

# Efectividad de la terapia antitrombótica en la prevención de eventos cerebro-vasculares en personas mayores de 65 años con fibrilación auricular

Calle Custodio, R.; Gayoso Diz, P.\*; Sala López A.I.; Gómez Mosquera, M<sup>º</sup>D.; Prieto Maroto, A.; Herrera Calvo, D.  
C.S. A Carballeira, \*U. de Investigación y Docencia, Xerencia de Atención Primaria de Ourense.

CAD. ATEN. PRIMARIA 2005; 12: 86-89

## RESUMEN

**OBJETIVO.**- Analizar el riesgo de eventos cerebrovasculares (ECV) asociado a las pautas de profilaxis antitrombótica en pacientes con fibrilación auricular (FA) mayores de 65 años.

**DISEÑO.**- Estudio prospectivo histórico.

**EMPLAZAMIENTO.**- Área de salud de Ourense, con 95840 habitantes mayores de 65 años.

**PARTICIPANTES.**- Personas mayores de 65 años con FA no reumática, crónica o paroxística; 411 casos, 69,6% mayores de 75 años.

**MEDICIONES PRINCIPALES.**- Variables sociodemográficas; antecedentes personales; ECV, efectos adversos y mortalidad.

**RESULTADOS.**- En el diagnóstico se prescribió anticoagulación oral (ACO) al 33% de los casos con alto riesgo. Seguimiento medio: 57 meses (IC95% 52.5, 61.5). Eventos cerebrovasculares en 257 casos (62.8%) El riesgo de ECV de los pacientes con ACO respecto a los casos sin tratamiento es OR=0,42 (IC 95%, 0.21-0.85), con independencia del grupo de edad. En un 10,2% de los casos ocurrió como efecto adverso un episodio de hemorragia leve.

**CONCLUSIONES.**- Resulta insuficiente la prescripción de ACO profiláctico, sobre todo en los mayores de 75 años con alto riesgo de ACV y baja frecuencia de contraindicaciones. Se observa bajo riesgo de sangrado en condiciones de práctica clínica habitual.

**PALABRAS CLAVE.**- Fibrilación auricular, prevención eventos cerebro vasculares, tratamiento antitrombótico.

**FUENTE DE FINANCIACION.**- El presente estudio se ha realizado sin financiación de ninguna institución pública o privada.

**POTENCIALES CONFLICTOS DE INTERESES.**- Ninguno

## INTRODUCCIÓN

La FA es la causa más frecuente de accidente cerebrovascular (ACV) embólico o accidente isquémico transitorio (AIT)(1). En el estudio Framingham el riesgo de ACV era 5,6 veces mayor en pacientes con FA, respecto a aquellos en ritmo sinusal de la misma edad (2). Un 16% de los ACV en personas de 70-79 años son atribuibles a la FA, y un 31% en personas mayores de 80 años(3). La enfermedad vascular cerebral representa la tercera causa de muerte en los países industrializados. En España afecta a unos 25000 pacientes/año, con una prevalencia de 600-800 casos/100.000 habitantes. En un 50% de los casos, las secuelas no les permitirán una integración social completa del paciente(4).

El tratamiento con warfarina reduce en un 68% el riesgo de ACV en casos con FA no reumática; por su parte, el AAS reduce ese riesgo en un 25%. La warfarina reduce el ratio anual de ACV del 4.5% al 1.5%, lo que supone una RRR = 68 (IC95% 50,79) y un NNT de 32 pacientes año. (5). Esta reducción se mantiene en todos los subgrupos de pacientes, excepto en los < 65 años sin otros factores de riesgo en quienes el riesgo de ACV era bajo (5). Dos meta análisis concluyeron que la aspirina presenta un RRR significativamente menor que la warfarina, 21% frente a 24%, (6,7). El riesgo de hemorragia intracraneal en los pacientes tratados con ACO se sitúa en los más jóvenes en un ratio anual de 0,3% y en los mayores de 75 años en 1,8%, mientras que en este último grupo de edad es de 0,8% en pacientes que recibieron aspirina (8). Para minimizar el riesgo de sangrado, en los mayores de 75 años el INR debe estar en 2.5 según las recomendaciones actuales(8).

