

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS EN LOS PACIENTES ADULTOS MAYORES
CON FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR Y TERAPIA
ANTICOAGULANTE ORAL DE LA CLÍNICA DE ANTICOAGULADOS DEL
HOSPITAL NACIONAL DE GERIATRÍA Y GERONTOLOGÍA EN EL PERIODO
COMPRENDIDO DE JUNIO DE 2018 A JUNIO DE 2019

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en
Especialidades Médicas para optar al grado y título de Médico Especialista en Geriatria y
Gerontología

CINDY FONSECA MADRIGAL

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2019

Dedicatoria

Le dedico este trabajo a mi madre Julia y mi padre Jorge, ambos han sido mi inspiración para seguir adelante a pesar de las dificultades y exigencias que he enfrentado en mi camino para llegar a este día.

A mi madre, quien me ha enseñado a ser valiente y a nunca renunciar aún en los momentos de mayor prueba, le agradezco su sabiduría, paciencia y amor infinitos para acompañarme en cada paso. No podría sentirme más orgullosa y agradecida con Dios por tener la bendición de que seas mi amada mamá.

A mi padre, por ser mi inspiración y uno de los principales motivos que me llevaron a formarme en el camino de la medicina y así poder ayudar a las personas que lo necesiten, tanto como él mismo lo necesitó en su momento. Gracias por ser mi mejor ejemplo de que en la salud y en la enfermedad se debe luchar siempre por ser la mejor persona que se pueda ser. Sé que desde el cielo me miras y en mi corazón me acompañarás por siempre.

Agradecimientos

A Dios.

Por la bendición de permitirme culminar esta etapa en mi vida. Siempre pondré en sus manos cada día para que me ilumine en mi camino y poder ser un instrumento suyo desde mi servicio para con mis pacientes y compañeros.

A mi hermana Salomé.

Gracias por ser mi hermana y mi amiga desde siempre, por ayudarme a seguir y apoyarme en tantos momentos para que yo pudiera concentrarme en mis obligaciones. Con la bendición de Dios seguiremos compartiendo cada día las pruebas que estén por venir, porque sé que juntas siempre saldremos adelante.

A mi esposo.

Gracias por la comprensión y el apoyo en todo este tiempo de vida juntos. Sé que siempre podré confiar en que estarás ahí para compartir lo que la aventura de vivir nos depara en el camino.

A la familia Chacón Madrigal y a mi tía María Isabel.

Para ese grupo de personas maravillosas que han estado siempre ahí, a los cuales les estaré eternamente agradecida por su especial cariño y atención, compartiendo a mi lado los momentos más felices y también los más difíciles de mi vida. Son, en definitiva, una bendición y un regalo invaluable.

A mis mentores.

*Por darme las herramientas para desarrollarme en esta maravillosa profesión,
además, por su tiempo y dedicación para no solo hacer de mí un mejor médico, sino una
mejor persona.*

A mis pacientes.

*Ellos que son mi mayor propósito y motivación para querer ser mejor cada día.
Gracias por ser mis maestros, enseñándome la fragilidad y la fortaleza de la vida misma.*

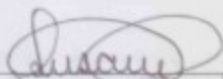
A mis compañeros.

*Ingrid, Laura, Miriam, Leonardo y Rafael, por su apoyo incondicional durante los
años de residencia.*

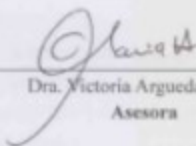
"Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Geriátría y Gerontología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Médico Especialista en Geriátría y Gerontología".



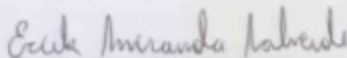
Dr. Oscar Monge Navarro
**Director interino del Programa de Posgrado
en Geriátría y Gerontología**



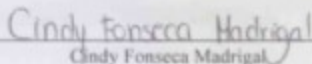
Dra. Susana Estrada Montero
Directora de tesis



Dra. Victoria Arguedas Astúa
Asesora



Dr. Erick Miranda Valverde
Asesor



Cindy Fonseca Madrigal
Sustentante

Tabla de contenidos

Dedicatoria	ii
Agradecimientos.....	iii
Resumen	x
Lista de tablas	xi
Lista de gráficos	xiv
Lista de abreviaturas.....	xv
Carta de aprobación filológica.....	xvii
Capítulo I. Introducción.....	1
1.1. Objetivos.....	1
1.1.1. Objetivo general.....	1
1.1.2. Objetivos específicos.	1
Capítulo II. Marco teórico	2
2.1. Introducción.....	2
2.2. Fibrilación auricular y envejecimiento	4
2.3. Fisiopatología de fibrilación auricular.....	4
2.4. Clasificación de la fibrilación auricular.....	5
2.5. Anticoagulación	6
2.6. Fármacos anticoagulantes	10
2.6.1. Antagonistas de la vitamina K	10
2.6.1.1. Escala SAME-TT2R2.	13
2.6.1.2. Variabilidad del INR y tiempo en rango terapéutico.....	14
2.7. Nuevos anticoagulantes orales.....	15
2.7.1 Dabigatran.....	16
2.7.2. Rivaroxabán.	17
2.7.3. Apixaban.	18
2.7.4. Edoxabán.....	18
2.8. Interacciones farmacológicas de los NOAC.....	21
2.9. Evaluación de riesgo de sangrado.....	24
2.10. Anticoagulación en deterioro cognitivo y demencia	29
2.11. Contraindicaciones de anticoagulación.....	31
2.12. Anticoagulación en adultos mayores muy mayores.....	32
2.13. Anticoagulación y fragilidad.....	34
2.14. Complicaciones hemorrágicas	35

2.14.1. Hemorragia mayor.....	35
2.14.2. Hemorragia gastrointestinal.....	36
2.14.3. Hemorragia intracraneal.....	39
2.14.4. Hematuria.....	40
2.14.5. Hemorragia alveolar difusa (HAD).....	40
2.15. Control de hemorragia secundaria a anticoagulación.....	40
2.15.1. Sangrado menor.....	41
2.15.2. Sangrado mayor no mortal.....	41
2.15.3. Sangrado mayor que amenaza la vida.....	41
2.16. Reversión de la anticoagulación.....	42
2.17. Reversión de NOAC.....	42
2.18. Reversión de antagonistas de la vitamina K.....	43
2.19. Reinicio de anticoagulación.....	44
2.19.1. Anticoagulación post hemorragia intracraneal.....	44
2.19.2. Anticoagulación post sangrado gastrointestinal.....	45
Capítulo III. Marco metodológico.....	47
3.1. Metodología.....	47
3.2. Criterios de inclusión de los participantes.....	49
3.3. Criterios de exclusión de los participantes.....	49
3.4. Mediciones y estimaciones.....	49
3.5. Poder estadístico.....	50
Capítulo IV. Resultados.....	51
4.1. Características sociodemográficas.....	51
4.2. Tipo de fármaco anticoagulante.....	52
4.3. Hemorragia mayor y menor.....	52
4.3.1. Hemorragia menor.....	53
4.3.2. Hemorragia mayor según tipo de anticoagulante.....	54
4.4. Tiempo en rango terapéutico.....	54
4.5. Tiempo en rango terapéutico y hemorragia mayor.....	55
4.6. INR concomitante a la hemorragia mayor.....	56
4.7. Hemorragia mayor y NOACS.....	56
4.8. Edad y sangrado.....	57
4.9. Mortalidad.....	58
4.10. Sexo y hemorragia mayor.....	58

4.11. Estado cognitivo y hemorragia mayor	58
4.12. Estado funcional y hemorragia	60
4.13. Actividades instrumentales y hemorragia mayor.....	61
4.14. Terapia farmacológica y hemorragia	62
4.15. Clase de fármacos y TRT	63
4.16. Clase de fármacos utilizados y hemorragia mayor	66
4.17. Multimorbilidad y sangrado	70
4.18. Hospitalización y hemorragia mayor.....	71
4.19. Aclaramiento endógeno de creatinina y hemorragia mayor.....	71
4.20. Dosis ajustada de NOACS y hemorragia mayor	72
4.21. Valor de creatinina y hemorragia mayor.....	73
4.22. Escala CHA ₂ DS ₂ -VASc y hemorragia mayor.....	73
4.23. Escala HASBLED y hemorragia mayor	73
4.24. Variabilidad y hemorragia mayor	74
Capítulo V. Discusión	76
5.1. Características sociodemográficas.....	76
5.2. Tipo de fármaco utilizado	76
5.3. Complicaciones hemorrágicas	77
5.4. Hemorragia mayor y mortalidad.....	77
5.5. Hemorragia mayor y niveles de INR	78
5.6. Hemorragia menor	78
5.7. Hemorragia mayor y tiempo en rango terapéutico	78
5.8. Edad y hemorragia mayor.....	79
5.9. Sexo y hemorragia mayor	79
5.10. Estado funcional y hemorragia mayor	79
5.11. Estado cognitivo y hemorragia mayor.	80
5.12. Tiempo en rango terapéutico y hemorragia mayor.	80
5.13. Multimorbilidad.....	82
5.14. Hospitalización	82
5.15. Aclaramiento endógeno de creatinina y hemorragia mayor	83
5.16. NOACS y dosis ajustada	83
5.17. Niveles de creatinina en pacientes anticoagulados con NOAC y hemorragia mayor	83
5.18. Escala CHA ₂ DS ₂ -VASc y hemorragia mayor.....	84
5.19. Escala HAS BLED y hemorragia mayor	84

5.20. Variabilidad del INR y hemorragia	84
Capítulo VI. Conclusiones, recomendaciones y limitaciones	85
6.1. Limitaciones	85
6.2. Conclusiones	85
6.3. Recomendaciones	89
Bibliografía.....	91
Anexos.....	99
Anexo 1.....	99
Anexo 2.....	102

Resumen

La fibrilación auricular tiene una alta prevalencia en la población adulta mayor y el riesgo de presentarla aumenta con la edad. Esta patología confiere un aumento del riesgo de eventos cardioembólicos, en especial la enfermedad cerebrovascular isquémica, por lo que la anticoagulación es fundamental en su manejo para la prevención de enfermedad tromboembólica.

La anticoagulación es subutilizada en la población geriátrica en muchas ocasiones por contraindicaciones subjetivas y temor al riesgo de hemorragia, sin embargo, su uso está ampliamente respaldado y se debe plantear salvo condiciones excepcionales, siempre tomando en cuenta la valoración geriátrica integral. Las escalas de riesgo de sangrado no deben ser un factor decisivo en la anticoagulación de un paciente, ya que estas tienen un carácter dinámico. El fármaco más comúnmente usado para anticoagulación es la warfarina, pese a sus múltiples interacciones farmacológicas, necesidad de monitorización frecuente y mayor riesgo de sangrado.

Actualmente, con la incorporación de los NOAC, ha surgido un cambio en los paradigmas de la anticoagulación, no obstante, estos fármacos, pese a que no requieren monitorización y tienden a ser más seguros en la población geriátrica, presentan la gran limitante de que, ante la presencia de hemorragia asociada a la anticoagulación, no se dispone de manera rápida y accesible los fármacos necesarios para su reversión.

Muchos factores han sido catalogados como predisponentes a mayor sangrado y la edad es uno de ellos, la presencia de mayores comorbilidades, la enfermedad renal crónica, el uso de fármacos antiagregantes y AINES concomitantemente. La mayoría de los estudios de complicaciones hemorrágicas asociadas a la anticoagulación han sido para realizar comparaciones con NOAC. Además, la mortalidad asociada a la hemorragia en estos casos dependerá de su localización y de las medidas instauradas para la reversión de la anticoagulación.

Lista de tablas

Tabla 1. Escala CHA ₂ DS ₂ -VASc	8
Tabla 2. Escala ATRIA	25
Tabla 3. Hemorr ₂ Hages	25
Tabla 4. Escala Has-Bled.....	26
Tabla 5. Distribución por frecuencia y porcentaje de las características sociodemográficas de los pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG. Junio 2018 - Junio 2019	51
Tabla 6. Distribución por frecuencia y porcentaje de pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, según presencia y tipo de sangrado. Junio 2018 -Junio 2019	53
Tabla 7. Distribución por frecuencia y porcentaje de pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG que presentaron hemorragia menor, según localización. Junio 2018 -Junio 2019.....	53
Tabla 8. Distribución por frecuencia y porcentaje de pacientes con FANV y anticoagulación oral que utilizaron warfarina, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, según presentaron o no hemorragia mayor. Junio 2018 - Junio 2019.....	54
Tabla 9. Distribución por frecuencia y porcentaje de los pacientes con FANV y anticoagulación oral que utilizaron warfarina, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, según Método Rosendaal. Junio 2018 - Junio 2019.	55
Tabla 10. Distribución por frecuencia de pacientes con FANV y anticoagulación oral que utilizaron warfarina, de la Clínica de Anticoagulados del HNGG, según presencia de hemorragia y TRT. Junio 2018 - Junio 2019	55
Tabla 11. Distribución por frecuencia de pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, por sexo, según presencia o no de sangrado. Junio 2018 -Junio 2019.	58
Tabla 12. Distribución por frecuencia y porcentaje de pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, según estado cognitivo. Junio 2018 -Junio 2019	59
Tabla 13. Distribución por frecuencia de pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, por presencia de hemorragia, según dependencia de actividades básicas de la vida diaria 1/. Junio 2018 -Junio 2019	61
Tabla 14. Distribución por frecuencia y porcentaje de pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, según tipo de dependencia a actividades instrumentales de la vida diaria 1/. Junio 2018 -Junio 2019.	61
Tabla 15. Distribución porcentual de los pacientes con fibrilación auricular y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, por presencia de hemorragia, según tipo de dependencia a actividades instrumentales de la vida diaria 1/. Junio 2018 - Junio 2019.	62

Tabla 16. Porcentaje de pacientes con fibrilación auricular y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, según fármaco suministrado. Junio 2018 - Junio 2019.	62
Tabla 17. Número de fármacos ingeridos según grupo farmacológico en los pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG. Junio 2018 -Junio 2019.	63
Tabla 18. Distribución por frecuencia de pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, según uso de grupo de fármacos cardiovasculares y TRT según metodología Rosendaal. Junio 2018 -Junio 2019.....	63
Tabla 19. Distribución por frecuencia de pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, por clasificación de anticoagulación según Metodología de Rosendaal, según uso o no de fármacos anticonvulsivantes y neuromoduladores. Junio 2018 -Junio 2019.....	64
Tabla 20. Distribución por frecuencia de pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, por clasificación de anticoagulación según Metodología de Rosendaal, según uso o no de AINES. Junio 2018 -Junio 2019.	64
Tabla 21. Distribución por frecuencia de pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, por clasificación de anticoagulación según Metodología de Rosendaal, según uso o no de antiagregantes plaquetarios. Junio 2018 -Junio 2019.	65
Tabla 22. Distribución por frecuencia de pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, por clasificación de anticoagulación según Metodología de Rosendaal, según uso o no de antibióticos y antimicóticos. Junio 2018 -Junio 2019.	65
Tabla 23. Distribución por frecuencia de pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, por clasificación de anticoagulación según Metodología de Rosendaal, según uso o no de antipsicóticos. Junio 2018 -Junio 2019.	66
Tabla 24. Distribución por frecuencia de pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, por clasificación de anticoagulación según Metodología de Rosendaal, según uso o no de antidepresivos. Junio 2018 -Junio 2019.	66
Tabla 25. Distribución por frecuencia de pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, por presencia de hemorragia mayor, según uso de grupo de fármacos cardiovasculares. Junio 2018 -Junio 2019	66
Tabla 26. Distribución por frecuencia de pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, por presencia de hemorragia mayor, según uso o no de anticonvulsivantes y neuromoduladores. Junio 2018 -Junio 2019.	67
Tabla 27. Distribución por frecuencia de pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, por presencia de hemorragia mayor, según uso o no de AINES. Junio 2018 -Junio 2019.	67

Tabla 28. Distribución por frecuencia de pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, por presencia de hemorragia mayor, según uso o no de antiagregantes plaquetarios. Junio 2018 -Junio 2019.	68
Tabla 29. Distribución por frecuencia de pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, por presencia de hemorragia mayor, según uso o no de antibióticos y antimicóticos. Junio 2018 -Junio 2019.....	68
Tabla 30. Distribución por frecuencia de pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, por presencia de hemorragia mayor, según uso o no de antipsicóticos.	68
Tabla 31. Distribución por frecuencia de pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, por presencia de hemorragia mayor, según uso o no de antidepresivos. Junio 2018 -Junio 2019.....	69
Tabla 32. Distribución por frecuencia y porcentaje de pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, según número de patologías crónicas reportadas. Junio 2018 -Junio 2019.	70
Tabla 33. Distribución porcentual de pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, según valor de CDKEPI.	71
Tabla 34. Distribución por frecuencia y porcentaje de pacientes con FANV y anticoagulación oral que utilizaron NOACS, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, por presencia o no de hemorragia mayor, según dosis ajustada. Junio 2018 -Junio 2019.....	72
Tabla 35. Distribución por frecuencia de pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, por presencia de hemorragia mayor, según puntaje de escala CHA ₂ DS ₂ -VASc. Junio 2018 -Junio 2019.	73
Tabla 36. Distribución por frecuencia de pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, por presencia de hemorragia mayor, según puntaje de escala HASBLED.	74

Lista de gráficos

Gráfico 1. Distribución porcentual de pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, según anticoagulante oral suministrado. Junio 2018 - Junio 2019.	52
Gráfico 2. Distribución por frecuencia de pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG por tipo de hemorragia mayor, según valor de INR. Junio 2018 - Junio 2019.....	56
Gráfico 3. Distribución por frecuencia de pacientes con FANV y anticoagulación oral que utilizaron NOACS, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, según presentaron o no hemorragia mayor. Junio 2018 -Junio 2019.	57
Gráfico 4. Porcentaje de pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, por grupo de edad, según presencia o no de sangrado. Junio 2018 -Junio 2019.	57
Gráfico 5. Distribución porcentual de los pacientes con fibrilación auricular y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, por presencia de hemorragia mayor, según estado cognitivo. Junio 2018 -Junio 2019.....	59
Gráfico 6. Distribución porcentual de pacientes con fibrilación auricular y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, según tipo de dependencia de actividades básicas de la vida diaria 1/ Junio 2018 -Junio 2019.	60
Gráfico 7. Distribución por frecuencia de pacientes con fibrilación auricular y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, por presencia de hemorragia mayor, según tipo de fármaco utilizado. Junio 2018 -Junio 2019.....	70
Gráfico 8. Distribución por frecuencia de pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, que presentaron hemorragia mayor, según hospitalización. Junio 2018 -Junio 2019.....	71
Gráfico 9. Distribución por frecuencia de pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulación del HNGG, por presencia de hemorragia mayor, según AEC CKDEPI, junio 2018 - junio 219.....	72
Gráfico 10. Distribución porcentual de pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, por presencia de hemorragia mayor, según variabilidad del INR. Junio 2018 -Junio 2019.	75
Gráfico 11. Porcentaje de pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, con una alta variabilidad del Log INR, según presencia de hemorragia mayor. Junio 2018 -Junio 2019.	75

Lista de abreviaturas

ACO: anticoagulantes orales.

