

Anticoagulación en población anciana con fibrilación auricular no valvular



Sociedad Española
de Geriatria y Gerontología

Anticoagulación en población anciana con fibrilación auricular no valvular

© Sociedad Española de Geriátría y Gerontología
Príncipe de Vergara, 57-59 • 28006 Madrid
www.segg.es

Todos los derechos reservados. Prohibida la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier procedimiento (ya sea gráfico, electrónico, óptico, químico, mecánico, magnético, fotocopia, etc.) y el almacenamiento o transmisión de sus contenidos en soportes magnéticos, sonoros, visuales, o de cualquier otro tipo sin permiso expreso del titular del copyright.

ISBN: 978-84-697-8487-7



Sociedad Española
de Geriátría y Gerontología



Sociedad Española
de Geriatría y Gerontología

AUTORES

Roberto Petidier Torregrossa

Servicio de Geriatría. Hospital Universitario de Getafe, Madrid.
Autor para correspondencia (e-mail:roberto.petidier@salud.madrid.org)

Pedro Abizanda Soler

Servicio de Geriatría. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

Alicia Noguerón García

Servicio de Geriatría. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

María Gonzalo Lázaro

Servicio de Geriatría. Complejo Hospitalario de Navarra-A

José Gutiérrez Rodríguez

Servicio de Geriatría. Hospital Monte Naranco. Oviedo

Pedro Gil Gregorio

Servicio de Geriatría. Hospital Universitario San Carlos. Madrid

Francisco Javier Martín Sánchez

Servicio de Urgencias. Hospital Universitario San Carlos. Madrid

Pedro Ruíz-Artacho

Servicio de Urgencias. Hospital Universitario San Carlos. Madrid

Oscar Duems Noriega

Servicio de Geriatría. Hospital General de Granollers. Barcelona

Fernando Veiga Fernández

Servicio de Geriatría. Complejo Hospitalario Universitario Xeral Calde de Lugo

In Memoriam: Dr. Fernando Veiga Fernández

Agradecimiento al Dr. Juan José Baztán por sus aportaciones

1. Introducción	4
2. Factores que influyen en la decisión de pautar o rechazar el tratamiento con anticoagulantes orales en el anciano con fibrilación auricular no valvular (FANV)	7
2.1. Riesgo tromboembólico	
2.2. Riesgo de sangrado	
2.3. Calidad de la anticoagulación	
2.4. Fragilidad	
2.5. Polifarmacia	
2.6. Deterioro cognitivo	
2.7. Movilidad y discapacidad	
2.8. Caídas	
2.9. Estado nutricional	
2.10. Expectativa de vida	
2.11. Recomendaciones de VGI básica antes de decidir ACO	
3. Dosificación y perfil de anticoagulante a elegir	16
3.1. Beneficios y efectos secundarios en mayores de 75 años	
3.2. Datos en vida real	
3.3. Propiedades farmacocinética y farmacodinámicas	
3.4. Recomendaciones en cuanto a la administración	
4. Situaciones muy específicas a considerar en la prescripción de ACO	21
4.1. Paciente mayor con insuficiencia Renal	
4.2. Paciente mayor con insuficiencia Hepática	
4.3. Paciente mayor con desnutrición o disfagia	
4.4. Paciente mayor con antecedente de sangrado	
4.5. Paciente mayor con cáncer o enfermedad terminal de órgano	
4.6. Paciente mayor durante el perioperatorio y cirugía	
4.7. Paciente mayor en urgencias y durante la hospitalización por enfermedad aguda	
4.8. Nonagenarios y centenarios	
4.9. Paciente mayor con mal cumplimiento o con aislamiento social	

5. Decisión de retirada de tratamiento trombotrópico	29
5.1. Expectativa de vida ajustada y "Lag time to benefit" (Tiempo hasta el beneficio clínico): Herramientas para cálculo de pronóstico vital	
5.2. Modelo de toma de decisiones en la retirada de trombotrópico del paciente Geriátrico:	
5.2.1. Finalidad terapéutica frente a temporalidad.	
5.2.2. Conciliación entre objetivos e indicaciones terapéuticas: reconocimiento del verdadero tratamiento profiláctico	
5.2.3. Diagnóstico situacional y expectativa de vida aproximada	
5.2.4. Identificación de situación últimos días/agonía: excluyentes de medidas profilácticas.	
5.2.5. "Primum non nocere": identificación de posibles consecuencias del retiro/mantenimiento del fármaco.	
5.2.6. Aspectos éticos	
• Figuras	34
• Tablas	38

El envejecimiento es un importante factor de riesgo para desarrollar una FA. Se estima una prevalencia de hasta el 9-10% en mayores de 80 años, y se asocia a un incremento de 4-5 veces del riesgo de tener un ictus embólico con un aumento de 1.45 veces por cada década. Además las personas mayores tienen mayor riesgo de desarrollar una hemorragia severa en el seno del tratamiento anticoagulante oral. Esta revisión se enfoca en el papel de los nuevos anticoagulantes no antagonistas de la vitamina K (ACODs) en población anciana con comorbilidades asociadas, como insuficiencia renal, enfermedad coronaria, polifarmacia o fragilidad.

En sujetos de edad ≥ 75 años, los ensayos randomizados con ACODs han demostrado ser tan efectivos, o incluso superiores, a la warfarina, con un buen perfil de seguridad, basado en tasas reducidas de hemorragia intracraneal.

Debe de plantearse realizar una valoración geriátrica integral, que incluya riesgos y beneficios de la terapia, riesgo de ictus, función renal, estado cognitivo, movilidad y riesgo de caídas, polifarmacia, valoración nutricional y expectativa de vida, antes de iniciar una anticoagulación oral en ancianos.

Aging is an important risk factor for patients with AF. The estimated prevalence of AF in patients aged ≥ 80 years is 9%10%, and is associated with a four- to fivefold increased risk of embolic stroke with an estimated increased stroke risk of 1.45-fold per decade in aging. Older age is also associated with an increased risk of major bleeding with OAC therapy. This review will focus on the role of oral anticoagulation with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in populations with common comorbid conditions including age, chronic kidney disease (CKD), coronary artery disease (CAD), polypharmacy, and frailty.

In age ≥ 75 years, randomized trials have shown NOACs to be as effective, or in some cases superior, to warfarin with an overall better safety profile,

consistently reducing rates of intracranial hemorrhages (ICH). Prior to considering OAC therapy in an elderly frail patient, a comprehensive assessment including the risks and benefits, stroke risk, baseline kidney function, cognitive status, mobility and fall risk, polypharmacy, nutritional status assessment, and life expectancy should be determined.

Key words: anticoagulation, atrial fibrillation, elderly, novel oral anticoagulants, frailty, stroke prevention, bleeding risk.

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente en la práctica clínica diaria, afectando a 4,5 millones de personas en Europa. Su incidencia aumenta marcadamente con la edad desde 4,1/1.000 en menores de 75 años hasta 26,3/1.000 en mayores de 75 años (1), así como su prevalencia, desde un 0,1% en menores de 55 años hasta el 9% en mayores de 80 (2-4), con un coste medio anual de 2.365 € por paciente (5). Debido al incremento de la esperanza de vida, el número de pacientes mayores de 80 años con FA no valvular (FANV) se cuadruplicará en 2050 representando más del 50% del total de personas con esta arritmia (3,4), incrementando en un 25-36% el riesgo de ictus en los grupos de edad comprendidos entre los 80 y 89 años (1,6,7).

Aunque los mayores de 75 años con FANV presentan peor pronóstico, mayor mortalidad y más eventos adversos que aquéllos entre los 65 y 74 años (7), hasta el 35% de los octogenarios no reciben anticoagulación (4) y cada incremento en una década en la edad se asocia hasta con un 14% de reducción del uso de los fármacos antagonistas de la vitamina K (AVK), independientemente de otros factores de riesgo de ictus (4,8). Se ha descrito que el tratamiento antiagregante, la edad mayor a 90 años, presentar riesgo de caídas y estar institucionalizado son los principales motivos para no iniciar anticoagulación en ancianos frágiles, a pesar una clara indicación y de que la fragilidad aumenta el riesgo de ictus pero no de sangrado mayor (9).

Desde 2011 se dispone de una nueva familia de anticoagulantes orales (ACO) con indicación para la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con FANV en Europa, que incluye cuatro nuevos anticoagulantes orales directos (ACOD), dabigatrán (inhibidor directo de la trombina), apixabán, edoxabán y rivaroxabán (inhibidores directos del factor Xa de la coagulación). Diferentes metaanálisis han demostrado que la anticoagulación con ACOD en comparación con warfarina reduce la probabilidad de ictus hasta un 20%, la mortalidad hasta un 12% y la probabilidad de hemorragias intracraneales hasta en un 50%, con menor número de interacciones farmacológicas y alimentarias y sin necesidad de controles (8,10). Estudios económicos han detectado que estos fármacos son coste-efectivos (5). Estos beneficios se mantienen independientemente de la edad de los pacientes (menores de 65 años, entre 65 y 75 y mayores de 75), con mayor reducción absoluta de la mortalidad global, los ictus, hemorragias totales, mayores e intracraneales en los de mayor edad por presentar un mayor riesgo (11-13).

A pesar de estas realidades, no hay estudios específicos diseñados en población anciana, los existentes excluyen pacientes con multimorbilidad, polifarmacia, síndromes geriátricos y evalúan el beneficio utilizando indicadores de salud con poca repercusión clínica en esta población (14-16). De manera añadida la media de edad de los pacientes incluidos en ensayos clínicos es 5 o 10 años inferior a la media de edad global de los pacientes con FANV, por lo que las actuales guías clínicas no son capaces de realizar recomendaciones extrapolables en los mayores de 85 años (4,17). Se ha recurrido a subestudios pivotales en fase III con inclusión de más de 30.000 pacientes con más de 75 años para demostrar la eficacia de los ACOD frente a AVK, con igual seguridad en mayores que en jóvenes. Ahora bien, las características basales de los pacientes incluidos en estos subestudios distan mucho del perfil de la vida real. Además el recientemente publicado "informe de Posicionamiento Terapéutico UT_ACOD/V5/21112016" de 21 de noviembre de 2016 sobre "Criterios y recomendaciones generales para el uso de los ACOD en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV" (18), que recomienda la ACO cuando la puntuación de la escala CHA2DS2-VASc es igual o mayor a 2, insiste que los nuevos casos deben iniciar tratamiento con AVK, excepto cuando existan situaciones clínicas especiales (hipersensibilidad a AVK, hemorragia intracraneal, criterios clínicos o de neuroimagen de alto riesgo de hemorragia intracraneal o tromboembolia con buen INR) o mal control de INR, en los que se recomiendan los ACOD.

La anticoagulación en mayores es un auténtico desafío por la frecuente asociación con condicionantes de salud relevantes que pueden modificar no solo la indicación del tratamiento, sino también el tipo y dosis de ACO, la tolerancia, adherencia, la seguridad y los resultados de salud deseados. Entre estos condicionantes destacan la fragilidad, la discapacidad, la comorbilidad, la polifarmacia, el deterioro cognitivo, el riesgo de caídas, la institucionalización, el estado nutricional, los problemas en la ingesta, las alteraciones de los sentidos y los condicionantes personales y sociales (1,19). Una correcta valoración geriátrica que permita identificar estos factores en cada paciente, asociada al conocimiento de la biología del envejecimiento, el cálculo de la expectativa de vida total y libre de discapacidad, a conocimientos especializados de farmacología en mayores y de las particularidades de los efectos de los ACO en esta población incluyendo el denominado lag-time-to-benefit (tiempo hasta el beneficio), permitirá adecuar el tratamiento con ACO para conseguir los mejores resultados de salud. Aunque se han publicado algoritmos de manejo de la anticoagulación en ancianos basándose en estos condicionantes (1), son

necesarios nuevos ensayos clínicos que incluyan ancianos frágiles y sus particulares condicionantes de salud para conseguir muestras representativas de la población anciana real que permitan ajustar los tratamientos con ACO en este grupo de edad (17,20).

