

RIESGO DE HEMORRAGIA EN PACIENTES MAYORES DE 85 AÑOS ANTICOAGULADOS POR FIBRILACION AURICULAR

RISK OF HEMORRHAGE IN PATIENTS OLDER THAN 85 YEARS, ANTICOAGULATED DUE TO ATRIAL FIBRILLATION

José I. Revigliano¹, Tomás Amuchastegui¹, Alejandro E. Contreras², Marcos Amuchastegui²

RESUMEN

Antecedentes: La fibrilación auricular es la más común de las taquiarritmias y es un importante factor de riesgo independiente para accidente cerebrovascular. Su prevalencia comienza a incrementarse en ambos sexos después de los 40 años de edad así como el riesgo de hemorragia. El objetivo de este trabajo fue, comparar la tasa anual de eventos hemorrágicos entre pacientes mayores y menores de 85 años de edad, con diagnóstico de fibrilación auricular no valvular y anticoagulados con warfarina.

Material y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo, donde se incluyeron 118 pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular no valvular monitorizado por sistema informático de anticoagulación.

Resultados: El estudio tuvo un seguimiento de $28,2 \pm 17,5$ meses, 24 pacientes (20,3%) tenían más de 85 años de edad. El porcentaje de sangrados mayores fue 4,62%/anual (\geq a 85 años) vs 0,95%/anual ($<$ a 85 años); $p=0,05$, OR 6,57 (IC 95% 1,04-41,8) y de sangrados menores 4,62%/anual (\geq a 85 años) vs 5,2%/anual ($<$ a 85 años), $p=0,99$; OR 1,08 (IC 95% 0,28-4,21). No hubo diferencias en el Tiempo en Rango Terapéutico entre ambos grupos ($56,4 \pm 16,3\%$ vs $60,5 \pm 17,7\%$, $p=0,30$).

Conclusión: la edad no debería ser un motivo suficiente para contraindicar la anticoagulación, sin embargo, se debe tener especial cuidado y un seguimiento estricto de los pacientes mayores de 85 años de edad, ya que poseen mayor riesgo de sangrados.

Palabras clave: fibrilación auricular, anticoagulación, hemorragia, sangrado mayor

ABSTRACT

Background: Atrial fibrillation is the most common cardiac tachyarrhythmia and is an important independent risk factor for ischemic stroke. Its prevalence begins to increase in both sexes after 40 years of age as well as the risk of hemorrhage. The aim of this study was to compare the annual rate of hemorrhagic events between patients older and younger than 85 years, with diagnosis of nonvalvular atrial fibrillation and anticoagulated with warfarin.

Material and methods: A retrospective study was performed. We included 118 patients with diagnosis of nonvalvular atrial fibrillation monitorized by an informatized follow up system.

Results: The study follow-up was $28,2 \pm 17,5$ months and 24 patients (20,3%) were older be considered due to they had high risk of bleeding.

Servicio de Clínica Médica¹ y Cardiología², Hospital Privado Centro Médico de Córdoba, Córdoba, Argentina. Dirección Postal: Dr. Alejandro Contreras, Servicio de Cardiología, Hospital Privado Centro Médico de Córdoba, Naciones Unidas 346, 5016, Córdoba, Argentina. Fax: (54-351)-4688818. E-mail: aletreras@hotmail.com

was 4,62%/year (older than 85 years) vs 0,95%/year (younger than 85 years) , p= 0,05, OR 6,57 (IC 95% 1,04-41,8) and minor bleeding was 4,62%/year (older than 85 years) vs 5,2%/year (younger than 85 years), p=0,99, OR 1,08 (IC 95% 0,28-4,21). There was no difference in the Time in Therapeutic Range between both groups (56.4 ± 16.3 % vs 60.5 ± 17.7 % , p 0,30).

Conclusion: The age should not be considered a contraindication to anticoagulant therapy, however, special care and careful monitoring of patients older than 85 years should be considered due to they had high risk of bleeding.

Key words: atrial fibrillation, anticoagulation, hemorrhage, major bleeding

La fibrilación auricular (FA) es la más común de las taquiarritmias y es un importante factor de riesgo independiente para accidente cerebrovascular (ACV). Su prevalencia comienza a incrementarse en ambos sexos después de los 40 años de edad y existe un rápido aumento luego de los 65 años^{1,2}. Es particularmente común en los ancianos, alcanzando una prevalencia de aproximadamente el 10% en aquellos > 80 años de edad. La edad media de pacientes con FA es de aproximadamente 75 años¹. A causa del proyectado envejecimiento de la población mundial, el número de individuos con FA se incrementará considerablemente en las próximas décadas².

