

¿La edad avanzada es una limitante para la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular?

Agonista

MARCELO TRIVI^{MTSAC}

*Los años no vienen solos.
¡Ya vas a llegar a viejo vos también!*

MARÍA LEONE DE TRIVI (mi abuela)

Que la edad avanzada es una limitante para la anticoagulación oral (ACO) es una verdad tan de Perogrullo, que casi no amerita una controversia. Si hablamos de pacientes con fibrilación auricular (FA), la discusión tiene gran trascendencia clínica, debido al incremento en el número de casos de esta patología, que está fuertemente asociada tanto con la edad como con la presencia de insuficiencia cardíaca.

Tanto la población añosa, de más de 75 años (como ha recomendado el Comité Editorial de la *Revista Argentina de Cardiología* para esta controversia) como la que sufre de insuficiencia cardíaca está aumentando en todo el mundo, (1) de donde no es de extrañar que, cada vez, los cardiólogos clínicos veamos más y más casos de FA y debamos debatir en cada uno la conveniencia o no de ACO.

La indicación absoluta de ACO en la FA no lleva tantos años en cardiología. Desde los primeros estudios aleatorizados se sabe que la ACO con dicumarínicos reduce la incidencia de embolia sistémica y de su forma más temida, el accidente cerebrovascular (ACV) embólico, cuando se compara tanto con placebo como con dosis bajas de aspirina. Sin embargo, los estudios clínicos han incluido una proporción menor de pacientes añosos. Mientras que la mitad de los pacientes con FA crónica son mayores de 75 años, sólo el 20% de los incluidos en cinco estudios clínicos superaban esa edad. (2)

Debe tenerse siempre en mente que la ACO, como todos los tratamientos antitrombóticos, indudablemente incrementa el riesgo de hemorragias. La indicación de anticoagulación conlleva siempre el concepto de aumento del sangrado. Este exceso de sangrado se contrapone con los beneficios antitrombóticos.

No todos los pacientes con FA tienen un riesgo embólico que justifique la ACO; por ejemplo, no parece necesario en pacientes jóvenes sin cardiopatía orgánica y sin factores de riesgo. Para recordar a qué pacientes anticoagular, Giniger propuso en un artículo publicado en esta *Revista* el uso de una útil regla nemotécnica: PIDA65, por Presión, Insuficiencia cardíaca, Diabetes, Accidente cerebrovascular previo y

edad. (3) De la relación riesgo-beneficio, en este caso sangrado/embolia, surge la indicación del tratamiento anticoagulante.

Es evidente que la edad interacciona fuertemente con el tratamiento: en jóvenes, la indicación es menor y en ancianos es mayor, aunque paralelamente con los años también se incrementa el riesgo de sangrado.

Más en una controversia que en otro tipo de actividad de discusión médica, el título es fundamental. Cuando se habla de limitante, uno puede referirse a dos cosas: a límite o a limitación. Si uno se refiere a límite, por ejemplo, “no hay que anticoagular por encima de determinada edad”, no he encontrado en la literatura una edad límite para no anticoagular. Ahora, si uno se refiere a limitación, evidentemente la edad es una limitación para la ACO en la FA y en cualquier patología. Por eso los cirujanos prefieren usar bioprótesis valvulares en los pacientes añosos. El anciano tiene más riesgo de sangrado debido a múltiples razones: mayor fragilidad vascular, mecanismos homeostáticos más ineficientes y más patología potencialmente sangrante. Tiene, además, una frecuencia mayor de caídas, trastornos de memoria que pueden afectar tanto la toma correcta de los medicamentos como los controles de coagulación y recibe múltiples fármacos, con una tasa de depuración menor debido a una reducción de los procesos metabólicos, e interacciones medicamentosas, que son frecuentes con los dicumarínicos.

Si está demostrado que los ancianos con FA tienen mayor riesgo embólico, ¿por qué los clínicos se resisten a la indicación de anticoagulación? El temor al sangrado es, a mi juicio, la principal razón por la que los médicos se resisten a anticoagular a ancianos con FA a pesar del consabido incremento del riesgo embólico, pero no es la única. Existe también falta de difusión de las recomendaciones y evidentemente se necesita un tiempo de aprendizaje y aceptación de la comunidad médica de recomendaciones útiles. Pero, además, hay una falta de convencimiento de la utilidad del tratamiento. Cuando un tratamiento es altamente eficaz en su relación costo-beneficio, los médi-

cos lo adoptan aun antes de la demostración por estudios controlados o recomendaciones de las sociedades médicas. Así pasó, por ejemplo, con el uso del clopidogrel en el implante de *stents* coronarios o de estatinas en los síndromes coronarios agudos.