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA DECISIÓN DE PAUTAR O RECHAZAR EL TRATAMIENTO CON ANTICOAGULANTES ORALES EN EL ANCIANO CON FIBRILACION AURICULAR NO VALVULAR (FANV)

2

2.1 Riesgo tromboembólico

El riesgo tromboembólico en pacientes con FANV se estratifica según la escala CHA₂DS₂-VASc (Tabla 1): con una puntuación 0 el riesgo de ictus es menor que el de sangrado por anticoagulación, por lo que no estaría recomendada; con puntuación mayor de 1 el balance riesgo/beneficio se invierte y está indicada la anticoagulación con un nivel de recomendación IA (21,22).

La incertidumbre se plantea cuando la puntuación es 1, ya que la tasa de ictus varía ampliamente.

El riesgo cardioembólico aumentará cuanto mayor sea la puntuación del CHA₂DS₂-VAsC. En mayores de 75 años siempre estará indicada la anticoagulación, pero hay que individualizar cada caso y evaluar el riesgo de sangrado, principal complicación de la terapia anticoagulante (22,23).

2.2 Riesgo hemorrágico

Muchas de las características clínicas que aumentan el riesgo de ictus, también aumentan el riesgo de sangrado.

El riesgo de sangrado, principal complicación del tratamiento con ACO, nos obliga a individualizar la toma de decisiones, sobre todo en ancianos con comorbilidad, presencia de síndromes geriátricos, fragilidad y/o discapacidad.

Existen varios índices para medir el riesgo hemorrágico (24), que enumeran distintos factores asociados a incremento del riesgo de sangrado, con la idea no de contraindicar la ACO, sino de intervenir sobre ellos para modificarlos, y aumentar por tanto la seguridad de la anticoagulación.

El índice más extendido es el HAS-BLED (Tabla 2) que enumera varios factores, todos potencialmente modificables, salvo la edad. Otras escalas, como el índice HEMORR2AGES añade conceptos que forman parte de la valoración geriátrica (caídas, situación cognitiva) susceptibles de evaluación y manejo por un especialista en Geriátrica. El ATRIA Bleeding Risk Score valora cinco parámetros y estratifica el riesgo de sangrado en tres niveles (25,26). Y el ORBIT risk score

propone 5 factores: edad, parámetros analíticos de anemia, historia de sangrado, insuficiencia renal y tratamiento antiagregante. Demuestra similar discriminación y mejor calibración que HAS-BLED y ATRIA, basándose en el ensayo ROCKET-AF (27). El ABC-bleeding score que incluye edad, historia de sangrado y tres biomarcadores (hemoglobina, troponina T ultrasensible y GDF-15 o cistatina C/aclaramiento de creatinina) tiene mejores resultados que el HAS-BLED y el ORBIT, según los estudios ARISTOTLE y RE-LY (25), pero los biomarcadores no están estandarizados, y no hay puntos de corte definidos (evidencia IIb).

2.3 Calidad de la anticoagulación

La eficacia del tratamiento trombotoprolifáctico depende en gran medida del adecuado mantenimiento de los niveles de anticoagulación, universalmente medidos en el caso de los AVK mediante el "international normalized ratio" o INR (con rango terapéutico entre 2 y 3).

El pobre control de este grado de anticoagulación representa uno de los predictores independientes que más se han relacionado con las complicaciones tromboticas y de sangrado en los distintos estudios. (28)

Diversos métodos para definir la calidad de anticoagulación con los AVK han sido propuestos destacando el porcentaje de controles fuera de rango terapéutico, el análisis transversal de controles y la determinación del tiempo en rango terapéutico (o TRT), siendo este último el más ampliamente aceptado y relacionado con la incidencia de las complicaciones (ictus, hemorragia y mortalidad). (28)

Los actuales organismos institucionales han establecido que el mal control anticoagulante en pacientes con FANV tratados con AVK a pesar de un buen cumplimiento es indicación para cambiar a ACOD. El control del INR se considera subóptimo cuando el porcentaje de tiempo en rango terapéutico (TRT) por el método Rosendaal (29) (asume una progresión lineal entre dos valores de INR y calcula el INR específico para cada día) sea inferior al 65% o, si no está disponible, cuando el porcentaje de valores de INR dentro de rango terapéutico (TRT directo) sea inferior al 60%, en un periodo de valoración de al menos los últimos 6 meses. De hecho, el INR lábil aparece como ítem en la escala HAS-BLED (Tabla 2), y mientras que un TRT por encima del 70% se asocia a un nivel óptimo de eficacia y seguridad, los valores bajos incrementan el riesgo de ictus, sangrado grave y mortalidad, con peor pronóstico incluso que las FANV no anticoaguladas.

La realidad en España se aleja de dichos umbrales con porcentajes que alcanzan hasta el 45% de pacientes con TRT por debajo de dicho límite, porcentajes que suelen incrementarse aún más en población geriátrica. (28,30,31)

2.4 Fragilidad

El anciano frágil con FANV debe ser considerado candidato a anticoagulación oral, por su mayor vulnerabilidad y mayor riesgo de empeoramiento funcional y finalmente discapacidad. Es necesario distinguir entre fragilidad (anciano autónomo con riesgo de deterioro funcional) y discapacidad (deterioro funcional establecido, con mayor o menor grado de autonomía) de dependencia (discapacidad establecida).

La valoración geriátrica integral (VGI) complementada con pruebas de ejecución, como Short Performance Physical Battery (SPPB) o medición de la velocidad de la marcha, constituyen herramientas ideales para orientar la decisión terapéutica de forma individualizada (32-34). Una vez identificado al anciano frágil, se debe recurrir a programas de ejercicio multicomponente, que han demostrado disminución de morbilidad, discapacidad, dependencia y, por tanto, institucionalización y muerte.

2.5 Polifarmacia

Definida como la administración crónica de 5 o más fármacos, puede condicionar la elección del ACO, pues a mayor número de fármacos se aumenta el riesgo de interacciones.

Los ACOs presentan frecuentes interacciones farmacológicas que obligan a una monitorización estricta en fases de reagudización de enfermedad, modificaciones del tratamiento o ingreso hospitalario.

2.6 Deterioro cognitivo

La demencia no es motivo por si mismo para no anticoagular. Deben considerarse factores como gravedad, expectativa de vida y adherencia terapéutica (26).

Los pacientes con deterioro cognitivo leve-moderado ("Global Deterioration Scale" o GDS<5) no tienen mayor riesgo de sangrado y deben anticoagularse (1).

La progresión del deterioro en sujetos con dicumarínicos está relacionada con mal control del INR. Por tanto, en pacientes con deterioro moderado podría valorarse pautar ACOD (7).

Desconocemos el riesgo de sangrado o el beneficio del tratamiento en pacientes con FANV y deterioro cognitivo grave (GDS 6-7) y esta fase se asocia a menudo con elevada mortalidad y mala calidad de vida (32). Por ello, decidir no iniciar tratamiento con ACO es una opción plausible si consensuada con familiar/cuidador.

El deterioro cognitivo condiciona mala adherencia terapéutica y la ACO debe iniciarse solo cuando exista un cuidador responsable (1).

2.7 Movilidad y discapacidad

Evaluar las actividades instrumentales es útil para determinar la independencia para la gestión de la medicación o la necesidad de ayuda. Valorar las actividades básicas determina si se dispone de acceso a control de INR o presenta alguna limitación que lo dificulta o encarece. En este sentido la pauta de un ACOD puede mejorar adherencia y seguridad (1).

No disponemos de datos sobre riesgo/beneficio en dependencia funcional grave/total. Como estas situaciones se asocian con elevada mortalidad a corto plazo y mala calidad de vida (28), sería lícito plantear y consensuar la no anticoagulación de estos pacientes.

2.8 Caídas

Se ha postulado que la ACO aumenta el riesgo de hemorragia intracraneal por traumatismos craneoencefálicos tras caídas, condicionando negativamente la decisión de los facultativos y aumentando su infraprescripción (35). Pero el riesgo es difícil de determinar pues los sujetos con caídas han sido excluidos de los estudios y las experiencias son poco concluyentes, e incluso existen publicaciones que desmienten que exista riesgo aumentado de hemorragias severas en pacientes anticoagulados con alto riesgo de caídas (36).

Aun así, los beneficios en pacientes con riesgo elevado (CHA2DS2-VASc >3) superan los riesgos por caídas (37). Se ha estimado que un paciente anticoagulado, tendría que caerse 295 veces en 1 año para que el riesgo del tratamiento supere su beneficio (38).

La escasa evidencia existente sugiere que en los sujetos con FANV, caídas y alto riesgo de ictus (38): 1) los beneficios de la anticoagulación superan el riesgo de hemorragia intracraneal, 2) los ACOD muestran menos riesgo de hemorragia intracraneal que la warfarina. Por ello, podríamos considerar que para minimizar el riesgo estos pacientes deberían ser tratados con ACOD (1).

2.9 Estado nutricional

El estado nutricional puede afectar la actividad de los ACO, de forma que la desnutrición proteica y la hipoalbuminemia aumentan su concentración en plasma y, por tanto, el riesgo de sangrado. Por ello, todo paciente anciano con FANV que sea susceptible de ser tratado con ACO debe ser sometido a una evaluación nutricional previa.

Como instrumento de screening, se recomienda utilizar el Mininutritional Assesment (MNA-SF), que nos permite detectar pacientes desnutridos y pacientes en riesgo de presentar desnutrición (39).

Todo ello, con el objetivo de establecer medidas dietéticas dirigidas a mejorar su estado nutricional.

2.10 Expectativa de vida

La expectativa de vida total y libre de discapacidad puede modificar la actitud de anticoagular a un mayor con FANV. En España, la expectativa de vida total a los 80 años según datos INE en 2008 era de 8,9 años, de los cuáles 4,7 eran libres de discapacidad. Sin embargo a los 90 años la expectativa media de vida era de 4,7 años pero con solo 1,3 años libres de discapacidad. Debido a la gran variabilidad en supervivencia en esta población, se han diseñado diversas herramientas validadas para determinar expectativa de vida, que ayuden a tomar decisiones clínicas, basadas no solo en la edad sino en otros marcadores como función, fragilidad y comorbilidad entre otros. Destacan como instrumentos el índice de Schonberg disponible en <http://ePrognosis.ucsf.edu>, el índice de Lee disponible en <http://ePrognosis.ucsf.edu> y las tablas de expectativa de vida según velocidad de marcha publicadas por Studenski en 2011 (40).

Es importante tener en cuenta además el denominado "lag time to benefit" o "tiempo hasta el beneficio clínico", que es el tiempo que tarda una intervención clínica en demostrar eficacia. En el caso de la anticoagulación el tiempo hasta el

beneficio es muy corto, por lo que expectativas de vida superiores a 6 meses serían candidatas a anticoagulación.

2.11 Recomendaciones de VGI básica antes de decidir ACO

Basándonos en los 10 puntos enumerados previamente, se considera imprescindible antes de prescribir un ACO en un paciente mayor de 75 años con FANV que se realice un índice de Barthel y una determinación del estado cognitivo con la escala GDS de Reisberg, como se presenta en la Figura 1. En pacientes con Barthel mayor o igual a 90 o GDS ≤ 5 se recomienda además realizar un SPPB para determinar fragilidad, y si existe fragilidad o el Barthel está entre 20 y 80 o la escala GDS es de 6 se debe realizar una valoración geriátrica integral que incluya los siguiente ámbitos: Valoración nutricional con el Mini Nutritional Assessment Short Form (MNA-SF), valoración de la comorbilidad con la escala CIRS-G, valoración del riesgo de caídas y valoración de la polifarmacia y los medicamentos potencialmente inadecuados con los criterios STOPP/START. Con estos elementos la indicación de ACO debe individualizarse.