En pacientes con esta arritmia, uno de los puntos mas importantes a tener en cuenta es la anticoagulación. El empleo óptimo de warfarina requiere información exacta y precisa sobre el riesgo de hemorragia en función de la edad del paciente y la intensidad de la anticoagulación (AC)^{2,3}. A pesar del beneficio de la AC en pacientes añosos, en la práctica diaria frecuentemente no se indica en estos pacientes debido al temor de desarrollo de hemorragia.

El objetivo de éste trabajo fue comparar la tasa anual de sangrados entre pacientes ≥ 85 y < 85 años de edad, anticoagulados por FA no valvular.

MATERIAL Y MÉTODOS

El siguiente fue un estudio retrospectivo. Se evaluaron a todos los pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular del Ser

vicio de Cardiología de nuestra institución y monitorizados a través del Sistema informatizado de Anticoagulación (SIA). Se incluyeron pacientes entre octubre 2004 y noviembre 2008.

Se incluyeron pacientes que cumplieron con los siguientes criterios: diagnóstico previo de FA no valvular, sin criterio de AC oral por otra causa; mayores a 18 años de edad; bajo tratamiento con warfarina vía oral; bajo seguimiento por sesenta días como mínimo; y con controles periódicos de rango internacional normatizado (RIN), excluyéndose a todos aquellos pacientes que tuvieran controles de RIN irregulares (algún período mayor a sesenta días entre dos valores de RIN consecutivos) o que estuvieran anticoagulados por una patología distinta a FA. Los datos de cada uno de los pacientes fueron recabados a partir de sus respectivas historias clínicas. Se calculó el score de CHADS2 (Insuficiencia Cardíaca, Hipertensión Arterial, Edad > 75 años, Diabetes Mellitus y Accidente Cerebrovascular ó Crisis Isquémica Transitoria) de cada paciente. Se indagó a su vez, la presencia de dislipidemia (incluyéndose tanto a aquellos pacientes con diagnóstico de la enfermedad o el consumo de estatinas debido a otra causa) o de cardiopatía isquémica (donde se incluyeron pacientes con antecedentes de infarto agudo de miocardio, cirugía de revascularización miocárdica e intervencionismo coronario percutáneo), y el consumo de antiagregantes plaquetarios, tales como aspirina o clopidogrel.

Por último, se calculó el tiempo en rango terapéutico (TRT) de acuerdo a la metodología propuesta por Rosendaal, et al.⁴, de acuerdo a los valores de RIN otorgados por el laboratorio central de la institución. El cálculo de TRT lo realiza el SIA de forma automática al cargarse en el sistema el valor del RIN, de esta forma un cardiólogo del servicio, recupera en el SIA el valor de RIN y TRT y resuelve la dosificación de warfarina que el paciente continuara recibiendo. Esta información es transmitida al paciente correspondiente, vía telefónica. La dosificación de warfarina es indicada de acuerdo a la experiencia del cardiólogo.

Se dividió a la población en dos grupos de acuerdo a la edad, 85 años o mayores y menores de 85 años.

Los puntos finales fueron, eventos hemorrágicos mayores y menores, según los criterios propuestos en ACTIVE W5. En resumen, los eventos hemorrágicos mayores se definieron como: cualquier evento con requerimiento de al menos dos unidades de concentrados de glóbulos rojos o el equivalente en sangre entera; cualquier hemorragia asociada a muerte; caída de hemoglobina de más de 5 gr/dl; hipotensión con requerimiento de agentes inotrópicos; sangrado intraocular con pérdida significativa de la visión; hemorragia con requerimiento de intervención quirúrgica; o hemorragia intracraneal. Toda hemorragia que no cumplió los criterios de sangrado mayor, fueron considerados menores.

En cada evento hemorrágico registrado se identificó el valor de RIN correspondiente al evento.

Los eventos isquémicos se definieron como: episodios de ACV de origen isquémico, crisis isquémicas transitorias (CIT) o embolias sistémicas.