La incidencia anual promedio de embolia cerebral en la FA es del 4,3% en el grupo control y del 1,4% con dicumarínicos. (2) El número necesario de tratamiento (NNT) es de 37 para prevención primaria y de 12 para prevención secundaria (pacientes que ya han sufrido un evento embólico). (4) Si se descuenta el 0,3% de exceso de hemorragia cerebral, el beneficio neto de la ACO es del 2,6% por año. Se van a prevenir menos de tres eventos anuales por cada 100 pacientes tratados durante un año o menos de diez eventos cada 100 pacientes tratados durante 3 años. Dicho de otra manera, de cada 100 pacientes no tratados con ACO, más de 90 no van a tener un evento embólico cerebral durante 3 años. Si bien estos datos se refieren a la población total y no a los mayores de 75 años, en los ancianos estos números cobran mayor relevancia. Y estos datos son sacados de los estudios aleatorizados, donde sólo se incluyen los candidatos para recibir anticoagulación oral, que, como ocurre siempre, no reflejan el mundo real, con pacientes habitualmente más enfermos y con más comorbilidades.

Por lo demás, la ACO con dicumarínicos dista de ser un tratamiento perfecto. La recomendación es mantener una razón de 2 a 3, meta que se logra en menos de la mitad del tiempo, aun en estudios con seguimiento minucioso. (5) De ahí el ensayo de nuevas alternativas terapéuticas como el ximelagatrán o el clopidogrel, que no requieren monitorización del nivel de anticoagulación. No sería de extrañar que en los ancianos los niveles de anticoagulación óptimos sean aún más difíciles de mantener.

¿Cuánto se anticoagula a los ancianos con FA en el mundo real? Recientemente se publicaron los resultados de la primera encuesta de FA de la Sociedad Europea de Cardiología. (6) Este registro tiene mucho valor para nosotros, porque es muy reciente, descendemos en gran parte de población europea y en el Viejo Continente hay un número creciente de ancianos, que plantean nuevos problemas de salud. De más de 5.000 pacientes enrolados entre 2003 y 2004 en 35 países, el promedio de edad era de 65 años en aquellos con FA intermitente y de 71 años en aquellos con FA permanente. El 86% tenía al menos un factor de riesgo para ACV (de acuerdo con las guías conjuntas americanas y europeas (7) y el 7% tenía contraindicaciones formales para ACO. Recibieron ACO el 67% de los candidatos (que debían recibir de acuerdo con las guías) y el 49% de los no candidatos (sin indicación precisa). Esta tasa de ACO, la más alta observada hasta ahora en registros clínicos de FA, se explica porque muchos eran centros universitarios y más de la mitad tenían centros especializados de ACO con control de la RIN. Es más, parece que hubo un exceso de ACO por encima de lo recomendado en pacientes sin indicación clara.

Así y todo, la edad avanzada fue la variable más importante de no anticoagulación entre los candidatos: el porcentaje de candidatos anticoagulados según la edad se mantiene estable hasta los 75 años, cae al 55% entre los 75 y 85 años y al 35% por encima de los 85 años (Figura 1) (datos presentados en el Congreso Europeo de Cardiología, Viena 2005, aún no publicados).

¿Existen datos nacionales? En un subanálisis del Primer Estudio Nacional Multicéntrico y Prospectivo de Fibrilación Auricular Crónica en la República Argentina, (8) Liniado y colaboradores analizaron la relación de ACO, edad y sexo: observaron que si bien la anticoagulación se indicaba menos en mujeres por debajo de los 75 años (42% contra 52% en hombres), se usaba aún mucho menos por encima de los 75 años (28% contra 45%, OR = 2,1; p = 0,001).

Es evidente que tanto en Europa como en nuestro medio existe una clara limitación para la indicación de ACO en ancianos, en especial de sexo femenino. Pero, ¿existe un mayor riesgo real de sangrado o es una prevención excesiva, que priva a los ancianos del beneficio de la ACO? Esta pregunta quisieron contestarla en una clínica de anticoagulación en Leiden, Holanda. (9) Dividieron a sus pacientes anticoagulados en menores de 60 y mayores de 80 años y los compararon. Los mayores de 80 tuvieron el doble de embolias y cuatro veces más hemorragias, a pesar de que era una muestra seleccionada de pacientes en la que se había aceptado la indicación de anticoagulación, a pesar de la edad.