AEC: aclaramiento endógeno de creatinina.

AFFIRM: Investigación de Seguimiento de la Fibrilación Auricular del Manejo del Ritmo.

AINES: antiinflamatorios no esteroideos.

ARISTOTLE: apixaban versus warfarina en pacientes con fibrilación atrial.

ATRIA: anticoagulación y factores de riesgo en fibrilación auricular.

AVERROES: apixaban en pacientes con fibrilación auricular.

AVK: antagonistas de la vitamina K.

BAFTA: Birmingham warfarina versus aspirina para prevención de ictus en una comunidad mayor.

CCSS: Caja Costarricense del Seguro Social.

CHADS VASc: Escala de Riesgo de Evento Cerebrovascular en Fibrilación Auricular.

ENGAGE AF TIMI: endoxaban versus warfarina en pacientes con fibrilación auricular.

FA: fibrilación auricular.

FANV: fibrilación auricular no valvular.

HAD: hemorragia alveolar difusa.

HAS BLEED: Escala de riesgo de sangrado.

HIC: hemorragia intracraneal.

HNGG: Hospital Nacional de Geriatría y Gerontología.

INR: Índice Internacional Normalizado.

ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis.

NOAC: nuevos anticoagulantes orales.

ORBIT: Registro de resultados para un mejor tratamiento informado de la fibrilación auricular.

RE-LY: dabigatran versus warfarina en pacientes con fibrilación auricular.

ROCKET AF: rivaroxabán versus warfarina en fibrilación auricular no valvular.

SGI: sangrado gastrointestinal.

TP: tiempo de protrombina.

TTR: tiempo en rango terapéutico.

Xa: factor X activado.

Carta de aprobación filológica

San José, 10 de diciembre de 2019

Señores (as):

Universidad de Costa Rica

Estimados señores (as):

Yo, María Fernanda Sanabria Coto, cédula de identidad 1-1429-0780, bachiller en Filología española, perteneciente a la Asociación Costarricense de Filólogos, carné 225 y al Colegio de Licenciados y Profesores en Letras, Filosofía, Ciencias y Artes de Costa Rica, código 75402, hago constar que he revisado el proyecto titulado:

Complicaciones hemorrágicas en los pacientes adultos mayores con fibrilación auricular no valvular y terapia anticoagulante oral de la Clínica de Anticoagulados del Hospital Nacional de Geriátría y Gerontología en el periodo comprendido de junio de 2018 a junio de 2019

Dicho documento fue elaborado por Cindy Fonseca Madrigal, cédula de identidad 3-0418-0422. El proyecto fue realizado con el fin de optar al grado de Médico Especialista en Geriátría y Gerontología. He revisado y corregido aspectos tales como construcción de párrafos, vicios del lenguaje trasladados a lo escrito, ortografía, puntuación y otros relacionados con el campo filológico. Por lo tanto, con los cambios aplicados, considero que está listo para ser presentado.

Atentamente,

Fernanda S. Coto.



María Fernanda Sanabria Coto
Asociación Costarricense de Filólogos. Carné nro. 225
Colypro. Código 75402
fernanda.sanabria@filologos.cr

Capítulo I. Introducción

1.1. Objetivos

Con el fin de llevar a cabo el estudio, se plantean los siguientes objetivos.

1.1.1. Objetivo general.

Identificar cuáles son las complicaciones hemorrágicas más frecuentes que presentan los pacientes con fibrilación auricular no valvular con terapia anticoagulante oral de la Clínica de Anticoagulados del Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología en el periodo comprendido de junio de 2018 a junio de 2019.

1.1.2. Objetivos específicos.

- Describir la población sociodemográfica de los pacientes con fibrilación no auricular con anticoagulación oral de la Clínica de Anticoagulados del Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología.
- Determinar si la presencia de comorbilidades o las escalas validadas permiten predecir el riesgo de sufrir complicaciones hemorrágicas asociadas a la anticoagulación.
- Determinar el perfil del paciente (nivel de dependencia a actividades básicas e instrumentales, caídas, polifarmacia, ajustes de acuerdo función renal, tipo de fármaco) en los pacientes adultos mayores y su posible relación con la presencia de complicaciones hemorrágicas.

Capítulo II. Marco teórico

2.1. Introducción

La fibrilación auricular (FA) es una epidemia creciente y un importante problema de salud pública a medida que la población mundial envejece.(1) Actualmente, se ha documentado que más de 33 millones de personas tienen FA en todo el mundo. (2) En particular, los pacientes con FA en una población de edad avanzada que son de considerable interés clínico, ya que tienen un alto riesgo no solo de evento cerebrovascular isquémico, sino de hemorragia que se deriva de las particularidades de este grupo etario.(1) Estas características hacen que la toma de decisiones para la población adulta mayor sea un desafío, debido a la disponibilidad limitada de datos clínicos.(1)

La FA es la alteración del ritmo cardíaco más frecuente que afecta a la población general. En 2010, se estimó que el número de personas con FA en la Unión Europea a lo largo de los años era de 8.8 millones, pero se espera que se duplique a 17.9 millones para 2060 y es probable que otros 6-12 millones se vean afectados en los Estados Unidos.(3)

La FA es una taquiarritmia auricular que se caracteriza por una actividad eléctrica a nivel auricular desorganizada. El diagnóstico se puede realizar mediante un electrocardiograma, que no muestra la presencia de ondas P claras, sino ondas fibrilatorias, la cual varían en tamaño, forma y tiempo, con una respuesta ventricular irregular. (2)

Asintomática en la mayoría de los pacientes, la FA puede manifestarse como eventos cerebrovasculares isquémicos, lo que lleva a hospitalizaciones y muerte. Además, se asocia con un aumento de cinco veces en el riesgo de evento cerebrovascular. Su prevalencia en la población general aumenta de manera constante con el avance de la edad, de 0,12 a 0,16%

en personas menores de 49 años, a 3,7 a 4,2% en personas de 60 a 70 años y más allá de la edad de 80 años, la prevalencia puede ser tan alta como 10-17%.(3)

La edad es un factor de riesgo independiente para la FA, se espera que la carga global de esta afección aumente con el envejecimiento de la población. Sin embargo, el manejo y tratamiento de esta arritmia común en adultos mayores ha demostrado ser un dilema, con muchos factores por tomar en cuenta, ya que son un grupo heterogéneo de individuos complicados por la presencia de factores funcionales y sociales que contribuyen a su vulnerabilidad, además de la multimorbilidad y polifarmacia. (3)

En el estudio de cohorte de Framingham que siguió a individuos durante un período de 22 años, se observó que la incidencia de FA aumentaba con la edad avanzada. La edad, junto con la hipertensión, la insuficiencia cardíaca congestiva, la diabetes *mellitus*, la enfermedad arterial coronaria y la enfermedad valvular se identificaron como factores de riesgo independientes para el desarrollo de FA.(3)

Por su parte, en el estudio Framingham y ATRIA, se determinó que la prevalencia de FA es mayor en hombres que en mujeres independientemente del grupo etario.(4)

Aunque los anticoagulantes orales (ACO) son efectivos para prevenir el evento cerebrovascular en las personas adultas mayores con FA, a menudo se subutilizan en esta población de alto riesgo.(5)

Evaluar el riesgo de hemorragia no debe ser el factor decisivo para la exclusión de la anticoagulación, sino que debe respaldar el juicio general de la situación de salud del paciente. Antes de considerar la terapia anticoagulante oral en un paciente de edad avanzada, se debe realizar una evaluación geriátrica integral para evaluar los riesgos y beneficios. Los datos disponibles, sobre el perfil clínico y el manejo de pacientes mayores con FA de acuerdo

con la dependencia, la fragilidad y el deterioro cognitivo, son escasos. También se desconoce cuál es el impacto de la evaluación de estos dominios en la decisión sobre la recomendación de anticoagulantes en este grupo poblacional.(5)

2.2. Fibrilación auricular y envejecimiento

La edad no es un factor de riesgo estático, sino dinámico, para el evento cerebrovascular relacionado con FA y el riesgo aumenta a partir de los 65 años en las poblaciones occidentales. Es una variable continua, lo que dificulta el establecimiento de un corte arbitrario para fines de estratificación de riesgos. (3)

Los factores de riesgo modificables incluyen índice de masa corporal, diabetes, apnea obstructiva del sueño e hipertensión; mientras que los factores de riesgo no modificables incluyen los genéticos, el género, la etnia y la edad. Estos factores aumentan la susceptibilidad a la FA al inducir cambios estructurales e histopatológicos.(3)

2.3. Fisiopatología de fibrilación auricular

Los mecanismos fisiopatológicos exactos que vinculan la edad y la FA son poco conocidos. En pacientes mayores, la presencia de múltiples comorbilidades se suma a la complejidad de establecer el impacto del envejecimiento frente al impacto de las comorbilidades en el desarrollo de la FA, de forma aislada.(3)

El inicio de la FA requiere un desencadenante y un sustrato anatómico; en este caso, un área de tejido anormal que puede provocar latidos ectópicos auriculares y dar lugar a paroxismos de FA. (3) Las venas pulmonares pueden ser el origen principal de los focos desencadenantes ectópicos. Sin embargo, los mecanismos fisiopatológicos exactos que vinculan la edad y la FA son poco conocidos. (3)

El envejecimiento del corazón ofrece un entorno ideal para que aflore la FA en presencia de anomalías predisponentes debido a patologías como hipertensión, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, enfermedad valvular y miocardiopatía dilatada o hipertrófica.(3)

Estos se han asociado con anomalías histopatológicas y de la cámara auricular que resultan en fibrosis miocárdica y dilatación auricular, lo que aumenta el riesgo de FA. Además, el estiramiento de las fibras auriculares debido al agrandamiento auricular conduce a un período refractario más corto y una conducción eléctrica más lenta, optimizando aún más las condiciones de arritmogenicidad.(3)

Con el tiempo, los episodios repetidos de FA conducen a una mayor anormalidad del sustrato a través de la remodelación estructural y electrofisiológica, y modifican la conducción célula a célula, lo que resulta en un umbral reducido para los desencadenantes de FA y las condiciones que mantienen esta arritmia. La FA, por lo tanto, da lugar a factores de riesgo adicionales que contribuyen a su propia progresión, por lo que engendra más FA, explicando cómo los episodios paroxísticos progresan a episodios permanentes sostenidos durante un período de tiempo. Cuanto más se retrasa el tratamiento, más difícil es recuperar el ritmo sinusal.(3)

2.4. Clasificación de la fibrilación auricular

La Sociedad Americana del Corazón clasifica la fibrilación auricular de la siguiente manera:

- FA paroxística: FA autolimitada, que termina automáticamente o con intervención dentro de los 7 días posteriores al inicio. (2)

- FA persistente: FA que se extiende más allá de 7 días. La FA persistente de larga duración permanece presente durante 12 meses o más. (2)
- FA permanente: cuando se toma una decisión conjunta entre el paciente y el médico de no intentar más la restauración del ritmo sinusal. (2)
- FA subclínica: FA asintomática que se encuentra en dispositivos de monitoreo y se caracteriza por episodios que duran 30 segundos o más. (2)
- FA no valvular (FANV): FA en ausencia de estenosis mitral reumática o de una prótesis valvular mitral mecánica. (2)

2.5. Anticoagulación

Después de la cardioversión eléctrica o farmacológica, la función cardíaca a nivel auricular puede tardar varias semanas en recuperarse, por lo que la anticoagulación es crítica durante este período. Los eventos embólicos aumentan posterior a la cardioversión, siendo máximo a los 10 días después de la reversión al ritmo sinusal. Los pacientes con FA durante más de 48 horas y sin indicación urgente de cardioversión deben recibir terapia anticoagulante durante al menos tres semanas antes de ser sometidos a cardioversión. (2)

La indicación de anticoagulación es independiente de la clasificación de FA, sin embargo, varios estudios sugieren que los pacientes con FA paroxística son anticoagulados en menor proporción que los pacientes con FA permanente, aunque no se ha demostrado claramente que los pacientes con FA paroxística tienen un menor riesgo de evento cerebrovascular cardioembólico. (6)

El riesgo de evento cerebrovascular no es homogéneo y los factores de riesgo se han utilizado para formular diversos esquemas de estratificación de riesgo de evento

cerebrovascular y hemorragia. El riesgo no es un proceso estático, es de naturaleza dinámica, y el cambio en el perfil de este conduce a un mayor riesgo de resultados adversos.(3)

Hasta el año 2009, solo se disponía de antiplaquetarios y antagonistas de la vitamina K para la prevención del evento cerebrovascular asociado a FA. A diferencia de la aspirina, los antagonistas de la vitamina K tienen un valor en la prevención comprobado. Sin embargo, con limitaciones como un índice terapéutico estrecho, interacciones farmacológicas, alimentarias y la necesidad de un monitoreo constante. Los beneficios obtenidos con la anticoagulación con warfarina son proporcionales al tiempo en rango terapéutico de cada paciente. El rango óptimo es una Relación Internacional Normalizada entre 2.0 y 3.0. (2)

Las guías recomiendan la anticoagulación en FA únicamente en función del riesgo cardioembólico del paciente, independientemente del estado de salud global. Sin embargo, en la práctica clínica, es probable que varias características de los pacientes adultos mayores, como el deterioro funcional y cognitivo, la dependencia y la sobrevida, puedan influir en gran medida en la decisión del médico, no obstante, la mayoría de los síndromes geriátricos no se han considerado en los estudios de los pacientes con FA anticoagulados tanto con NOACS como con AVK. Los adultos mayores catalogados como frágiles que presentan FA tienen menos probabilidades de recibir un tratamiento anticoagulante adecuado y al mismo tiempo tienen un mayor riesgo de evento cerebrovascular embólico y muerte. (6)

En un estudio prospectivo en pacientes adultos mayores con FA, la comorbilidad se asoció negativamente con la prescripción de ACO en pacientes sin contraindicaciones. (6)

Las pautas coinciden en que los anticoagulantes orales son superiores a la aspirina y que la monoterapia con aspirina no se debe ofrecer a los pacientes con FA, solo para la prevención del evento cerebrovascular. Las directrices del Colegio Americano de

Cardiología, la Sociedad Americana del Corazón y Sociedad del Ritmo Cardíaco recomiendan el uso de anticoagulantes orales para puntajes de la escala CHA₂DS₂-VASc (tabla 1) mayor o igual de 2 en hombres y 3 en mujeres. (3)

Las pautas de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y del Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención del Reino Unido recomiendan evaluar el riesgo de evento cerebrovascular utilizando la escala CHA₂DS₂-VASc, con el objetivo de considerar terapia anticoagulante oral para puntajes de 1 en hombres y 2 en mujeres.(3)

Tabla 1. Escala CHA₂DS₂-VASc

Factor de riesgo	Puntuación
Insuficiencia cardíaca o disfunción ventricular	1
Hipertensión	1
Edad igual o mayor a 75 años	2
Diabetes <i>mellitus</i>	1
Antecedentes ICTUS o AIT	2
Enfermedad vascular	1
Edad entre 65 y 74 años	1
Sexo femenino	1

Considerando los valores de la ESCALA CHA₂DS₂-VASc:

0-BAJO- No tratamiento o tratamiento antiagregante.

1-MODERADO- Indicación de antiagregación o anticoagulación oral.

2 o MÁS- MODERADO/ALTO-Indicación de anticoagulación oral.

