármacos. En conjunto, la inhibición del FXI/FXIIa muestra un perfil hemorrágico más favorable que los ACOD comparadores, lo que apoya el concepto de una anticoagulación potencialmente más segura. Sin embargo, esta ventaja no se traduce en beneficio clínico neto en términos de balance eficacia-seguridad, tal y como se observó tanto en OCEANIC-AF (12) y AZALEA-TIMI 71 (13), con asundexian siendo inferior en

este sentido (HR de 1.61) (12), y en el caso de abelacimab, aún con un efecto aparentemente favorable, sin establecerse no inferioridad (HR 0.58 para 90mg y HR 0.55 para 150mg) (13) dadas las diferencias jerárquicas entre ambos estudios y que en AZALEA-TIMI 71 se contemplaron otras variables, además del ictus / embolismo sistémico y sangrado mayor, que pudieron haber beneficiado a abelacimab.

De hecho, en los tres estudios no se observaron diferencias significativas en la mortalidad cardiovascular ni en la mortalidad por cualquier causa, lo que refuerza la idea de que el aumento de la seguridad hemorrágica no compensa la pérdida de eficacia observada.

Por tanto, no se podría contemplar la inhibición del FXI/FXIa en pacientes con FANV que cumplen indicación de ACOD al no aportar beneficio clínico que refleje utilidad. Esto se ve reforzado por el hecho de que la población incluida en los estudios representa un riesgo trombótico alto con coexistencia de comorbilidades que a su vez pueden elevar el riesgo hemorrágico, un contexto en el que el beneficio clínico neto debería ser más evidente.

Sin embargo, la superioridad en seguridad podría ser relevante en pacientes donde el riesgo hemorrágico sí suponga una limitación a la anticoagulación estándar, aunque todavía faltan estudios publicados que evalúen su papel en este contexto clínico. Siguiendo esta línea, actualmente están en desarrollo ensayos de fase III que plantean la aplicabilidad de inhibidores del FXI/FXIa en esta población, como LILAC-TIMI 76 (15) Además, también se está estudiando su utilidad en otras indicaciones, como profilaxis de ETV en artroplastia de rodilla o profilaxis secundaria de ictus no cardioembólico (9), con lo que la hipótesis

fisiológica tras la que se respalda el estudio de la inhibición de FXI podría no ser suficiente para FA, pero sí para otros contextos clínicos (7,8).

Esta revisión presenta varias limitaciones. En primer lugar, la más evidente es la baja muestra de ensayos clínicos incluidos, que limitan la representatividad de los resultados. Esto también se ve reflejado por la corta duración de los estudios, particularmente los de asundexian, que limita la capacidad para evaluar efectos a largo plazo del tratamiento; así como por los resultados limitados en cuanto a eficacia, dado el diseño de los estudios de fase II. Todo ello representa el carácter emergente del campo estudiado, por lo que en los próximos años es previsible que la evidencia se vuelva más sólida, permitiendo extraer mejores conclusiones confirmatorias.



8. CONCLUSIONES

La inhibición del FXI/FXIa representa una estrategia anticoagulante atractiva por su potencial para desacoplar hemostasia y trombosis, mejorando el perfil hemorrágico. Sin embargo, en pacientes con FANV, la evidencia disponible hasta la fecha no respalda su uso como alternativa al estándar con ACOD. Asundexian ha mostrado ser inferior respecto a apixaban, mientras que en abelacimab la tendencia es similar, aunque sin significación estadística.

De forma consistente, los inhibidores del FXI/FXIa muestran un perfil de seguridad hemorrágica superior a ACOD, con una reducción de todos los tipos de sangrado a lo largo de los estudios incluidos, incluso en poblaciones con perfiles de riesgo complejos. No obstante, esta ventaja no comporta un beneficio clínico neto al no compensar la falta de eficacia observada.