A pesar de la eficacia demostrada, el empleo del tratamiento antitrombótico en nuestro medio es bajo.

Los factores asociados a la indicación de ACO fueron la existencia de embolismo previo y edad menor a 75 años (9).

El objetivo de este estudio es analizar el riesgo de eventos vasculares asociado a la profilaxis antitrombotica en pacientes con FA mayores de 65 años en un área de salud.

### Correspondencia

Pilar Gayoso Diz, U. de Investigación y Docencia, Xerencia de Atención Primaria de Ourense,  
Avda. Zamora 13 3<sup>º</sup> pta. 32005 Ourense  
Correo electrónico.- pgayoso@crystalp.es

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional prospectivo histórico. Población de estudio: pacientes mayores de 65 años, atendidos en los centros de Atención Primaria (AP) de Ourense con una fibrilación auricular (FA). Se consideró criterio de exclusión tener una lesión valvular o ser portador de prótesis valvular cardíaca. Se estimó el tamaño muestral necesario, para una proporción de prescripción de ACO del 22%, un nivel de confianza ( $1-\alpha$ ) del 95% y una potencia ( $\beta$ ) del 90%,  $n = 320$  pacientes.

El periodo de estudio fue para cada paciente el comprendido desde el primer diagnóstico documentado de FA y la fecha final del estudio (1 de junio de 2003). Los investigadores recogieron la información de la historia clínica, siguiendo el mismo protocolo. **Variables:** sociodemográficas; antecedentes personales; factores de riesgo para ACV; tiempo de seguimiento, eventos vasculares, efectos secundarios y mortalidad en el periodo de estudio.

**Estrategia de análisis.**- Descriptivo habitual. A. Univariante: T de Student ó análisis de la varianza (ANOVA), para comparación de medias; Ji cuadrado para comparación de proporciones. Modelos de regresión logística binaria para analizar el riesgo de eventos (variable dependiente) en relación al tratamiento antitrombótico (v. independiente) controlando por otros factores asociados en el análisis univariante. En todos los casos, se testó previamente la hipótesis de normalidad (prueba de Kolmogorov-Smirnov), utilizando pruebas no paramétricas cuando no se verificó la misma. El tratamiento estadístico se realizó con el programa SPSS 11.0.

## RESULTADOS

**Características de la muestra de estudio.**- La población de estudio fueron 411 casos, con un tiempo total de seguimiento de 1906 años-paciente. Según grupo de edad, 125 (30.4%) tenían 65 a 74 años y 286 (69.6%) 75 ó más años. El 71.8 % (295) presentaban una FA crónica y el 27.7% (114) paroxística. Un 76.1% (313) tenían alto riesgo de ACV; riesgo moderado el 23.9%, de estos 33 casos (8%) solo tenían como FR la edad. La hipertensión fue el FR más prevalente 56.8% (233). **Prescripción tto. anti-trombótico.**- Presentaban contraindicaciones al tto. antiagregante un 3.2% (13). Para ACO, un 4.1% (17) presentaban contraindicaciones absolutas (4.2% en mayores de 74 años, frente a 4.0% entre 65 y 74 años) y un 5.6%(23) relativas (5.6% en cada grupo de edad). Se prescribió ACO en 123 casos (30.1%) y tto. antiagregante en 214 (52.3%). No recibieron ningún tto. antitrombótico 72 casos

(17.5%). El grupo de edad  $\geq 75$  años presentó la menor frecuencia de ACO 25.0% (71); frente a un 41.6% (52) en el grupo de 65 a 74 años.  $\chi^2 = 13.05$ ,  $p=0.001$ .

**Ocurrencia de eventos.**- El tiempo medio de seguimiento fue de 57 meses (IC95% 52.5, 61.5). En 257 casos (62.8%) ocurrió un evento cerebrovascular (128 no recibían tratamiento antitrombótico en ese momento), con similar frecuencia en los grupos de 65-74 años, 62.4% (78) y  $\geq 75$  años, 63.0% (179). El ictus (ACV) fue el evento más frecuente, 85.7% (221). No se observaron diferencias según estrato de edad  $c^2 = 4.70$ ,  $p=0.09$ . **(Tabla 1)** Fueron éxitos 35 pacientes (8.5%), 27 de ellos con más de 75 años y ACV. Mediante análisis de regresión logística se estimó el riesgo de ocurrencia de ACV/AIT. Respecto a los casos sin tto., los pacientes con ACO presentan un OR=0.42 (IC95% 0.21, 0.85), con independencia del grupo de edad y de haber tenido un ACV/AIT previamente. **(Tabla 2)** **Efectos secundarios.**- Ocurrieron en 44 casos (10.7%), de los que 42 casos (10.2%) fueron hemorragias leves o moderadas. Recibían warfarina 25, antiagregantes 15 y 2 casos ningún tto. antitrombótico. El 82,5% (33) eran mayores de 74 años.