El metaanálisis de Albertsen et al. mostró que los pacientes adultos mayores tienen más probabilidades de sufrir un evento cerebrovascular incluso cuando reciben un anticoagulante oral, a pesar de una reducción del riesgo del 64%. De hecho, esto sugiere que los adultos mayores son los que obtienen mayores beneficios de los ACO.(3)

Las barreras a la prescripción de ACO, según Pugh et al., quienes exploraron las actitudes de los médicos en el orden de las razones más citadas para no indicar anticoagulación, incluyeron riesgo de sangrado, riesgo de caídas, edad y la capacidad de los pacientes para cumplir con el régimen de tratamiento. (3) El estudio también informó que,

incluso en ausencia de contraindicaciones para la warfarina, era poco probable que los médicos recomendaran ACO para pacientes mayores de 70 años.(3)

En un estudio transversal que incluyó pacientes adultos mayores de 75 años con FA admitidos entre enero de 2008 y diciembre de 2010 en las Clínicas Universitarias Saint-Luc, Bruselas, Bélgica, el subempleo de anticoagulación no se asoció con síndromes geriátricos. Los posibles factores de riesgo de la subutilización de la anticoagulación fueron la terapia antiplaquetaria, el abuso de etanol, la edad > 90 años, el riesgo de caídas y la residencia en un hogar de ancianos. (7)

La puntuación CHA₂DS₂-VASc, que depende en gran medida de la edad, es poco útil para determinar el enfoque terapéutico en personas mayores. Esto es particularmente cierto para los mayores de 75 años, para quienes la terapia de ACO está indicada por definición, independientemente de la presencia de otros factores. En esencia, esto hace que la herramienta sea casi innecesaria en la práctica geriátrica y lo que sería más útil es una guía de toma de decisiones que incorpore factores como la fragilidad y las comorbilidades como la demencia que influyen en las decisiones de tratamiento en este grupo de edad. (3)

Esto también es cierto para los sistemas de puntuación de riesgo de sangrado, la mayoría de los cuales incorporan edad y evento cerebrovascular. Por lo tanto, la superposición en estos componentes de los puntajes de estratificación de riesgo da como resultado un aumento paralelo en los riesgos de evento cerebrovascular y hemorragia que es menos útil y, en cierta medida, estos puntajes casi parecen una paradoja. (3)

Los puntajes de estratificación de riesgo sirven como herramientas para guiar las decisiones de tratamiento y no deben usarse como sustitutos de la evidencia existente o el criterio clínico, lo que significa que los puntajes de riesgo de sangrado deben usarse para

identificar a los pacientes que tienen un mayor riesgo de sangrado, con el fin de iniciar estrategias de seguimiento más estrechas como lo recomiendan las directrices. Sin embargo, en ocasiones se usan para justificar el no inicio de la terapia ACO de pacientes que tienen un riesgo igual o mayor de evento cerebrovascular. (3)

Friberg et al. demostraron que el riesgo de evento cerebrovascular isquémico sin ACO era mayor que el riesgo de sangrado con ACO, a menos que el riesgo de evento cerebrovascular isquémico fuera muy bajo con una escala de CHA₂DS₂-VASc de 0 puntos. (3)

Los datos del estudio ORBIT revelaron que el historial de sangrado fue una de las razones más frecuentes para no prescribir ACO o suspender el tratamiento, lo cual no es un enfoque correcto. (8)

2.6. Fármacos anticoagulantes

2.6.1. Antagonistas de la vitamina K

Los anticoagulantes antagonistas de la vitamina K siguen siendo el principal tratamiento de enfermedades tromboembólicas, aunque presenten limitaciones potenciales referentes principalmente debidas a su monitorización e interacciones.(9) Los AVK tienen múltiples interacciones con alimentos y medicamentos, lo que puede contribuir a reacciones adversas a los medicamentos. Estas interacciones son más frecuentes en pacientes ≥ 65 años. (6)

La warfarina es responsable de un tercio de todos los eventos adversos por medicamentos que requieren ingreso hospitalario. (6) Las interacciones farmacológicas de la warfarina son múltiples, dentro de las potenciadoras del efecto anticoagulante, algunas de las más importantes son antimicóticos azólicos, macrólidos, quinolonas, AINES, incluidos

inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, omeprazol, hipolipemiantes, amiodarona y el fluorouracilo. Cuando se utilicen estos fármacos, se debe llevar un control más estricto y cercano de la terapia anticoagulante.(10)

El beneficio clínico de la terapia con AVK depende estrictamente de asegurar un tiempo en rango terapéutico (TRT) adecuado, lo que puede ser difícil en pacientes mayores. (6)

Algunos estudios observacionales, que incluyen una alta proporción de pacientes mayores de 75 años, han mostrado una mala calidad de la anticoagulación, con resultados que muestran la mitad del tiempo en rango terapéutico. (6) De la misma manera, la variabilidad del INR es máxima durante las primeras semanas de tratamiento, lo que predispone potencialmente a mayor incidencia de sangrado en los primeros tres meses de iniciado el tratamiento. (6)

La necesidad de pruebas de coagulación de manera regular para los pacientes adultos mayores es difícil, especialmente para aquellos con dependencia funcional, lo que hace que un grupo de pacientes no acepten la anticoagulación. Como consecuencia de estas limitaciones, la adherencia a la terapia es deficiente y el uso de esta disminuye rápidamente con el tiempo en muchos casos. (6)

Por su parte, warfarina es superior a la terapia antiplaquetaria tanto mono como dual. En una revisión sistemática, López-López et al. demostraron que la aspirina <150 mg una vez al día y la aspirina 150 mg una vez al día eran inferiores a la warfarina para la prevención del evento cerebrovascular y embolismo en pacientes con FA. El sangrado mayor en

pacientes que recibieron warfarina fue comparable a los pacientes con antiagregantes plaquetarios. (3)

Hasta la fecha, BAFTA es el estudio controlado aleatorizado más grande que involucra a pacientes adultos mayores con FA. El grupo de warfarina tuvo menor número de eventos cerebrovasculares y el mismo número de hemorragias en comparación con el grupo de aspirina. (3)

Los AVK reflejan la importancia de medir el efecto biológico de un anticoagulante, ya que la dosis intra y extrahospitalaria que producen el mismo efecto farmacológico pueden variar de manera significativa en el mismo individuo.(11) El efecto biológico del AVK se mide usando el tiempo de protrombina (TP), el cual se expresa de forma estandarizada como la relación internacional normalizada (INR). El INR denota la reducción de tres de los factores de la coagulación de los cuatro dependientes de vitamina k, los cuales son II, VII y X. (11)

El efecto antitrombótico máximo se obtiene en la mayoría de los pacientes cuando el INR alcanza el nivel de 1.8 o más. El riesgo de hemorragia comienza a aumentar exponencialmente cuando el INR aumenta por encima de 3.5-4.0 y especialmente cuando alcanza valores superiores a 5.0. (11)

Esto hace que la ventana terapéutica de la anticoagulación sea estrecha, ya que un individuo, de acuerdo con la variabilidad del nivel de INR, puede estar dentro o fuera del rango terapéutico establecido. Cualquier reducción en los factores sobre los cuales los AVK tienen su efecto mostrará una prolongación en el tiempo de coagulación. (11)

La prolongación inicial del INR al inicio de la anticoagulación se debe a la disminución del factor VII, ya que este es el que presenta una vida media más corta de aproximadamente 4 a 6 horas. (11)

La calidad del tratamiento con AVK es medida como el tiempo en rango terapéutico y tiene importante relevancia con respecto al curso clínico de los pacientes. Esto es demostrado en un estudio sueco reciente que evaluó el resultado clínico en 44 000 pacientes con FANV que estaban anticoagulados con warfarina. Cuando el TRT de los pacientes estaba por encima del 70%, el efecto antitrombótico fue excelente y la tasa de hemorragias incluida la intracraneal fue similar a la informada con los NOACS. (11)

En los pacientes que reciben warfarina, el control óptimo es preocupante, ya que, en algunos estudios, hasta el 50% de los pacientes no alcanzan rangos de INR adecuados. (2)

2.6.1.1. Escala SAME-TT2R2.

Apostolakis et al. desarrollaron una nueva herramienta para identificar a aquellos pacientes propensos a un control deficiente con AVK antes de comenzar el tratamiento: la puntuación SAME-TT2R2. El puntaje otorga un punto a cada uno de los siguientes: sexo femenino, edad <60 años, dos o más comorbilidades y la presencia de medicamentos con interacciones, así como dos puntos cada uno para el consumo de tabaco y la raza no caucásica. (12)

Las comorbilidades incluidas en esta escala son: hipertensión arterial, diabetes *mellitus*, enfermedad coronaria o infarto del miocardio previo, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca congestiva, evento cerebrovascular, enfermedad pulmonar y enfermedad hepática o renal. (12)

El puntaje se desarrolló inicialmente para identificar valores por debajo de un cierto percentil de TRT. (12)

Actualmente, se utiliza de la siguiente manera: los pacientes con puntaje entre 0-1 son candidatos a terapia anticoagulante con warfarina, ya que tendrían una buena respuesta al tratamiento con TRT óptimo, y los pacientes con puntaje de 2 puntos predecirían un TTR inferior a 65% con mayor riesgo de eventos adversos, por lo que en estos pacientes se puede plantear el uso de NOAC. Esta escala es recomendada por la Sociedad Europea de Cardiología.(13)

La puntuación SAME TT2R2 puede proporcionar nuevas ideas sobre cómo se puede decidir qué enfoque tiene más sentido al considerar la mejor estrategia para prescribir anticoagulación oral para pacientes con FA no valvular.(14)

2.6.1.2. Variabilidad del INR y tiempo en rango terapéutico.

La independencia de conceptos de la variabilidad del INR y el TRT se fundamenta en que las dos mediciones evalúan diferentes aspectos del control de la anticoagulación. La variabilidad del INR mide el grado de inestabilidad del control de la anticoagulación con warfarina, mientras que el TRT calcula el período de tiempo en el que el INR se mantiene dentro del rango terapéutico. Los indicadores de un control deficiente de la anticoagulación según la variabilidad del INR pueden ser diferentes a los del TRT. (15)

Un estudio de la base de datos Shinken que contiene datos sobre los pacientes que acuden al Hospital del Instituto Cardiovascular en Tokio analizó los datos de 1154 pacientes con FA, anticoagulados con warfarina, realizando el cálculo de la variabilidad del INR mediante el método de Fihn; se documentaron como predictores de alta variabilidad del INR: la insuficiencia cardíaca sintomática, edad avanzada (≥ 75 años) y disfunción renal con tasa

de filtración glomerular $<30 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$. (15) Los pacientes inestables definidos por una variabilidad alta tienen un mayor riesgo de eventos hemorrágicos mientras reciben warfarina. (15)

Según el método de Rosendaal, se considera inadecuado un TRT inferior a 65% y adecuado cuando se encuentra superior a 65%. (16) Múltiples factores afectan el TRT, dentro de ellos las interacciones farmacológicas, la adherencia al tratamiento y la edad.(17)

La variabilidad es un mejor predictor de mortalidad, evento cerebrovascular, hemorragia y hospitalización que el TRT, en pacientes con fibrilación auricular que reciben terapia con warfarina. (18)

Por otra parte, la escala HAS-BLED toma en cuenta la calidad del control de la anticoagulación de los pacientes que utilizan AVK, en el parámetro de INR lábil, con frecuencia definido como el TRT $<65\%$. (19) Las principales tasas de hemorragia y mortalidad son significativamente más altas con TRT menor a 65%. (19)

2.7. Nuevos anticoagulantes orales

Los nuevos anticoagulantes orales (NOAC), también denominados *anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K* o *anticoagulantes orales directos* comprenden el dabigatrán que funciona como inhibidor de la trombina y los inhibidores del factor Xa rivaroxabán, apixabán y edoxabán.(20)

Los NOAC, también conocidos como anticoagulantes orales directos, proporcionan una alternativa a la warfarina para la trombopprofilaxis. Pueden ser más favorables en la persona adulta mayor, dado que no requieren monitoreo de rutina, tienen una ventana terapéutica más amplia, así como menos interacciones de alimentos y medicamentos, a diferencia de la warfarina. (3)

Las guías europeas establecen que, cuando se plantea el inicio de la anticoagulación oral en un paciente y este es elegible para el uso de NOACS (no presenta una válvula mecánica o estenosis mitral moderada a severa), prevalece la indicación de uso de NOACS, con respecto a antagonistas de la vitamina K (recomendación clase I, nivel de evidencia A). (6)

La eficacia y seguridad de los NOAC se han demostrado en grandes estudios que comparan estos fármacos (es decir, dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán) con warfarina. Sin embargo, en estos estudios, los adultos mayores estaban subrepresentados y menos de la mitad de las poblaciones de estudio comprendían participantes de ≥ 75 años. (3)

Los resultados indican que los NOAC son generalmente preferibles a la warfarina para la prevención de evento cerebrovascular y el embolismo en pacientes de edad ≥ 75 años, mientras que las tasas de hemorragia mayor son comparables. (3) En cuanto a los eventos adversos, solo el apixaban se asoció con una reducción clínicamente significativa en el sangrado mayor en los adultos mayores; todos los otros NOAC fueron similares a la warfarina para sangrado mayor. (3)

Los factores que desalientan el uso de NOAC son, principalmente, los costos elevados asociados con los NOAC en comparación con la warfarina. Otras condiciones por considerar resultan en que muchos pacientes están bien controlados con warfarina y aún no se dispone de mecanismos accesibles y de bajo costo para la reversión de los NOACS. (21)

2.7.1 Dabigatran.

El etexilato de dabigatrán es un inhibidor directo de la trombina con una vida media de 12 a 17 horas. El 80 % de la dosis del fármaco es excretado a nivel renal, por lo que la dosis debe ser ajustada según aclaramiento. (2)

El uso de dabigatrán en la FANV se estudió en el estudio RE-LY, una comparación aleatoria de dabigatrán (110 mg o 150 mg dos veces al día) con warfarina a dosis ajustadas durante 2 años en 18,113 pacientes con FANV. Excluyendo los pacientes con aclaramiento de creatinina menor o igual a 30 ml / min. Dabigatrán 150 mg redujo significativamente los eventos cerebrovasculares en comparación con la warfarina con un riesgo similar de hemorragia mayor, mientras que dabigatrán 110 mg tuvo una tasa de evento cerebrovascular similar a la warfarina con una hemorragia mayor menor. Ambas dosis redujeron el riesgo de hemorragia intracerebral, con una tasa anual de evento cerebrovascular hemorrágico del 0,38% con warfarina en comparación con el 0,12% con el dabigatrán de 110 mg y el 0,10% en el grupo de 150 mg. (2)

2.7.2. Rivaroxabán.

El rivaroxabán es un inhibidor directo del factor X activado, con excreción renal principalmente y una pequeña fracción metabolizada por el hígado. Se administra en una sola dosis diaria por la noche. El rivaroxabán se analizó en el estudio ROCKET AF de doble ciego de 14.264 pacientes con FA no valvular con una edad media de 73 años y un seguimiento medio de más de 2 años. El estudio comparó una dosis de 20 mg o de 15 mg si el aclaramiento de creatinina era <50 mililitros por minuto, con warfarina. El evento cerebrovascular y el embolismo ocurrieron en 1.7% / año versus 2.2% / año en los grupos de rivaroxabán y warfarina, respectivamente. Cualquier sangrado ocurrió a una tasa de 14.9% / año con rivaroxabán versus 14.5% / año con warfarina. Hubo menos hemorragias intracraneales y hemorragias fatales en el grupo de rivaroxabán en comparación con el grupo de warfarina.(2)

2.7.3. Apixaban.

Apixaban es un inhibidor directo del factor X activado, excretado predominantemente a nivel hepático, con una vida media de 12 horas. En el estudio ARISTOTLE, aleatorio a doble ciego con 18,201 pacientes con FANV seguidos durante 1,8 años, se comparó apixaban 5 mg dos veces al día con warfarina. La dosis de apixaban se ajustó en pacientes con dos de tres de los siguientes criterios: edad mayor de 80 años, peso menor de 60 kg o creatinina mayor de 133 mmol / L. El resultado de evento cerebrovascular y embolismo se presentó a una tasa de 1.27% /año en el grupo de apixaban y 1.60% / año en el grupo de warfarina. (2)

La tasa de hemorragia mayor también fue significativamente menor en el grupo de apixaban a 2,13% / año en comparación con 3,09% / año en el grupo de warfarina y la tasa de evento cerebrovascular hemorrágico fue de 0.24% / año versus 0.47% / año en el grupo de warfarina.(2)

2.7.4. Edoxabán.

Edoxaban es un inhibidor directo del factor X activado con una vida media entre 10 y 14 horas y con una excreción renal del 50%. Este fármaco se probó en el ensayo ENGAGE AF-TIMI. Se comparó edoxabán en dosis altas (60 mg una vez al día) y edoxabán en dosis bajas (30 mg una vez al día) con warfarina. La dosis del medicamento se redujo a la mitad si alguno de los siguientes presentaba: aclaramiento de creatinina entre 30 a 50 mililitros por minuto, peso menor o igual a 60 kilogramos o el uso concomitante de verapamilo o quinidina. La dosis más alta de edoxabán redujo el evento cerebrovascular o embolismo en un 21% y el riesgo de sangrado en un 20% en comparación con warfarina. La dosis menor no fue inferior a la warfarina para la prevención del evento cerebrovascular y redujo el riesgo de

hemorragia en un 53%. A pesar de que la reducción del sangrado con la dosis menor es significativa, solo la dosis de 60 mg está aprobada para la prevención del evento cerebrovascular. (2)

En las etapas iniciales, se prescribió ávidamente el dabigatrán, un fármaco con un riesgo relativamente mayor de sobredosis y hemorragia gastrointestinal, debido a la vida media más prolongada y la dependencia del aclaramiento renal. Esto puede deberse a que el dabigatrán fue el único NOAC aprobado en un momento que también tenía un agente de reversión. Sin embargo, la evidencia reciente ha demostrado una disminución de las tasas de prescripción de dabigatrán, particularmente en pacientes de edad avanzada. (3)

Sharma et al. analizaron la seguridad y la eficacia de los NOAC en una gran revisión. En comparación con los cumarínicos, el apixabán y el edoxabán se asociaron con reducciones significativas en la hemorragia mayor en la población de ≥ 75 años. Sin embargo, tanto dabigatrán 150 mg como 110 mg, aumentaron el riesgo de hemorragia gastrointestinal. (3)

Los pacientes de ≥ 75 años tenían una probabilidad de un 50% más de presentar hemorragia gastrointestinal en comparación con los pacientes más jóvenes. Los hallazgos justifican la precaución al prescribir dosis altas de dabigatrán para personas mayores, que tienen múltiples factores de riesgo concomitantes para presentar sangrado. (3)

En el estudio ROCKET AF, el rivaroxabán demostró la no inferioridad a la warfarina para la prevención del evento cerebrovascular o el embolismo sistémico. En un estudio similar, el J-ROCKET centrado en pacientes japoneses, el rivaroxabán demostró no inferioridad con respecto a la warfarina para el principal resultado de seguridad de hemorragias no clínicamente relevantes en pacientes con FANV. (1)

El rivaroxabán no es inferior a la warfarina y no está asociado con un sangrado mayor significativo. (3)