En conclusión, con la evidencia disponible, los inhibidores del FXI/FXIa no han demostrado utilidad en el manejo de la FANV. Se requieren estudios de mayor potencia estadística que refinen este razonamiento, así como que exploren su aplicabilidad en poblaciones que se beneficien de la mejora de seguridad, como FA con contraindicación a anticoagulación convencional.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, Benjamin EJ, Chyou JY, Cronin EM, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2024 Jan 2;149(1):e1-e156.
2. Cheng S, He J, Han Y, Han S, Li P, Liao H, et al. Global burden of atrial fibrillation/atrial flutter and its attributable risk factors from 1990 to 2021. *Europace*. 2024 Jul 1;26(7):euae195.
3. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns H, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2024 Aug 30;45(36):3314-3414.
4. Michaud GF, Stevenson WG. Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2021 Jan 28;384(4):353-361.
5. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021 Apr 25;23(10):1612-1676.
6. Vlădăreanu AM, Roșca A, Nistor IR. Factor XI, the target of new classes of anticoagulants: reality and perspectives. *Farmacia*. 2025 Apr 29;73(2):255-264.
7. Harrington J, Piccini JP, Alexander JH, Granger CB, Patel MR. Clinical Evaluation of Factor XIa Inhibitor Drugs. *J Am Coll Cardiol*. 2023

Feb;81(8):771-779.

8. Ieko M, Ohmura K, Naito S, Yoshida M, Kumano O. Development of new anticoagulants targeting coagulation factor XI and prospects for clinical use. *J Cardiol*. 2025 Feb 14;85(6):473-479.
9. Franco-Moreno A, Muñoz-Rivas N, Torres-Macho J, Bustamante-Fermosel A, Ancos-Aracil CL, Madroñal-Cerezo E. Systematic review of clinical trials on antithrombotic therapy with Factor XI inhibitors. *Rev Clin Esp (Engl Ed)*. 2024 Feb 1;224(3):167-177.
10. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.
11. Piccini JP, Caso V, Connolly SJ, Fox KAA, Oldgren J, Jones WS, et al. Safety of the oral factor XIa inhibitor asundexian compared with apixaban in patients with atrial fibrillation (PACIFIC-AF): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, dose-finding phase 2 study. *Lancet*. 2022 Apr 9;399(10333):1383-1390.
12. Piccini JP, Patel MR, Steffel J, Ferdinand K, Van Gelder IC, Russo AM, et al. Asundexian versus Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2024 Sep 1;392(1):23-32.
13. Ruff CT, Patel SM, Giugliano RP, Morrow DA, Hug B, Kuder JF, et al. Abelacimab versus Rivaroxaban in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2025 Jan 23;392(4):361-371.

14. Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, Schulman S. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2015 Oct 12;13(11):2119-2126.
15. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2024. Identifier NCT05712200, LILAC-TIMI 76: abelacimab in atrial fibrillation patients unsuitable for anticoagulation. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05712200>



10. TABLAS

Tabla 1. Características principales y población incluida en los estudios

Estudio	PACIFIC-AF, 2022	OCEANIC-AF, 2024	AZALEA-TIMI 71, 2025
Diseño	Fase II aleatorizado	Fase III aleatorizado	Fase IIb aleatorizado
Enmascaramiento	Doble ciego	Doble ciego	Parcial: doble ciego para la dosis de abelacimab; control activo con rivaroxaban.
Población incluida	-Edad \geq 45 años -FA diagnosticada por ECG 12 derivaciones -CHADS-VASc \geq 2 en varones o \geq 3 en mujeres -Indicación de tratamiento anticoagulante indefinido sin iniciar, o en tratamiento activo con ACOD con al menos 1 criterio propuesto*	-Edad \geq 18 años -FA diagnosticada por ECG 12 derivaciones -Indicación de tratamiento anticoagulante indefinido -CHADS-VASc \geq 3 en varones o \geq 4 en mujeres, o CHADS-VASc =2 en varones o =3 en mujeres con al menos un criterio adicional de riesgo†	-Edad \geq 55 años -FA diagnosticada -Indicación de tratamiento anticoagulante indefinido -CHADS-VASc \geq 4, o \geq 3 con al menos 1 criterio propuesto‡
Tamaño muestral (N)	755	14.810	1.287
Intervención	Asundexian 20mg Asundexian 50mg	Asundexian 50mg	Abelacimab 90mg Abelacimab 150mg
Control	Apixaban 5mg	Apixaban 5mg	Rivaroxaban 20mg

