



## EDITORIAL

## Anticoagulación en el anciano: ¿son suficientes guías y algoritmos para ejercer bien la medicina o todavía queda lugar para el arte?



### Anticoagulation in the elderly: is it all about guidelines or there room for the art of medicine?

Roberto Martín-Asenjo<sup>a,b,\*</sup>, Héctor Bueno<sup>a,b,c,d</sup> y María Teresa Vidán<sup>d,e</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

<sup>b</sup> Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (i+12), Madrid, España

<sup>c</sup> Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, España

<sup>d</sup> Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

<sup>e</sup> Servicio de Geriatria, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Las actuales guías de práctica clínica sobre fibrilación auricular recomiendan el tratamiento anticoagulante para los pacientes con elevado riesgo de eventos tromboembólicos calculado mediante la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc<sup>1</sup>. En dicha escala, la edad es un factor que incrementa de forma significativa el riesgo embólico, de forma que aquellos pacientes con edad superior a 75 años tienen indicación de tratamiento anticoagulante sin necesidad de otras características clínicas adicionales.

A pesar de ello, los pacientes ancianos con fibrilación auricular reciben tratamiento con anticoagulación menos frecuentemente que los pacientes más jóvenes<sup>2,3</sup>, lo que supone una situación paradójica dado que son precisamente los pacientes de edad más avanzada los que acumulan mayor riesgo de eventos tromboembólicos<sup>4</sup> y, por tanto, los que más se benefician del tratamiento anticoagulante<sup>5</sup>.

La razón principal que subyace para esta infrautilización de anticoagulación oral en ancianos es la percepción subjetiva de un mayor riesgo hemorrágico inducido por dicha terapia, que se apoya en características clínicas como edad muy avanzada (>90 años), fragilidad, riesgo de caídas, comorbilidad, polifarmacia (especialmente necesidad de antiagregación plaquetaria) o institucionalización<sup>4,6-9</sup>.

Basado en esta percepción, y ante la ausencia de datos sobre el beneficio clínico neto de las diferentes estrategias antitrombóticas en la fibrilación auricular en el anciano, no es excepcional que los pacientes que cumplan una o varias de las características previas no sean considerados candidatos a tratamiento anticoagulante o no sean tratados. En estos casos, suele optarse por no prescribir

fármacos antitrombóticos o por recurrir a la antiagregación plaquetaria como alternativa.

Recientemente, Patti et al.<sup>10</sup> han publicado un estudio que proporciona datos sobre el beneficio clínico neto de diversas estrategias antitrombóticas en pacientes ancianos con fibrilación auricular. Se trata de un subanálisis del registro prospectivo de vida real PREFER in AF (PREvention of thromboembolic events - European Registry in Atrial Fibrillation)<sup>11</sup>, que incluyó aproximadamente 7.000 pacientes con fibrilación auricular entre 2012 y 2014. En el mencionado subanálisis<sup>10</sup> se compararon los pacientes con edad mayor o igual a 85 años (505) con los menores de 85 años (5.907). La cohorte de pacientes más ancianos, según lo previsto, tenía mayor riesgo de ictus y mayor riesgo de sangrado, según las escalas habituales, que la cohorte de pacientes más jóvenes. Durante el seguimiento, la cohorte de pacientes con edad mayor o igual a 85 años independientemente del tratamiento recibido presentó una incidencia superior de ictus/accidente isquémico transitorio/embolia sistémica que los pacientes más jóvenes (4,8% anual vs. 2,3% anual, respectivamente;  $p=0,0006$ ). Asimismo, también tuvieron una tasa mayor de sangrado mayor, si bien la diferencia no alcanzó la significación estadística (4% anual vs. 2,7% anual, respectivamente;  $p=0,11$ ).

Cuando se compararon los pacientes anticoagulados frente a los no tratados o los tratados únicamente con antiagregación, se redujeron las tasas de eventos tromboembólicos de forma significativa en todos los grupos de edad, siendo especialmente significativa la reducción en los mayores de 90 años. La incidencia de sangrado mayor no difirió de forma significativa entre los grupos de tratamiento (en  $\geq 85$ , 4,1% en anticoagulados vs. 4,1% en pacientes solamente antiagregados vs. 2,8% en los que no recibían tratamiento antitrombótico;  $p=0,77$ ). Finalmente, el beneficio clínico neto favoreció el tratamiento anticoagulante en el grupo de pacientes con edad mayor o igual a 85 años.

Véase contenido relacionado en DOI: <https://doi.org/10.1016/j.regg.2018.04.450>

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [robertomartinassenjo@gmail.com](mailto:robertomartinassenjo@gmail.com) (R. Martín-Asenjo).

<https://doi.org/10.1016/j.regg.2018.07.001>

0211-139X/© 2018 SEG. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Asumiendo que los pacientes ancianos se benefician de la terapia anticoagulante, es importante determinar el tratamiento más adecuado. La opción más utilizada actualmente en nuestro entorno son los antagonistas de vitamina K (AVK), con los problemas conocidos que conducen a la permanencia durante largo tiempo fuera del rango terapéutico, con el consiguiente incremento de los riesgos hemorrágico y trombótico<sup>12</sup>.