Puede argumentarse que un pequeño sangrado en los ancianos puede ser banal. *A priori* parece lo contrario. Los ancianos tienen una capacidad homeostática menor y un pequeño desequilibrio puede llevarlos a situaciones clínicas de gravedad. Además, la edad avanzada o muy avanzada parece ser un predictor independiente del sangrado más temido, la hemorra-

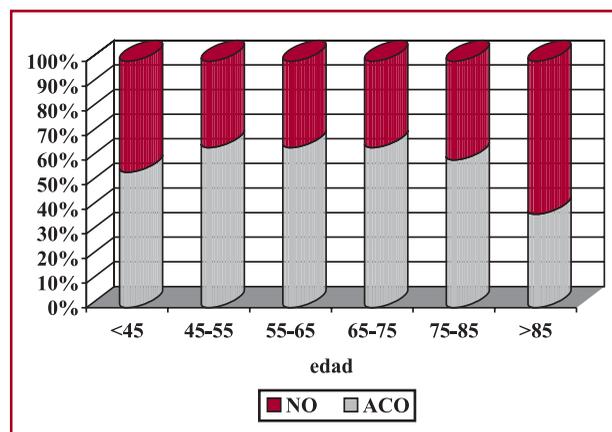


Fig. 1. Anticoagulación oral (ACO) en función de la edad en pacientes con fibrilación auricular. Nótese la reducción del uso de ACO por encima de los 75 años. Datos de la Encuesta Europea de Fibrilación Auricular presentados en el Congreso Europeo de Cardiología, Viena 2005.

gia cerebral, en pacientes anticoagulados. En un estudio caso-control, los mayores de 85 años duplicaron el riesgo de hemorragia cerebral en una serie controlada por uso de aspirina y comorbilidad. (10) Lo mismo observaron los investigadores del estudio SPAF II al analizar los predictores de sangrado en pacientes anticoagulados: nuevamente la edad, la intensidad de la ACO y en este caso además el número de medicamentos (¡recordar lo que toman los ancianos!) fueron los únicos predictores independientes de sangrado y aquellos mayores de 75 años tuvieron el triple de hemorragias mayor y cerebral. (11)

Para finalizar, no quisiera dejar el mensaje erróneo de que al paciente anciano no hay que anticoagularlo. Esto no es motivo de controversia. Pero debe tenerse presente que en el anciano la anticoagulación es más riesgosa y, por lo tanto, debe evaluarse cuidadosamente la relación riesgo-beneficio antes de indicar el tratamiento. Así concluyen Claudio Militello y Marcelo Elizari su discusión sobre el tema: (12) "... la edad avanzada es un factor de riesgo tanto para el ACV, en pacientes con fibrilación auricular, como para el sangrado en aquellos pacientes anticoagulados. Sin embargo, el riesgo relativo del ACV excede el del sangrado y, siempre que sea posible, pacientes añosos con fibrilación auricular deben recibir anticoagulación oral".

BIBLIOGRAFÍA

- Gersch B, Tsang T, Barnes M, Seward J. The changing epidemiology of non-valvular atrial fibrillation: the role of novel risk factors. *Eur Heart J* 2005;7:c5-c11.
- Bath P, Zhao L, Heptinstall S. Current status of stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005;7:c12-c18.
- Giniger A. PIDA 65. Un acrónimo útil para decidir la anticoagulación en pacientes portadores de fibrilación auricular no valvular. *Rev Argent Cardiol* 2005;73:218-20.
- Emmerich J, Le Heuzey J, Bath P, Connolly S. Indication for antithrombotic therapy for atrial fibrillation: reconciling the guidelines with clinical practice. *Eur Heart J* 2005;7:c28-c33.
- Petersen P, Grind M, Adler J; SPORTIF II Investigators. Ximelagatran versus warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. SPORTIF II: a dose-guiding, tolerability, and safety study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1445-51.
- Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, et al; European Heart Survey Investigators. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26:2422-34.
- Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 2001;104:2118-50.
- Liniado G, Labadet C, Ferreirós E, Di Toro D, Cragnolino R, Vargas O y col. Características clínicas, ecocardiográficas y tratamientos administrados en pacientes con fibrilación auricular crónica según el sexo. *Rev Argent Cardiol* 2003;71:332-7.
- Torn M, Bollen WL, van der Meer FJ, van der Wall EE, Rosendaal FR. Risks of oral anticoagulant therapy with increasing age. *Arch Intern Med* 2005;165:1527-32.
- Fang MC, Chang Y, Hylek EM, Rosand J, Greenberg SM, Go AS, et al. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2004;141:745-52.
- Bleeding during antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Ann Intern Med* 1996;126:409-16.
- Militello C, Elizari M. Anticoagulación durante la fibrilación auricular crónica. En: Trongé JE: "Emergencias Cardiovasculares en el Geronte". Buenos Aires: Cesarini Hnos; 2002. p 271.