Bibliografía

1. Granziera S, Cohen AT, Nante G, Manzato E, Sergi G. Thromboembolic prevention in frail elderly patients with atrial fibrillation: a practical algorithm. *J Am Med Dir Assoc* 2015;16: 358-64.
2. Guindo Soldevila J, Martínez Ruíz MD, Duran Robert I, Tornos P, Martínez-Rubio A. Evaluación de riesgo tromboembólico y hemorrágico de los pacientes con fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol Supl* 2013;13:9-13.
3. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. 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;285:2370-5.
4. Lefebvre MC, St-Onge M, Glazer-Cavanagh M, Bell L, Kha Nguyen JN, Viet-Quoc Nguyen P, et al. The effect of bleeding risk and frailty status on anticoagulation patterns in octogenarians with atrial fibrillation: The FRAIL-AF Study. *Can J Cardiol* 2016;32: 169-76.
5. Barón Esquivias G, Escolar Albadalejo G, Zamorano JL, Betegón Nicolás L, Canal Fontcuberta C, Salas-Cansado M, et al. Análisis coste-efectividad de apixabán frente a acenocumarol en la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular en España. *Rev Esp Cardiol* 2015;68:680-90.
6. Annoni G, Mazzola P. Real-world characteristics of hospitalized frail elderly patients with atrial fibrillation: can we improve the current prescription of anticoagulants? *J Geriatr Cardiol* 2016;13: 226-32.
7. Suárez Fernández C, Formiga F, Camafort M, Cepeda Rodrigo M, Díez-Manglano J, Pose Reino A, et al. Antithrombotic treatment in elderly patients with atrial fibrillation: a practical approach. *BMC Cardiovasc Disord* 2015;15:143.
8. Edholm K, Ragle N, Rondina MT. Antithrombotic Management of Atrial Fibrillation in the Elderly. *Med Clin North Am* 2015;99: 417-30.
9. Maes F, Dalleur O, Henrard S, Wouters D, Scavée C, Spinewine A, et al. Risk scores and geriatric profile: can they really help us in anticoagulation decision making among older patients suffering from atrial fibrillation? *Clin Interv Aging* 2014;9: 1091-9.
10. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, et al. New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1413-25.
11. 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.
12. 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 Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKETAF). *Circulation* 2014;130: 138-46.

13. 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. pii: e003432. doi: 10.1161/JAHA.116.003432.
14. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei M, et al. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37(38):2893-2962.
15. Heidenreich PA, Solis P, Estes NAM 3rd, Fonarow GC, Jurgens CY, Marine JE, McManus DD, McNamara RL. 2016 ACC/AHA clinical performance and quality measures for adults with atrial fibrillation or atrial flutter: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. *J Am Coll Cardiol* 2016;68: 525-68.
16. Senoo K, Lau YC, Lip GY. Updated Nice Guideline. Management of Atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2014;12(9): 1037-1040.
17. Rich MW, Chyun DA, Skolnick AH, Alexander KP, Forman DE, Kitzman DW, et al. Knowledge Gaps in Cardiovascular Care of the Older Adult Population: A Scientific Statement From the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Geriatrics Society. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2419-40.
18. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Criterios y recomendaciones generales para el uso de los ACOD en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV. <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf>
19. Sennesael AL, Dogné JM, Spinewine A. Optimizing the Safe Use of Direct Oral Anticoagulants in Older Patients: A Teachable Moment. *JAMA Intern Med* 2015;175: 1608-9.
20. Wutzler A, Ulmenstein S, Attanasio P, Huemer M, Shoker A, Hendrik L, et al. Treatment of nonagenarians with atrial fibrillation: insights from the Berlin Atrial Fibrillation (BAF) registry. *J Am Med Dir Assoc* 2015;16:969-72.
21. Denoël P, Vanderstraeten J, Mols P, Pepersack T. Could some geriatric characteristics hinder the prescription of anticoagulants in atrial fibrillation in the elderly? *J Aging Res.* 2014;2014: 693740. doi: 10.1155/2014/693-740.
22. Veiga F, Malfeito MR, Barros SM, Magariños MM. La anticoagulación oral en el anciano con fibrilación auricular no valvular. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2015;50(3):134-142.
23. Gil P. Reflexiones en torno a la anticoagulación en el anciano. *Med Clin (Barc).* 2016;147(4): 151-153.
24. Thomas IC, Sorrentino MJ. Bleeding risk prediction models in atrial fibrillation. *Curr Cardiol Rep.* 2014;16(1): 432.
25. Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, et al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet* 2016;387: 2302-11. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00741-8. Epub 2016Apr 4
26. Tavassoli N, Perrin A, Bérard E, Gillette S, Vellas B, Rolland Y, et al. Factors associated with undertreatment of atrial fibrillation in geriatric outpatients with Alzheimer disease. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2013;13(6): 425-33.

27. O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, Hylek EM, Gersh BJ, Ansell JE, et al. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2015;36: 3258-64.
28. Anguita Sánchez M, Beromeu Fernandez V, Cequier Fillat A. Quality of Vitamin K antagonist anticoagulation in Spain: prevalence of poor control and associated factors. *Rev Esp Cardiol* 2015;68(9):761-68.
29. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briet E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost.* 1993;69(3): 236-239.
30. Cinza-Sanjurjo, S, Rei-Aldana D, Gestal-Pereira E, Calvo-Gomez C. Assessment of degree of anticoagulation control in patients with atrial fibrillation in primary health care in Galicia, Spain: ANFAGAL Study. *Rev Esp Cardiol* 2015;68(9): 753-60.
31. Barrios V, Escobar C, Prieto L, Osorio G, Polo J, Lobos JM, et al. Anticoagulation controls in patients with nonvalvular atrial fibrillation attended in primary care centers in Spain: The PAULA study. *Rev Esp Cardiol* 2015;68(9): 769-76.
32. Formiga F, Robles J, Fort I. Dementia, a progressive disease: severe dementia. Identification of end-stage dementia. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2009;44(S2): 28.
33. Stineman MG, Xie D, Pan Q, Kurichi JE, Zhang Z, Saliba D, et al. All-Cause 1-, 5-, and 10-Year Mortality in Elderly People According to Activities of Daily Living Stage. *J Am Geriatr Soc* 2012;60: 485-492.
34. Documento de consenso sobre prevención de fragilidad y caídas en la persona mayor. Estrategia de Promoción de la Salud y Prevención en el SNS. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Sistema Nacional de Salud. Madrid, 2014. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/Estrategia/docs/FragilidadCaidas_personamayor.pdf
35. Pugh D, Pugh J, Mead GE. Attitudes of physicians regarding anticoagulation for atrial fibrillation: a systematic review. *Age Ageing* 2011;40(6): 675-83.
36. Donzé J, Clair C, Hug B, Rodondi N, Waeber G, Cornuz J, et al. Risk of falls and major bleeds in patients on oral anticoagulation therapy. *Am J Med* 2012;125(8): 773-8.
37. Gage BF, Birman-Deych E, Kerzner R, Radford MJ, Nilasena DS, Rich MW. Incidence of intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation who are prone to fall. *Am J Med* 2005;118(6): 612-7.
38. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Lauoacis A. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Arch Intern Med* 1999;159(7): 677-85.
39. Kaiser MJ, Bauer JM, Ramsch C, Uter W, Guigoz Y, Cederholm T et al. Validation of the Mini Nutritional Assessment Short-Form (MNA®-SF): A practical tool for identification of nutritional status. *J Nutr Health Aging* 2009;13: 782-788.
40. Studenski S, Perera S, Patel K, Rosano C, Faulkner K, Inzitari M, et al. Gait speed and survival in older adults. *JAMA* 2011;305: 50-8.

Las muchas desventajas de Warfarina han llevado al desarrollo en los últimos años de una nueva clase de fármacos anticoagulantes. Todos ellos han sido testados en diferentes ensayos pivotaes en fase III comparando tanto la eficacia como la seguridad con Warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular, incluyendo un porcentaje alto de sujetos mayores de 75 años (aunque claramente bajo de ≥ 85) (Tabla 3). Aunque poseen perfiles diferentes, podemos establecer de forma genérica que son igual de eficaces que Warfarina pero presentan un menor riesgo de hemorragias, sobre todo las intracerebrales, y además no requieren monitorización. La actividad fácilmente previsible, la vida media corta y las pocas interacciones con otros fármacos y alimentos hacen de estos fármacos una clara alternativa (1).

Diferentes metaanálisis (2,3) han evaluado la evidencia de ensayos randomizados y controlados en pacientes mayores de 75 años y han evidenciado que los nuevos anticoagulantes son igual de efectivos en la prevención de ictus que Warfarina, aunque hay diferencias entre fármacos y dosis, como se recoge en la Tabla 4, en cuanto a tasas de ictus/tromboembolismo sistémico, hemorragia severa y hemorragia intracraneal (4,5). Apixaban y Edoxaban tienen menores tasas de hemorragias mayores que los AVK, mientras que Rivaroxaban y Dabigatrán a dosis bajas (110mg/12h) muestran un riesgo similar. El Apixaban y Dabigatrán muestran un menor riesgo que los AVK de hemorragia intracraneal (3).

En cuanto a las hemorragias gastrointestinales, todos los ACOD han mostrado en los ensayos pivotaes un aumento del riesgo frente a AVK en la población general, excepto Apixaban, que mostró una tasa similar, y Edoxaban a dosis bajas (30mg) que mostró una tasa menor (6-9), pero hay que señalar en este sentido que la pauta posológica de Edoxaban 30 mg (con reducción de dosis a Edoxaban 15 mg) no ha sido autorizada en la UE por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) (en Europa solo está autorizada la dosis de Edoxaban 60 mg, con reducción de dosis a Edoxaban 30 mg). En población ≥ 75 años, Dabigatrán y Edoxaban a dosis altas (60mg) ha mostrado mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal que los AVK, no existiendo datos suficientes para los otros dos anti-factor Xa (3,10). Se ha comparado la eficacia y seguridad de los ACOD en tres grupos de pacientes: 1) Aquellos con una puntuación en el CHADS2 superior a dos 2) prevención secundaria de ictus y 3) pacientes con

buena calidad en el control de anticoagulación con Warfarina. Globalmente este metaanálisis indica que entre los nuevos anticoagulantes Apixaban presenta el mejor perfil de seguridad y eficacia, globalmente y en los tres grupos (11).

Con todos estos datos, una muy reciente revisión llega a establecer que en pacientes mayores de 75 años el fármaco de primera elección es Apixaban a dosis de 5 mgr/dos veces al día y como segunda elección Ribaroxaban 20 mgr/día, Edoxaban 60 mgr/día o Dabigatran 110 mgr/dos veces al día (12). Dada la creciente complejidad en la prescripción farmacológica en los ancianos, en el 2008 se introdujo la "Fit FOR The Aged (FORTA) classification", con la intención de guiar a los clínicos en el objetivo de optimizar y priorizar dicha prescripción. En ese sentido, aplicando una revisión sistemática de la literatura y posteriormente una metodología de doble Delphi y usando la clasificación FORTA, se ha publicado recientemente una valoración de los anticoagulantes orales en la FA en los ancianos, valorando concretamente eficacia, seguridad y tolerabilidad. Entre los ACOD, sólo Apixaban se integró en una categoría de A (muy beneficioso) en dicha clasificación FORTA (por presentar superioridad en todos los "endpoints", incluyendo hemorragias mayores e intracraneales, prevención de ictus y mortalidad), quedando el resto de ACOD y warfarina en una categoría B (beneficioso) (Edoxaban es considerado tan seguro como warfarina, pero no más eficaz, aunque roza también la categorización de A para el panel de expertos) (13).

Por otra parte, se han publicado recientemente estudios sobre la utilización de anticoagulación en vida real, es decir, en la práctica clínica habitual. El estudio de Noseworthy P et al. (14) concluye que Dabigatran, Rivaroxaban y Apixaban presentan una eficacia clínica similar pero Apixaban se asocia a un menor riesgo de sangrado. En el estudio de Yao X. (15) et al. sobre pacientes con fibrilación auricular no valvular comparando los nuevos anticoagulantes con la utilización de Warfarina concluye que Apixaban se asocia a un menor riesgo de ictus y de sangrado mayor, Dabigatran con un riesgo similar de ictus pero menor de sangrado y Rivaroxaban con un riesgo similar de ictus pero con mayor riesgo de sangrado que Warfarina.