Para superar este problema de los AVK, en los últimos años se han incorporado como alternativa nuevos fármacos anticoagulantes orales de acción directa (ACOD). En los ensayos clínicos principales en que fueron comparados frente a los AVK, demostraron ser alternativas válidas, mejorando en algunos aspectos concretos a los AVK, particularmente en seguridad<sup>13-16</sup>. Actualmente encontramos disponibles en el mercado 4 de ellos: dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán.

No obstante, la población incluida en estos ensayos clínicos no es representativa de la población geriátrica, en cuanto a que los pacientes ancianos y muy ancianos suponen un pequeño porcentaje y se excluyeron aquellos con comorbilidades significativas, polifarmacia, fragilidad u otros síndromes geriátricos, por lo que la evidencia clínica disponible para elegir el tratamiento anticoagulante más adecuado para los pacientes geriátricos es escasa.

Con el objetivo de intentar optimizar el tratamiento anticoagulante en la población anciana con fibrilación auricular no valvular, es de agradecer el esfuerzo realizado por Petidier Torregrossa et al. para la elaboración del documento de consenso publicado en este número de la REVISTA ESPAÑOLA DE GERIATRÍA<sup>17</sup>. En él, los autores exponen, tras una revisión de la evidencia disponible, una serie de recomendaciones sobre las que creemos oportuno realizar una serie de consideraciones.

En primer lugar, es razonable asumir una ventaja de los ACOD en el perfil farmacocinético y farmacodinámico sobre los AVK, si bien la evidencia disponible sobre su impacto en los resultados clínicos en población anciana es escasa. En el metaanálisis de los 4 estudios claves publicado por Ruff et al.<sup>18</sup>, la eficacia (prevención de ictus y embolia sistémica) de los ACOD fue similar en los mayores y menores de 75 años, con una tendencia no significativa en favor de los más ancianos, sin un beneficio claro en cuanto a la seguridad, ya que tampoco hubo diferencias significativas en hemorragias mayores, aunque con tendencia no significativa a presentar más hemorragias los pacientes con edad mayor o igual a 75 años.

En segundo lugar, es importante destacar que no se han realizado ensayos aleatorizados que comparen de forma directa los distintos ACOD entre sí, por lo que posicionar uno u otro en cuanto a su preferencia de uso en pacientes ancianos en diversos contextos es un ejercicio exclusivo de opinión más que el resultado del análisis objetivo de la evidencia disponible, y como tal debe ser interpretada la propuesta de este documento.

En tercer lugar, es necesario hacer hincapié en el cumplimiento terapéutico. Según el reciente registro nacional ESPARTA<sup>19</sup>, un 28% de pacientes no cumplen adecuadamente el tratamiento anticoagulante, un problema que ya destacan los autores y que conviene precisar al ser más complicado de detectar en pacientes con ACOD que con AVK por la ausencia de controles de laboratorio; además, debido a la menor duración del efecto anticoagulante, los olvidos de una dosis podrían tener consecuencias clínicas significativas. En este sentido, se han descrito recientemente varios predictores independientes de bajo cumplimiento terapéutico que podrían ayudar a la selección del agente anticoagulante para pacientes concretos. Estos son: la edad avanzada, el sexo masculino, la polifarmacia, el deterioro cognitivo, la necesidad de cuidadores para administrar la medicación, la duración de la anticoagulación y la necesidad de doble dosis diaria<sup>20</sup>.

En cuarto lugar, es conveniente resaltar que, igual que es importante seleccionar de forma cuidadosa el fármaco anticoagulante, en el caso de los ACOD es crítico ajustarse a los criterios de reducción

de dosis establecidos, ya que existe una tendencia a utilizar las dosis más bajas en población anciana independientemente de dichos criterios, lo que se asocia a resultados clínicos desfavorables<sup>21</sup>.

En quinto lugar, conviene recordar que el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad publicó un informe de posicionamiento terapéutico<sup>22</sup> que establece recomendaciones generales sobre las condiciones en las que los ACOD son financiados por el Sistema Nacional de Salud, si bien la aplicación con criterios concretos es competencia de los servicios de salud de las comunidades autónomas. En función del entorno en el que se desarrolle la práctica clínica, estos condicionantes tendrán mayor o menor peso en la decisión del médico tratante.

Por último, es esencial tomar en consideración en la toma de decisiones respecto a la anticoagulación aspectos como la trayectoria funcional del anciano, el diagnóstico situacional completo o la expectativa de vida. En este sentido, la apuesta de Petidier Torregrossa et al. de fundamentar el algoritmo de decisiones en el estado funcional del enfermo es valiente y novedosa, aunque al mismo tiempo arriesgada para su uso en cualquier contexto por parte de no especialistas en Geriátrica. Por ejemplo, la evaluación puntual de la funcionalidad sin conocimiento de la trayectoria de la misma o de la causa de su deterioro puede ser engañosa. Asimismo, la estimación de la expectativa de vida en un paciente anciano concreto es una de las tareas más difíciles en medicina; los diferentes índices pronósticos ayudan a discriminar extremos, pero ninguno ha resultado lo suficientemente preciso en su aplicación en el paciente individual<sup>23</sup>.