En un subanálisis del estudio ARISTOTLE, apixaban se asoció con tasas más bajas de hemorragia mayor en pacientes ≥ 80 años, en relación con la warfarina. En el estudio AVERROES que comparó el apixaban y la aspirina, las tasas de hemorragia mayor fueron similares para los grupos de edad ≥ 75 y ≥ 85 . (3)

Es comprensible que la decisión de iniciar la terapia anticoagulante en pacientes de edad avanzada y la elección del anticoagulante puedan plantear un dilema para los médicos, pero, a menudo, esto puede ser impulsado por los perfiles de factores de riesgo de los pacientes. (3)

Un estudio de Devereaux et al. mostró que, en comparación con los médicos, los pacientes valoraban más evitar los eventos cerebrovasculares en lugar de evitar el sangrado. Los autores recomendaron enfáticamente dar importancia a lo que los pacientes consideraron significativo durante el proceso de toma de decisiones. Algunos pueden favorecer la prevención de evento cerebrovascular y aceptar el riesgo de sangrado, mientras que otros pueden optar por no tomar un medicamento que pueda aumentar su riesgo de sangrado. (3)

En un estudio de la población de Noruega, se incluyeron 30.820 pacientes sin tratamiento previo que iniciaron la anticoagulación oral para la fibrilación auricular no valvular, todos los NOAC fueron igualmente efectivos que warfarina en la prevención del evento cerebrovascular isquémico o embolismo sistémico. Con respecto a las hemorragias el riesgo fue similar o menor, incluyendo menos hemorragias intracraneales con todos los anticoagulantes orales directos, menos hemorragias gastrointestinales con apixaban y menos otros tipos de hemorragias con dabigatrán y apixaban.(22)

La elección de NOAC debe basarse en una revisión exhaustiva de las comorbilidades, como la disfunción renal y otras variables, como el deterioro cognitivo, el estado nutricional y la polifarmacia. (3) Sin embargo, ningún estudio aleatorizado ha incluido específicamente a adultos mayores para comparar los NOAC con AVK como población de interés primario. (9)

2.8. Interacciones farmacológicas de los NOAC

Los NOAC tienen menos interacciones medicamentosas que los AVK. Las interacciones medicamentosas de los VKA se conocen desde hace décadas, los cuales han sido ligados a alteraciones de las pruebas de coagulación, hemorragias y eventos trombóticos en pacientes anticoagulados con estos fármacos.(20)

Además, los NOAC no tienen recomendaciones de medición del efecto del fármaco, pero la dosis recomendada variará de alguna manera según las especificaciones de cada uno de los medicamentos. (11)

Los NOAC, sin embargo, también presentan interacciones farmacológicas. Estas interacciones pueden ocurrir debido a diferentes mecanismos: el primer mecanismo es causado por medicamentos que afectan la actividad plaquetaria, como el ácido acetilsalicílico, clopidogrel, ticagrelor, prasugrel, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN). La ingesta concomitante de estos fármacos inhibidores de la agregación plaquetaria con cualquier fármaco anticoagulante, AVK, heparinas o NOAC aumenta la tasa de complicaciones hemorrágicas. El segundo mecanismo es el uso concomitante de medicamentos que afectan la actividad de las isoenzimas 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4), 2J9 (CYP2J9) y la glucoproteína P (P-

gp). En tercer lugar, hay indicios de que los NOAC pueden influir en los niveles séricos o tisulares de varios fármacos inmunosupresores, analgésicos y antidepresivos. Otro mecanismo es el efecto de los inhibidores de la bomba de protones que pueden conducir a cambios en el pH gástrico y, por lo tanto, influir en la biodisponibilidad de los NOAC.(20)

La suposición de que los NOAC tienen menos interacciones farmacológicas que los VKA se basa, principalmente, en datos sobre sujetos jóvenes sanos, en los que se ha investigado la interacción de un solo fármaco con un nuevo anticoagulante oral. Los pacientes con FA, sin embargo, frecuentemente toman múltiples medicamentos. El rivaroxabán, una vez al día, en comparación con los antagonistas de la vitamina K, para la prevención del evento cerebrovascular y el embolismo, en el estudio ROCKET AF se documentó que dos tercios de los pacientes incluidos recibieron ≥ 5 medicamentos y el 13% recibió ≥ 10 medicamentos. En el estudio de apixaban ARISTOTLE, la tasa de polimedicación (≥ 5) fue incluso del 77%. En ambos estudios, la polifarmacia fue más frecuente en pacientes mayores que en pacientes jóvenes. (20)

El efecto de los AVK se evalúa fácilmente mediante la medición del INR, los efectos anticoagulantes de los NOAC no se pueden medir mediante pruebas de laboratorio disponibles habitualmente. La medición de los niveles de NOAC en plasma requiere de una tecnología que no está disponible en el entorno clínico de rutina. Además, la influencia de la edad en las concentraciones plasmáticas de los NOAC se ve confundida por la influencia de la edad en la función renal, ya que todos los NOAC se excretan en cierta medida por los riñones. Por eso, en la mayoría de los países, se recomiendan dosis reducidas de NOAC para pacientes de edad avanzada con enfermedad renal crónica. (20)

En pacientes de edad avanzada con FA, los niveles plasmáticos de dabigatrán dependen de la función renal y, de igual manera, los niveles plasmáticos de rivaroxabán y edoxabán se relacionan con la edad y la función renal. (20)

El uso de la terapia antiplaquetaria en combinación con la anticoagulación oral en pacientes con FA no es infrecuente, sin embargo, el mantenimiento de dicha terapia en los pacientes que inician NOAC es poco frecuente (6,1%). Los pacientes que utilizan antiplaquetarios muestran un perfil clínico con mayor prevalencia de enfermedad vascular y múltiples comorbilidades que los hace susceptibles a un mayor riesgo isquémico y hemorrágico. (23)

El uso de fármacos antiplaquetarios no parece estar asociado con tasas menores de eventos isquémicos o muerte, mientras que sí con un mayor riesgo de hemorragia. (23) El uso simultáneo de fármacos que afectan la hemostasia puede aumentar el riesgo de sangrado. (20)

En el estudio RE-LY, el 38% de los pacientes recibieron en algún momento, además de warfarina o dabigatrán, ácido acetilsalicílico o clopidogrel. El uso de ACO asociado solo a un antiplaquetario aumentó el riesgo de hemorragia mayor y la doble antiagregación aumentó el riesgo aún más. En este estudio, la tasa de hemorragia gastrointestinal fue mayor con el régimen dos veces al día de 150 mg de dabigatrán que con warfarina. Por este hallazgo, en muchos países, se recomienda una dosis de dabigatrán de 110 mg dos veces al día para pacientes mayores de 80 años, o para aquellos de 75 años o más con riesgo de sangrado. Independientemente de la edad, en RE-LY el riesgo de hemorragia intracraneal fue menor.(20)

Las recomendaciones de consenso actuales desaconsejan el uso de la terapia antiplaquetaria concomitante en la mayoría de los pacientes con FA que reciben ACO con antecedentes mayores a 12 meses de un síndrome coronario agudo o intervención percutánea. (23)

El metabolismo y la excreción de rivaroxabán, apixabán y edoxabán están modulados por CYP3A4 y CYP2J9, lo que hace que la ingesta concomitante de inhibidores de CYP3A4 o CYP2C9 pueda predisponer a los pacientes a hemorragias, y la ingesta de inductores de CYP3A4 o CYP2C9 al tromboembolismo. La ingesta concomitante de NAOC y fármacos moduladores de la glucoproteína P puede aumentar el riesgo de efectos adversos, sangrado o tromboembolismo. (20)

Los informes sobre interacciones de medicamentos cardiovasculares con NOAC fueron más frecuentes, comprendiendo el 54% de los medicamentos cardiovasculares con el potencial de interactuar con los NOAC, seguidos de medicamentos antiinfecciosos (27%) y medicamentos del sistema nervioso (24%). (20)

2.9. Evaluación de riesgo de sangrado

El sangrado es la complicación más común de todos los anticoagulantes.(24) La edad avanzada se acompaña de una mayor propensión a hemorragias y este riesgo de hemorragia es una razón comúnmente citada para el uso indebido de ACO y la interrupción inapropiada. Por lo cual, la interrupción de ACO conduce a peores resultados entre los ancianos. (3)

El riesgo de sangrado comienza a superar el evento cerebrovascular isquémico alrededor de los 55 años y esta tendencia aumenta de manera significativa a partir de los 75 años. (25) Así mismo, el riesgo anual de hemorragias mayores en los pacientes tratados con

antagonistas de la vitamina K se estima entre el 2 y el 3%, mientras que la tasa de hemorragias leves es de alrededor del 10 al 15%.⁽⁶⁾

Hay un aumento de tres veces en el riesgo de hemorragia mayor en pacientes de edad ≥ 85 años en comparación con los sujetos de 60 años. Sin embargo, la evidencia indica que una terapia con antagonistas de vitamina K con adecuado seguimiento da como resultado tasas de hemorragia menores en pacientes adultos mayores. ⁽⁶⁾

Tabla 2. Escala ATRIA

Factor de riesgo	Puntuación
Anemia	3
Aclaramiento Cr < 30 ml/m o diálisis	3
≥ 75 años	2
Antecedentes de hemorragia	1
HTA	1

Riesgo bajo: 0-3 puntos

Riesgo intermedio: 4 puntos.

Riesgo alto: 5-10 puntos.

Tabla 3. Hemorr₂Hages

Factor de riesgo	Puntuación
Disfunción hepática o renal	1
Alcohol	1
Enfermedad maligna	1
Edad > 75 años	1
Reducción recuento de plaquetas	1
Re sangrado	2
Hipertensión	1
Anemia	1
Genética	1
Excesivo riesgo de caídas	1
Ictus	1
Puntuación máxima	12

Categoría de riesgo

Bajo riesgo: 1-2 p

Intermedio: 2-3 p

Alto: $\geq 4 p$

Durante el año 2011, se propuso el puntaje ATRIA (tabla 2) para la evaluación del sangrado que incluía como factores: anemia, insuficiencia renal, edad > 75 años, antecedente

de sangrado e hipertensión. Sin embargo, los estudios han demostrado que el puntaje HASBLED es mejor para evaluar el riesgo de sangrado con diferencias estadísticamente significativas. Su valor predictivo más acertado podría estar relacionado con la inclusión de diabetes, insuficiencia cardíaca y disfunción ventricular izquierda, dentro de sus parámetros. (26)

La escala HASBLED (tabla 4) ha demostrado ser mejor que el puntaje de HEMORR₂HAGES (tabla 3) (enfermedad hepática o renal, abuso de etanol, malignidad, edad avanzada, recuento o función plaquetaria disminuida, sangrado, hipertensión, anemia, factores genéticos, riesgo de caídas y evento cerebrovascular). (26)

El sistema de puntuación HAS-BLED (tabla 4) reconoce la edad como un factor de riesgo independiente para el sangrado en pacientes anticoagulados y una puntuación ≥ 3 clasifica a los individuos como de "alto riesgo". Sin embargo, las guías recomiendan usar el puntaje para identificar y tratar los factores de riesgo reversibles asociados con este aumento del riesgo, en lugar de negar a los pacientes de ACO basándose solo en el puntaje. (3)

Tabla 4. Escala Has-Bled

Factor de riesgo	Puntuación
Hipertensión (TAS > 160 mm Hg)	1
Función renal alterada	1
Función hepática alterada	1
Accidente cerebrovascular previo	1
Sangrado previo o predisposición	1
INR Lábil	1
Edad > 65 años	1
Fármaco que predispone al sangrado	1
Alcohol	1

Considerando los valores de la ESCALA HAS-BLED.

0:BAJO RIESGO DE HEMORRAGIA

1-2: RIESGO INTERMEDIO

3 O MÁS: ALTO RIESGO DE HEMORRAGIA

La evaluación del riesgo de sangrado no es un proceso único, dado que el riesgo clínico es dinámico en lugar de una situación estática y debe ser reevaluado regularmente. Esta evaluación debe ser parte de un enfoque integral y holístico para el tratamiento de los pacientes con FA.(8)

Confiar solo en los factores de riesgo de hemorragia modificables por sí solos no es suficiente para predecir hemorragias importantes posteriores. No todos los factores de riesgo tienen el mismo peso y los factores modificables a menudo interactúan con riesgos de hemorragia no modificables. (8)

El riesgo de hemorragia mayor asociada con warfarina se ha explorado en varias revisiones, pero los estudios incluidos tienen definiciones variables de hemorragia mayor, algunos consideran solo eventos hemorrágicos extracraneales y otros incluyen todos los eventos hemorrágicos. Así mismo, algunos estudios informan mayores riesgos con warfarina, mientras que otros no informan diferencias significativas. (3)

Un metaanálisis sobre ACO en pacientes adultos mayores con alto riesgo de caídas concluyó que un paciente con tratamiento con AVK debería caer alrededor de 300 veces al año para que el riesgo de sangrado supere los beneficios de la anticoagulación. Las directrices actuales no requieren una estimación del riesgo de caída en los candidatos a anticoagulación oral. (6)

El riesgo de caída a menudo se usa como justificación para subutilizar la anticoagulación oral. La seguridad y eficacia de los inhibidores orales del factor Xa en pacientes con alto riesgo de caídas no está clara, sin embargo, reducen el riesgo de hemorragia intracraneal con respecto a la warfarina en un 43% y son alternativas a los AVK en pacientes con alto riesgo de caída. (27)

Un metaanálisis de cinco estudios principales para la prevención primaria del evento cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular en países occidentales determinó que los eventos tromboembólicos aumentaron cuando el INR se encontraba <2.0 , mientras que los eventos hemorrágicos se volvieron cada vez más frecuentes cuando los pacientes se encontraban sobre anticoagulados.(28)

Un estudio en población japonesa de prevención secundaria en evento cerebrovascular documentó aumento de eventos tromboembólicos con INR $<1,6$ y la hemorragia aumento con INR $\geq 2,6$. (28)

Todos los estudios randomizados controlados para NOAC han informado de manera constante un riesgo significativamente menor de hemorragia intracraneal en comparación con la warfarina. La HIC es una de las complicaciones más temidas de la anticoagulación, particularmente en personas adultas mayores y a menudo puede ser un evento terminal en este grupo de edad. (3)

Chao et al. en un estudio de cohorte analizaron el uso de ACO en pacientes de 90 años o más con FA. En estos nonagenarios, el uso de warfarina no estaba asociado con un mayor riesgo de HIC en comparación con los pacientes que no estaban en tratamiento. El estudio también tuvo una segunda cohorte donde se hicieron comparaciones entre warfarina y NOAC. Aunque los riesgos de evento cerebrovascular fueron similares, el riesgo de HIC fue notablemente menor con los NOAC. (3)

Se ha demostrado que los NOAC en general tienen perfiles de seguridad satisfactorios en comparación con la warfarina en los adultos mayores y algunos incluso demuestran superioridad sobre el cumarínico en ciertos ámbitos. A pesar de esto, la falta de una orientación uniforme y bien definida para los médicos sobre la selección de un ACO

apropiado ha resultado en una práctica muy variada en todo el mundo, que no depende necesariamente de los perfiles de seguridad de los medicamentos. (3)

2.10. Anticoagulación en deterioro cognitivo y demencia

Varios estudios han demostrado una mayor incidencia de deterioro cognitivo y demencia, incluida la enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular, en pacientes con FA. La demencia y la FA comparten factores de riesgo cardiovascular comunes como insuficiencia cardíaca, hipertensión, consumo excesivo de alcohol, tabaquismo y diabetes *mellitus* que podrían explicar este vínculo. En cualquier caso, los estudios longitudinales ajustados para estas comorbilidades han mostrado una asociación entre la FA y el deterioro cognitivo. (3)

Se han propuesto varios mecanismos y el concepto más familiar es el fenómeno tromboembólico que clínicamente se presenta como un evento cerebrovascular isquémico. La FA se considera un factor de riesgo independiente para presentar microinfartos cerebrales. (3) Otra explicación propuesta para el vínculo entre la FA y el deterioro cognitivo es la variabilidad latido a latido que ocurre en la FA, lo que lleva a una hipoperfusión cerebral intermitente. Esto, a su vez, resulta en isquemia cerebral, particularmente en las áreas de sustancia blanca, y se considera como un mecanismo frecuente para el deterioro cognitivo en la FA. (3)

El metaanálisis de Kalantarian et al. destacó una asociación significativa entre FA y demencia, independiente de la presencia de evento cerebrovascular. (3) La asociación entre FA y demencia ha impulsado una gran cantidad de investigación para determinar si los ACO tienen algún beneficio terapéutico para atenuar este riesgo. Los estudios en los que no se observaron mejoras con ACO se basaron, principalmente, en warfarina y la calidad del

control de la anticoagulación, que es menos probable que se logre con cumarínicos y podría explicar este hallazgo. (3)

Cheng et al. en un metaanálisis reconocieron que el tiempo en rango terapéutico tiene un papel importante en el beneficio cognitivo, ya que TTR <25% aumentó significativamente el riesgo de demencia en comparación con TTR \geq 75%. (3)

Múltiples factores como la no adherencia, la polifarmacia, las comorbilidades y las interacciones farmacológicas pueden tener un impacto en el TRT en los adultos mayores, pero es menos probable que influyan en la calidad de la anticoagulación con NOAC. (3)

Existen variadas opiniones sobre si los NOAC o los antagonistas de la vitamina k son mejores para la adherencia, en el contexto del deterioro cognitivo. El seguimiento de la terapia también es un desafío y se necesitan esfuerzos para mejorar la persistencia y la adherencia farmacológica. (3)

A pesar de los beneficios establecidos de la anticoagulación, el deterioro cognitivo sigue siendo uno de los motivos que impide su uso, en ocasiones por temor a una sobredosificación o caídas que pueden provocar una hemorragia. (3)

Los pacientes adultos mayores con discapacidad cognitiva, por lo general, se encuentran bajo supervisión de cuidadores y familiares, lo que disminuye la probabilidad de sobredosis o riesgos asociados al entorno y la demora en el inicio de la terapia solo podría generar un aumento en el riesgo de discapacidad. (3)

Se debe evitar anticoagulación en pacientes que presenten caídas incontrolables graves (por ejemplo, epilepsia) o en pacientes seleccionados con demencia donde los cuidadores no pueden garantizar el cumplimiento y la adherencia al tratamiento. (3)

La interrupción del tratamiento con warfarina después de que se diagnostica demencia se asocia con un aumento significativo de evento cerebrovascular isquémico y mortalidad. (6)

En el estudio observacional retrospectivo realizado en Montefiore Medical Center, en el Bronx, Nueva York, con 112 pacientes mayores de 65 años, media en 82 años, se determinó que, a esta población geriátrica con FA crónica que incluyó pacientes con demencia leve y caídas a un alto porcentaje (85%), se le indicó warfarina, con tasas bajas de evento cerebrovascular, hemorragia y mortalidad a los 12 meses, a pesar de un TRT inferior. Con un aumento en la mortalidad en los pacientes con caídas o demencia de alrededor del 45%.(29)

2.11. Contraindicaciones de anticoagulación

Las contraindicaciones para la anticoagulación oral son: hipersensibilidad al fármaco conocida, evento cerebrovascular hemorrágico, sangrado activo, embarazo, cirugía con alto riesgo de sangrado e interacciones farmacológicas, donde las interacciones pueden conducir a un riesgo significativamente mayor de sangrado.(30)

Con respecto a los NOACS, las contraindicaciones de uso son de acuerdo con las características detalladas en esta revisión propias de cada fármaco.