En cuanto a las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de estos fármacos se recoge en la Tabla 5. Resaltar que los ACOD interaccionan con inhibidores/inductores de glicoproteína P y con inhibidores/inductores de CYP 3A4. Los fármacos que son considerados como inhibidores de P-gp son Ketoconazol y Dronedarona. Entre los inhibidores de CYP3A4 se encuentran: Ketoconazol, Claritromicina, Eritromicina y Ritonavir, siendo el Fluconazol un

inhibidor pero de carácter moderado. Entre los inductores de CYP3A4 se encuentran Carbamacepina, Fenitoina y Rifampicina. Además en el caso del Edoxaban hay que monitorizar el uso concomitante de Verapamilo, Quinidina o Dronedarona (5).

En ancianos cobra además especial importancia explicar las recomendaciones pertinentes sobre diferentes alternativas de cómo tomar la medicación, recogidas en documento de prácticas seguras en el uso de anticoagulantes y guías de práctica clínica (16,17):

- Dabigatrán: las cápsulas no se deben abrir para tomar los gránulos, ya que la absorción aumenta hasta un 75% y puede aumentar el riesgo de hemorragia. Deben tragarse enteras con un vaso de agua. Pueden tomarse con o sin alimentos. Las cápsulas no deben ser sacadas del blíster hasta el momento de su administración. En caso de introducirse en pastilleros, deberá hacerse con el propio blíster recortado.
- Rivaroxabán: los comprimidos pueden tomarse enteros o triturados y disueltos con agua, zumo de naranja o puré de manzana. Los comprimidos de 10 mg pueden tomarse con o sin alimentos, pero los de 15 y 20 mg deben tomarse siempre con alimentos, para asegurar la absorción.
- Apixabán: los comprimidos pueden tomarse enteros o triturados y disueltos con agua, zumo de naranja o puré de manzana. Pueden tomarse con o sin alimentos.
- Edoxabán: tragar el comprimido con agua. Puede tomarse con o sin alimentos. No hay datos sobre la posibilidad de triturar comprimidos.

Bibliografía

1. Plitt A, Ruff CT, Giugliano RP. Non- vitamin K antagonist oral anticoagulation in atrial fibrillation. *Hematol Oncol Clin North Am* 2016;30: 1019-1034.
2. Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lip GY. New oral anticoagulants in elderly adults. Evidence from a metaanalysis of randomized trials. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:857-864.
3. Sharma M, Cornelius VR, Patel JP, Davies JG, Molokhia M. Efficacy and harms of direct oral anticoagulants in the elderly for stroke prevention in atrial fibrillation and secondary prevention of venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2015;132:194-204.
4. Capranzano P, Micciché E, D'Urso L, Privitera F, Tamburino C. Personalizing oral anticoagulant treatment in patients with atrial fibrillation. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2013;11(8): 959-973.
5. Turagam MK, Velagapudi P, Flaker GC. Stroke prevention in the elderly atrial fibrillation patient with comorbid conditions: focus on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Clinical Interventions in Aging* 2015;10:1431-1444.
6. Connolly SJ, Wallentin L, Ezekowitz MD. The long term multicenter observational study of Dabigatran treatment in patients with atrial fibrillation (RELY-ABLE) study. *Circulation* 2013; 128:237-243.
7. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:883-891.
8. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:981-992.
9. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiwiott SD, Halperin JL. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369:2094-2104.
10. 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 AFTIMI 48 Trial. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e003432 doi: 10.1161/JAHA.116.003432.
11. Lip GY, Mitchell SA, Liu X, Liu Z, Phatak H, Kachroo S, Batson S. Relative efficacy and safety of non-vitamin K oral anticoagulants for non valvular atrial fibrillation: Network meta-analysis comparing apixaban, dabigatran, rivaroxaban and edoxaban in three patient subgroups. *Int J Cardiol* 2016; 204: 88-94.
12. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, Atar D, Breithardt G, Eikelboom J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *Eur Heart J.* 2016 Feb 4. doi: 10.1093/eurheartj/ehw069. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28158531.
13. Wehling M, Collins R, GilVM, Hanon O, Hardt R, Hoffmeister M, et al. Appropriateness of Oral Anticoagulants for the Long-Term Treatment of Atrial Fibrillation in Older People: Results of an Evidence-Based Review and International Consensus Validation Process (OAC-FORTA 2016). *Drugs Aging.* DOI 10.1007/s40266-017-0466-6.

14. Noseworthy PA, Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, McBane RD, Shah ND. Direct comparison of dabigatran, rivaroxaban and apixaban for effectiveness and safety in nonvalvular atrial fibrillation. *Chest* 2016; 150: 1302-1312.
15. Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, Bellolio F, McBane RD, Shah ND, Noseworthy PA. Effectiveness and safety of dabigatran, rivaroxaban and apixaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2016; e003725.
16. Prácticas seguras para el uso de anticoagulantes orales. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016.
17. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *EHRA Practical Guide. Europace* doi:10.1093/europace/euv309.

SITUACIONES MUY ESPECÍFICAS A CONSIDERAR EN LA PRESCRIPCIÓN DE ACO | 4

Se debe conocer que no existen ensayos clínicos aleatorizados que evalúen la eficacia y la seguridad de los ACOD frente a los AVK en las situaciones específicas planteadas, y por tanto las recomendaciones realizadas están basadas en los subanálisis de los ensayos clínicos pivotaes de los distintos ACOD (Tabla 6).

4.1 Paciente mayor con insuficiencia renal

Se conoce que la insuficiencia renal crónica es un factor de riesgo tanto de ictus y embolismo sistémico como de hemorragia en los pacientes con fibrilación auricular (1). Existen estudios con AVK que han demostrado el beneficio global de la anticoagulación en pacientes con insuficiencia renal moderada-severa (ACr 15-49 ml/min) a pesar del incremento del riesgo de sangrado (2).

En los pacientes con insuficiencia renal leve-moderada, los ACOD han demostrado que disminuyen la incidencia de tromboembolismos sistémicos o hemorragias mayores en comparación con los AVK (3).

En lo que respecta a la seguridad en los insuficiencia renal moderada (ACr 30-49 ml/min), Apixaban ha demostrado disminuir de forma significativa el riesgo de hemorragia frente a AVK, sin encontrarse diferencias significativas entre Dabigatran y Rivaroxaban frente a éstos (4). La insuficiencia renal severa (ACr <30 ml/min) fue un criterio de exclusión en los ensayos clínicos pivotaes de los ACOD.

Desde un punto de vista farmacocinético, es importante destacar que Dabigatran se elimina en un 80% por vía renal, mientras que Rivaroxaban, Apixaban y Edoxaban lo hacen en un 35%, 25% y 50%, respectivamente. Basándose en estos aspectos, Dabigatran está contraindicado en pacientes con aclaramiento renal <30 ml/min y los anti-factor X con <15 ml/min (5). En pacientes con insuficiencia renal severa (ACr <15 ml/min), incluidos los pacientes en diálisis, las guías de práctica clínica sugieren no anticoagular o tratamiento con AVK (5).

4.2 Paciente mayor con insuficiencia hepática

El grado de metabolismo a través del citocromo p450 (CYP3A4) es nulo o

insignificante en el Dabigatrán o Edoxaban, y del 25% en Apixaban y 30% en Rivaroxaban.

En la insuficiencia hepática leve sin alteración de los tiempos de coagulación, el uso de ACOD es seguro aunque se recomienda evitar el uso concomitante de otros fármacos que se metabolizan por vía hepática (CYP y glicoproteína P), debido a un mayor riesgo de interacciones (6).

La insuficiencia hepática moderada-severa (Child Pugh B-C) es una contraindicación para la anticoagulación oral, tanto con AVK como ACOD y son pacientes sistemáticamente excluidos en todos los ensayos clínicos.

4.3 Paciente mayor con desnutrición o disfagia

Los ACOD, a diferencia de los AVK, tienen mínimas interacciones con la dieta (7). El Rivaroxaban debe tomarse con alimentos para mejorar su absorción, lo que podría ser una limitación en pacientes con trastornos de la alimentación. Los anti-factor X, a diferencia del Dabigatran, se pueden triturar para poderlos tomar diluidos o administrados por sonda nasogátrica en los pacientes con disfagia.

Los datos en ancianos con peso e índice de masa corporal bajo son escasos. Las recomendaciones actuales suscriben no modificar la dosis de Dabigatrán ni Rivaroxaban en los pacientes con bajo peso. En ancianos con ≤ 60 Kg, se debe disminuir la dosis de Edoxaban (30mg/24h), y es un criterio de dos para disminuir la dosis de Apixaban (2,5mg/12h) (7).

La unión a proteínas de los diferentes ACOD es variable (35% Dabigatran, 50% Edoxaban, 90% Apixaban y $>90\%$ Rivaroxaban) (6), y esto debería tenerse en cuenta en los pacientes con hipoalbuminemia, ya que puede aumentar la fracción libre del fármaco, aunque no existen recomendaciones específicas a este respecto y los datos publicados no indican la necesidad de modificar la dosificación de los distintos ACOD (5).

4.4 Paciente mayor con antecedente de sangrado

En los pacientes ancianos con un episodio de sangrado mayor, bien sea intracraneal o digestivo, en tratamiento con anticoagulantes, se recomienda individualizar la decisión de reiniciar la anticoagulación basándose en aspectos como la edad, el control de la presión arterial, el origen del sangrado, el grado de

dosificación de la anticoagulación en el momento del episodio, la necesidad de tratamiento antiagregante, el riesgo de ictus isquémico, y en caso de ser origen intracraneal, la localización y gravedad del sangrado. La anticoagulación se debería iniciar tras tratamiento de la causa con anticoagulantes de bajo riesgo de sangrado, debiendo esperar de 4-8 semanas si el origen fue intracraneal (8).

4.5 Paciente mayor con cáncer o enfermedad terminal de órgano

No existe evidencia disponible para establecer recomendaciones sobre el tratamiento anticoagulante en los pacientes ancianos con fibrilación auricular y cáncer o enfermedad terminal de órgano.

En los pacientes oncológicos con fibrilación auricular, se ha documentado la baja eficacia y seguridad de los AVK dadas las interacciones con el tratamiento del cáncer (9). En este escenario, los ACOD podrían aportar algunas ventajas por su acción predecible a dosis fija, aunque las posibles limitaciones vendrían del riesgo hemorrágico, especialmente en tumores gastrointestinales y del sistema nervioso central, y las potenciales interacciones con el tratamiento antineoplásico, sobre todo si se metabolizan por vía citocromo CYP o glicoproteína P.

En el caso de enfermedad terminal de órgano, se debería evitar o interrumpir la prescripción de aquellos fármacos que prolongan la vida o evitan la discapacidad, especialmente si el tiempo necesario para obtener el beneficio supera la esperanza de vida. En lo que respecta a los anticoagulantes, se recomienda suspender siempre que la esperanza de vida sea inferior a 6 meses y no sea un caso de alto riesgo tromboembólico (10-12).

4.6 Paciente mayor durante el perioperatorio y cirugía

Los ACOD, a diferencia de los AVK, se pueden mantener en el perioperatorio, sin que sea necesario la terapia puente con HBPM, dado que su vida media

es corta y el efecto anticoagulante disminuye rápidamente tras suspender la medicación. Teniendo en cuenta la función renal y el riesgo de sangrado de la cirugía, se puede establecer un período de tiempo de seguridad previo a la intervención sin la necesidad de control biológico (13).

De forma general, en procedimientos invasivos de bajo o moderado riesgo de sangrado, los anti-factor X deben suspenderse 24 horas antes del

procedimiento, y 36 horas, en caso de insuficiencia renal severa ($ACr < 30$ ml/min). En el caso del Dabigatrán la suspensión debe ser 24-48 horas antes en función del filtrado glomerular. En procedimientos de alto riesgo de sangrado, los anti-factor Xa deben suspenderse 48 horas antes de la intervención y Dabigatrán 48-96 horas según el filtrado glomerular.