## DISCUSION

La población de personas mayores en riesgo de enfermedad tromboembólica presenta un rápido incremento, debi-

TABLA 1

Ocurrencia de eventos cerebrovasculares según grupo de edad (65 a 74 versus  $\geq 75$  años) y tratamiento antitrombótico que seguían.

TO. INDICADO	GRUPO EDAD (n)	EVENTO n (%)			
		No	Si	ACV (*)	TIA (*)
Ninguno	65-74 (14)	3 (21.4)	11 (78.6)	10 (90.9)	1 (9.1)
	$\geq 75$ (58)	12 (20.7)	46 (79.3)	43 (93.5)	3 (6.5)
Antiagregante	65-74 (59)	16 (27.1)	43 (72.9)	33 (76.7)	8 (18.6)
	$\geq 75$ (154)	49 (31.8)	105 (68.2)	89 (84)	16 (15.1)
ACO	65-74 (52)	28 (53.8)	24 (46.2)	20 (83.3)	4 (16.79)
	$\geq 75$ (70)	43 (61.4)	27 (38.6)	25 (92.6)	2 (7.4)

ACO- anticoagulación oral.

(\*) porcentaje sobre el total de evento en cada grupo

TABLA 2

Factores que se relacionan con el riesgo de eventos cerebrovasculares en pacientes mayores de 65 años sin contraindicaciones para anticoagulación oral (ACO) (370 casos).

	B	p	Exp (B) OR	Intervalo de confianza 95% OR
Edad	-1.148	0.583	0.86	0.50, 1.46
ACV previo	- 1.51	0.001	0.22	0.12, 0.37
Antiagregantes(*) ACO(*)	0.27	0.52	1.23	0.64, 2.34
	-0.84	0.01	0.42	0.21, 0.85

Regresión logística con variable dependiente- evento cerebrovascular(si/no); variables independientes: grupo de edad ( $\geq 75$  respecto a 65-74 años), ACV previo (si/no), tratamiento antitrombótico.

(\*) Se estima el riesgo asociado al tratamiento antiagregante y anticoagulante respecto a no tratamiento.

do a una mayor longevidad y a la mejora en el tratamiento de las enfermedades crónicas. Sin embargo, los anticoagulantes orales son todavía infrautilizados en este grupo de edad (8,11,12). Se han identificado 3 tipos de barreras para el uso de ACO en pacientes con FA: propias del paciente, del médico y del sistema de salud (10).

La Sexta Conferencia de Consenso sobre tratamiento antitrombotico del ACCP recomienda (con grado de evidencia 1A) el uso de warfarina en pacientes de alto riesgo, dejando los antiagregantes para aquellos casos en que exista contraindicación (8). La Sociedad Americana de Geriatría publicó en el año 2002 una guía para el uso de ACO en personas mayores, con similar recomendación(11).

En nuestro estudio del total de pacientes estudiados, 257 (62.8%) presentaron un evento cerebrovascular siendo el ACV el más frecuente. El riesgo de ocurrencia de eventos fue para los pacientes con ACO 0.4 (IC 95% 0.2, 0.8), respecto a los que no recibían tratamiento. Walraven (13) en un metaanálisis que incluía 6 ECA con 4052 pacientes, 65% de alto riesgo, y una edad media de 72 años, halló un riesgo de 0.6 (IC 95% 0.4,0.7) para ACV (isquémico o hemorrágico) en el grupo con ACO respecto al que recibía aspirina; estos resultados se mantenían analizando por grupo de edad (65-74 vs 75 o más años).