Antagonista

ELENO MARTÍNEZ AQUINO

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca más frecuente en la población añosa y está presente en el 6,2% de los hombres y en el 4,8% de las mujeres con más de 65 años. Esta incidencia aumenta por cada década hasta cerca del 17% en los pacientes de más de 90 años. (1) La incidencia de fibrilación auricular no valvular (FANV) en los pacientes internados en instituciones geriátricas oscila entre el 7,5% y el 17%, comparándolo con el mismo grupo etario de la comunidad. (2, 3) En el estudio de Framingham, (4) que analizó la población con accidente cerebrovascular isquémico (ACV), la FANV se halló en el 20%. La FANV es responsable cerca del 50% de los ACV isquémicos de origen cardioembólico (TE). Comparado con otras causas de ACV, se observó que los ACV con FANV son de mayor tamaño, más discapacitantes y con mayor mor-

talidad. La incidencia de TE es similar en los pacientes con FA crónica y FA paroxística o recurrente. (4-6)

Varios ensayos aleatorizados permitieron identificar variables clínicas y ecocardiográficas que pudieron ayudar a estratificar el riesgo de TE. Los factores de riesgo clínico son la edad mayor de 75 años, el sexo femenino, el antecedente de AIT o de ACV isquémico, la hipertensión arterial mayor de 160/90, la presencia de insuficiencia cardíaca dentro de los últimos 3 meses, la enfermedad coronaria, la diabetes y la tirotoxicosis. (1, 5) Los factores de riesgo ecocardiográficos son fracción de acortamiento disminuido, agrandamiento auricular izquierdo, disfunción sistólica del VI, calcificación anular del anillo mitral. (5, 6) Estos factores con riesgo relativo de TE lo multiplican por 1,4 a 2,5 veces. Al antecedente de TIA o de ACV se le

asigna el puntaje más elevado, de 2,5. Los autores sugieren que los menores de 65 años y sin factores de riesgo son de bajo riesgo (< 1% TE/paciente/año). Se consideran de riesgo intermedio cuando tienen entre 65 y 75 años (más de 2,5% TE/paciente/año) y se asocia con enfermedad coronaria, diabetes o tirotoxicosis. Son de riesgo alto (igual o más del 6% eventos/paciente/año) los pacientes con más de 75 años, antecedente de AIT, ACV, historia de HTA, disfunción ventricular izquierda o más de un factor de riesgo intermedio y por cada década el riesgo se incrementa hasta el 12%. (5-7) En un análisis de otro puntaje (*score*) de riesgo, denominado CHADS 2 (acrónimo formado por *Con*gestive *H*eart *F*ailure, *A*rterial *H*ypertension, *A*ge, *D*iabetes, *S*troke-*A*IT), a todos estos factores de riesgo se les asignó un punto, menos al ACV-AIT, al que le atorgaron 2 puntos. Es decir que el puntaje máximo era de 6. (6) Este puntaje se correlacionó muy bien con los observados por los trabajos AFI y SPAF y se concluyó que los dos esquemas más el CHADS son útiles para predecir los pacientes de riesgo bajo, intermedio y alto de TE con FANV y son adecuados para la selección de la terapéutica en estos grupos. En el estudio SPAF III, un grupo fue asignado a la realización de ecocardiograma transesofágico (ETE) y la ETE pudo dar información adicional para estratificar otros factores de riesgo ecocardiográficos, como la presencia de contraste espontáneo en la aurícula o el hallazgo de trombo en la orejuela o en el cuerpo auricular, caída en la velocidad pico del flujo de la orejuela y el estado del arco aórtico, si hay presencia de placas ateromatosas de grado IV o ateromas móviles que incrementan hasta un 20% el riesgo de TE. (9)

En un metaanálisis de cinco ensayos clínicos de FANV (5) en prevención primaria de ACV se demostró que la anticoagulación oral (ACO) previno el 68% de ACV en la población tratada con ACO en general y el 51% en los mayores de 75 años y la aspirina lo reducía el 22%, sin incrementar en forma significativa el sangrado. El estudio SPAF III comparó el efecto de una dosis fija de warfarina asociada con AAS (RIN de entre 1,2 y 1,5) con warfarina en dosis ajustada para mantener una RIN entre 2 y 3. Este estudio se discontinuó al 1,1 año por la tasa significativamente menor de eventos en el grupo de dosis ajustada de ACO: 7,9% eventos/paciente/año en el grupo de warfarina + AAS contra 1,9% eventos/paciente/año en el grupo ACO. Esta reducción de eventos se asoció con una tasa similar de sangrado mayor (2,1% para dosis ajustada de ACO y 2,4% en la terapia combinada). En el grupo de terapéutica ajustada la RIN era > 3 en siete de los doce eventos de sangrado mayor. (9)