Si se requiere una intervención urgente, el procedimiento debe retrasarse como mínimo la vida media del fármaco (media aproximada de 12 horas) siempre que exista un fin de efecto paralelo a la vida media (Dabigatrán, Apixaban y Edoxaban) y considerando el grado de eliminación renal (25% Apixaban, 50% Edoxaban y 80% Dabigatrán). Si esto no es posible, existe un aumento del riesgo de hemorragia que debe sopesarse con la urgencia de la intervención. El uso de concentrados del complejo protrombínico o factor recombinante VIIa debe ser exclusivamente en caso de hemorragia significativa, y no para la reversión profiláctica (14). Desde Noviembre de 2015 la European Medicines Agency ha aprobado el uso de Idarucizumab, fragmento de un anticuerpo monoclonal humanizado, que se une a dabigatrán con una afinidad muy alta, aproximadamente 300 veces más potente que la afinidad de unión de dabigatrán a trombina, para revertir los efectos de Dabigatran en episodios hemorrágicos potencialmente mortales o no controlados (15), y se ha testado el uso de Andexanet alfa para la reversión de los efectos de los inhibidores del factor Xa con resultados favorables y prometedores en pacientes mayores, estando aún pendiente de aprobación (16).

La reanudación del tratamiento dependerá del riesgo hemorrágico postoperatorio. En el caso de cirugía abdominal mayor o urológica, debe esperarse a la ausencia de hemorragia activa visualizada por los drenajes. En procedimientos con buena hemostasia se puede reanudar a las 6 horas de la intervención, pero en general las indicaciones son de reanudar a las 24 h de la cirugía, excepto en caso de riesgo hemorrágico alto, que se retrasaría a las 48-72 h.

En extracciones dentales y otros procedimientos odontológicos, actualmente no hay suficiente conocimiento para establecer unas recomendaciones con un alto nivel de evidencia. En el caso que nos ocupa la mayoría de la bibliografía consultada, al ser un procedimiento de bajo riesgo, recomienda limitar las extracciones a un máximo de 2 o 3 y no suspender el tratamiento anti-coagulante. Sí que se recomienda realizar la intervención unas 12 horas después de la última dosis y no tomar la siguiente dosis de ACOD hasta asegurar una buena hemostasia, alrededor de 6 horas después (18).

4.7 Paciente mayor en urgencias y durante la hospitalización por enfermedad aguda

Los pacientes mayores con fibrilación auricular que requieren una atención urgente u hospitalización por enfermedad aguda se asocian a un alto grado de comorbilidad, polifarmacia, necesidad de procesos diagnósticos o terapéuticos invasivos y riesgo de complicaciones médicas durante la estancia hospitalaria (12). Se sabe que la estabilidad del efecto de los AVK está muy afectado por todos estos factores asociados al proceso agudo.

Los ACOD tienen una serie de potenciales ventajas, respecto a los AVK, como el inicio de acción rápido, la vida media corta, el efecto anticoagulante más estable y predecible y la menor interacción con otros fármacos (6). Además, el paso a anticoagulación parenteral (y viceversa), en caso de que fuera necesario (por dieta absoluta por ejemplo) es un procedimiento sumamente sencillo, que consiste en iniciar la heparina en el momento (o 2 horas antes) correspondiente al de la administración del ACOD.

Las decisiones deben basarse en las recomendaciones de las situaciones específicas anteriormente comentadas, y si el paciente está previamente tratado con algún ACOD, se sugiere no cambiar el tratamiento pero sí modificar las dosis en función de los factores transitorios que concurren durante la estancia hospitalaria.

4.8 Paciente nonagenarios y centenarios

No existen datos disponibles sobre la eficacia y seguridad de los ACOD en pacientes nonagenarios y centenarios (19). Se sabe que según aumenta la edad, se incrementa el riesgo de fibrilación auricular y embolismo pero también de sangrado (20). Basándose en lo anteriormente escrito, Apixaban es el ACOD que tiene menor eliminación renal y, en comparación con los AVK, Apixaban y Edoxaban a dosis bajas (30 mg) son los que tuvieron menores tasas de hemorragias mayores en dicho grupo etario, aunque este último fue menos eficaz en la prevención de ictus isquémico. Un subanálisis del Estudio ARISTOTLE, concluye que los pacientes con fibrilación auricular y un solo factor asociado (edad avanzada, bajo peso corporal o disfunción renal) tienen un mayor riesgo de accidente cerebrovascular o embolia sistémica y sangrado mayor pero muestran beneficios consistentes con la dosis de 5 mg dos veces al día de Apixaban vs Warfarina en comparación con los pacientes sin estas características. La dosis de Apixaban 5 mg dos veces al día es segura, eficaz y apropiada para pacientes con un solo criterio de reducción de la dosis (21), y hay un estudio en vida real que relaciona el uso de la dosis de 2,5 mg con mayor

incidencia de ictus isquémico/embolismo sistémico comparando con la warfarina (22). Es por ello que se recomienda seguir las indicaciones de la European Heart Rhythm Association, evitando situaciones tanto de «infra-» como de «sobret ratamiento» (23).

4.9 Paciente mayor con mal cumplimiento o con aislamiento social

La falta de adherencia al tratamiento crónico con anticoagulantes orales aumenta el riesgo de complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas (24). Se han descrito múltiples razones asociadas a la falta de adherencia al tratamiento anticoagulante en el anciano, como son la patología neuropsiquiátrica, la situación social o la falta de entendimiento de la enfermedad (25).

Los ACOD, en comparación con los AVK, presentan las ventajas de la dosificación fija y la no necesidad de monitorización, lo cual podría mejorar la adherencia y persistencia al tratamiento (24, 26, 27). Sin embargo, la transición de AVK a ACOD no siempre ha mostrado asegurar el cumplimiento terapéutico, lo cual es aún más importante al tener este grupo farmacológico una menor vida media que los AVK (20). Por tanto, siempre se debe hacer un análisis de las razones de no adherencia antes de la toma de decisión de anticoagulación y de la elección del tipo de anticoagulante (12, 25), así como, en caso de su indicación, llevar a cabo estrategias para asegurar el cumplimiento del tratamiento a largo plazo, indistintamente del tipo de anticoagulante (28).

Se conoce que los regímenes terapéuticos de una sola dosis al día pueden mejorar la adherencia (29), aunque este aspecto está en cuestión dada la variabilidad de la concentración del fármaco y el riesgo de eventos ante el olvido de una dosis (30).

Bibliografía

1. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, Hommel K, Kober L, Lane DA, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367: 625-35.
2. Friberg L, Benson L, Lip GY. Balancing stroke and bleeding risks in patients with atrial fibrillation and renal failure: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study. *Eur Heart J* 2015;36: 297-306.
3. Del-Carpio Munoz F, Gharacholou SM, Munger TM, Friedman PA, Asirvatham SJ, Packer DL, et al. Meta-Analysis of Renal Function on the Safety and Efficacy of Novel Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol* 2016; 117:69-75.
4. Harel Z, Sholzberg M, Shah PS, Pavenski K, Harel S, Wald R, et al. Comparisons between novel oral anticoagulants and vitamin K antagonists in patients with CKD. *JASN* 2014;25: 431-42.
5. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J*. 2016. In press. pii: ehw210.
6. Rosanio S, Keyhani AM, D'Agostino DC, DeLaughter CM, Vitarelli A. Pharmacology, benefits, unaddressed questions, and pragmatic issues of the newer oral anticoagulants for stroke prophylaxis in non-valvular atrial fibrillation and proposal of a management algorithm. *Int J Cardiol*. 2014;174: 471-83.
7. Turagam MK, Velagapudi P, Flaker GC. Stroke prevention in the elderly atrial fibrillation patient with comorbid conditions: focus on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Clin Interv Aging*. 2015;10: 1431-44.
8. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, Atar D, Breithardt G, Eikelboom J, Ezekowitz MD, Granger CB, Halperin JL, Hohnloser SH, Hylek EM, Kirchhof P, Lane DA, Verheugt FW, Veltkamp R, Lip GY. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *Eur Heart J*. 2016 Feb 4. doi: 10.1093/eurheartj/ehw069. [Epub ahead of print] PubMed PMID:28158531.
9. Lee YJ, Park JK, Uhm JS, Kim JY, Pak HN, Lee MH, et al. Bleeding risk and major adverse events in patients with cancer on oral anticoagulation therapy. *Int J Cardiol*. 2016;203: 372-8.
10. O'Mahony D, O'Connor MN. Pharmacotherapy at the end-of-life. *Age Ageing*. 2011;40: 419-22.
11. Cruz-Jentoft AJ, Boland B, Rexach L. Drug therapy optimization at the end of life. *Drugs Aging*. 2012;29: 511-21.
12. Granziera S, Cohen AT, Nante G, Manzato E, Sergi G. Thromboembolic prevention in frail elderly patients with atrial fibrillation: a practical algorithm. *J Am Med Dir Assoc* 2015;16: 358-64.
13. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Olgren J, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013;15:625-51.
14. Escolar Albaladejo G, García Frade J, Lopez Fernandez MF, Roldán Schilling V. Guía sobre los anticoagulantes orales de acción directa. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia /Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia [Internet] [Consultado 1 de octubre 2016]. Disponible en: <http://www.sehh.es/images/stories/recursos/2013/documentos/guias/GUIA-NAO-MODIFICADA-diciembre-2012-R.pdf>

15. Finks SW, Rogers KC. Idarucizumab (Praxbind®): The first reversal agent for a direct oral anticoagulant. *Am J Med* 2016. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.11.029. [Epub ahead of print]
16. Connolly SJ, Milling TJ Jr, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Gold A, et al. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med* 2016;375: 1131-41.
17. Vivas D, Roldán I, Ferrandis R, Marín F, Roldán V, Tello-Montoliu A, et al. Manejo perioperatorio y periprocedimiento del tratamiento antitrombótico: documento de consenso de SEC, SEDAR, SEACV, SECTCV, AEC, SECPRE, SEPD, SEGO, SEHH, SETH, SEMERGEN, SEMFYC, SEMG, SEMICYUC, SEMI, SEMES, SEPAR, SENEC, SEO, SEPA, SERVEI, SECOT y AEU. *Rev Esp Cardiol*. 2018, <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2018.01.001>.
18. Altirriba J, Aparicio P. Anticoagulación oral en Atención Primaria. *Rev Esp Sanit Penit* 2017;19: 28-44.
19. Stöllberger C, Brooks R, Finsterer J, Pachofszky T. Use of Direct-Acting Oral Anticoagulants in Nonagenarians: A Call for More Data. *Drugs Aging*. 2016;33: 315-20.
20. Lip GY, Clementy N, Pericart L, Banerjee A, Fauchier L. Stroke and major bleeding risk in elderly patients aged ≥ 75 years with atrial fibrillation: the Loire Valley atrial fibrillation project. *Stroke*. 2015;46: 143-50.
21. Alexander JH et al. Apixaban 5mg Twice Daily and Clinical Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation and Advanced Age, Low Body Weight, or High Creatinine: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. doi:10.1001/jamacardio.2016.1829.
22. Nielsen PB, Skjøth F, Søgaard M, Kjældgaard JN, Lip GY, Larsen TB. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *Br Med J*. 2017;356:j510.
23. Ruiz Ortiz M, Muñoz J, Rana Miguez P, Roldán I, Marín F, Estve-Pastor MA, et al. Inappropriate doses of direct oral anticoagulants in real-world clinical practice: prevalence and associated factors. A subanalysis of the FANTASIA Registry. *Eurpace*. 2017;0:17.
24. Potpara TS, Lane DA, Lip GY. Optimizing stroke prevention in atrial fibrillation: better adherence and compliance from patients and physicians leads to better outcomes. *Europace*. 2015;17: 507-8.
25. Kneeland PP, Fang MC. Current issues in patient adherence and persistence: focus on anticoagulants for the treatment and prevention of thromboembolism. *Patient Prefer Adherence*. 2010;4: 51-60.
26. Zalesak M, Siu K, Francis K, Yu C, Alvrtsyan H, Rao Y, et al. Higher persistence in newly diagnosed nonvalvular atrial fibrillation patients treated with dabigatran versus warfarin. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6: 567-74.
27. Laliberte F, Cloutier M, Nelson WW, Coleman CI, Pilon D, Olson WH, et al. Real-world comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin* 2014;30:1317-25.
28. Rodriguez RA, Carrier M, Wells PS. Non-adherence to new oral anticoagulants: a reason for concern during long-term anticoagulation?. *J Thromb Haemost* 2013;11: 390-4.
29. Srivastava K, Arora A, Kataria A, Cappelleri JC, Sadosky A, Peterson AM. Impact of reducing dosing frequency on adherence to oral therapies: a literature review and meta-analysis. *Patient Prefer Adherence* 2013;7: 419-34.
30. Vrijens B, Heidbuchel H. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: considerations on once- vs. twice-daily regimens and their potential impact on medication adherence. *Europace*. 2015;17: 514-23.