Las contraindicaciones en el uso de ACO en los adultos mayores son comunes, pero subjetivas, no solo incluyen hemorragia previa, cirugía reciente y rechazo del paciente, sino también un alto riesgo de sangrado, caídas frecuentes y fragilidad, que no son verdaderas contraindicaciones para anticoagulación. (6)

2.12. Anticoagulación en adultos mayores muy mayores

Como resultado del aumento de la expectativa de vida, se espera que el número de octogenarios con FA aumente significativamente en los próximos años. Los pacientes de edad avanzada tienen un mayor riesgo de sufrir episodios isquémicos y hemorrágicos en comparación con los pacientes más jóvenes y la edad es un factor superpuesto tanto en la puntuación CHA₂DS₂-VASc para el riesgo de evento cerebrovascular como en la puntuación HASBLED para el riesgo de hemorragia. En los pacientes mayores de 80 años, el riesgo anual de evento cerebrovascular aumenta hasta un 23,5% en pacientes de alto riesgo.(31)

Estudios previos han demostrado que solo alrededor del 50% de los pacientes ancianos con FA reciben tratamiento anticoagulante oral y cuando lo hacen, por lo general, reciben una dosis menor. Generalmente, esto se debe al temor a complicaciones hemorrágicas por parte de los pacientes o los médicos, sin embargo, estas modificaciones en la dosis no están en el rango terapéutico y, por ende, no son igual de efectivas en la prevención de evento cerebrovascular. (25)

En el estudio BAFTA que investigó a pacientes adultos mayores de 75 años, con FA en atención primaria, 973 pacientes fueron asignados al azar a warfarina o a aspirina de 75 mg y se mostró que la warfarina redujo significativamente el evento tromboembólico en > 50%, además, no se presentó diferencia significativa al comparar warfarina y aspirina para hemorragias graves o hemorragias intracraneales. En el pequeño ensayo WASPO (Warfarina versus aspirina para la prevención de evento cerebrovascular en octogenarios con FA), no hubo diferencias numéricas de evento cerebrovascular entre warfarina y aspirina, pero sí se presentó una tasa significativamente mayor de resultados adversos de seguridad (incluido sangrado) en pacientes tratados con aspirina. (31)

En la cohorte de observación más grande de pacientes muy ancianos (≥ 90 años) con FA que utilizó la Base de datos de investigación del Seguro Nacional de Salud en Taiwán, se concluyó que los agentes antiplaquetarios no mostraron diferencias significativas en el evento cerebrovascular isquémico o HIC, pero aquellos que utilizaron warfarina se asociaron con un menor riesgo de evento cerebrovascular isquémico, sin diferencia en el riesgo de HIC. En comparación con la warfarina, los NOAC se asociaron con un menor riesgo de HIC. Por lo descrito, los anticoagulantes orales pueden considerarse como opción para pacientes de edad avanzada, siendo los NOAC la opción más adecuada. (31)

El START 2 es un estudio de cohorte observacional, multicéntrico y prospectivo que incluye adultos que comienzan la terapia de anticoagulación, sea cual sea la indicación clínica de la terapia, el fármaco y la dosis utilizada. Se analizaron los resultados de los pacientes que se encontraban anticoagulados por FANV e iniciaron anticoagulación a los 85 años, además, se documentó que los pacientes tratados con NOAC tuvieron una tasa de mortalidad más baja que aquellos que recibieron AVK, independientemente de las características clínicas basales, mientras que tuvieron un mayor riesgo de eventos tromboticos a nivel cerebral, siendo el riesgo de sangrado similar en los dos grupos de tratamiento.(32)

La incidencia numéricamente más alta, pero sin significancia estadística, de eventos tromboembólicos en pacientes octogenarios con FA anticoagulados con NOACS en comparación con los AVK puede ser explicada por un alto porcentaje de reducción inapropiada de la dosis de NOAC.(33)

La anemia, la enfermedad renal crónica y los eventos tromboembólicos previos se asociaron con el riesgo de hemorragia mayor en octogenarios, confirmando la importancia

del historial médico en el proceso de toma de decisiones del tratamiento anticoagulante y sugiriendo la necesidad de seguir estrictamente a estos pacientes. (33) El uso concomitante de fármacos antiinflamatorios no esteroideos es un fuerte predictor de hemorragia en octogenarios durante la terapia de anticoagulación oral, lo que confirma que la combinación de AINES con ACO indica un riesgo mayor de sangrado. (33)

2.13. Anticoagulación y fragilidad

La fragilidad es una entidad común que se asocia con resultados clínicos no favorables en pacientes con FA. Actualmente, existen diferentes corrientes de manejo con la presencia de fragilidad y la prescripción de ACO, en escenarios comunitarios y hospitalarios. A pesar de que la mayoría de la atención a las personas mayores se brinda en la comunidad, existe una falta de evidencia sobre la asociación entre fragilidad, FA, anticoagulación y resultados clínicos para guiar la atención óptima en este entorno. Esto puede explicar la diferencia con respecto a las conductas terapéuticas adecuadas y la práctica clínica en el tratamiento de estos pacientes, principalmente con respecto al inicio de anticoagulación.(34)

En los pacientes con FA, la fragilidad se asocia con una mayor incidencia de evento cerebrovascular, mortalidad, gravedad de los síntomas y duración de la estancia hospitalaria. (34)

Según el estudio NONAVASC de la Sociedad Española de Medicina Interna, los pacientes frágiles tienen puntuaciones más altas de CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED en comparación con los no frágiles. También tienen una mayor prevalencia de todas las comorbilidades cardiovasculares. La prevalencia de la prescripción de AVK al egreso hospitalario es menor en pacientes frágiles: 42.7% versus 51.5. Además, la probabilidad de recibir anticoagulantes al momento del alta disminuye de 0,89 veces por cada aumento de

un punto en la escala FRAIL. No hubo diferencias significativas con la presencia de hemorragia asociada a la anticoagulación en los pacientes frágiles y no frágiles. (35)

2.14. Complicaciones hemorrágicas

2.14.1. Hemorragia mayor.

El objetivo de estimar con precisión el riesgo de sangrado mayor de un paciente es difícil de determinar, por lo que los factores que aumentan el riesgo de hemorragia deben evaluarse y minimizarse de manera individual, si es posible. (36) El riesgo de hemorragia mayor durante la terapia anticoagulante es similar entre hombres y mujeres.(37)

No todos los sangrados presentan la misma gravedad, el sangrado extracraneal causa la muerte en el 3% de los casos, mientras que la HIC produce la muerte o genera discapacidad hasta en un 76%.(38)

La mayor causa de mortalidad en los pacientes que utilizan anticoagulantes es la HIC. La tasa de HIC aumenta a 0,3-0,8 de manera anual en aquellos que utilizan warfarina. (38)

Por su parte, la definición de hemorragia mayor se basa en criterios objetivos como que pueden provocar la muerte, causar secuelas o requieren recursos económicos importantes en su atención. (39)

Las definiciones utilizadas para la categorización de hemorragias según la clasificación de la International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) son:

1. Sangrado fatal.
2. Sangrado sintomático, en un área crítica: intracraneal, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intraarticular, pericárdico, o intramuscular con síndrome compartimental.

3. Sangrado con descenso de la hemoglobina 2 g/dl o más, o que requiere la transfusión de dos o más unidades de sangre. (39)

También se define otra categoría como el sangrado menor clínicamente significativo en referencia al que no cumple los criterios de sangrado mayor. Este puede ocurrir a nivel gastrointestinal sin incluir la hemorragia hemorroidal, la hematuria macroscópica con duración de un día o más, epistaxis de cinco minutos de duración o más, o que requiere intervención, hematoma de por lo menos 5 cm de diámetro. Los que no cumplen los criterios anteriores son catalogados como hemorragia menor. (40)

En el estudio AFFIRM, se les dio seguimiento a 4060 pacientes durante un promedio de 3,5 años. De estos pacientes, presentaron sangrado mayor 260, para una incidencia anual de aproximadamente 2% por año, asociándose con este evento el aumento de la edad, la insuficiencia cardíaca, la enfermedad hepática o renal, la diabetes, el primer episodio de FA, el uso de warfarina y aspirina. Se constataron 738 pacientes con hemorragia menor.(41)

2.14.2. Hemorragia gastrointestinal

El evento adverso más común asociado con la anticoagulación oral es el sangrado y entre estos el sangrado gastrointestinal, el cual puede ser mortal. Aunque los AVK se han utilizado durante décadas, la prescripción de NOACS aumenta exponencialmente cada año, lo que hace conocer aún más los riesgos de sangrado asociados con su uso.(42)

Las características de los pacientes ingresados en los hospitales debido a SGI han cambiado y la proporción de pacientes con SGI debido al tratamiento anticoagulante ha aumentado de manera importante en los últimos 5 años. Antes, el SGI era mayormente atribuido al uso de antiinflamatorios y las lesiones pépticas por *Helicobacter pylori*. (42)

Frecuentemente, el SGI se asocia con una anticoagulación excesiva con warfarina y un INR prolongado por encima de la meta terapéutica. La mortalidad hospitalaria asociada con $\text{INR} > 3.5$ en pacientes tratados con warfarina se correlaciona con la gravedad del sangrado, de manera proporcional al número de hemoderivados utilizados y con HIC. (42)

Sin embargo, el tratamiento con niveles subterapéuticos de anticoagulación oral también puede asociarse con resultados adversos. En un estudio de base de datos de pacientes en Hong Kong, de 35,551 pacientes con FA no valvular recién diagnosticada, el 67,7% de los que tomaba warfarina tenía un control deficiente de INR. Un control de INR en meta terapéutica se asoció con un riesgo 50% menor de evento cerebrovascular isquémico en comparación con un control fuera de meta terapéutica del INR. (42)

Dado que el sangrado diverticular del colon representa la causa más común de hemorragia gastrointestinal baja, es pertinente identificar en la población de pacientes con enfermedad diverticular, si el uso de NOACS aumentará su riesgo de sangrado mayor, ya que existe un aumento en la mortalidad a los 30 días posterior a la hospitalización por hemorragia diverticular. (43) El tratamiento con ACO es un factor de riesgo para SGI inferior recurrente, siendo el principal sangrado la diverticulosis. (42) En el estudio ROCKET-AF, los pacientes que tomaron rivaroxabán tuvieron tasas similares de SGI superior e inferior que los pacientes tratados con warfarina. (42)

En el estudio ARISTOTLE, apixaban mostró tasas similares en cuanto a la ubicación de la hemorragia. En el ensayo ENGAGE-AF-TIMI, la tasa de eventos hemorrágicos mayores fue de 3.43% con warfarina versus 2.75% con dosis altas de edoxabán y 1.61% con dosis bajas de este fármaco. Las tasas correspondientes para SGI superior fueron 0,71 con warfarina, 0,91 para edoxabán, dosis altas y 0,56 para dosis bajas de edoxabán. (42)

Un estudio utilizando la base de datos de Optum Labs Data Warehouse, en Estados Unidos, con usuarios nuevos de dabigatran, rivaroxabán y warfarina para determinar el riesgo de sangrado gastrointestinal, encontró riesgos similares entre estos NOAC y warfarina. (44)

En otro estudio, aunque no se observó una diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de hemorragia gastrointestinal entre dabigatrán, rivaroxabán y warfarina, se determinó un aumento de más del 50% del riesgo con dabigatrán y un riesgo dos veces mayor con rivaroxaban en comparación con warfarina. (45)

Al examinar la mortalidad hospitalaria en una gran cohorte danesa de pacientes ingresados con hemorragia gastrointestinal, se encontró que el uso previo de NOACS no se asoció con una diferencia significativa en la mortalidad hospitalaria entre los pacientes al realizar la comparación con el uso de warfarina. Estos hallazgos podrían explicarse por la vida media más corta de los NOAC y también porque los pacientes con NOAC pueden haber presentado hemorragias menos graves. (46)

Se debe evitar la combinación de cualquier anticoagulante con un antiinflamatorio no esteroideo. La aspirina o cualquier otro agente antiplaquetario en combinación con ACO aumentan el riesgo de SGI y deben evitarse, aunque esta combinación no es infrecuente en pacientes con alto riesgo cardiovascular. El ORBIT-AF fue un estudio observacional que analizó el riesgo de la terapia concomitante de aspirina y anticoagulación, y se encontró asociación con un mayor riesgo de hemorragia mayor. Existe un riesgo 2.5 veces mayor cuando se agrega un fármaco antiplaquetario al AVK y se compara con la warfarina en monoterapia. (42)

La edad es un factor de riesgo para SGI y también se ha identificado como uno de los factores de riesgo de mayor importancia en pacientes anticoagulados. Los pacientes con edad de 75 años o más tienen mayor riesgo de SGI, especialmente con el uso de NOACS. En estos pacientes, los AVK pueden ser la terapia de primera elección. (42)

La mayoría de los estudios sugieren que el dabigatrán y el rivaroxabán se asocian con un aumento de aproximadamente el 25-30% de SGI en comparación con la warfarina y el apixaban. (42) Así mismo, el estudio más reciente realizado por Abraham et al. documentó que apixaban tiene el perfil de seguridad gastrointestinal mejor y rivaroxaban el menos favorable. (42)

2.14.3. Hemorragia intracraneal

Varios factores de riesgo para la HIC se han identificado en estudios de pacientes que reciben warfarina. Dentro de estos, el más importante es la intensidad de la anticoagulación, con un riesgo que aumenta drásticamente con un $INR > 4.0$. En un estudio que incluyó a casi 2.750 pacientes que recibían tratamiento anticoagulante oral, el riesgo de complicaciones hemorrágicas fue significativamente mayor con un $INR \geq 4.5$. (47)

El estudio SPIRIT de prevención del evento cerebrovascular en isquemia reversible determinó que el hallazgo de leucoaraiosis en una tomografía computarizada fue el predictor independiente más importante de HIC en pacientes con enfermedad cerebrovascular, estos hallazgos sugieren que los pacientes con arterias perforantes pequeñas y frágiles podrían ser susceptibles a la microhemorragia, que en presencia de tratamiento anticoagulante podría convertirse en una hemorragia sintomática. (47)

El riesgo de hematoma subdural aumenta solo 1,4 veces por caídas, por lo que un individuo debería caer aproximadamente 295 veces al año para que la anticoagulación brinde

un mayor riesgo. (47) Además, el medio más efectivo para prevenir la HIC relacionada con la warfarina es un control estricto de la terapia para minimizar el riesgo de sobre anticoagulación. (47)

2.14.4. Hematuria

La frecuencia de la hematuria macroscópica en pacientes con anticoagulación oral varía entre 2% y 24%, como complicación de sobre anticoagulación y el riesgo de que la etiología sea de naturaleza urológica es menor que en la población general.(48)

2.14.5. Hemorragia alveolar difusa (HAD)

La HAD es una complicación infrecuente y rara de la anticoagulación. Esta presenta hemoptisis, anemia, insuficiencia respiratoria hipoxémica e infiltrados con un patrón alveolar en los estudios de imagen. La mayoría de estos casos son secundarios a otras patologías diferentes al uso de anticoagulación. La importancia de identificar esta complicación es crucial, es el manejo y la reversión de la anticoagulación.(49)

No se pudo encontrar ningún estudio en la revisión del número de casos de hemorragia alveolar difusa secundaria a la terapia con anticoagulantes, sin embargo, se han reportado casos aislados con warfarina, rivaroxabán y apixaban. (49)

2.15. Control de hemorragia secundaria a anticoagulación

Los esquemas para controlar el sangrado en pacientes tratados con ACO se basan en el análisis de:

1. El tipo de sangrado: menor, mayor que no amenaza la vida o mayor que amenaza la vida.

2. El tiempo preciso de la última dosis de NOAC, el régimen de dosificación prescrito, la función renal, la medicación conjunta y otros aspectos que influyen en la hemostasia. (50)

El aspecto crucial con respecto a las consideraciones para reiniciar los anticoagulantes en pacientes con fibrilación auricular después del sangrado es eliminar la fuente del sangrado.(50)

2.15.1. Sangrado menor.

Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas que pueden indicar un sangrado menor, así como desaconsejar la interrupción del medicamento sin consulta médica en este contexto. Además, se puede considerar retrasar la ingesta o interrumpir NOAC por un máximo de una dosis. Se requiere tratar la causa del sangrado. En caso de hemorragia sin localización conocida y opciones terapéuticas causales, se debe considerar una NOAC alternativa.(50)

2.15.2. Sangrado mayor no mortal.

Las medidas de apoyo y la terapia causal son los fundamentos para el manejo del sangrado mayor no mortal. (50)

2.15.3. Sangrado mayor que amenaza la vida

Las medidas de apoyo estándar siempre deben considerarse. El estudio de los efectos de reversión de odarucizumab sobre dabigatrán (REVERSE AD) confirma la utilidad de idarucizumab en la población de pacientes con dabigatrán que sufren hemorragias graves que ponen en peligro la vida. Se recomienda la monitorización clínica y de laboratorio para

evaluar continuamente. Si corresponde, se puede reiniciar el dabigatrán después de 24 horas. (50)

Tras el estudio prospectivo y abierto de Andexanet Alfa en pacientes que reciben un inhibidor del factor Xa con hemorragia aguda grave, se podría considerar otra opción terapéutica prometedora en hemorragias potencialmente mortales con terapia con inhibidores del factor X activado. (50)

2.16. Reversión de la anticoagulación

Aunque se puede controlar una hemorragia menor deteniendo el anticoagulante, se puede requerir la reversión de la anticoagulación y la transfusión de hemoderivados en presencia de una hemorragia mayor. (24)

Se debe realizar la transfusión de plaquetas y crioprecipitados para lograr recuentos plaquetarios $> 50\ 000$ a $100\ 000$ / ml y un nivel de fibrinógeno > 100 a 150 mg / dl dependiendo de la gravedad y el sitio del sangrado, además, se puede utilizar carbón activado si la ingestión es de 2 a 6 horas para dabigatrán, apixabán y rivaroxabán; la dosis recomendada es de 50 a 100 g administrada por vía oral o nasogástrica. La diálisis puede utilizarse en el sangrado asociado a anticoagulación con dabigatrán en pacientes con enfermedad renal crónica por su unión a las proteínas plasmáticas. (24)

2.17. Reversión de NOAC

Dado el aumento en el uso de los NOAC, es de suma importancia conocer su monitorización y las estrategias de reversión de anticoagulación con estos agentes.