En conclusión, es necesario que los médicos nos concienciamos de una vez del muy alto riesgo que tienen los pacientes ancianos con fibrilación auricular de presentar eventos tromboembólicos. Este es, casi siempre, superior al riesgo hemorrágico y, por tanto, de que son candidatos a tratamiento anticoagulante oral de manera indefinida en la mayor parte de los casos. La práctica de recurrir a la antiagregación plaquetaria para este fin debe ser desterrada definitivamente por no ser ni eficaz ni segura. La selección del fármaco anticoagulante y su dosis debe realizarse de forma individualizada y cuidadosa, atendiendo a criterios clínicos, geriátricos, las preferencias del paciente y los posicionamientos de las autoridades sanitarias. El ejercicio de considerar los múltiples escenarios clínicos alrededor de la anticoagulación en el anciano ejemplifica como la práctica clínica nos pone a diario frente al reto de ejercer el arte de la medicina en situaciones complejas, en las que las guías clínicas y los algoritmos teóricos resultan insuficientes.

## Bibliografía

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al., ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016; 37:2893–962.
2. Brophy MT, Snyder KE, Gaehe S, Ives C, Gagnon D, Fiore LD. Anticoagulant use for atrial fibrillation in the elderly. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52:1151–6.
3. Ogilvie IM, Newton M, Welner SA, Cowell W, Lip GYH. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med*. 2010;123:638–45.
4. Van Walraven C, Hart RG, Connolly S, Austin PC, Mant J, Hobbs R, et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the atrial fibrillation investigators. *Stroke*. 2009;40:1410–6.
5. Kooistra HAM, Calf AH, Piersma-Wichers M, Kluijn-Nelemans HC, Izaks GJ, Veeger NJ, et al. Risk of bleeding and thrombosis in patients 70 years or older using vitamin K antagonists. *JAMA Intern Med*. 2016;176:1176–83.
6. Bertozzo G, Zoppellaro G, Granziera S, Marigo L, Rossi K, Petruzzellis F, et al. Reasons for and consequences of vitamin K antagonist discontinuation in very elderly patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Thromb Haemost*. 2016;14:2124–31.
7. Buckingham TA, Hatala R. Anticoagulants for atrial fibrillation: why is the treatment rate so low? *Clin Cardiol*. 2002;25:447–54.
8. Bungard TJ, Ghali WA, Teo KK, McAlister FA, Tsuyuki RT. Why do patients with atrial fibrillation not receive warfarin? *Arch Intern Med*. 2000;160:41–6.
9. Johansson C, Hagg L, Johansson L, Jansson JH. Characterization of patients with atrial fibrillation not treated with oral anticoagulants. *Scand J Prim Health Care*. 2014;32:226–31.

10. Patti G, Lucerna M, Pecan L, Siller-Matula JM, Cavallari I, Kirchhof P, et al. Thromboembolic risk, bleeding outcomes and effect of different antithrombotic strategies in very elderly patients with atrial fibrillation: a sub-analysis from the PREFER in AF (PREvention of thromboembolic events - European Registry in Atrial Fibrillation). *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e005657, <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.117.005657>
11. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, de Caterina R, Le Heuzey JY, Schilling RJ, et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events—European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace.* 2014;16:6–14.
12. Anguita M, Bertomeu V, Cequier A. Calidad de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K en España: prevalencia de mal control y factores asociados. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:761–8.
13. 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.
14. 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 atrial fibrillation in the ROCKET AF trial. *Circulation.* 2014;130:138–46.
15. 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 atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J.* 2014;35:1864–72.
16. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369:2093–104.
17. Petidier Torregrossa R, et al. Anticoagulación en población anciana con fibrilación auricular no valvular. Artículo de revisión. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2018, <http://dx.doi.org/10.1016/j.regg.2018.04.450>
18. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383:955–62.
19. Mostaza JM, Suárez Fernández C, Castilla Guerra L, Suriñach JM, Tamarit JJ, Diaz Diaz JL. Type and doses of oral anticoagulants and adherence to anticoagulant treatment in elderly patients with atrial fibrillation: the ESPARTA study. *J Comp Eff Res.* 2018;7:223–32.
20. Rossi AP, Facchinetti R, Ferrari E, Nori N, Sant S, Masciocchi E, et al. Predictors of self-reported adherence to direct oral anticoagulation in a population of elderly men and women with non-valvular atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis.* 2018;46:139–44, <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-018-1679-1>
21. Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR, Gersh BJ, Noseworthy PA. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:2779–90.
22. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico UT.ACOD/V5/21112016. Criterios y recomendaciones generales para el uso de los anticoagulantes directos en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Noviembre 2016. [consultado 5 Jun 2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf>
23. Yourman LC, Lee SJ, Schonberg MA, Widera EW, Smith AK. Prognostic indices for older adults: a systematic review. *JAMA.* 2012;307:182–92.