DECISIÓN DE RETIRADA DEL TRATAMIENTO TROMBOPROFILÁCTICO | 5

En términos generales la retirada de trombopprofilaxis debe plantearse cuando el riesgo de su mantenimiento supere el beneficio que aporta. La decisión resulta sencilla ante la presencia de una complicación hemorrágica mayor o contraindicación absoluta, pero se complica fuera de dicho contexto.

En los últimos años se ha reforzado la toma de decisiones basándose en conceptos tales como “tiempo hasta beneficio clínico” (“lag time to benefit”), “tiempo de pago” (“payoff time”) y “esperanza de vida” (1,2). No obstante, su aplicación en el contexto de la trombopprofilaxis en Geriátría resulta limitada, debido a la ausencia de estudios en población mayor (supra/infraestimación del tiempo para lesión y tiempo hasta beneficio clínico) además de la necesidad de información pronóstica fiable (3).

En ese sentido, a pesar de que diversos instrumentos se han diseñado con el objetivo de predecir la mortalidad del paciente mayor (4), (ej. MPI: Multidimensional Pronostic Index) (5), su incorporación en la toma de decisiones resulta limitada dado el cuestionamiento reciente de la temporalidad como paso fundamental en la toma de decisiones (el beneficio clínico neto se aprecia incluso en pacientes con expectativa de vida limitada) (6) y la complejidad en la aplicación de la mayoría de ellos. (7,8).

La toma de decisiones en pacientes con condiciones crónicas y complejidad clínica, requiere abordajes individualizados y valoraciones multidisciplinarias continuadas basadas en modelos que fomenten la conciliación de valores y preferencias de los pacientes con los objetivos clínicos establecidos (9), por lo que se propone un nuevo modelo de toma de decisiones en el retiro de la trombopprofilaxis del paciente geriátrico:

Modelo de toma de decisiones en la retirada de trombopprofilaxis (Figura 2)

Fase 1: Finalidad terapéutica frente a temporalidad

Se propone un cambio de paradigma: la identificación de pacientes con necesidad de abordaje paliativo (mediante instrumentos validados, ej: NECPAL CCOMS-ICO© (10), PIG o SPICT (11)) frente a la determinación de temporalidad (esperanza vital) como paso inicial en la toma de decisiones.

Fase 2: Conciliación entre objetivos e indicaciones terapéuticas: reconocimiento del verdadero tratamiento profiláctico.

En el grupo de pacientes con necesidad de abordaje paliativo adquieren protagonismo fármacos cuyos objetivos terapéuticos sean el control de síntomas y los considerados específicos de enfermedad, dejando en segundo término aquellos con objetivos profilácticos (12).

Fase 3: Diagnóstico situacional y expectativa de vida aproximada:

a. Incorporación de índices pronósticos en la toma de decisiones.

Debido a la heterogeneidad individual en el proceso del envejecimiento, resulta fundamental la realización de un diagnóstico situacional del paciente como elemento determinante en la toma de decisiones (9).

Diversos estudios han mostrado la medición de fragilidad (entendida como acumulación de déficits) como la aproximación más plausible del grado de reserva del paciente (indispensable para la realización de dicho diagnóstico situacional), demostrando una relación directa con mortalidad y discapacidad en ancianos, por encima incluso de severidad de enfermedad, cronicidad y multimorbilidad (13).

Resulta, por tanto, útil en la personalización de tratamientos y en el establecimiento de objetivos asistenciales, adecuando la intensidad terapéutica con situación clínica y voluntades del paciente.

Ante la necesidad de un índice operativo simple que permita mediante variables continuas definir un diagnóstico situacional, se propone el Índice Frágil-VGI (instrumento que incorpora elementos de la VGI) (14) para realizar dicha aproximación.

b. Incorporación de marcadores de Severidad/progresión de enfermedad

Con el objetivo de identificar de forma sencilla aquellos pacientes cuya vulnerabilidad y progresión de enfermedad los exponga a peores resultados de salud se propone el empleo de los propios marcadores de progresión/severidad del instrumento empleado en la Fase 1 (marcadores clínicos documentados de mal pronóstico vital) (10,11) en conjunto con el establecimiento del diagnóstico situacional. (Figuras 3 y 4)

Fase 4: Identificación de situación últimos días/agonía: excluyentes de medidas profilácticas.

En la etapa final de vida se requiere de un enfoque dirigido a potenciar el bienestar y confort físico, emocional y espiritual del paciente con el objetivo de

alcanzar una muerte digna. Es en esta etapa donde el empleo de medidas profilácticas y específicas de enfermedad presentan una clara indicación de retiro (12). (Figura 2)

Fase 5: "Primum non nocere": Identificación de posibles consecuencias del retiro/mantenimiento del fármaco.

Los riesgos cardioembólicos y de sangrado evolucionan con los pacientes, incrementándose de forma proporcional según aumenta su vulnerabilidad, resultando necesaria la valoración frecuente y continuada de los riesgos/beneficios asociados al tratamiento trombotoproláctico. (ver sección 2: Factores influyentes en la decisión de pautar o rechazar el tratamiento con ACO en el anciano).

Al plantearse la retirada de trombotoprolaxis se debe considerar:

- a. **Riesgo del retiro:** Diversos estudios han objetivado un incremento de eventos tromboticos tras retiro permanente de trombotoprolaxis. Incremento desproporcionado a los factores de riesgo inherentes del paciente (en primeros 90 días), en posible relación a un estado de hipercoagulabilidad secundario, situación que parece remitir tras dicho periodo alcanzando porcentajes de eventos similares al resto de población no expuesta (según sus factores de riesgo) (15-19).
- b. **Riesgo de mantenimiento:** Resulta evidente el incremento del riesgo de sangrado asociado al mantenimiento de trombotoprolaxis, con porcentajes que varían según los propios factores de riesgo del paciente y grado de vulnerabilidad.
- c. **Opinión del paciente y/o familiares:** es fundamental el empoderamiento del paciente y las decisiones consensuadas.

Es en estas situaciones complejas donde las decisiones se facilitan incorporando los principios éticos fundamentales. **Fase 6.**

Bibliografía

1. Braithwaite RS, Fiellin D, Justice AC. The Payoff Time: a flexible framework to help clinicians decide when patients with comorbid disease are not likely to benefit from practice guidelines. *Med Care* 2009;47: 610-617.
2. Lee SJ, Leipzig RM, Walter LC. When will it help? Incorporating Lag time to Benefit into prevention decision for older adults". *JAMA* 2013;310(24):2609-2610.
3. Braithwaite RS. Lag Time to Benefit for preventive therapies. *JAMA* 2014;311(15): 1566.
4. Yourman, LC. Lee SJ, Schonberg MA, Widera EW, Smith AK. Prognostic Indices for Older Adults:A Systematic Review. *JAMA* 2012;307(2):182-192.
5. Pilotto A, Ferrucci L, Franceschi M, D'Ambrosio LP, Scarcelli C, Cascavilla L, et al. Development and Validation of a Multidimensional Prognostic Index for One-Year Mortality from Comprehensive Geriatric Assessment in Hospitalized Older Patients" *Rejuvenation Res* 2008; 11(1): 151-161.
6. Pilotto A, Gallina P, Copetti M, Pilotto A, Marcato F, Mello AM et al. Warfarin treatment and all-cause mortality in community-dwelling older adults with Atrial Fibrillation: a retrospective observational study. *J Am Geriatr Soc* 2016;64(7): 1416-24.
7. De Luca E, Perissinotto E, Fabris L, Pengo V, Zurlo A, De Toni P, et al. Short- and longer-term predictive capacity of the Multidimensional Prognostic Index: The timing of the assessment is of no consequence. *Arch Gerontol Geriatr* 2015;61(3): 458-463.
8. Granizera, Cohen AT, Nante G, Manzato E, Sergi G. Thromboembolic prevention in frail elderly patients with atrial fibrillation: a practical algorithm. *J Am Med Dir Assoc* 2015;16(5): 358-64.
9. Amblás-Novellas J, Espauella-Panicot J, Inzitari M, Rexach L, Fontecha B, Romero-Ortuno R. En busca de respuestas al reto de la complejidad clínica en el siglo XXI: a propósito de los índices de fragilidad. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2017; 52(3): 159-166.
10. Gómez-Batiste X, Martínez-Muñoz M, Blay C, Amblás J, Vila L, Costa X, et al. Identifying patients with chronic conditions in need of palliative care in the general population: development of the NECPAL tool and preliminary prevalence rates in Catalonia. *BMJ Support Palliat Care* 2013;3(3): 300-308.
11. Walsh RI, Mitchell G, Francis L, van Driel ML. What diagnostic tools exist for the early Identification of Palliative Care Patients in General Practice? A systematic review. *J Palliat Care* 2015; 31(2):118-123.
12. Holmes HM, Hayley DC, Alexander GC, Sachs GA. Reconsidering medication appropriateness for patients late in life". *Arch Intern Med.* 2006 Mar 27;166(6):605-9.
13. Ritt M, Bollheimer LC, Sieber CC, Gaßmann KG. Prediction of one-year mortality by five different frailty instruments: A comparative study in hospitalized geriatric patients. *Arch Gerontol Geriatr* 2016;66: 66-72.
14. Amblás-Novella J, Martori JC, Molist N, Oller R, Gomez-Batiste X, Espauella-Panicot J. Índice frágil-VIG: diseño y evaluación de un índice de fragilidad basado en la Valoración Integral geriátrica. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2017; 52(3): 119-127.

15. Raunsø J, Selmer C, Olesen JB, Charlott MG, Olsen AM, Bretler DM, et al. Increased short-term risk of thrombo-embolism or death after interruption of warfarin treatment in patients with atrial fibrillation". *Eur Heart J* 2012;33: 1886-1892.
16. Hohnloser S, Eikelboom JW. The hazards of interrupting anticoagulation therapy in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012;33: 1864-1866.
17. Qureshi W, Mittal C, Patsias I, Garikapati K, Kuchipudi A, Cheema G, et al. Restarting anticoagulation and outcomes after major gastrointestinal bleeding in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2014;113(4):662-668.
18. Spivey CA, Liu X, Qiao Y, Mardekian J, Parker RB, Phatak H, et al. Stroke associated with discontinuation of warfarin therapy for atrial fibrillation. *Curr Med Res Opin.* 2015;31(11): 2021-9.
19. Vanga SR, Satti SR, Williams J, Weintraub W, Doorey A. Discontinuation of oral anticoagulation preceding acute ischemic stroke prevalence and outcomes: Comprehensive chart review. *Postgrad Med* 2015;127(8): 791-5.