Análisis Estadístico

Las variables categóricas se expresaron en porcentaje y las continuas en promedio y desviación estándar. Para la comparación de las variables categóricas se usó Chi cuadrado y para la comparación de las variables continuas Test T. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Se utilizó el programa SPSS 12.0®

RESULTADOS

De un total de 341 pacientes ingresados en el sistema con diagnóstico de FA no valvular, sólo 118 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión propuestos.

Las características de la población, según la división en grupos etáreos ≥ 85 años y < 85 años de edad se exponen en la Tabla 1. La edad promedio de la población fue de $76,5 \pm 8,6$ años. El seguimiento promedio de los pacientes ingresados al sistema fue de $28,2 \pm 17,5$ meses. La media del score de CHADS2 fue de $1,9 \pm 1,2$ puntos. El promedio de TRT de todos los pacientes fue de $59,6\% \pm 17,5$; en el grupo ≥ 85 años fue de $60,5\% \pm 17,7$ y de $56,4\% \pm 16,3$ para el grupo < 85 años ($p = 0,30$).

En el seguimiento hubo 5 eventos isquémicos ($1,78\%/anual$) sin diferencias entre ambos grupos ($3\%/anual$ vs $2,2\%/anual$, $\geq a 85$ años vs $< a 85$ años respectivamente, $p = 0,26$).

El porcentaje de sangrados mayores fue $4,62\%/anual$ ($\geq a 85$ años) vs $0,95\%/anual$ ($< a 85$ años), $p = 0,05$, OR 6,57 (IC 95% 1,04-41,8) y de sangrados menores $4,62\%/anual$ ($\geq a 85$ años) vs $5,2\%/anual$ ($< a 85$ años), $p = 0,99$, OR 1,08 (IC 95% 0,28-4,21). Los sangrados mayores fueron un total de cinco, dos ACV hemorrágicos, una hemorragia digestiva alta, ruptura de un aneurisma de aorta abdominal y un sangrado ocular, el 40% con RIN mayor a 3 (figura 1). No hubo diferencias en el TRT entre los pacientes con y sin eventos hemorrágicos (tabla 2). La mortalidad debida a sangrados en ambos grupos ($\geq a 85$ años vs $< a 85$ años) fue $4,2\%$ vs 0% , $p = 0,20$, OR 1,04 (IC 95% 0,96-1,13).

DISCUSIÓN

Diversos estudios han demostrado el beneficio de la AC por sobre la antiagregación plaquetaria en pacientes con FA^{3,6,7}. Existe consenso sobre la indicación precisa de AC, y ésta es aún mayor en pacientes ancianos, los cuales tienen un incremento del riesgo embólico⁸. Sin embargo, incluso en

TABLA 1. Características de la población

	Mayores 85 años n = 24	Menores 85 años n = 94	Valor p
Edad	87,9 ± 3,5 años	73, ± 7 años	0,001
Hombres	7 (29,2%)	61 (64,9%)	0,002
Eventos isquémicos	2 eventos	3 eventos	0,26
Score CHADS	3 ± 1,2 puntos	1,6 ± 1,08 puntos	0,001
Insuficiencia cardiaca	12 (50%)	16 (17,2%)	0,001
Hipertensión	22 (91,7%)	77 (82,8%)	0,28
Diabetes	2 (8,3%)	16 (17,2%)	0,28
ACV isquémico	7 (29,2%)	9 (9,7%)	0,013
Dislipemia	9 (37,5%)	48 (51,6%)	0,21
Enfermedad coronaria	4 (16,7%)	22 (23,7%)	0,46
Aspirina	9 (37,5%)	37 (39,8%)	0,83
Clopidogrel	1 (4,2%)	5 (5,4%)	0,81

ACV: Accidente cerebro vascular; CHADS (insuficiencia cardiaca, hipertensión, edad > 75 años, diabetes, accidente cerebrovascular o crisis isquemica transitoria).

países desarrollados, el porcentaje de AC es insuficiente, llegando en algunos casos a la mitad de lo esperado⁹. En la práctica diaria, a menudo se limita el uso de warfarina o dicumarínicos en los pacientes añosos¹⁰. En el grupo de estudio FALSTAF, en 5000 pacientes anticoagulados por FA, la edad (mayor de 80 años), fue un predictor independiente de falta de uso de anticoagulantes, disminuyendo el porcentaje de uso 9,6% por cada año de edad¹¹.