*Antecedente de sangrado en los últimos 12 meses, TFG 30-50 mL/min, indicación concomitante de AAS \leq 100 mg.

†Edad \geq 70 años, antecedente de ACVA, AIT o embolismo sistémico; TFG <50 mL/min 14 días antes de aleatorización, antecedente de sangrado mayor no traumático, tratamiento con AAS \leq 100 mg durante los siguientes 6 meses a aleatorización, tratamiento con ACOD \leq 6 semanas previo a aleatorización.

‡Tratamiento concomitante con antiagregantes permitiendo consumo tanto AAS y/o inhibidores del receptor P2Y12 sin ajuste de dosis, CICr \leq 50ml/min.

Tabla 2. Desenlaces de eficacia y seguridad en cada estudio.

Estudio	Objetivo principal	Resultados de eficacia	Resultados de seguridad
PACIFIC-AF (Piccini et al. 2022)	-Seguridad: superioridad de asundexian vs apixaban. Compuesto de sangrado mayor o CRNM (ISTH), RR a 12 semanas.	Exploratoria. Compuesto de ictus isquémico, embolia sistémica, infarto de miocardio y muerte cardiovascular Eventos: 2 (20 mg), 4 (50 mg), 3 (apixaban). Ictus isquémico: 2 (20 mg), 1 (50 mg), 0 (apixaban).	RR 0,33 (IC 90%: 0,09–0,97). Eventos: 3 (20 mg), 1 (50 mg), 6 (apixaban). 0 sangrados mayores.
OCEANIC-AF (Piccini et al. 2024)	-Eficacia: compuesto de ictus isquémico o embolismo sistémico, tiempo-a-evento (HR). -Seguridad: Sangrado mayor (ISTH), tiempo-a-evento (HR)	HR 3,79 (IC 95%: 2,46–5,83); 1,3% vs 0,4%. Tasas: 3,85 vs 1,02 eventos/100 pacientes-año.	HR 0,32 (IC 95%: 0,18–0,55); 0,2% vs 0,7%. Tasas: 0,62 vs 1,93 eventos/100 pacientes-año.
AZALEA-TIMI 71 (Ruff et al. 2025)	-Seguridad: compuesto de sangrado mayor o CRNM (ISTH), tiempo-a-evento (HR)	Exploratoria. Ictus isquémico aislado: HR 2,10 (IC 95%: 0,72–6,14) para 90 mg y HR 2,06 (IC 95%: 0,70–6,02) para 150 mg. Tasas: 1,24 y 1,21 vs 0,59 eventos/100 pacientes-año.	HR 0,31 (IC 95%: 0,19–0,51) para 90 mg y HR 0,38 (IC 95%: 0,24–0,60) para 150 mg. Tasas: 2,64 y 3,22 vs 8,38 eventos/100 pacientes-año.

Tabla 3. Características basales de los pacientes incluidos.