En otro metaanálisis se incluyeron 18 ensayos, con un total de 9.874 participantes evaluados (media de seguimiento de 1,7 año). El grupo de dosis ajustada de warfarina (seis ensayos: 2.900 participantes) disminuyó el 62% la incidencia de ACV (IC 95%; 48%-72%), con una reducción de riesgo absoluto del 2,7% / paciente/año en prevención primaria y del 8,4% / pa-

ciente/año para prevención secundaria. La presencia de hemorragia mayor fue superior en el grupo warfarina (incremento del riesgo absoluto: 0,3% / paciente/año). En el grupo aspirina (seis ensayos con 3.119 participantes), el ACV disminuyó el 22% (IC 95%; 2%-38%), la reducción de riesgo absoluto fue del 1,5% / paciente/año para prevención primaria y del 2,5% / paciente/año para prevención secundaria. En un grupo de dosis ajustada de warfarina (5 ensayos: 2.837 participantes), ésta fue más eficaz que la AAS [RRR 36% (IC 14%-52%)]. La warfarina en dosis ajustada y la AAS reducen la tasa de ACV en pacientes con FANV, pero la warfarina es sustancialmente más eficaz que la AAS. (10, 11) La warfarina reduce la incidencia de ACV en todos los pacientes con FANV, pero la magnitud es pequeña en aquellos de bajo riesgo –incidencia de 0,5% / paciente/año (< 65 años)– sin patología cardíaca orgánica y/o HTA; son las denominadas FANV solitarias. La tasa de TE se incrementa hasta 20 veces en aquellos con factores de riesgo, 12% para los pacientes con TIA o ACV previos, motivo por el cual los pacientes deben ser estratificados de acuerdo con el riesgo para la toma de decisión. (19) El estudio SPAF II dividió a la población en estudio en dos grupos etarios, ≤ 75 y > 75 años; en estos últimos se observó una tendencia, no significativa, de hemorragia mayor ($p = 0,05$). (7) Este beneficio significativo no fue anulado por el riesgo de hemorragia (véase Figura 2). Se pueden apreciar el nivel de RIN y la incidencia de hemorragia intracerebral (HIC) o subdural; la HIC se incrementa a partir de una RIN > 3.

En un estudio (12) se investigó el riesgo de sangrado y de tromboembolia asociado con la edad en pacientes anticoagulados. Se calcularon las tasas de riesgo de sangrado mayor y de TE por grupos etarios. Habían recibido ACO por prótesis valvulares, FA o infarto de miocardio. Del total de 4.202 pacientes, 842 tenían menos de 60 años, 1.200 entre 60 y 70 años, 1.464 entre 71 y 80 años y 696 eran mayores de 80 años. La tasa de sangrado mayor fue desde el 1,5% en los menores de 60 años al 4,2% entre los mayores de 80 años. La tasa de TE fue del 1,5% en los menores de 60 años al 2,4% en los pacientes mayores de 80 años. En conclusión, el riesgo de TE y de sangrado mayor aumenta con la edad, con lo cual la decisión de ACO en un paciente sigue siendo un problema que requiere una evaluación cuidadosa y debe basarse en el criterio médico. A pesar de que muchos pacientes añosos tienen indicaciones absolutas para recibir ACO, el aumento del riesgo de sangrado asociado con la edad es un tema que preocupa a los médicos. (12-14) En la FANV hay una paradoja terapéutica, pues los médicos en general tienden a tratar con ACO a los pacientes más jóvenes y tratan de evitar la ACO en los mayores de 75 años, que son los que tienen mayor riesgo de ACV. Para minimizar los riesgos de hemorragia se efectuaron ensayos de inicio de ACO con esquemas con un régimen simple, con dosis bajas de anticoagulantes en pacientes añosos internados. La dosis dia-