La monitorización de dabigatrán se evalúa mediante el tiempo de coagulación de trombina diluido y tiempo de ecarina, los cuales tienen una relación lineal con la concentración de dabigatrán. (2) El monitoreo de apixabán, edoxabán y rivaroxabán se

realiza mediante el antifactor cromogénico Xa. La ausencia de actividad de Xa indica la ausencia de estos medicamentos en el cuerpo. (2)

El mayor problema con estos ensayos es que no están disponibles de manera gratuita y accesible. (2)

La reversión de estos medicamentos es necesaria cuando los pacientes tienen hemorragias con riesgo de muerte, mientras toman NOAC. Para dabigatrán, idarucizumab que es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado que se une al dabigatrán libre y unido a la trombina en cuestión de minutos después de la administración, ha demostrado ser efectivo como agente de reversión. (2)

Se están desarrollando agentes similares para los inhibidores del factor Xa, como el andexanet que es un análogo recombinante del factor Xa, el cual tiene como función competir por los receptores del factor Xa, con los inhibidores y la aripazina, una molécula sintética pequeña que parece tener efectos antagonistas más generalizados. Andexanet fue aprobado por la FDA en mayo de 2018 para la reversión de la anticoagulación en pacientes con hemorragias potencialmente mortales que toman rivaroxabán y apixabán. (2)

En casos de hemorragia grave, cuando idarucizumab no está disponible o en caso de hemorragia en pacientes tratados con cualquiera de los inhibidores del factor Xa, se puede recurrir a estrategias de reversión inespecíficas. Sin embargo, los efectos del concentrado de complejo de protrombina o del concentrado de complejo de protrombina activado no se han establecido claramente. (2)

2.18. Reversión de antagonistas de la vitamina K

Dentro de las opciones terapéuticas, la vitamina K intravenosa u oral puede utilizarse para revertir la warfarina en 24 a 48 horas en la mayoría de los pacientes con INR

supraterapéutico. (24) Se utiliza si un paciente está con sangrado activo, tiene un INR > 10 sin sangrado activo o con hemorragia menor, o un INR entre 4.5 - 10 en presencia de otros factores de riesgo de sangrado. (24)

También, puede ser necesario transfundir plasma fresco congelado o concentrado de complejo de protrombina en pacientes con sangrado activo. En caso de hemorragias graves, el plasma fresco congelado y el complejo de protrombina revierten la acción inmediata de la warfarina y la vitamina K se administra para mantener el efecto de reversión por la vida media de la warfarina que es de 72 horas. (24)

De manera general, se puede requerir de 3 a 5 unidades de plasma fresco congelado con una dosis de 10-15 ml / kg intravenoso, con el objetivo de aumentar los factores de coagulación plasmática en 15% a 25%. (24)

2.19. Reinicio de anticoagulación

2.19.1. Anticoagulación post hemorragia intracraneal

Todos los casos de hemorragias importantes exigen una cuidadosa reevaluación de los riesgos y beneficios de reiniciar la anticoagulación. En el caso de causas secundarias o reversibles, los NOAC pueden reiniciarse de manera segura, una vez que la causa ha sido identificada y tratada. Cuando una causa es secundaria o reversible y tratable, pero el sangrado sigue siendo difícil de controlar, el riesgo de reiniciar la anticoagulación puede ser mayor que los beneficios. Estos pacientes descritos anteriormente se benefician de la implantación del ocluidor del apéndice auricular izquierdo o el cierre quirúrgico de la orejuela izquierda. (50)

Un metaanálisis reciente de estudios observacionales encontró que reiniciar el antagonista de la vitamina K se correlaciona con una tasa significativamente menor de

evento cerebrovascular isquémico que el tratamiento antiplaquetario o ningún tratamiento antitrombótico, sin un mayor riesgo de hemorragia intracraneal recurrente. Sin embargo, no hay grandes ensayos clínicos en esta área. Es importante mantener un control óptimo de la presión arterial en todos los pacientes post HIC. (50)

Los factores sugeridos que deberían contribuir a la evaluación de riesgo o beneficio de reiniciar la anticoagulación incluyen: la edad del paciente, la función renal, la ubicación del sangrado y un mayor número de microhemorragias cerebrales en la resonancia magnética. Los pacientes con angiopatía amiloide cerebral tienen un riesgo muy alto de hemorragia intracerebral recurrente y no deben ser tratados con ACO. La anticoagulación a largo plazo después de una hemorragia lobar sigue siendo un tema de debate. (50)

2.19.2. Anticoagulación post sangrado gastrointestinal

Idealmente, el tratamiento con ACO debe mantenerse siempre que se considere seguro y posible. (50)

Un estudio de cohorte danés involucró a pacientes con FA dados de alta del hospital después de presentar hemorragia gastrointestinal, mientras tomaban tratamiento antitrombótico (fármacos antitrombóticos únicos o combinados con anticoagulación oral y antiplaquetarios). El seguimiento se planificó 90 días después del alta. El estudio incluyó a 4602 pacientes. La mediana de seguimiento duró 2,0 años. El reinicio del tratamiento único con ACO se correlacionó con la tasa más baja de mortalidad por todas las causas y tromboembolismo. El riesgo de hemorragia mayor se incrementó significativamente solo en individuos que reiniciaron el tratamiento único con ACO. (50)

El momento óptimo para reiniciar los ACO después del sangrado gastrointestinal (SGI) está respaldado por un número limitado de estudios clínicos y recomendaciones de

pautas. Además, el riesgo de recurrencia de SGI superior e inferior varía significativamente. El sangrado digestivo superior tiende a aparecer con mayor frecuencia que el inferior en pacientes medicados con ACO. Antes de tomar la decisión de reiniciar los ACO después del SGI, se debe considerar el riesgo de SGI recurrente de 10% a 18%. Tampoco está claro si las puntuaciones HAS-BLED y CHA₂DS₂-VASc presentan un valor similar en estos individuos de alto riesgo y si podrían usarse para informar la toma de decisiones para reiniciar la anticoagulación en estos pacientes. (50)

Los antagonistas de la vitamina K deben reiniciarse dentro de una semana después de la hemorragia gastrointestinal. No se aconseja la interrupción de los ACO en pacientes con prótesis valvulares cardíacas, especialmente en valvulopatía mitral. Es posible que sea necesario posponer el reinicio de la warfarina durante una semana adicional después del SGI superior. En pacientes que fueron tratados con NOAC, se deben tener en cuenta muchos factores adicionales. Además, el reinicio de los NOAC debe introducirse lo antes posible (después de 4 a 7 días). (50)

Capítulo III. Marco metodológico

Se realizó un estudio observacional, descriptivo retrospectivo de registros médicos, analizando a los pacientes atendidos en la consulta de la Clínica de Anticoagulados del Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología, en el periodo de junio de 2018 a junio de 2019. Con la finalidad de describir características epidemiológicas, funcionales y cognitivas, según la valoración geriátrica integral.

Además de analizar cuáles fueron las complicaciones hemorrágicas que presentaron los pacientes con anticoagulación oral, tanto menores como mayores y su relación con el número de comorbilidades, fármacos utilizados, tiempo en rango terapéutico, niveles de INR concomitantes con el sangrado en el caso de anticoagulación con warfarina y correcta dosificación de NOACS, así como la relación entre sangrado y mortalidad.

También se buscó determinar si todos los pacientes tenían la escala de CHADS VASC en valores acertados para iniciar anticoagulación y la relación de la escala HASBLED con puntaje de 3 puntos o más y su correlación con sangrado. Para ello, se contó con la aprobación del Comité Ético Científico Institucional de la CCSS.

3.1. Metodología

Se realizó un estudio descriptivo transversal de la población de pacientes de la Clínica de Anticoagulados del Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología con FANV y anticoagulación oral, con un periodo de seguimiento de un año comprendido del 01 de junio de 2018 al 30 de junio de 2019, con una población total de 763 pacientes atendidos en estas fechas, se calculó un tamaño muestral de 200 pacientes seleccionados según los criterios de inclusión.

Se confeccionó una hoja de recolección de datos que consignara: edad, sexo, domicilio, año de diagnóstico de fibrilación auricular, el diagnóstico funcional según las escalas de Barthel y Lawton, tamizaje cognitivo según Minimental, el número de patologías crónicas que presenta cada paciente, las complicaciones hemorrágicas tanto mayores como menores, la mortalidad, así como el INR concomitante en caso de hemorragia mayor utilizando anticoagulación con warfarina y en caso de sangrado mayor, si requirió hospitalización por este motivo.

Dentro de otros parámetros, se realizó el cálculo del aclaramiento endógeno de creatinina según fórmula de CKD EPI, además, se señaló si el paciente utilizaba NOAC, que la dosis fuera correctamente ajustada según creatinina, aclaramiento renal y peso dependiendo del fármaco utilizado. Además, se realizó la consignación de las escalas de CHADS VASC y HAS BLED de cada uno de los pacientes.

Se adjuntaron los valores de INR de cada uno de los pacientes anticoagulados con warfarina, descartando aquellos que por inicio de la anticoagulación de manera reciente no presentaran mínimo cuatro valores, con el objetivo de realizar el cálculo del tiempo en rango terapéutico.

Las definiciones utilizadas para la categorización de hemorragias, según la clasificación de la International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) son:

Hemorragia mayor: toda aquella hemorragia con importante severidad que puede producir la muerte, generar secuelas, caída en dos o más gramos por decilitro de la hemoglobina, requiera transfusión de dos o más unidades de glóbulos rojos empacados o que se encuentra en un área relevante, como intracraneal, ocular, intraperitoneal, pericárdico, articular o muscular si provoca síndrome compartimental.

Sin embargo, por tratarse de un estudio en población geriátrica, a la definición de hemorragia previa de ISTH se le adjuntó sangrado a nivel del tracto gastrointestinal superior e inferior (excepto el sangrado por hemorroides), hematuria macroscópica de al menos 24 horas de duración, epistaxis que requiera alguna intervención, hematoma extenso de por lo menos 5 cm de diámetro y sangrado uterino.

Se consideraron hemorragias menores las que no cumplieron los criterios de hemorragia mayor utilizadas para este estudio.

3.2. Criterios de inclusión de los participantes

Los criterios de inclusión planteados fueron que los pacientes tuvieran 60 años o más, sin distinción de raza o género, que se encontraran en seguimiento en la Clínica de Anticoagulados del Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología, con el diagnóstico de FANV, anticoagulación oral con warfarina o NOACS.

3.3. Criterios de exclusión de los participantes

Los criterios de exclusión definidos fueron pacientes que no contaran con ecocardiograma, con otro tipo de anticoagulación que no fuera vía oral, indicaciones diferentes de anticoagulación a la FANV y pacientes en quienes se suspendió la anticoagulación oral.

3.4. Mediciones y estimaciones

Se estimarán frecuencias y porcentajes de las características de los pacientes. Además, se presentarán en los promedios las desviaciones estándar e intervalos de confianza como estadísticas descriptivas.

Se realizarán pruebas estadísticas para conocer si hay asociación o diferencias en las medias entre diferentes variables, con la prueba de Chi-Cuadrado y en el caso de incumplimiento de supuestos, se aplicarán pruebas no paramétricas.

La prueba de Chi-Cuadrado se realiza para conocer si existe asociación entre variables independientes. La hipótesis nula de la prueba indica que las variables son independientes, es decir, no existe asociación entre ellas.

Para el cálculo de la variabilidad INR, se utilizó el método de Fihn (51) que calcula la varianza INR ponderada en el tiempo, estos resultados se elevaron al cuadrado y se dividieron por el intervalo de tiempo en días, además, se promediaron los valores en cada intervalo de tiempo y a este cálculo se le sacó la raíz cuadrada. Lo cual se denota en la siguiente fórmula:

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=2}^n \frac{(INR_i - INR_{i-1})^2}{\tau_i}}, \tau = t_i - t_{i-1}$$

Con base en estos cálculos, se determinó el promedio y la desviación estándar.

La variabilidad media del log de INR fue -2,43 con una desviación estándar de 1,52, por lo que el límite de la variabilidad de INR alta se estableció en -0,916.

3.5. Poder estadístico

Se considerarán variables con significancia estadística cuando el valor de p es igual o < de 0,05.

Capítulo IV. Resultados

Como parte de este capítulo, se completó el análisis del total del cálculo muestral de 200 pacientes y se obtuvieron los siguientes resultados.

4.1. Características sociodemográficas

La tabla 5, en cuanto al género, mostró un predominio femenino (64%) correspondiendo a 128 pacientes. Del total de pacientes, la mayoría eran de 80 años o más, correspondiendo a 126 del total de la muestra.

Según el domicilio, la distribución fue de la siguiente manera: 173 pacientes de San José, 9 de Alajuela, 8 de Cartago, 5 de Heredia, Limón y Puntarenas 2 pacientes cada uno y Guanacaste un paciente.

Tabla 5. Distribución por frecuencia y porcentaje de las características sociodemográficas de los pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG. Junio 2018 - Junio 2019

Sexo y grupo de edad	Pacientes	Porcentaje
Total	200	100
Sexo		
Mujer	128	64,0
Hombre	72	36,0
Grupo de edad		
79 años o menos	74	37,0
80 y más	126	63,0
Domicilio		
San José	173	86,5
Heredia	5	2,5
Cartago	8	4,0
Alajuela	9	4,5
Limón	2	1,0
Guanacaste	1	0,5
Puntarenas	2	1,0

Fuente: Clínica de Anticoagulados del HNGG.

4.2. Tipo de fármaco anticoagulante

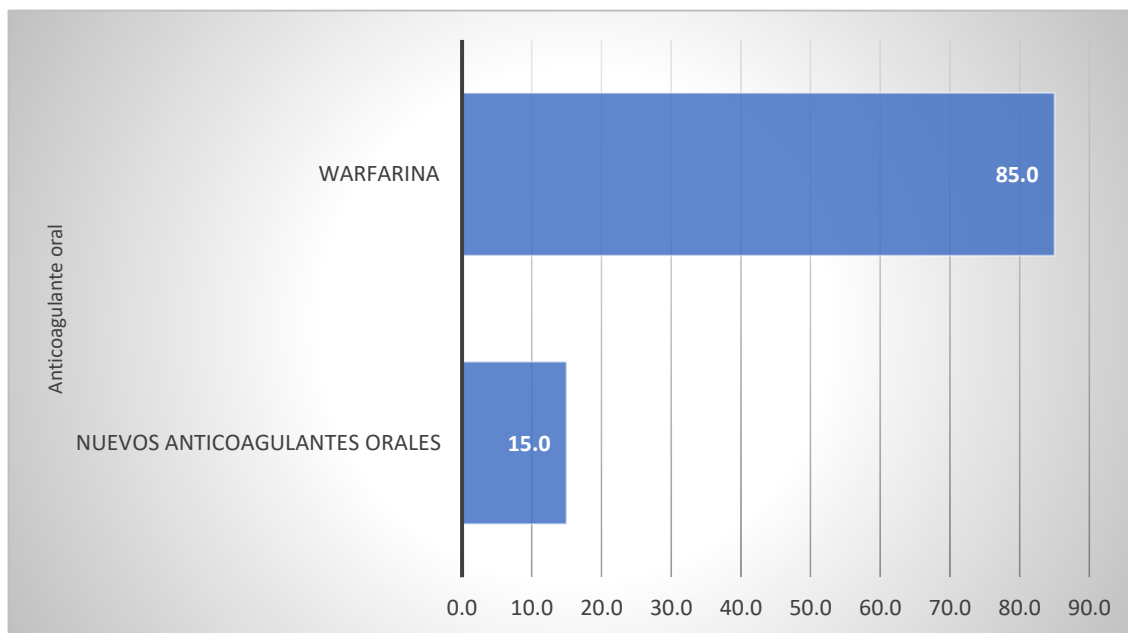


Gráfico 1. Distribución porcentual de pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, según anticoagulante oral suministrado. Junio 2018 - Junio 2019.