Estudio	Brazo	N	Edad media	Mujeres (%)	CHA ₂ DS ₂ - VASc (media, IQR)	HAS-BLED (IQR; % puntuación ≥3)
PACIFIC-AF (Piccini et al. 2022)	Asundexian 20 mg oral diario	251	73.6 ± 8.0	103 (41%)	3.9 ± 1.4	No reportado (NR)
	Asundexian 50 mg oral diario	254	73.1 ± 8.5	97 (38%)	3.8 ± 1.3	NR
	Apixaban 5 mg oral cada 12 h	250	74.3 ± 8.3	109 (44%)	4.1 ± 1.4	NR
	Total (N)	755	73.7 ± 8.3	309 (41%)	3.9 ± 1.3	NR
OCEANIC-AF (Piccini et al. 2024)	Asundexian 50 mg oral diario	7415	73.9 ± 7.7	2656 (35.8%)	4.3 ± 1.3	NR
	Apixaban 5 mg oral cada 12 h	7395	73.9 ± 7.7	2558 (34,6%)	4.3 ± 1.3	NR
	Total (N)	14810	73.9 ± 7.7	5214 (35.2%)	4.3 ± 1.3	NR
AZALEA-TIMI 71 (Ruff et al. 2025)	Abelacimab 90 mg SC mensual	427	75 (IQR: 69-79)	195 (45.7%)	5 (IQR: 4-5)	2 (IQR: 2-3) 210 (49.2%)
	Abelacimab 150 mg SC mensual	430	74 (69-78)	193 (44.9%)	5 (IQR: 4-5)	2 (IQR: 2-3) 213 (49.5%)
	Rivaroxaban 20 mg oral diario	430	74 (69-79)	184 (42.8%)	5 (IQR: 4-6)	3 (IQR: 2-3) 225 (52.3%)

Tabla 4. Comorbilidades y terapias basales de los pacientes incluidos

Estudio	PACIFIC-AF (Piccini et al. 2022)				OCEANIC-AF (Piccini et al. 2024)			AZALEA-TIMI 71 (Ruff et al. 2025)		
	Asundexian 20 mg oral diario	Asundexian 50 mg oral diario	Apixaban 5 mg oral cada 12 h	Total	Asundexian 50 mg oral diario	Apixaban 5 mg oral cada 12 h	Total	Abelacimab 90 mg SC mensual	Abelacimab 150 mg SC mensual	Rivaroxaban 20 mg oral diario
Antecedente de ictus/AIT	22 (9%)	18 (7%)	25 (10%)	65 (9%)	1389 (18.7%)	1305 (17.6%)	2694 (18.2%)	57 (13.3 %) ictus 38 (8.9%) AIT	59 (13.7 %) ictus 25 (5.8%) AIT	75 (17.5 %) ictus 32 (7.5%) AIT
Antecedente de sangrado	20 (8%)	24 (9%)	23 (9%)	67 (9%)	276 (3.7%) sangrado GI	214 (2.9%) sangrado GI	490 (3.3%)	29 (6.8%) cualquier sangrado 16 (3.7%) sangrado GI	34 (8%) cualquier sangrado 22 (5.1%) sangrado GI	36 (8.4%) cualquier sangrado 23 (5.4%) sangrado GI
Enfermedad coronaria	76 (30%)	71 (28%)	85 (34%)	232 (31%)	2496 (33.7%)	2452 (33.2%)	4948 (33.4%)	218 (51,1%)	199 (46,3%)	205 (47.7%)
Afectación renal	63 (25%) (FG 30-50), exclusión FG<30	76 (30%) (FG 30-50), exclusión FG<30	69 (28%) (FG 30-50), exclusión FG<30	208 (28%)	1339 (18.9%), exclusión FG<25	1357 (18.4%), exclusión FG<25	2756 (18.6%)	86 (20.2%) (ClCr ≤50), exclusión ClCr<15	90 (20.9) (ClCr ≤50), exclusión ClCr<15	88 (20.5%) (ClCr ≤50), exclusión ClCr<15
Uso previo anticoagulación oral	109 (43%) (solo ACOD)	116 (46%) (solo ACOD)	111 (44%) (solo ACOD)	336 (45%)	1238 (16.7%) (ACOD + warfarina)	1255 (17%) (ACOD + warfarina)	2493 (16.8)	389 (91.3%) cualquier agente 283 (66.4%) ACOD	389 (90.5%) cualquier agente 271 (63%) ACOD	404 (94%) cualquier agente 291 (67.7%) ACOD
Uso de antiagregantes	35 (14 %) (AAS ≤100 mg)	33 (13 %) (AAS ≤100 mg)	39 (16 %) (AAS ≤100 mg)	107 (14%)	742 (10%) (AAS ≤100 mg)	743 (10%) (AAS ≤100 mg)	1485 (10%)	107 (25.1%) cualquier antiagregación oral 72 (67.3) AAS individual sin restricción de dosis	105 (24.4%) cualquier antiagregación oral 70 (66.7%) AAS individual sin restricción de dosis	106 (24.7%) cualquier antiagregación oral 58 (54.7%) AAS individual sin restricción de dosis