ria de mantenimiento se obtuvo mediante la RIN medida el día después de la tercera dosis diaria de 4 mg de warfarina. En un estudio prospectivo y multicéntrico para evaluar eficacia y seguridad se estudiaron 106 ancianos con más de 70 años, edad promedio de 85 años (± 6 años, 71 a 79), con el objetivo de una RIN entre 2 y 3. Se evaluó la eficacia de predecir la dosis de mantenimiento con el valor de la RIN del tercer día. La dosis diaria de mantenimiento de warfarina predicha ($3,1 \pm 1,6$ mg/día) se correlacionó con la dosis de mantenimiento ($3,2 \pm 1,7$ mg/día, $R^2 = 0,84$). La dosis predicha fue igual a la dosis actual en 77 pacientes (73%, 95% IC 64%-81%) y de 1 mg de diferencia con la dosis actual en 101 pacientes (95%, 95% IC 91%-99%). El tiempo medio requerido para alcanzar la RIN en rango terapéutico fue de $6,7 \pm 3,3$ días (mediana de 6,0 días). El tiempo medio para alcanzar la dosis de mantenimiento fue de $9,2 \pm 4,5$ días (mediana 7,0 días). Ninguno de los pacientes tuvo una RIN mayor de 4,0. Se produjo un solo caso de hemorragia fatal en un paciente con una RIN en rango terapéutico. (17, 20) El régimen de inducción con warfarina estudiado fue simple, seguro y eficaz para predecir la dosis diaria de mantenimiento en pacientes mayores hospitalizados. Bellelly y colaboradores (15) proponen la selección de pacientes con FANV para ACO con criterios de la evaluación geriátrica integral, de tal manera que los ancianos que presenten las siguientes características no deberían recibir ACO porque su adherencia y cumplimiento son muy bajos y los riesgos de sangrado son elevados: edad mayor de 80 años, vivir en una zona rural, susceptibilidad a caídas (más de tres caídas en los 12 meses previos), alteración cognitiva (Mini Mental Test menor de 24) y alteraciones en las actividad de la vida diaria (índice de Barthel menor de 70). Los pacientes con las características mencionadas sólo recibieron aspirina. Los que no presentaban estas características recibieron ACO plena y la adherencia y el cumplimiento a la terapia fueron adecuados (83%). Son muy importantes el cumplimiento del tratamiento y el seguimiento del paciente, dado que para que la ACO alcance un nivel óptimo de protección contra el ACV es necesario lograr una RIN de entre 2 y 3. Otros tipos de terapéuticas, como las denominadas dosis bajas de warfarina con aspirina o sin ésta, no alcanzan la eficacia de la ACO plena, pero conservan los riesgos de sangrado implícitos en este tipo de terapia, como se observó en el estudio SPAF III. Gurwitz y colaboradores (13) evaluaron el uso de warfarina en clínicas geriátricas y confirmaron la subutilización de la ACO en los pacientes añosos y observaron que el 40% de los anticoagulados se encontraban en rangos subterapéuticos (RIN entre 1,2 y 1,5). Sobre la seguridad de la anticoagulación en ancianos, Hutten y colaboradores (14) publicaron un metaanálisis, con un total de 12 estudios y 4.678 pacientes de entre 61 y 73 años con un promedio de dos años de ACO, en el que hallaron que la incidencia de complicaciones mayores fue del

2,1% / tratamiento/año y, en general, hubo una tendencia a un aumento de la incidencia de hemorragia si la RIN era mayor de 3. De los ensayos se desprende que la seguridad de la ACO se puede maximizar si mantenemos una RIN entre 2 y 3, con el objetivo de lograr una RIN entre 2 y 2,5. En otro estudio en pacientes con terapia antitrombótica y FANV se evaluaron los episodios de ACV: una RIN por debajo de 2 se asoció con mayores eventos TE, que se multiplicaron a 3,3 eventos en comparación con una RIN por arriba de 2 y que los ACV eran más graves, con mayor mortalidad (20) (véase Figura 3). Si analizamos el gráfico de la Figura 1 del ensayo SPAF II, se observa que la

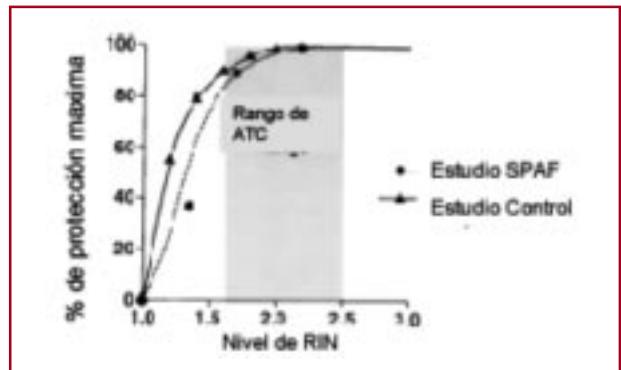


Fig. 1. Relación entre el nivel de anticoagulación y protección de ACV en pacientes con FA con un nivel de RIN entre 1,6 y 2,5. La protección es del 90% si la RIN se mantiene entre 2 y 3.

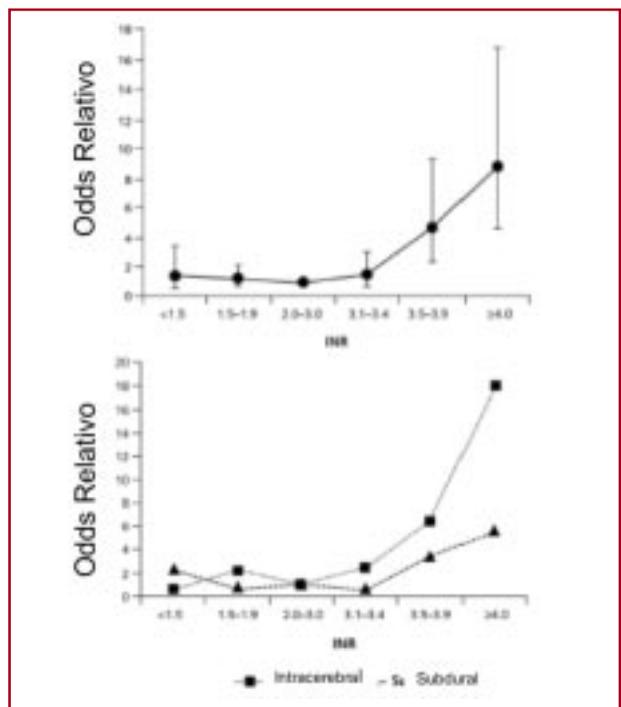


Fig. 2. Incidencia de hemorragia cerebral y nivel de RIN. (Modificado de Ann Intern Med 2004;141:745-52.)