Fuente: Clínica de Anticoagulados del HNGG.

Con respecto al gráfico 1 que denota la distribución de pacientes según el anticoagulante utilizado, el fármaco más común fue la warfarina para un 85% y dentro del grupo con NOACS, el apixaban fue el más frecuentemente utilizado.

4.3. Hemorragia mayor y menor

Del total de los 200 pacientes incluidos durante el periodo de seguimiento, 116 personas (58%) no presentaron ningún tipo de complicación hemorrágica, 58 (29%) presentaron hemorragia menor, 19 (9,5%) presentaron hemorragia mayor y 7 pacientes (3,5%) presentaron ambos tipos de sangrado.

Tabla 6. Distribución por frecuencia y porcentaje de pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, según presencia y tipo de sangrado. Junio 2018 -Junio 2019

Tipo de hemorragia	Pacientes	Porcentaje
Total	200	100,0
No presenta	116	58,0
Hemorragia menor	58	29,0
Hemorragia mayor	19	9,5
Hemorragia menor y mayor	7	3,5

Fuente: Clínica de Anticoagulados del HNGG.

4.3.1. Hemorragia menor

Las complicaciones hemorrágicas menores se detallan en la tabla 7, siendo las más frecuentes la equimosis y las menos frecuentes la hemoptisis y las petequias.

Tabla 7. Distribución por frecuencia y porcentaje de pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG que presentaron hemorragia menor, según localización. Junio 2018 -Junio 2019.

Tipo de hemorragia	Pacientes	Porcentajes
Equimosis	49	28,8
Hematuria	5	2,9
Gingivorragia	3	1,8
Conjuntival	2	1,2
Epistaxis	2	1,2
Hematoma	2	1,2
Hemoptisis	1	0,6
Petequias	1	0,6

Fuente: Clínica de Anticoagulados del HNGG.

4.3.2. Hemorragia mayor según tipo de anticoagulante

De los 170 pacientes anticoagulados con warfarina, 22 de estos (12,9%) presentaron hemorragia mayor según se denota en la tabla 8. Las ubicaciones de los sangrados fueron las siguientes: 13 con sangrado gastrointestinal, dos pacientes presentaron HIC no traumática, cuatro episodios de hematuria macroscópica, un episodio de cada uno de los siguientes: hemorragia alveolar difusa, epistaxis y hemoptisis. De los 13 pacientes anticoagulados con warfarina con SGI, cuatro presentaron un descenso de 2 gramos o más en la hemoglobina y dos requirieron transfusión.

Tabla 8. Distribución por frecuencia y porcentaje de pacientes con FANV y anticoagulación oral que utilizaron warfarina, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, según presentaron o no hemorragia mayor. Junio 2018 - Junio 2019.

Presentaron hemorragia	Pacientes	Porcentaje
Total	170	100,0
Sí presenta	22	12,9
No se anota	148	87,1

Fuente: Clínica de Anticoagulados del HNGG.

4.4. Tiempo en rango terapéutico

Del total de pacientes anticoagulados con warfarina, el 54,7% presentaba un TRT menor al 65%, un 34,7% se encontraban correctamente anticoagulados y no fue posible realizar el cálculo en 18 pacientes.

Tabla 9. Distribución por frecuencia y porcentaje de los pacientes con FANV y anticoagulación oral que utilizaron warfarina, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, según Método Rosendaal. Junio 2018 - Junio 2019.

Clasificación Ronsedall	Pacientes	Porcentaje
Total	170	100,0
TRT < 65%	93	54,7
TRT > 65%	59	34,7
No calculable	18	10,6

Fuente: Clínica de Anticoagulados del HNGG.

4.5. Tiempo en rango terapéutico y hemorragia mayor

De los 22 pacientes que presentaron hemorragia mayor y se encontraban anticoagulados con warfarina, 18 se encontraban con TRT menor a 65%; mientras los que no presentaron hemorragia mayor, la mayoría de los pacientes (75) también se encontraban con TRT menor a 65%, como se indica en la tabla 10.

Tabla 10. Distribución por frecuencia de pacientes con FANV y anticoagulación oral que utilizaron warfarina, de la Clínica de Anticoagulados del HNGG, según presencia de hemorragia y TRT. Junio 2018 - Junio 2019

Hemorragia mayor	Clasificación Rosendaal		Total
	TRT < 65%	TRT > 65%	
Total	93	59	152
Sí presenta	18	4	22
No presenta	75	55	130

Fuente: Clínica de Anticoagulados del HNGG.

Se comparó la frecuencia de eventos hemorrágicos mayores entre los pacientes que tenían, según Rosendaal, un adecuado TRT, contra aquellos que no cumplían los criterios de TRT y se observó que los eventos hemorrágicos se presentaban con mayor frecuencia en este último grupo; el hallazgo fue estadísticamente significativo según Test de Fisher p 0.03.

4.6. INR concomitante a la hemorragia mayor

Cuando se analizan los valores de INR en el momento del sangrado, se determina que, del total de 22 pacientes que presentaron hemorragia mayor, 15 se encontraban sobreanticoagulados con un INR por encima de 3, cinco pacientes con valores subóptimos menores a dos, de los cuales cuatro presentaban un INR mayor a 1,7. Dos pacientes presentaron hemorragia mayor gastrointestinal con anticoagulación óptima (gráfico 2).

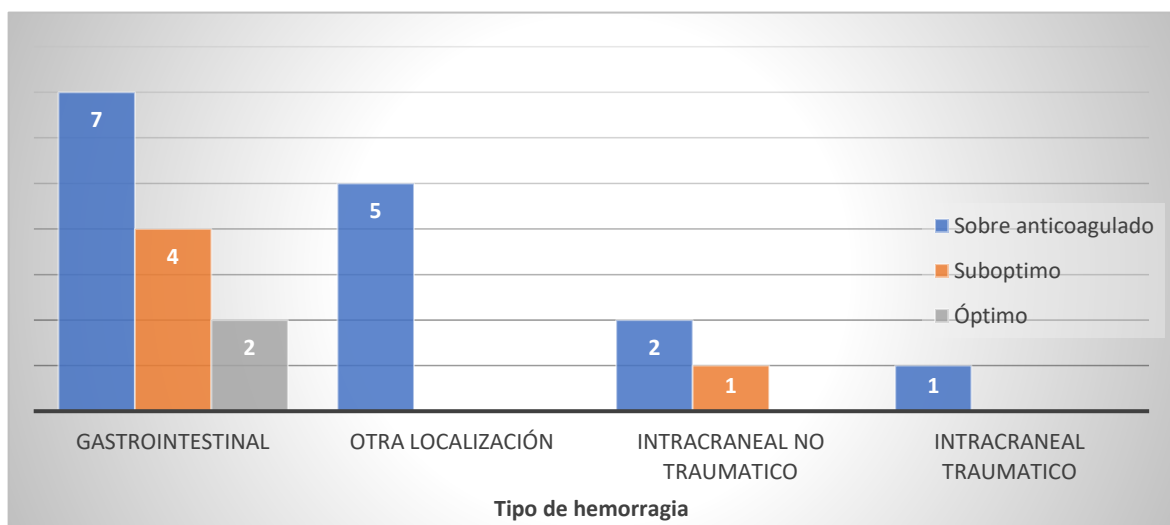


Gráfico 2. Distribución por frecuencia de pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG por tipo de hemorragia mayor, según valor de INR. Junio 2018 - Junio 2019

4.7. Hemorragia mayor y NOACS

En el grupo que utilizaron NOACS, los dos fármacos utilizados fueron apixaban y rivaroxabán y solo seis pacientes se encontraban anticoagulados con este último fármaco. Cuatro de los 30 pacientes que estaban anticoagulados con estos fármacos presentaron sangrado mayor y se encontraban anticoagulados con apixaban.

Los sangrados reportados con apixaban fueron: hematoma de pared abdominal, hemorragia intracraneal traumática, descenso en 2 gramos o más de la Hb sin encontrar sitio de sangrado y un caso de sangrado gastrointestinal.

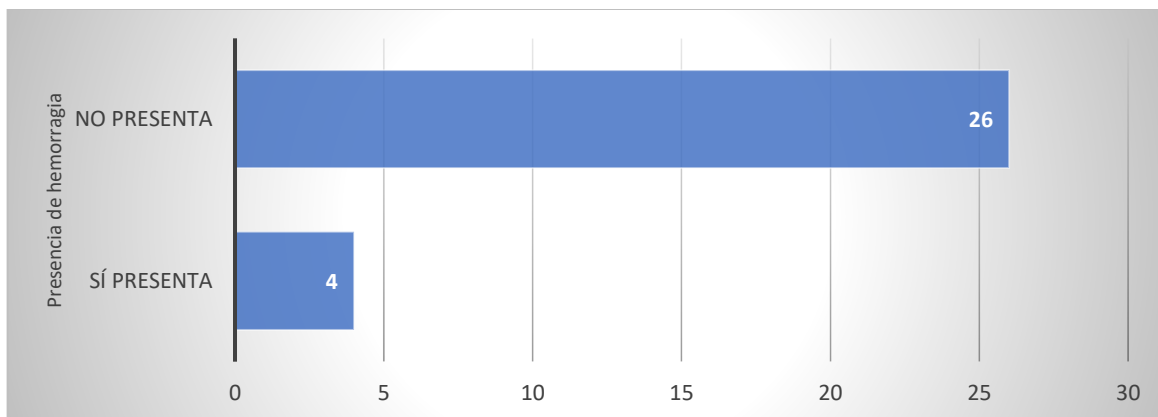


Gráfico 3. Distribución por frecuencia de pacientes con FANV y anticoagulación oral que utilizaron NOACS, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, según presentaron o no hemorragia mayor. Junio 2018 -Junio 2019.

Fuente: Clínica de Anticoagulados del HNGG.

4.8. Edad y sangrado

Al comparar las variables de edad y hemorragia mayor, con más frecuencia los pacientes que presentaron hemorragia mayor tenían 79 años o menos para un 15,1%. No se establecieron relaciones estadísticamente significativas según la prueba de Fisher y Chi cuadrado.

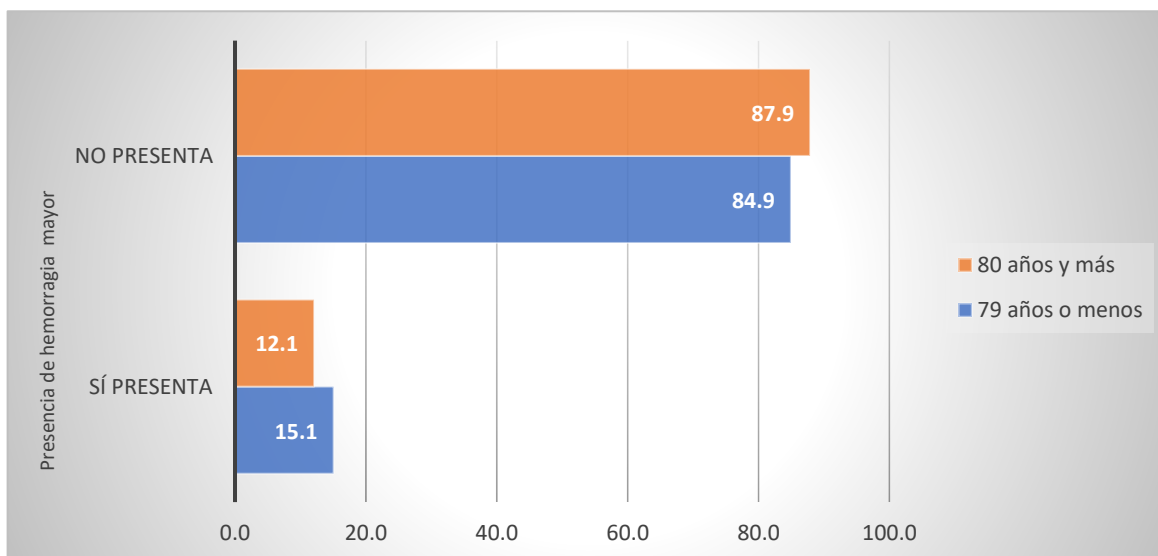


Gráfico 4. Porcentaje de pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, por grupo de edad, según presencia o no de sangrado. Junio 2018 - Junio 2019.

Fuente: Clínica de Anticoagulados del HNGG.

4.9. Mortalidad

Solo uno de los pacientes que presentó hemorragia mayor catalogada como hemorragia alveolar difusa falleció por esta causa y se encontraba sobreanticoagulada con INR en 12.

4.10. Sexo y hemorragia mayor

Cuando se analiza la incidencia de hemorragia mayor de acuerdo con el sexo, la mayoría de los pacientes que presentaron sangrado eran mujeres (16), sin embargo, al hacer el cálculo porcentual de hemorragia según sangrado y ser la población masculina menor cantidad, un 13,9% de la población masculina presentó hemorragia mayor (tabla 11).

Tabla 11. Distribución por frecuencia de pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, por sexo, según presencia o no de sangrado. Junio 2018 - Junio 2019.

Hemorragia mayor	Sexo		Total
	Mujer	Hombre	
Total	128	72	200
No presenta	112	62	174
Sí presenta	16	10	26

Fuente: Clínica de Anticoagulados del HNGG.

4.11. Estado cognitivo y hemorragia mayor

Cognitivamente, según la prueba de tamizaje de Minimental, la mayoría de los pacientes se encontraban normales y solo dos presentaban deterioro cognitivo severo (tabla 12).

Tabla 12. Distribución por frecuencia y porcentaje de pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, según estado cognitivo. Junio 2018 -Junio 2019

Estado cognitivo	Pacientes	Porcentaje
Normal	121	60,5
Deterioro cognitivo leve	33	16,5
Deterioro cognitivo moderado	28	14,0
Deterioro cognitivo severo	2	1,0
No se anota	16	8,0
Total	200	100,0

Fuente: Clínica de Anticoagulados del HNGG.

Al analizar la presencia de hemorragia mayor, el 66,7% de los que la presentaron tenían un estado cognitivo normal y ninguno de los pacientes con deterioro cognitivo severo presentó sangrado de este tipo. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

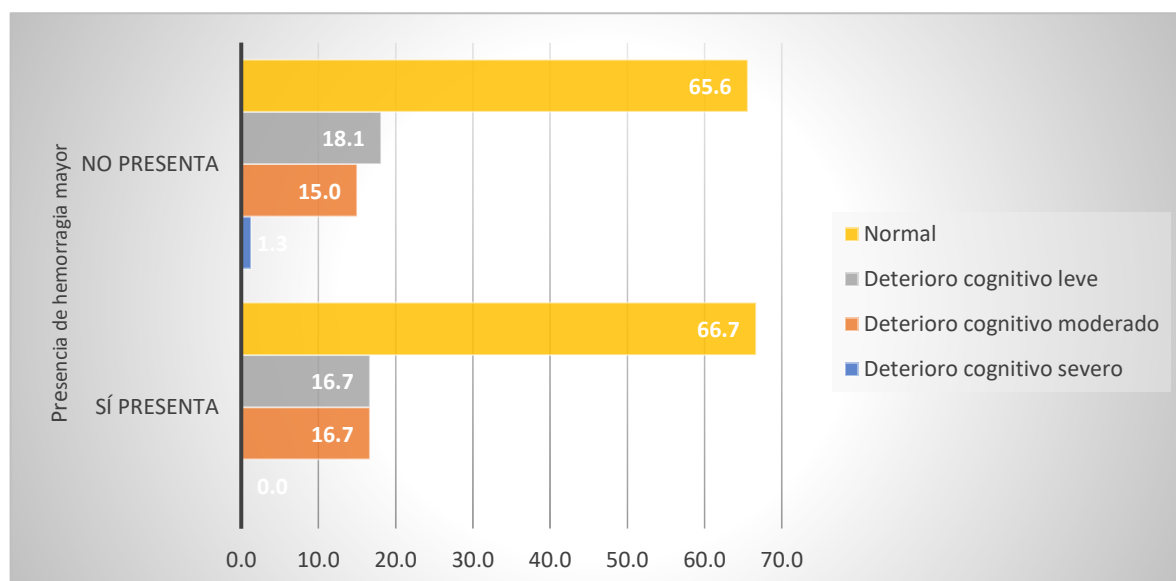


Gráfico 5. Distribución porcentual de los pacientes con fibrilación auricular y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, por presencia de hemorragia mayor, según estado cognitivo. Junio 2018 -Junio 2019.

Fuente: Clínica de Anticoagulados del HNGG.

4.12. Estado funcional y hemorragia

La funcionalidad de los pacientes para actividades básicas de la vida diaria, según la escala de Barthel (gráfico 6), documentó que la mayoría de los pacientes (45,5%) presentaba una dependencia leve en actividades básicas de la vida diaria, seguido por ninguna dependencia (45%).