Al pensar en tratamiento antitrombótico, se debe cotejar el riesgo embólico vs hemorrágico, tarea que no es sencilla. Existen diversos métodos para calcular el riesgo embólico; en nuestra práctica diaria, utilizamos el score CHADS2, el cual es ampliamente usado alrededor del mundo¹². Con respecto al riesgo hemorrágico, existen algunos métodos para evaluarlo aunque no se usan regularmente y habitualmente se estiman empíricamente en base a los anteceden-

TABLA 2.- Comparación del TRT entre los pacientes con y sin eventos hemorrágicos.

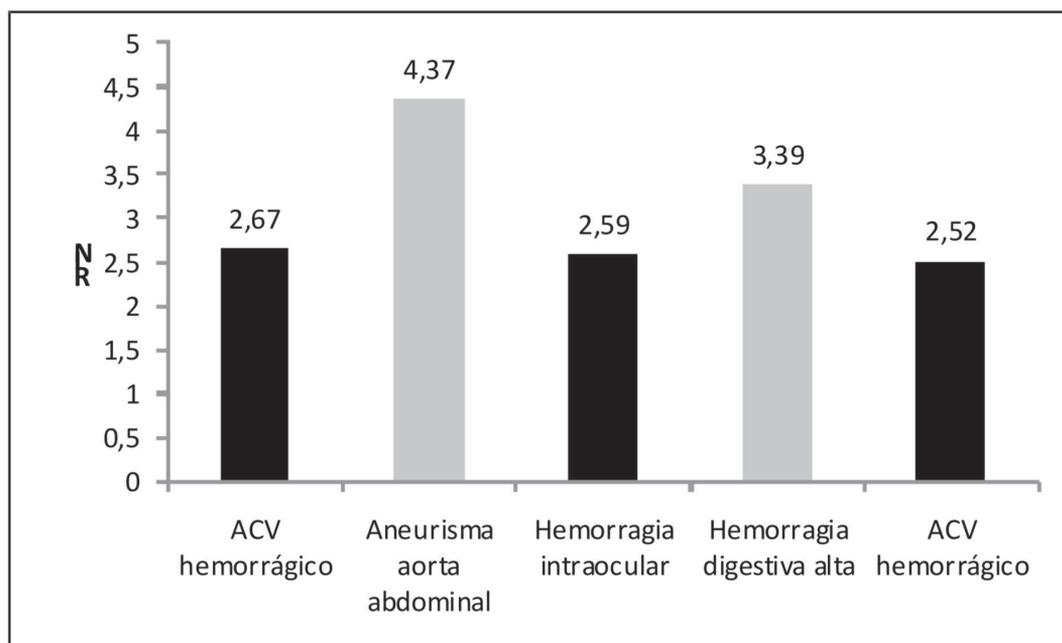
	Presencia sangrado	Ausencia sangrado	Valor
Hemorragia mayor (TRT)	59,4 ± 13,3 %	59,7 ± 17,2 %	0,97
Hemorragia menor (TRT)	57,3 ± 13,1 %	60 ± 18 %	0,59

TRT: tiempo en rango terapéutico según Rosendaal⁴

tes. Este riesgo hemorrágico, subjetivo a menudo, sobreestima el riesgo de sangrados¹³. Recientemente se ha publicado un score práctico para el cálculo del riesgo de sangrado, sobre más de 3000 pacientes, demostró ser una herramienta útil para la toma de decisiones, aunque debería ser validado en nuestra población¹⁴

En el presente trabajo encontramos que los pacientes añosos sufrieron un incremento en la frecuencia de eventos hemorrágicos mayores. El promedio histórico es alrededor de 1,2% por año en prevención primaria en pacientes de 70 años¹⁵, muy similar

a la frecuencia de sangrados mayores en nuestro grupo menor de 85 años. En la “vida real”, el porcentaje de sangrados es mayor a la encontrada en estudios controlados, Jacobs y col¹⁶, reportan 6% anual de sangrados mayores en pacientes mayores de 80 años. En el estudio ACTIVE, aquellos pacientes que iniciaban la anticoagulación tenían un porcentaje de sangrado mayor cercana al 3% anual. Una explicación posible del porcentaje de sangrados mayores que encontramos, es que alrededor del 40% en ambos grupos recibía warfarina más algún antiplaquetario (aspirina o clopi-



dogrel). Además, el grupo de añosos tenía un promedio de edad de casi 88 años, 30% de ACV isquémicos previos y mayor proporción de mujeres. En una cohorte de 4093 pacientes mayores de 80 años, AC por FA o trombosis venosa profunda, la edad mayor a 85 años fue un predictor independiente de incremento de hemorragias¹⁷.