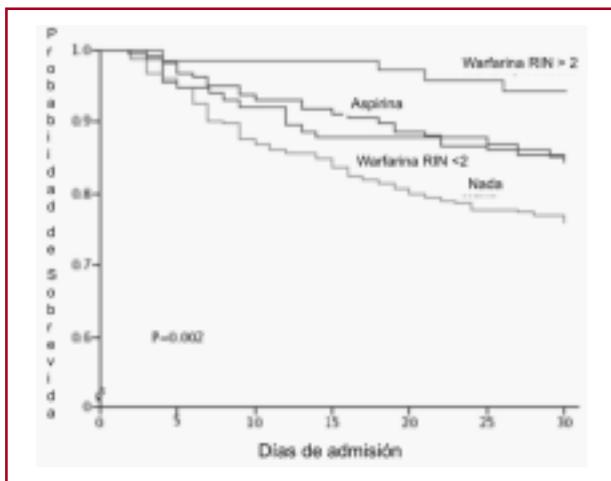


Fig. 3. Curva de Kaplan-Meier. Estimación de supervivencia en pacientes con ACV y FANV a los 30 días de admisión de acuerdo con el nivel de RIN y la medicación antitrombótica al ingreso.

protección de los eventos TE se logra con una RIN por arriba de 1,6 hasta 3 en comparación con los controles. Al iniciar la ACO con dosis bajas (warfarina 2 mg o acenocumarol 1 mg), es conveniente realizar un control de la RIN a los 3-4 días, pues los pacientes añosos son más susceptibles a la ACO y su requerimiento semanal es más bajo que el de la población más joven. Una vez conseguida una RIN de entre 2 y 2,5 estable y deseada, se espaciarán los controles (cada 3-4 semanas). Si se requiere un ajuste de la dosis, esto se hará en función de la dosis total semanal aumentando o disminuyendo entre el 5% y el 20%. Este cambio no se reflejará en el tiempo de protrombina hasta pasadas al menos 36 horas y el resultado de las modificaciones se evalúa hacia los 5-7 días. Sugerimos fuertemente que la indicación de ACO en los pacientes con riesgo intermedio o alto y añosos se realice tomando estos recaudos con el objetivo de disminuir el riesgo TE y de minimizar los riesgos de sangrado mayor. Las recomendaciones de los consensos (1) sugieren que todo paciente con FA persistente o sostenida o paroxística con factores de riesgo asociados, como el antecedente de TIA o ACV previo, TE sistémica, edad > 75 años, deterioro moderado a severo de la función sistólica del ventrículo izquierdo y/o insuficiencia cardíaca congestiva, historia de HTA o diabetes se recomiende ACO con una RIN promedio de 2,5, rango terapéutico entre 2 y 3. Ésta es una recomendación de grado 1A; es nuestra obligación difundir estas recomendaciones y cumplirlas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Go AS, Halperin JL, Manning WJ. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: the Seventh ACCP

Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:429S-456S.

2. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994;74:236-41.

3. McCormick D, Gurwitz JH, Goldberg RJ, Becker R, Tate JP, Elwell A, et al. Prevalence and quality of warfarin use for patients with atrial fibrillation in the long-term care setting. *Arch Intern Med* 2001;161:2458-63.

4. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke* 1996;27:1760-4.

5. 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;154:1449-57.

6. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864-70.

7. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994;343:687-91.

8. Gage BF, van Walraven C, Pearce L, Hart RG, Koudstaal PJ, Boode BS, et al. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: stroke risk stratification in patients taking aspirin. *Circulation* 2004;110:2287-92.

9. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996;348:633-8.

10. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492-501.

11. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention. *Ann Intern Med* 1999;131:688-95.

12. Torn M, Bollen WL, van der Meer FJ, van der Wall EE, Rosendaal FR. Risks of oral anticoagulant therapy with increasing age. *Arch Intern Med* 2005;165:1527-32.

13. Gurwitz JH, Monette J, Rochon PA, Eckler MA, Avorn J. Atrial fibrillation and stroke prevention with warfarin in the long-term care setting. *Arch Intern Med* 1997;157:978-84.

14. Hutten BA, Lensing AW, Kraaijenhagen RA, Prins MH. Safety of treatment with oral anticoagulants in the elderly. A systematic review. *Drugs Aging* 1999;14:303-12.

15. Bellelli G, Rozzini R, Barbisoni P, Sabatini T, Trabucchi M. Geriatric assessment and anticoagulation in elderly patients with chronic atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2000;160:2402-3.

16. van Walraven C, Hart RG, Singer DE, Laupacis A, Connolly S, Petersen P, et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2441-8.

17. Siguret V, Gouin I, Debray M, Perret-Guillaume C, Bodaert J, Mahe I, et al. Initiation of warfarin therapy in elderly medical inpatients: a safe and accurate regimen. *Am J Med* 2005;118:137-42.

18. Evans A, Kalra L. Are the results of randomized controlled trials on anticoagulation in patients with atrial fibrillation generalizable to clinical practice? *Arch Intern Med* 2001;161:1443-7.

19. Janes S, Challis R, Fisher F. Safe introduction of warfarin for thrombotic prophylaxis in atrial fibrillation requiring only a weekly INR. *Clin Lab Haematol* 2004;26:43-7.

20. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003;349:1019-26.

21. Garcia D, Regan S, Crowther M, Hughes RA, Hylek EM. Warfarin maintenance dosing patterns in clinical practice: implications for safer anticoagulation in the elderly population. *Chest* 2005;127:2049-56.

RÉPLICA DEL AGONISTA

En la excelente discusión del Dr. Martínez Aquino sobre la ACO en pacientes añosos con FA encuentro, *a priori*, mucho más acuerdo que divergencias con mi postura de que la edad avanzada **sí** es una limitación para la ACO en la FA. Su discusión podría dividirse en tres partes. En la primera se fundamenta la indicación de ACO en la FA, hecho que está fuera de discusión. Pero ése no es el motivo de la controversia, sino si la edad avanzada es una limitante para la ACO en esta patología. En la arena clínica, tal como señalé en mi discusión, la gran mayoría de los pacientes con FA tienen factores de riesgo para embolia y en el caso de los mayores de 65 años, todos por definición. El punto es si con el incremento del riesgo de embolia con la edad también aumenta el riesgo de sangrado, cosa que intuitivamente uno cree, pero que también demuestran los diferentes estudios, como ambos hemos citado y como se discute en la segunda parte. Que el aumento del sangrado con la edad preocupe a los médicos no es un tema menor: no son lo mismo las complicaciones de una patología (embolia en la FA) que las complicaciones de un tratamiento que busca prevenir esa complicación (sangrado con los ACO): "*primum non noscere*".

Por otro lado, para el argumento de los metaanálisis debe tenerse presente que incluyen una población seleccionada: aquellos con bajo riesgo de sangrado que fueron incluidos en los diferentes estudios. Además, mantener una RIN dentro de un margen estrecho como el propuesto no es tarea sencilla con los ancianos.

Las recomendaciones son sugerencias y no obligaciones. Nuestra obligación como médicos es buscar el mejor tratamiento para cada uno de nuestros pacientes, sin limitaciones de edad, tal como haríamos con nuestra familia o aun con nosotros mismos.

Dr. Marcelo Trivi

RÉPLICA DEL ANTAGONISTA

En pacientes con FANV cuyo riesgo excede el 4% eventos/pacientes/año tratados con aspirina, la ACO mejora la supervivencia, adaptada por calidad de vida. El problema clave es estratificar el riesgo de ACV y el peligro de hemorragia. Pueden influir en la terapéutica de los millones de personas con FANV. Los pacientes con ACV previo o (TIA) y edad > 75 años se consideran de alto riesgo y deben anticoagularse, pero existe una necesidad mayor de cuantificar el riesgo de ACV en la población de prevención primaria con FANV. Las tablas de estratificación de riesgo de ACV disponibles proporcionan la directiva confiable a los clínicos en la selección antitrombótica. "¿La edad avanzada es una limitante para la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular?" La respuesta claramente es **no**. Al contrario, hay una subutilización de ACO en pacientes añosos con FANV. El fracaso en la prescripción de ACO a menudo ocurre por la percepción errónea de que el riesgo de sangrado es inaceptablemente alto. Los factores que se pretenden como barreras a los ACO en personas añosas probablemente no deberían influir en la opción de la profilaxis de ACV, como los episodios previos de HDA, la predisposición a las caídas y la vejez en sí misma. *Otros factores, como el alcoholismo, la participación en actividades que predisponen a traumas, la presencia de diátesis hemorrágica o de trombocitopenia y el incumplimiento con la supervisión, sí deberían considerarse de riesgo*. Los miedos de los médicos al riesgo de sangrado en relación con la anticoagulación a menudo son exagerados e infundados. La cuestión saliente es seleccionar más pacientes añosos con FANV para ACO y estimar con exactitud el riesgo de TE. El riesgo de sangrado durante la ACO pasa a ser una cuestión menor, relevante en pacientes con una RIN > 3 y debe considerarse la medicación asociada.

Dr. Eleno Martínez Aquino