11. ANEXOS

-Anexo 1. Escala CHA₂DS₂-VA.

Componente CHA ₂ DS ₂ -VA		Definición y comentarios	Puntos otorgados ^a
C	Insuficiencia cardíaca crónica	Síntomas y signos de insuficiencia cardíaca (independientemente de la FEVI, incluyendo ICfEc, ICfElr e ICfEr) o presencia de FEVI asintomática ≤40%. ²⁶⁷⁻²⁶⁹	1
H	Hipertensión	PA en reposo >140/90 mmHg en al menos dos ocasiones, o tratamiento antihipertensivo actual. El objetivo óptimo de PA asociado con el menor riesgo de episodios cardiovasculares importantes es 120-129/70-79 mmHg (o mantenerlo tan bajo como sea razonablemente posible). ^{162,264}	1
A	Edad 75 años o más	La edad es un determinante independiente del riesgo de accidente cerebrovascular isquémico. ²⁶⁵ El riesgo relacionado con la edad es un <i>continuum</i> , pero por razones prácticas se otorgan dos puntos para una edad ≥75 años.	2
D	Diabetes mellitus	Diabetes mellitus (tipo 1 o tipo 2), según la definición de los criterios actualmente aceptados, ²⁶⁶ o tratamiento hipoglucemiante.	1
S	Accidente cerebrovascular, AIT o tromboembolia arterial previos	La tromboembolia previa se asocia con un riesgo muy elevado de recurrencia y, por lo tanto, tiene una ponderación de 2 puntos.	2
V	Enfermedad vascular	EAC, incluido infarto de miocardio previo, angina, antecedentes de revascularización coronaria (quirúrgica o percutánea), y EAC significativa en la angiografía o las imágenes cardíacas. ²⁶⁷ O EVP; incluyendo: claudicación intermitente, revascularización previa por EVP; intervención percutánea o quirúrgica en la aorta abdominal y placa aórtica compleja en las imágenes (definida por las características de movilidad, ulceración, pedunculación o grosor ≥4 mm). ^{268,269}	1
A	Edad 65-74 años	Se otorga 1 punto por edad entre 65 y 74 años.	1

CHA₂DS₂-VA, Insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥75 años (2 puntos), diabetes mellitus, accidente cerebrovascular/accidente isquémico transitorio/tromboembolia arterial previa (2 puntos), enfermedad vascular, edad 65-74 años; EAC, enfermedad arterial coronaria; EVP, enfermedad vascular periférica; ICfEc, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada; ICfElr, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección ligeramente reducida; ICfEr, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; PA, presión arterial.

*Además de estos factores, se deben considerar otros marcadores que modifican el riesgo de un individuo de sufrir un accidente cerebrovascular y una tromboembolia, incluidos el cáncer, la enfermedad renal crónica, la etnia (negra, hispana, asiática), los biomarcadores (troponina y BNP) y, en grupos específicos, la dilatación auricular, la hiperlipidemia, el tabaquismo y la obesidad.

Fuente: tabla extraída de la traducción oficial al español de la Sociedad

Española de Cardiología (SEC) de la guía original 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation.