



EDITORIAL

Anticoagulantes orales en pacientes frágiles con fibrilación auricular: moviéndose en la incertidumbre en la práctica clínica diaria



Oral anticoagulants in frail patients with atrial fibrillation: moving in the uncertainty of daily clinical practice

Carlos Rodríguez-Pascual

University of Lincoln, Lincoln, Lincolnshire, Reino Unido

La fibrilación auricular (FA) es el factor más intensamente relacionado con el desarrollo ictus, multiplicando por 5 el riesgo, que a su vez aumenta progresivamente con la edad de los individuos. La buena noticia es que el tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K (AVK) ha demostrado reducir un 64% este riesgo. Las limitaciones para el uso de los AVK han sido la necesidad de monitorización y con frecuencia el difícil control del INR que obliga al ajuste de dosis, el escaso margen terapéutico, el riesgo de sangrados y la interacción con alimentos y otros fármacos. Al salvar algunos de estos problemas, los anticoagulantes directos o no inhibidores de la vitamina K (ACOD), aunque no exentos de limitaciones y áreas grises por clarificar, han supuesto un avance incuestionable en el tratamiento anticoagulante de los pacientes de edad avanzada con FA.

En los ensayos clínicos pivotaes realizados con dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán se incluyó un número significativo de pacientes mayores de 75 años. Los análisis y subestudios de estos ensayos en pacientes mayores de 75 u 80 años han mostrado una eficacia y seguridad superior o similar de los ACOD frente a los AVK¹⁻⁴ y han delimitado las reglas de su uso en esta población, definidas en las guías de práctica clínica⁵. Apoyando más el beneficio del uso de ACOD en este segmento etario de pacientes, los análisis de vigilancia realizados sobre bases de datos de prescripción han reproducido los resultados de los ensayos clínicos. Este desarrollo ha conducido a un aumento rápido del uso de estos anticoagulantes orales en la práctica clínica en Geriatria.

Pero a pesar de esos datos de eficacia y la disponibilidad de más alternativas en la elección de fármacos, el tratamiento anticoagulante sigue siendo infrautilizado en pacientes con FA, especialmente en el paciente de edad muy avanzada y en pacientes con discapacidad, deterioro cognitivo o alta comorbilidad, lo

que se suele llamar «paciente frágil». No está del todo aclarado, pero parece que los principales motivos por el que los médicos no iniciamos anticoagulación en pacientes con FA son la presencia de contraindicaciones, el miedo al sangrado, la percepción de una corta expectativa de vida o la impresión de escaso beneficio clínico para el paciente⁶. Gran parte de estos factores limitantes que los médicos percibimos se deben a la ausencia de estudios y evidencias sobre el beneficio del tratamiento anticoagulante en pacientes frágiles, lo que conduce a una variabilidad significativa en la práctica clínica.

Aunque múltiples subestudios y metaanálisis de los ensayos clínicos han indicado que los pacientes de edad avanzada se benefician del tratamiento con ACOD, no está claro el nivel de «fragilidad» de los pacientes incluidos en ellos, y dichos análisis se han basado exclusivamente en la edad de los sujetos. Además, los resultados basados en series observacionales en la práctica clínica difieren en cuanto a la eficacia y la seguridad con relación a los ensayos clínicos. Así, los metaanálisis que analizaron no solo los estudios aleatorizados, sino también los observacionales^{7,8}, han indicado que los ACOD son más eficaces que los AVK en los primeros, pero similares en los segundos. Es más, se ha observado una disminución de la eficacia comparativa de los ACOD frente a AVK según aumenta la edad de los pacientes.

¿Por qué podría disminuir la eficacia de los ACOD frente a AVK cuando aumenta la edad o la «fragilidad» de los pacientes, especialmente en estudios observacionales basados en la práctica clínica? Esta observación puede deberse a que estos estudios en general cuentan con tamaños muestrales más pequeños, se desarrollan en un solo centro y su potencia es menor. Por otra parte, la disponibilidad de los ACOD, con menos interacciones farmacológicas o con alimentos, con una importante disminución del riesgo de sangrado intracraneal, prescritos a dosis fijas y sin necesidades de control de coagulación y ajuste de dosis, ha permitido administrar tratamiento anticoagulante a pacientes que previamente no lo recibían por la complejidad del tratamiento y por el riesgo de sangrado. Por todo ello, es plausible que, como hemos podido constatar en nuestra

Véase contenido relacionado en DOI: <https://doi.org/10.1016/j.regg.2018.04.450>
Correo electrónico: crodriguezpascual@lincoln.ac.uk

propia experiencia, el perfil de los pacientes que reciben ACOD sea más adverso que los que reciben AVK⁹. Estos factores quedan atenuados o se evitan en estudios aleatorizados, en los que se igualan el perfil de los pacientes, pero es posible que no se hayan incluido suficientes pacientes frágiles.

Existen circunstancias o grupos de pacientes de alto riesgo, tanto de eventos tromboticos como de complicaciones hemorrágicas, que no han sido suficientemente estudiados y son especialmente frecuentes en Geriatría. Algunos autores han hecho recomendaciones con intención de ayudar a los clínicos en la toma de decisiones en estas áreas en que la evidencia es escasa^{10,11}. Es el caso de los pacientes con polifarmacia, insuficiencia renal, riesgo de caídas, deterioro cognitivo o demencia, aquellos que tienen complicaciones hemorrágicas y debe plantearse reintroducir o no el tratamiento anticoagulante, y los pacientes con FA y enfermedad o eventos coronarios que reciben o no tratamiento intervencionista. Para animar un poco más estas áreas de incertidumbre, no se han realizado comparaciones directas entre diferentes ACOD, por lo que los clínicos tenemos que individualizar la selección del anticoagulante a prescribir. Por último, nuestros pacientes con gran frecuencia cumplen los criterios de uso de dosis reducidas de ACOD, y solamente dabigatrán y edoxabán han sido ensayados en dichas dosis, por lo que no existe gran evidencia de la eficacia y seguridad de rivaroxabán y apixabán en dosis reducidas.

No existen propuestas específicas ni estudios orientados a cuando suspender o no iniciar tratamiento anticoagulante, y esto generalmente se delega en la buena práctica clínica de los médicos. En los pacientes de edad muy avanzada, o con alta comorbilidad y agregación de discapacidad y problemas cognitivos, hay un claro problema de riesgos competitivos, en el que la mayor mortalidad no relacionada con el evento de interés hace que el beneficio del tratamiento sea menor. Esto fue muy bien descrito por Ashburner et al.¹² sobre la cohorte del estudio ATRIA indicando cómo el análisis considerando los riesgos competitivos reducía (aunque siempre existía) el beneficio de la anticoagulación con warfarina en pacientes con FA, especialmente a medio y largo plazo, cuando los riesgos competitivos son más manifiestos.

Los riesgos competitivos generalmente se tienen en cuenta en la toma de decisiones, pero el problema es la alta variabilidad en la práctica clínica, fundamentalmente debido a falta de información concreta y ausencia de evidencias científicas. Es bien conocido que en la toma de decisiones, el concepto de fragilidad ha proliferado en la literatura médica, pero también ha existido una falta de definición de fragilidad, o mejor dicho, falta de concreción de los niveles de fragilidad que asocian ausencia de beneficio o «futilidad» de las intervenciones. No tenemos estándares específicos indicando en qué nivel de «fragilidad» un tratamiento que se ha demostrado beneficioso se torna fútil.

En este número de la revista se presenta un artículo de revisión sobre el uso de ACOD en pacientes geriátricos. Los autores merecen ser felicitados por el gran esfuerzo realizado en aglutinar la información disponible en la literatura y, sin duda, es un artículo del máximo interés para los geriatras y las especialidades relacionadas. Como ha ocurrido con otras revisiones y puestas al día en este tema, los autores contribuyen en ayudar a los clínicos en la toma de decisiones haciendo recomendaciones que, desafortunadamente, no siempre pueden basar en datos publicados. En concreto, la recomendación del uso de un ACOD sobre otro en situaciones particulares y establecer los criterios para no iniciar o suspender tratamiento anticoagulante es particularmente complicado por todos los motivos previamente expuestos.

Retirar o no iniciar tratamiento anticoagulante es una decisión difícil porque se ha observado un beneficio clínico neto en pacientes con cualquier nivel de riesgo tanto trombotico como hemorrágico. Está por confirmar que esto es así específicamente en sujetos

frágiles. Hasta entonces, los geriatras debemos contribuir con una práctica clínica de calidad al tratamiento de nuestros pacientes. Es evidente que debemos disminuir la proporción de pacientes con FA que no reciben tratamiento anticoagulante sin una causa justificada. Parece razonable que los pacientes que no reciben dicho tratamiento deben limitarse a aquellos con una contraindicación evidente y a aquellos que se consideran con falta de beneficio por que se encuentran en los últimos días de su vida con riesgos competitivos muy elevados.

Aunque parece que la gran mayoría de los pacientes de edad avanzada y frágiles pueden beneficiarse del tratamiento anticoagulante, es habitual que los geriatras y otros especialistas nos enfrentemos a situaciones de decisiones clínicas difíciles. En el contexto de pacientes frágiles, con elevada comorbilidad y con discapacidad o dependencia, es razonable pensar que la valoración geriátrica integral (VGI), incluyendo una estimación de la expectativa de vida y criterios de terminalidad, pueda ayudar en la toma de decisiones sobre iniciar, interrumpir o suspender el tratamiento antitrombótico. Los autores del artículo en este número de la Revista Española de Geriatría y Gerontología hacen una extensa exposición de cómo esto podría desarrollarse en la práctica, y tras leer su propuesta me vienen a la cabeza varias reflexiones: 1) al final uno se queda con la idea de que en el esquema presentado se excluyen de tratamiento antitrombótico solamente aquellos pacientes con grados de dependencia o terminalidad avanzada, quedando los casos intermedios a criterio de la VGI, pero sin concretar cómo la VGI influirá en la toma de decisiones; 2) no debemos olvidar que el objetivo de la VGI es el manejo global del paciente y la detección de problemas para diseñar intervenciones más globales que el tratamiento antitrombótico; 3) la VGI requiere la participación de un geriatra y, generalmente, un equipo multidisciplinar, y requiere tiempo para su realización y para su evaluación, elementos habitualmente no disponibles para otros especialistas; 4) por ello, deben realizarse propuestas abreviadas, válidas y factibles para la práctica clínica de estos especialistas sin acceso directo a la especialidad de Geriatría; 5) es en los casos intermedios de fragilidad, una vez excluidos los pacientes de edad avanzada robustos o no complejos y aquellos en situación de terminalidad o dependencia extrema, donde se plantean más dudas y donde nos faltan evidencias del riesgo/beneficio del tratamiento antitrombótico en FA, y 6) es también en este grupo de pacientes donde debe definirse el valor de la VGI en la toma de decisiones.

¿Cómo avanzar en esta área y mejorar la atención a nuestros pacientes frágiles con FA? En mi opinión, definiendo mejor el beneficio clínico global en diferentes niveles de fragilidad y los factores relacionados con las complicaciones hemorrágicas, mediante el análisis de series más extensas de pacientes. Para ello son necesarios registros y estudios multicéntricos en los que se documenten bien las variables de valoración geriátrica y fragilidad, los factores de riesgo y los eventos a medio y largo plazo. Los análisis de estos casos deberían incluir los riesgos competitivos para definir mejor el riesgo/beneficio de la anticoagulación. Se encuentran en marcha registros internacionales a gran escala, como el estudio GARFIELD o el registro GLORIA, pero desafortunadamente no se registran variables de fragilidad en ellos. Nuestros estudios deberían centrarse en las áreas de incertidumbre, especialmente en pacientes de alto riesgo y en las situaciones especiales que se revisan en el artículo asociado a este editorial. Dado que nuestros pacientes con mucha frecuencia van a ser subsidiarios de usar dosis reducidas de anticoagulantes, y el riesgo/beneficio de estas dosis no ha sido suficientemente estudiado, dichos estudios serán particularmente útiles para analizar este problema. Con mayor actividad de investigación por parte de los geriatras habría más oportunidades para participar en ensayos clínicos e incluir en ellos nuestros pacientes diana.

Los ACOD han llegado para quedarse y debemos aprovechar lo mejor de ellos en beneficio de nuestros pacientes.

Bibliografía

1. Lauw MN, Eikelboom JW, Coppens M, Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz M, et al. Effects of dabigatran according to age in auricular fibrillation. *Heart*. 2017;103:1015–23.
2. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, Piccini JP, Lokhnygina Y, Patel MR, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular auricular fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation*. 2014;130:138–46.
3. Halvorsen S, Atar D, Yang H, De Caterina R, Erol C, Garcia D, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in auricular fibrillation: Observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2014;35:1864–72.
4. Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT, Koretsune Y, Yamashita T, Kiss RG, et al. Efficacy and safety of edoxaban in elderly patients with atrial fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e003432.
5. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39:1330–93.
6. Biteker M, Başaran Ö, Doğan V, Altun İ, Özpamuk Karadeniz F, Tekkesin Aİ, et al. Real-world clinical characteristics and treatment patterns of individuals aged 80 and older with nonvalvular auricular fibrillation: Results from the real-life multicenter survey evaluating stroke study. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65:1684–90.
7. Lin L, Lim WS, Zhou HJ, Khoo AL, Tan KT, Chew AP, et al. Clinical and safety outcomes of oral antithrombotics for stroke prevention in atrial fibrillation: A systematic review and network meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16(1103):e1–19.
8. Bai Y, Guo SD, Deng H, Shantsila A, Fauchier L, Ma CS, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants in older patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-regression analysis. *Age Ageing*. 2018;47:9–17.
9. Rodríguez-Pascual C, Torres-Torres I, Gómez-Quintanilla A, Ferrero-Martínez A, Sharma J, Guitián A, et al. Safety of direct oral anticoagulants and vitamin K antagonists in oldest old patients: A prospective study. *J Am Med Dir Assoc*. 2018. pii: S1525-8610(18):30234-2.
10. Granziera S, Cohen AT, Nante G, Manzato E, Sergi G. Thromboembolic prevention in frail elderly patients with auricular fibrillation: A practical algorithm. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16:358–64.
11. Suárez Fernández C, Formiga F, Camafort M, Cepeda Rodrigo M, Díez-Manglano J, Pose Reino A, et al., Grupo de trabajo de Riesgo vascular de la SEMI. Antithrombotic treatment in elderly patients with auricular fibrillation: A practical approach. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015;15:143.
12. Ashburner JM, Go AS, Chang Y, Fang MC, Fredman, Applebaum KM, et al. Influence of competing risks on estimating the expected benefit of warfarin in individuals with auricular fibrillation not currently taking anticoagulants: The Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation Study. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65:35–41.