Es importante recalcar que no encontramos diferencias en la calidad de anticoagulación en el tiempo, ambos grupos tuvieron porcentajes similares de TRT, superando en ambos casos el 58% del tiempo en rango. En un subanálisis del estudio ACTIVE, el TRT entre 58% y 65% redujo la tasa de eventos isquémicos y de sangrados⁵.

Como limitaciones del estudio podemos nombrar el hecho de que se trata de un estudio retrospectivo y con un número limitado de pacientes. Solo el 34% de la población bajo tratamiento anticoagulante cumplió con criterios de inclusión por lo que pueden existir bias de selección y no contamos con otros datos como la historia de caídas o la presencia de enfermedades neoplásicas.

En conclusión, la edad no debería ser un motivo suficiente para contraindicar la anticoagulación en pacientes con FA, sin embargo, se debe tener especial cuidado y un seguimiento estricto de los pacientes mayores de 85 años de edad, ya que poseen mayor riesgo de sangrados.

CONFLICTO DE INTERESES.

En nuestro trabajo no existieron conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA.

- 1- Albers W., Dalen J., Laupacis A., Manning A., Petersen P., Singer D. *Anti-thrombotic Therapy in Atrial Fibrillation*, CHEST 2001;119;194S-206S.
- 2- Mant J., Hobbs R., Fletcher K., Roaloe A., Fitzmaurice D., Lip G. *Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial*. Lancet 2007; 370:493-503.
- 3- Go A., Hylek E., Phillips J., Yu-

chiago C. *Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention; the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study*. JAMA 2001; 285:2370-2375.

4- Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJM, Briet E. *A Method to determine the optimal intensity of oral anticoagulation therapy*. Thrombosis and Haemostasis. 1993;69:236-239.

5- Connolly S, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi N, Healey J, Yusuf S. *Benefit of oral anticoagulation over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of International Normalized Ratio Control achieved by centers and countries as measured by Time in Therapeutic Range*. Circulation. 2008;118:2029-2037.

6- Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II study*. Lancet 1994; 343:687-691.

7- Petersen P., Boysen G., Godtfredsen J., Andersen D., Andersen B. *Placebo controlled randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation*. Lancet 1989; 1:175-179.

8- Fang M., Yuchiao C., Hylek E., Rosand J., Greenberg S., Go A. *Advanced Age, Anticoagulation Intensity, and Risk for Intracranial Hemorrhage among Patients Taking Warfarin for Atrial Fibrillation*. Annals of Internal Medicine 2004;141:745-752.

9- Zimetbaum PJ, Thosani A, Yu HT, Xiong Y, Li J, Kothawala P, Emens M. *Are atrial fibrillation patients receiving warfarin in accordance with stroke risk?*. Am J Med 2010;123:446-53

10- Gonçalves Macedo P, Ferreira Neto E, Da Silva B. *Oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation: from guidelines to practice*. Rev Assoc Med Bras 2010;56:56-60

11- Leizorovicz A, Cohen A, Guenoun M, Mismetti P, Weisslinger N. *Influence of*

age on the prescription of vitamin K antagonists in outpatients with permanent atrial fibrillation in France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:32-8.

12- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler 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.

13- Doucet J, Gréboval-Furstenfeld E, Tavildari A. Which parameters differ in very old patients with chronic atrial fibrillation treated by anticoagulant or aspirin? Antithrombotic treatment of atrial fibrillation in the elderly. *Fundam Clin Pharmacol* 2008;22:569-74

14- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess

one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *CHEST* 2010;138:1093-100

15- Hart AG, Benavente O, Mc Bride R. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:496-501.

16- Jacobs LG, Billett HH, Freeman K, Dinglas C, Jumaquio L. Anticoagulation for stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation, including those with falls and/or early-stage dementia: a single-center, retrospective, observational study. *Am J Geriatr Pharmacother* 2009;7:159-66

17- Poli D, Antonucci E, Testa S, Tossetto A, Ageno W, Palareti G. Bleeding risk in very old patients on vitamin K antagonist treatment. *Circulation* 2011;124:824-29