FIGURAS

Figura 1: Algoritmo de decisión de tratamiento anticoagulante

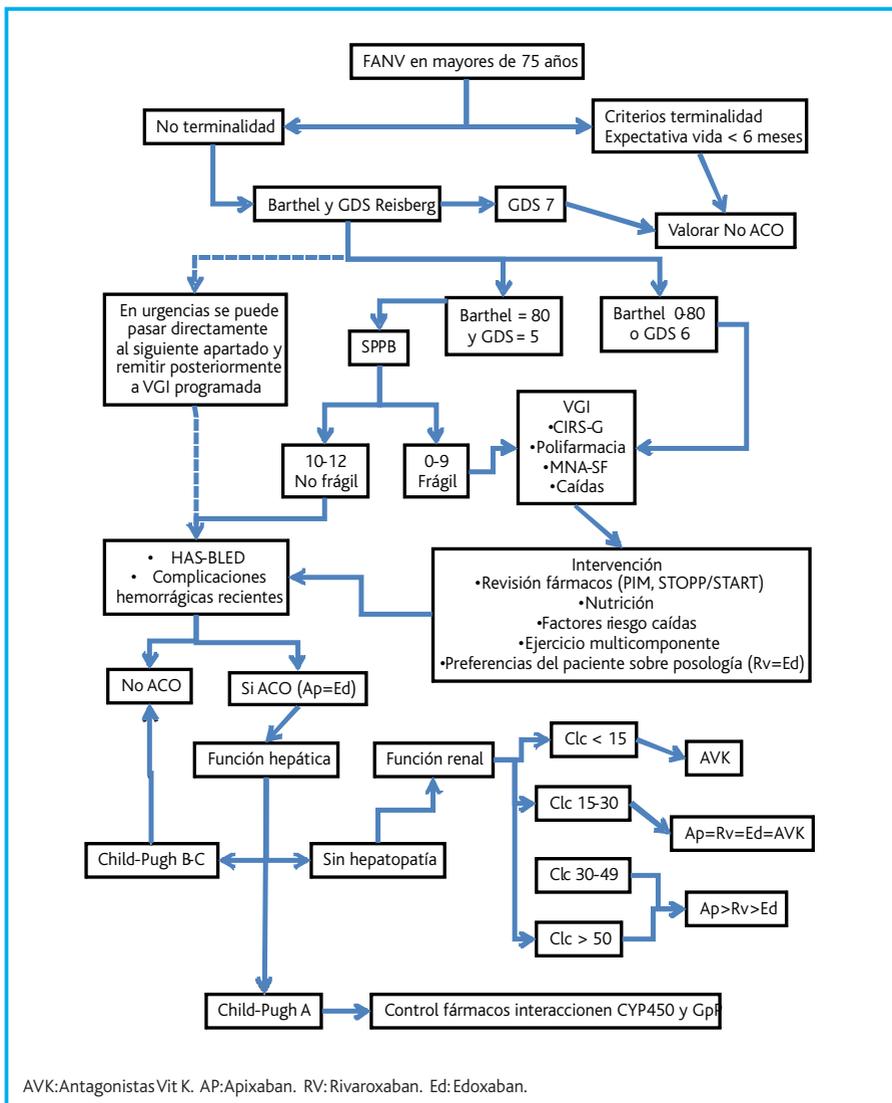


Figura 2: Algoritmo del abordaje terapéutico anticoagulante en pacientes con necesidad atención paliativa

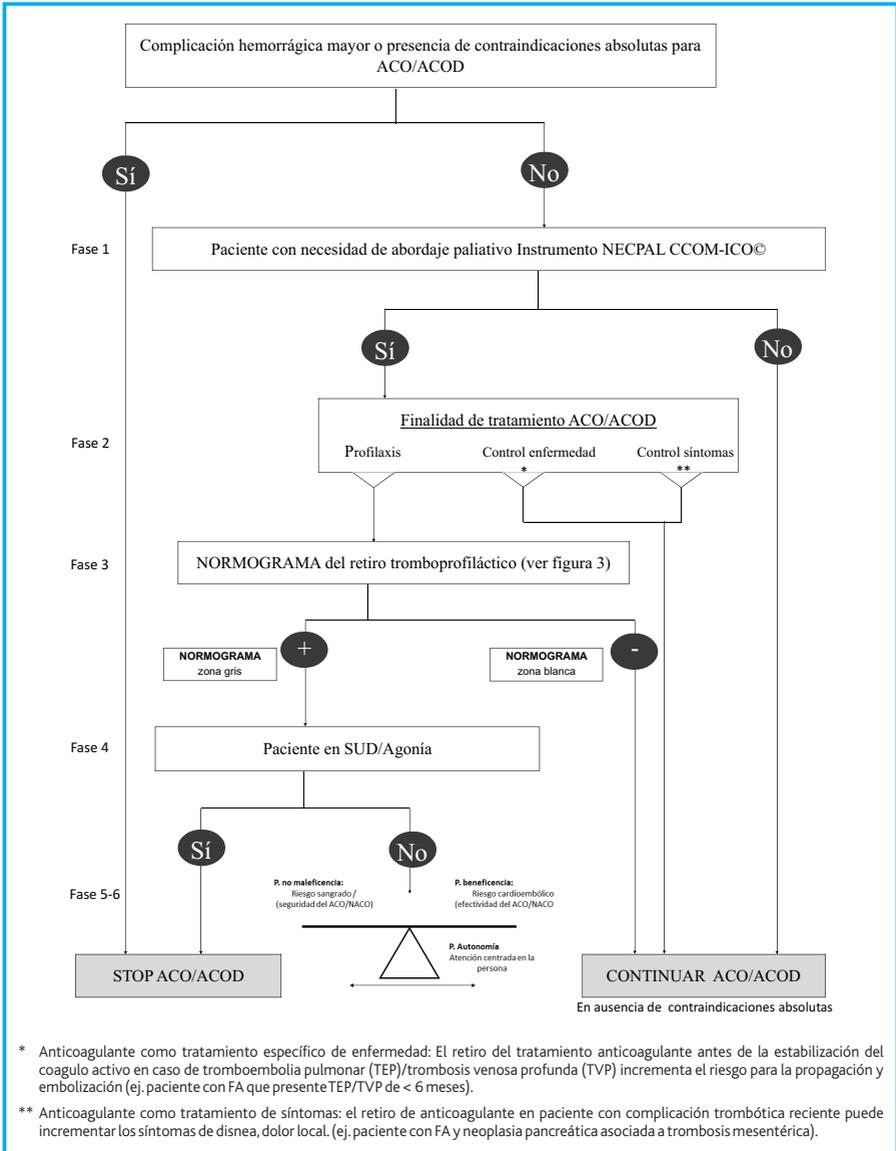


Figura 3: Normograma de la desprescripción trombotoprolíptica

Modelo conceptual que resume como la incorporación de marcadores de severidad/progresión (Según NECPAL10) al establecimiento de un diagnóstico situacional (mediante el índice Frágil-VGI 14) puede facilitar la toma de decisiones: A mayor fragilidad o vulnerabilidad menor número de marcadores de severidad/progresión son necesarios para considerar el retiro del tratamiento trombotoprolíptico

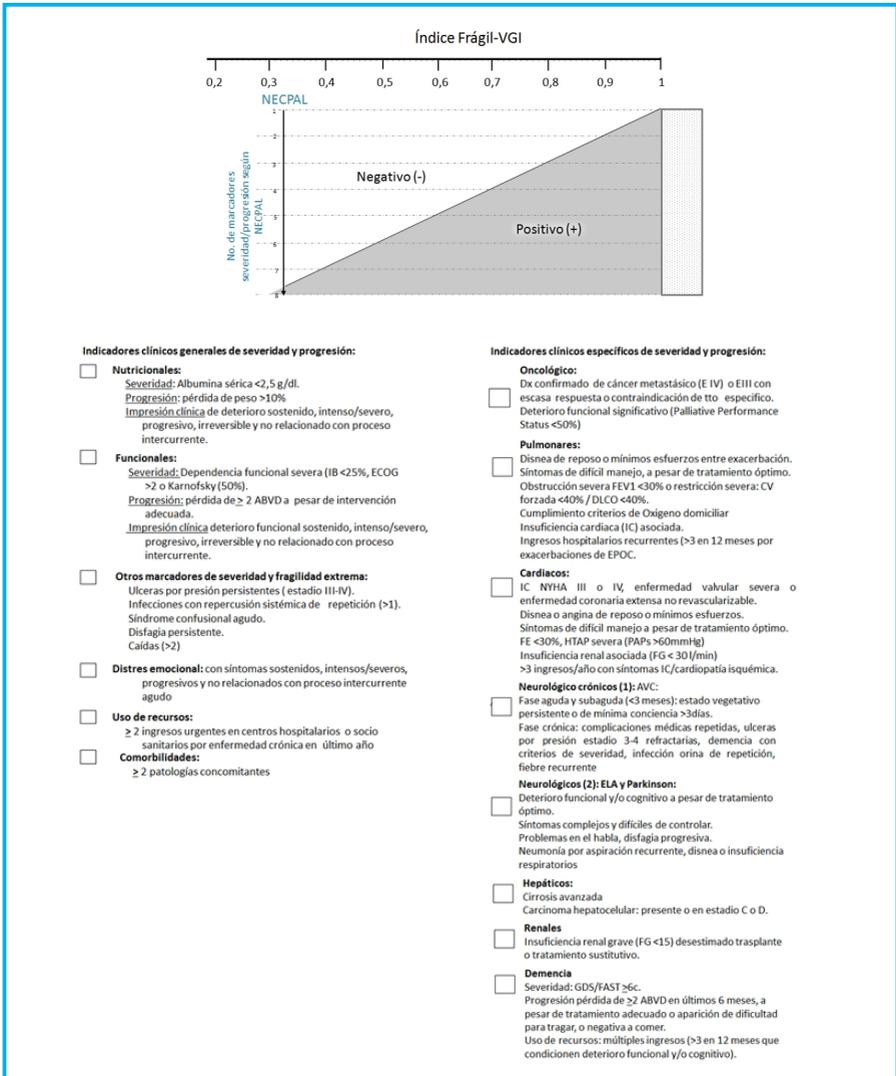


Figura 4: Índice frágil-VGI

Índice Frágil-VGI				
Dominio	Anticoagulante	Descripción	Puntos	
Funcional	AIVDs	Manejo de dinero	¿Necesita ayuda para gestionar los asuntos económicos? (banco, tiendas, restaurantes)	Sí 1 No 0
		Utilización de teléfono	¿Necesita ayuda utilizar el teléfono?	Sí 1 No 0
		Control de medicación	¿Necesita para la preparación/administración de la medicación?	Sí 1 No 0
	ABVDs	Índice de Barthel (IB)	¿No dependencia (IB ≥95)?	0
			¿Dependencia leve-moderada (IB 90-65)?	1
			¿Dependencia moderada-grave (IB 60-25)?	2
¿Dependencia absoluta (IB ≤20)?			3	
Nutricional	Malnutrición	¿Ha perdido ≥ 5% de peso en los últimos 6 meses?	Sí 1 No 0	
		¿Ausencia de deterioro cognitivo?	0	
Cognitivo	Grado de deterioro cognitivo	¿Det. cognitivo leve-moderado (equivalente GDS ≤ 5)?	1	
		¿Det. cognitivo grave-muy grave (equivalente a GDS ≥ 6)?	2	
Emocional	Síndrome depresivo	¿Necesita de medicación antidepressiva?	Sí 1 No 0	
	Insomnio/ansiedad	¿Necesita tratamiento habitual con benzodiazepinas u otros psicofármacos de perfil sedante para el insomnio/ansiedad?	Sí 1 No 0	
Social	Vulnerabilidad social	¿Existe percepción por parte de los profesionales de situación de vulnerabilidad social?	Sí 1 No 0	
Síndromes Geriátricos	Delirium	En los últimos 6 meses, ¿Ha presentado delirium y/o trastorno de comportamiento, que ha requerido de neurolépticos?	Sí 1 No 0	
	Caídas	En los últimos 6 meses ¿ha presentado ≥ 2 caídas o alguna caída que haya requerido hospitalización?	Sí 1 No 0	
	Úlceras	¿Presenta alguna úlcera (por decúbito, vascular, de cualquier grado)?	Sí 1 No 0	
	Polifarmacia	¿habitualmente, toma ≥ 5 fármacos?	Sí 1 No 0	
	Disfagia	¿se atraganta frecuentemente cuando come o bebe? En los último 6 meses ¿ha presentado alguna infección respiratoria por broncoaspiración?	Sí 1 No 0	
Síntomas graves	Dolor	¿requiere de ≥ 2 analgésicos convencionales y/o opiáceos mayores para el control del dolor?	Sí 1 No 0	
	Disnea	¿la disnea basal le impide salir de casa y/o que requiere de opiáceos habitualmente?	Sí 1 No 0	
Enfermedades (+)	Cáncer	¿Tiene algún tipo de enfermedad oncológica activa?	Sí 1 No 0	
	Respiratorias	¿Tiene algún tipo de enfermedad respiratoria crónica (EPOC, neumopatía restrictiva...)?	Sí 1 No 0	
	Cardíacas	¿Tiene algún tipo de enfermedad cardíaca crónica (Insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica...)?	Sí 1 No 0	
	Neurológicas	¿Tiene algún tipo de enfermedad neurológica neurodegenerativa (E. de Parkinson, ELA...)?	Sí 1 No 0	
	Hepáticas	¿Tiene algún tipo de enfermedad hepática crónica (hepatopatías, cirrosis...)?	Sí 1 No 0	
	Renales	¿Tiene insuficiencia renal crónica (FG <60)?	Sí 1 No 0	

$$\text{Índice Frágil-VGI} = \frac{X}{25}$$

ABVD: actividades básicas de la vida diaria; AIVD: actividades instrumentales de la vida diaria; ELA: esclerosis lateral amiotrófica, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FG filtrado glomerular; GDS: Global Deterioration Scale
(+) En caso de presentar criterios de enfermedad crónica avanzada incluidas en test NECPAL se adjudican 2 puntos