Una de las principales limitaciones que el médico identifica para la anticoagulación en personas mayores es el riesgo de sangrado, intra o extracraneal (10). En nuestro estudio se produjeron hemorragias en 42 casos (10.2%) la mayoría con edad  $\geq 75$  años, de los cuales un 59% se asociaron a ACO. Esto supone una incidencia baja, similar a

otros trabajos publicados (14,15). Evans compara los resultados de 3 estudios prospectivos de cohortes en condiciones de práctica clínica habitual con ensayos clínicos randomizados, en un metaanálisis, hallando una tasa de sangrado similar en ambos casos, 12%, siendo de 1.4% la tasa de sangrados mayores (16).

Este estudio tiene la limitación de obtener la información de la historia clínica, por lo que puede existir un sesgo en la calidad de la misma por subregistro; ésto se ha minimizado por revisión exhaustiva de los diferentes registros clínicos y su contraste. Además no resulta posible controlar la adherencia al tratamiento, sobre todo antiagregante, ni realizar una monitorización estrecha del INR en relación a la ocurrencia de eventos y efectos secundarios en los pacientes anticoagulados. A pesar de ello, consideramos que aporta una adecuada aproximación a la práctica clínica.

La anticoagulación en condiciones de práctica clínica habitual reduce el riesgo de ACV en una magnitud superior al riesgo de complicaciones hemorrágicas en pacientes mayores de 65 años. Sin embargo se prescribe en menos casos de los indicados. Se hace necesario mejorar la adecuación del tratamiento antitrombótico en pacientes mayores con FA; el desarrollo de líneas de investigación que permitan identificar las barreras existentes, los valores y preferencias de los pacientes (17) y el establecimiento de estrategias para incorporarlo en la practica clínica, supondrán una reducción del riesgo embólico en esta población y una mejora en su calidad de vida.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Albers GW, Atwood JE, Hirsh J, Sherman DG, Hughes RA, Connolly SJ. Stroke prevention in non valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 1991;115:727-736.
- 2.- Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;271:840-844.
- 3.- Wolf PA, Abbot RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-988.
- 4.- Roquer J. Problemas neurológicos. En: Martín Zurro A, Cano Pérez JF, editores. Atención Primaria. Conceptos, organización y práctica clínica (4ª ed.). Barcelona: Harcourt-Brace, 1999; 1210-1221.
- 5.- Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from the randomised controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:1449-1457.

- 6.- Hart RG, Benavente O, McBride R et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492-501.
- 7.- Segal JB, McNamara RL, Miller MR et al. Prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: A meta-analysis of trials of anticoagulants and antiplatelet drugs. *J Gen Intern Med* 2000;15:56-67.
- 8.- Albers GW, Dalen JE, Laupacis A et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 2001;119(1)Supp:194S-206S.
- 9.- Fuentes López, E. Martín, F. Salgado Ordoñez, A. Sánchez Silvestre, F. Martos Crespo y J.A González Correa. Valoración del tratamiento antitrombótico en pacientes con fibrilación auricular crónica no valvular. *Aten Primaria* 1998; 22(3).
- 10.- Bungard TJ, Ghali WA, Teo KK, McAlister FA, Tsuyuki RT. Why do patients with atrial fibrillation not receive warfarin?. *Arch Intern Med* 2000;160 (1):41-46.
- 11.- American Geriatrics Society. The use of oral anticoagulants (warfarin) in older people. *JAGS* 2002; 50 (8): 1439 - 1445.
- 12.- Fahey T, Rimmer J, Godfrey P. Risk stratification in the management of atrial fibrillation in the community. *Br J Gen Pract* 1999;49:295-296.
- 13.- van Walraven GV, Hart RG, Singer DE et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation. An individual patient meta-analysis. *JAMA* 2002; 288: 2441 - 2448.
- 14.- Copland M, Walker ID, Tait RC. Oral anticoagulation and hemorrhagic complications in an elderly population with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2001;161:2125-2128.
- 15.- Man-Son-Hing M, Laupacis A. Anticoagulant-related bleeding in older persons with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2003;163:1580-1586.
- 16.- 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 - 1447.
- 17.- Protheroe J, Fahey T, Montgomery AA, Peters TJ. The impact of patients' preferences on the treatment of atrial fibrillation: observational study of patient based decision analysis. *BMJ* 2000; 320: 1380-1384.