TABLAS

Tabla 1: CHA2DS2-Vasc

Item:	Puntuación por ítem:	Descripción:	Puntuación total:	% ictus/año según puntuación
Insuficiencia cardiaca congestiva	1	FEVI <40 % o clínica compatible	Si < 1: no anticoagulación Si 1: individualizar Si > 1: anticoagulación	0 – 0'2 % 1 – 0'6 % 2 – 2'2 % 3 – 3'2 % 4 – 4'8 % 5 – 7'2 % 6 – 9'7 % 7 – 11'2 % 8 – 11'8 % 9 – 12'2 %
Hipertensión	1	TA sist > 140 o diast > 90 o en tto.		
Edad >75 a	2			
Diabetes	1	GBA >126 o en tto (ADO o insulina)		
Ictus previo	2	Ictus previo, o AIT o embolismo periférico.		
Enfermedad vascular	1	Arteriopatía periférica o enf. coronaria.		
Edad 65-74	1			
Sexo	1	Mujer		

Tabla 2: HAS-BLED

ITEM	PUNTUACIÓN	DESCRIPCIÓN
Hipertensión	1	Mal control TA. TA sist > 160.
Función renal/hepática alterada	1 por cada	
Ictus	1	Ictus previo.
Historia o predisposición de sangrado	1	Sangrado previo. Anemia no filiada
INR lábil	1	TRT <60%
Envejecimiento	1	>65 años
Drogas/alcohol de forma concomitante	1 por cada	AINEs, antiagregantes.

ESCALA HAS-BLED: Bajo: 0 (1.1%). Intermedio 1-2 (2.9%). Alto: 3+ (3.7%)

Tabla 3: Tasas de sujetos muy ancianos presentes en los estudios pivotaes de ACODs.

	RE-LY(4) Dabigatran	ROCKET(5) Rivaroxaban	ARISTOTLE(1) Apixaban	AVERROES(2) Apixaban	ENGAGE(3) Edoxaban
Nº total	18,113	14,264	18,201	5,599	21,105
≥75 años (%)	7,258 (40)	6,229 (44)	5,678 (31)	1,898 (34)	8,474 (40)
Muy ancianos	≥85 a (4%) N=722	≥85 a (4,6%) N=663	≥80 a (13%) N=2,436 ≥90 a (0,5%) N=84	≥85 a (7%) N=366	No comunicados

1. Halvorsen S, et al. Eur Heart J 2014;35:18641872;

2. Ng KH, et al. Age Ageing 2016;45:7377;

3. Giugliano RP, et al. New Engl J Med 2013;369:20932104 (Supplementary Appendix);

4. Eikelboom JW, et al. Circulation 2011;123:23632372;

5. Halperin JL, et al. Circulation 2014;130:138146

Tabla 4: Complicaciones embólicas y sangrado en ACOD

		Ictus/tromboembolismo sistémico	Sangrado mayor	HIC
Estudio Pivotal		Edad >75	Edad >75	Edad >75
RELY 2009	D150	1.4	5.1	0.4
	D110	1.9	4.4	0.3
	War	2.1	4.4	1.0
ROCKET AF 2011	Riv	2.3	4.9	0.66
	War	2.9	4.4	0.83
ARISTOTLE 2011	Ap	1.6	3.3	0.43
	War	2.2	5.2	1.29
ENGAGE AF-TIMI 2013	Ed60	1.9/1.5	4.0	0.5
	Ed30	2.6	2.3	0.26*
	War	2.3/1.7	4.8	1.2

Modificado de: Turagam MK, Velagapudi P, Flaker GC. Stroke prevention in the elderly atrial fibrillation patient with comorbid conditions: focus on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. Clinical Interventions in Aging 2015;10 1431-1444.

D= Dabigatran Riv= Rivaroxaban Ap= Apixaban War= Warfarina Ed= Edoxaban

* datos no diferenciados por grupo etario (64-78)

Tabla 5: Propiedades farmacológicas de los ACOD

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Estudio Pivotal	RE-LY 2009	ROCKET AF 2011	ARISTOTLE & AVERROES2011	ENGAGE-AF 2013
Diana farmacológica	Trombina	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa
Peso molecular	628	436	460	548
Biodisponibilidad (%)	3-7	66 sin comida 100 con comida	50	62
Vida media (horas)	12-17	5-9 (jov) 11-13 (anc)	12	10-14
Pico plasmático (horas)	1	2-4	3-4	1-2
Metabolismo CYP 450(%)	0	32	15	4
Transporte glicoproteína P	SI	SI	SI	SI
Aclaramiento renal	80%	35%	27%	50%
Unión proteínas	35	95	87	54
Frecuencia administración	2/día	1/día	2/día	1/día
Interacciones que pueden requerir ajustes de dosis	quinidina, amiodarona verapamilo	rifampicina fenitoína carbamacepin, fenobarbital hierba de San Juan	rifampicina fenitoína carbamazepina fenobarbital hierba de San Juan	fenitoína carbamazepina eritromicinaenobarbital hierba de San Juan "zoles" dronedarona
Fármacos contraindicados	"zoles" ciclosporina itraconazol tacrolimus dronedarona	"zoles" ritonavir	"zoles" ritonavir	rifampicina (a evitar)
Nombre comercial	Pradaxa	Xarelto	Eliquis	Lixiana

"zoles": Ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol.

Tabla 6: Recomendaciones en situaciones muy especiales sobre la prescripción de acod en los pacientes mayores

Paciente mayor con insuficiencia renal (IR)	
IR leve (ACr ≥ 50 ml/min)	Primera opción: Apixaban 5 mg/12h (2,5 mg/12h si ≥ 2 de los siguientes criterios: edad ≥ 80 años, peso ≤ 60 kg o creatinina ≥ 1,5 mg/dL).
	Segunda opción: Dabigatran 110 mg/12h Rivaroxaban 20 mg/24h Edoxaban 60 mg/24h (30 mg: si peso ≤ 60 kg o tratamiento con verapamilo, quinidina o dronedarona).
IR moderada (ACr 30-49 ml/min)	Primera opción: Apixaban 5 mg/12h (2,5 mg/12h si ≥ 2 de los siguientes criterios: edad ≥ 80 años, peso ≤ 60 kg o creatinina ≥ 1,5 mg/dL).
	Segunda opción: Rivaroxaban 15 mg/24h Edoxaban 30 mg/24h
	Tercera opción: Dabigatran 110 mg/12h
IR moderada-severa (ACr 15-29 ml/min)	AVK Apixaban 2,5 mg/12h Rivaroxaban 15 mg/24h Edoxaban 30 mg/24h
IR severa (ACr < 15 ml/min)	AVK o no anticoagulación
Paciente mayor con insuficiencia hepática (IH)	
IH leve	Precaución con la prescripción concomitante de fármacos que se metabolicen por vía hepática (CYP o glicoproteína P).
IH moderada-severa (Child Pugh B-C)	Contraindicados AVK y NACOs.
Paciente mayor con desnutrición o disfagia	
Disfagia	Primera opción: Apixaban 5 mg/12h (2,5 mg/12h si ≥ 2 de los siguientes criterios: edad ≥ 80 años, peso ≤ 60 kg o creatinina ≥ 1,5 mg/dL).
	Segunda opción: Edoxaban 60mg/24h (30 mg si peso ≤ 60 kg o tratamiento con verapamilo, quinidina o dronedarona) Rivaroxaban 20 mg/24 horas (15 mg si ACr < 50 ml/min)
Desnutrición	Primera opción: Apixaban 2,5 mg/12h (si ≥ 2 de los siguientes criterios: edad ≥ 80 años, peso ≤ 60 kg o creatinina ≥ 1,5 mg/dL).
	Segunda opción: Edoxaban 30mg/24h Dabigatran 110 mg/12h Rivaroxaban 20 mg/24 horas (15 mg si ACr < 50 ml/min)

Anticoagulación en población anciana con fibrilación auricular no valvular

Paciente mayor con antecedente de hemorragia	
Antecedente de hemorragia mayor (no intracraneal ni gastrointestinal)	<p>Primera opción: Apixaban 5 mg/12h (2,5 mg/12h si ≥ 2 de los siguientes criterios: edad ≥ 80 años, peso ≤ 60 kg o creatinina $\geq 1,5$ mg/dL).</p> <p>Segunda opción: Edoxaban 60 mg/24h (30 mg: si peso ≤ 60 kg o tratamiento con verapamilo, quinidina o dronedarona).</p> <p>Rivaroxaban 20 mg/24 horas (15 mg si ACr < 50 ml/min)</p>
Antecedente de hemorragia intracraneal	Apixaban 5 mg/12h (2,5 mg/12h si ≥ 2 de los siguientes criterios: edad ≥ 80 años, peso ≤ 60 kg o creatinina $\geq 1,5$ mg/dL).
Antecedente de hemorragia gastrointestinal *sin evidencia en >75 años	<p>Primera opción: Apixaban 5 mg/12h (2,5 mg/12h si ≥ 2 de los siguientes criterios: edad ≥ 80 años, peso ≤ 60 kg o creatinina $\geq 1,5$ mg/dL).</p> <p>Segunda opción: Dabigatrán 110 mg/12h</p>
Paciente mayor con cáncer o enfermedad terminal	
Cáncer	Contraindicados ACOD si tratamiento con antineoplásicos de que se metabolicen por vía hepática (CYP o glicoproteína P).
Enfermedad terminal de órgano	Evitar anticoagulantes si esperanza de vida menor de 6 meses.
Paciente mayor con atención en urgencias o ingreso hospitalario	
Urgencias o ingreso hospitalario	Individualizar en función de las situaciones específicas de cada paciente, y en caso de prescripción previa de NACO, modificar la dosis en función de las circunstancias concurrentes.
Paciente nonagenario o centenario	
Nonagenario o centenario	<p>Primera opción: Apixaban 2,5 mg/12h (si ≥ 2 de los siguientes criterios: edad ≥ 80 años, peso ≤ 60 kg o creatinina $\geq 1,5$ mg/dL).</p>
	<p>Segunda opción: Edoxaban 30 mg/24h (si peso ≤ 60 kg o tratamiento con verapamilo, quinidina o dronedarona).</p>

ACr: Aclaramiento de creatinina -

CYP: citocromo p450.

AVK: fármacos antagonistas de la vitamina K.

ACOD: nuevos anticoagulantes orales directos.



Sociedad Española
de Geriatria y Gerontología