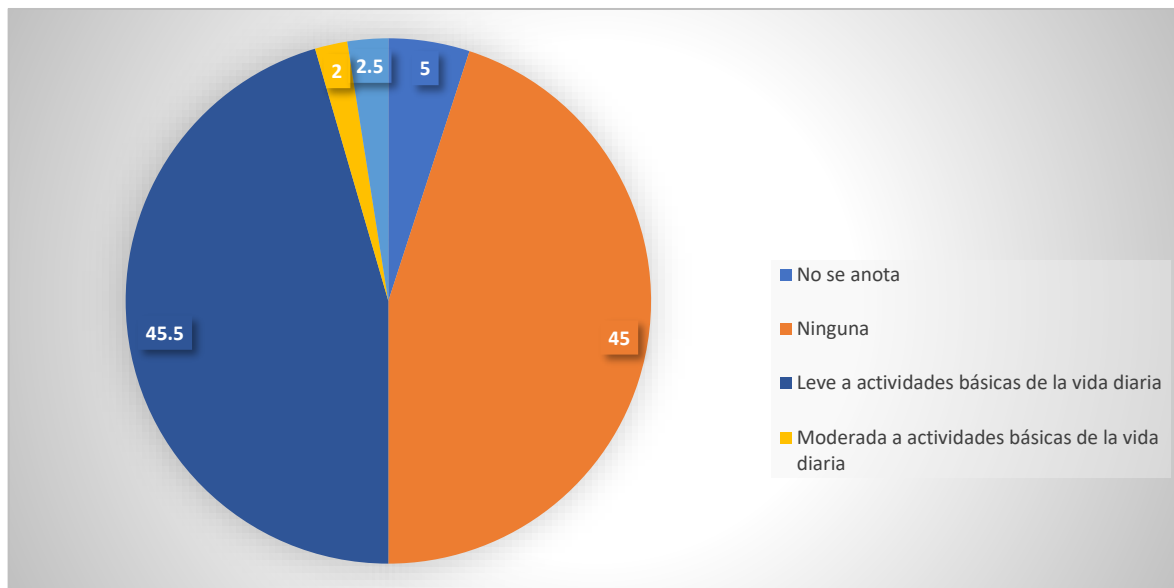


Gráfico 6. Distribución porcentual de pacientes con fibrilación auricular y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, según tipo de dependencia de actividades básicas de la vida diaria 1/ Junio 2018 -Junio 2019.

Fuente: Clínica de Anticoagulados del HNGG.

Al comparar la frecuencia de hemorragia con la dependencia a actividades básicas de la vida diaria, de los 190 pacientes en los que se consignó la escala de Barthel, el mayor número de casos que presentó sangrado no presentaba ninguna dependencia a actividades básicas y en tres de los pacientes con hemorragia mayor, no se consignó este dato (tabla 13).

En la población de estudio respecto al sangrado mayor, se encontraron más eventos en los pacientes con mayor independencia funcional, en números absolutos (o una mayor frecuencia), además, se encontró una asociación significativa $P 0.03$, entre condición funcional y riesgo de sangrado. No obstante, la prevalencia en la muestra indica que solo 9

(4,7% de la población) tenía dependencia moderada a severa. Además, en el grupo de dependencia moderada, el 50% de los individuos presentó sangrado mayor.

Tabla 13. Distribución por frecuencia de pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, por presencia de hemorragia, según dependencia de actividades básicas de la vida diaria 1/. Junio 2018 -Junio 2019

Tipo de dependencia	Presencia de hemorragia mayor		Total
	Sí presenta	No presenta	
Total	23	167	190
Ninguna	14	76	90
Leve a actividades básicas de la vida diaria	7	84	91
Moderada a actividades básicas de la vida diaria	2	2	4
Severa a actividades básicas de la vida diaria	0	5	5

^{1/} Se utilizó la Escala de Barthel.

Fuente: Clínica de Anticoagulados del HNGG.

4.13. Actividades instrumentales y hemorragia mayor

Con mayor frecuencia de presentación, los pacientes no presentaron ninguna dependencia a actividades instrumentales (66 pacientes) o presentaron leve dependencia (52 pacientes) (tabla 14).

Tabla 14. Distribución por frecuencia y porcentaje de pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, según tipo de dependencia a actividades instrumentales de la vida diaria 1/. Junio 2018 -Junio 2019.

Tipo de dependencia	Pacientes	Porcentaje
Total	200	100,0
Ninguna	66	33,0
Leve a actividades instrumentales de la vida diaria	52	26,0
Moderada a actividades instrumentales de la vida diaria	36	18,0
Severa a actividades instrumentales de la vida diaria	27	13,5
No se anota	19	9,5

^{1/} Se utilizó la Escala de Lawton

Fuente: Clínica de Anticoagulados del HNGG.

Con respecto a la presencia de hemorragia mayor, los pacientes que no tenían ninguna dependencia fueron los que mayoritariamente la presentaron, sin poderse realizar pruebas estadísticas por presentar eventos infrecuentes (tabla 15).

Tabla 15. Distribución porcentual de los pacientes con fibrilación auricular y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, por presencia de hemorragia, según tipo de dependencia a actividades instrumentales de la vida diaria 1/. Junio 2018 -Junio 2019.

Tipo de dependencia	Presencia de hemorragia mayor		Total
	Sí presenta	No presenta	
Total	100,0	100,0	100,0
Ninguna	38,1	36,3	36,5
Leve	28,6	28,8	28,7
Moderada	19,0	20,0	19,9
Severa	14,3	15,0	14,9

1/ Se utilizó la Escala de Lawton

Fuente: Clínica de Anticoagulados del HNGG.

4.14. Terapia farmacológica y hemorragia

Con respecto a la terapia farmacológica, según se denota en la tabla 16, la mayoría de los pacientes utilizaban fármacos cardiovasculares, seguidos por los antidepresivos, siendo los más infrecuentes los antibióticos y antimicóticos.

Tabla 16. Porcentaje de pacientes con fibrilación auricular y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, según fármaco suministrado. Junio 2018 - Junio 2019.

Fármaco	Pacientes	Porcentaje
Cardiovascular	198	99,0
Antidepresivos	41	20,5
Anticonvulsivantes y neuromoduladores	32	16,0
AINES	12	6,0
Antiagregantes plaquetarios	9	4,5
Antipsicóticos	4	2,0
Antibióticos y antimicóticos	2	1,0

Fuente: Clínica de Anticoagulados del HNGG.

Cuando se revisa el número de fármacos según grupo de medicamentos, con mayor frecuencia los pacientes solo utilizaban un grupo, siendo este el cardiovascular y solo tres pacientes utilizaban cuatro grupos de medicamentos diferentes (tabla 17).

Tabla 17. Número de fármacos ingeridos según grupo farmacológico en los pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG. Junio 2018 -Junio 2019.

Número de fármacos	Frecuencia	Porcentaje
1	130	65,0
2	45	22,5
3	22	11,0
4	3	1,5
Total	200	100,0

Fuente: Clínica de Anticoagulados del HNGG.

4.15. Clase de fármacos y TRT

Cuando se revisan las frecuencias de uso de cada grupo farmacológico y el TRT, se puede visualizar que, de los 152 pacientes a los que se les realizó el TRT, la mayoría de los que utilizaban fármacos cardiovasculares se encontraba por debajo del tiempo en rango terapéutico óptimo (tabla 18). No se pueden realizar pruebas de asociación estadística, al no contarse con sujetos en el grupo de pacientes que no utilizan terapia con fármacos cardiovasculares y anticoagulación con TRT >65%.

Tabla 18. Distribución por frecuencia de pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, según uso de grupo de fármacos cardiovasculares y TRT según metodología Rosendaal. Junio 2018 -Junio 2019

Cardiovascular	Clasificación Rosendaal		Total
	TRT<65%	TRT>65%	
Total	93	59	152
No	1	0	1
Sí	92	59	151

Fuente: Clínica de Anticoagulados del HNGG.

Con respecto a los fármacos anticonvulsivantes y neuromoduladores (Tabla 19), 25 pacientes de los 152 a los que se realizó el cálculo del TRT utilizaban estos medicamentos y 19 (20%) presentaron un TRT<65%, sin significancia estadísticamente significativa (Valor de P 0,09).

Tabla 19. Distribución por frecuencia de pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, por clasificación de anticoagulación según Metodología de Rosendaal, según uso o no de fármacos anticonvulsivantes y neuromoduladores. Junio 2018 - Junio 2019.

Anticonvulsivantes y neuromoduladores	Clasificación Rosendaal		Total
	TRT<65%	TRT>65%	
Total	93	59	152
No	74	53	127
Sí	19	6	25

Fuente: Clínica de Anticoagulados del HNGG.

Los AINES (tabla 20) solo fueron utilizados en 10 de los 152 pacientes y de estos, siete casos presentaban un TRT<65%.

Tabla 20. Distribución por frecuencia de pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, por clasificación de anticoagulación según Metodología de Rosendaal, según uso o no de AINES. Junio 2018 -Junio 2019.

AINES	Clasificación Rosendaal		Total
	TRT<65%	TRT>65%	
Total	93	59	152
No	86	56	142
Sí	7	3	10

Fuente: Clínica de Anticoagulados del HNGG.

Únicamente cinco pacientes utilizaban antiagregantes plaquetarios concomitantemente con warfarina y la totalidad se encontraba con un TRT inferior a 65% (tabla 21).

Tabla 21. Distribución por frecuencia de pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, por clasificación de anticoagulación según Metodología de Rosendaal, según uso o no de antiagregantes plaquetarios. Junio 2018 -Junio 2019.

Antiagregantes plaquetarios	Clasificación Rosendaal		Total
	TRT<65%	TRT>65%	
Total	93	59	152
No	88	59	147
Sí	5	0	5

Fuente: Clínica de Anticoagulados del HNGG.

El uso de fármacos antimicóticos y antibióticos de manera prolongada solamente se observó en dos casos, de los cuales uno correspondía a indicación de antimicóticos y otro a uso de antibióticos de manera prolongada, de estos el 50% se encontraba con un TRT mayor a 65% (tabla 21).

Tabla 22. Distribución por frecuencia de pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, por clasificación de anticoagulación según Metodología de Rosendaal, según uso o no de antibióticos y antimicóticos. Junio 2018 -Junio 2019.

Antibióticos y antimicóticos	Clasificación Rosendaal		Total
	TRT<65%	TRT>65%	
Total	93	59	152
No	92	58	150
Sí	1	1	2

Fuente: Clínica de Anticoagulados del HNGG.

Cuatro de los 152 pacientes utilizaban antipsicóticos y la totalidad de estos presentó un TRT inferior al 65% (tabla 23).

Tabla 23. Distribución por frecuencia de pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, por clasificación de anticoagulación según Metodología de Rosendaal, según uso o no de antipsicóticos. Junio 2018 -Junio 2019.

Antipsicóticos	Clasificación Rosendaal		Total
	TRT<65%	TRT>65%	
Total	93	59	152
No	89	59	148
Sí	4	0	4

Fuente: Clínica de Anticoagulados del HNGG.

La mayoría de los pacientes que utilizaban fármacos antidepresivos (26,9%) se encontraban con TRT inferior a 65% (tabla 24). Este resultado, si bien no fue estadísticamente significativo, presentó un valor de p de 0.06.

Tabla 24. Distribución por frecuencia de pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, por clasificación de anticoagulación según Metodología de Rosendaal, según uso o no de antidepresivos. Junio 2018 -Junio 2019.

Antidepresivo	Clasificación Rosendaal		Total
	TRT<65%	TRT>65%	
Total	93	59	152
No	68	51	119
Sí	25	8	33

Fuente: Clínica de Anticoagulados del HNGG.

4.16. Clase de fármacos utilizados y hemorragia mayor

Al realizar el análisis de frecuencias según la clase de fármaco utilizado y la presencia de sangrado, la totalidad de los pacientes con hemorragia mayor utilizaban fármacos cardiovasculares (tabla 25).

Tabla 25. Distribución por frecuencia de pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, por presencia de hemorragia mayor, según uso de grupo de fármacos cardiovasculares. Junio 2018 -Junio 2019

Cardiovascular	Presencia de hemorragia mayor		Total
	Sí presenta	No presenta	
Total	26	174	197
No	0	2	2
Sí	26	172	195

Fuente: Clínica de Anticoagulados del HNGG.

Al comparar la frecuencia de hemorragia mayor y el uso de fármacos anticonvulsivantes y neuromoduladores, solo cuatro de los 26 pacientes con sangrado los utilizaban (tabla 26).

Tabla 26. Distribución por frecuencia de pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, por presencia de hemorragia mayor, según uso o no de anticonvulsivantes y neuromoduladores. Junio 2018 -Junio 2019.

Anticonvulsivantes y neuromoduladores	Presencia de hemorragia mayor		Total
	Sí presenta	No presenta	
Total	26	174	200
No	22	146	168
Sí	4	28	32

Fuente: Clínica de Anticoagulados del HNGG.

Ninguno de los individuos que utilizaron AINES presentó hemorragia mayor (tabla 27).

Tabla 27. Distribución por frecuencia de pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, por presencia de hemorragia mayor, según uso o no de AINES. Junio 2018 -Junio 2019.

AINES	Presencia de hemorragia mayor		Total
	Sí presenta	No presenta	
Total	26	174	200
No	26	162	188
Sí	0	12	12

Fuente: Clínica de Anticoagulados del HNGG.

Con respecto al uso de antiagregantes plaquetarios y hemorragia mayor, de los nueve pacientes que utilizaban estos fármacos, dos presentaron sangrado según se denota en la tabla 28.

Tabla 28. Distribución por frecuencia de pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, por presencia de hemorragia mayor, según uso o no de antiagregantes plaquetarios. Junio 2018 -Junio 2019.

Antiagregantes plaquetarios	Presencia de hemorragia mayor		Total
	Sí presenta	No presenta	
Total	26	174	200
No	24	167	191
Sí	2	7	9

Fuente: Clínica de Anticoagulados del HNGG.

Ninguno de los pacientes que utilizaban antibióticos o antimicóticos de manera prolongada presentaron hemorragia mayor (tabla 29).

Tabla 29. Distribución por frecuencia de pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, por presencia de hemorragia mayor, según uso o no de antibióticos y antimicóticos. Junio 2018 -Junio 2019.

Antibióticos y antimicóticos	Presencia de hemorragia mayor		Total
	Sí presenta	No presenta	
Total	26	174	200
No	26	172	198
Sí	0	2	2

Fuente: Clínica de Anticoagulados del HNGG.

Ninguno de los pacientes que utilizó antipsicóticos presentó hemorragia mayor (tabla 30).

Tabla 30. Distribución por frecuencia de pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, por presencia de hemorragia mayor, según uso o no de antipsicóticos.

Junio 2018 - Junio 2019.

Antipsicóticos	Presencia de hemorragia mayor		Total
	Sí presenta	No presenta	
Total	26	174	200
No	26	170	196
Sí	0	4	4

Fuente: Clínica de Anticoagulados del HNGG.

Del grupo de pacientes que utilizaban antidepresivos, siete de las 26 personas que presentaron hemorragia mayor estaban con esta terapia farmacológica, correspondiente a un 26,9% (tabla 31).

Hay una tendencia en el grupo farmacológico como predictores de TRT subóptimo y un mayor número de casos de sangrado mayor con su uso, sin embargo, en este último no se encontró una diferencia estadísticamente significativa, lo cual podría deberse al tamaño muestral.

Tabla 31. Distribución por frecuencia de pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, por presencia de hemorragia mayor, según uso o no de antidepresivos. Junio 2018 -Junio 2019.

Antidepresivo	Presencia de hemorragia mayor		Total
	Sí presenta	No presenta	
Total	26	174	200
No	19	140	159
Sí	7	34	41

Fuente: Clínica de Anticoagulados del HNGG.

El gráfico 7 muestra de manera resumida los resultados con respecto al tipo de fármacos utilizados y la presencia de hemorragia mayor. No se establecieron relaciones estadísticamente significativas con ninguno de los fármacos.

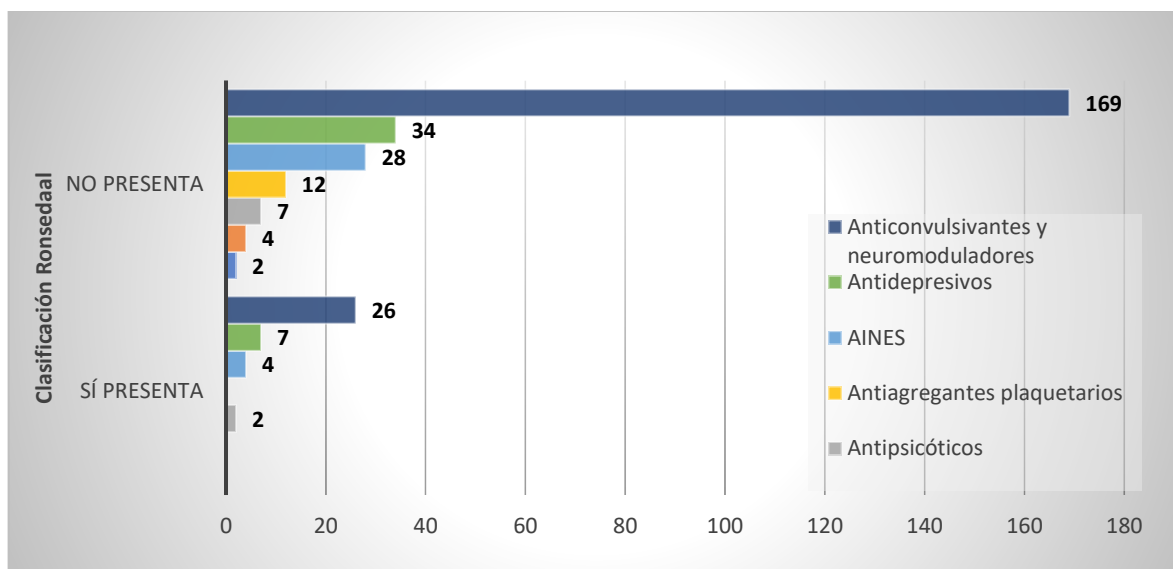


Gráfico 7. Distribución por frecuencia de pacientes con fibrilación auricular y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, por presencia de hemorragia mayor, según tipo de fármaco utilizado. Junio 2018 -Junio 2019.

Fuente: Clínica de Anticoagulados del HNGG.

4.17. Multimorbilidad y sangrado

Todos los pacientes del estudio presentaron multimorbilidad, la mayoría de los pacientes presentaba entre tres y seis patologías crónicas, se encuentran de manera más frecuente cuatro patologías crónicas con un 66% (tabla 32).

Tabla 32. Distribución por frecuencia y porcentaje de pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, según número de patologías crónicas reportadas. Junio 2018 -Junio 2019.

Número de padecimientos	Pacientes	Porcentaje
Total	200	100,0
2	2	1,0
3	27	13,5
4	66	33,0
5	47	23,5
6	31	15,5
7	16	8,0
8	3	1,5
9	5	2,5
10	1	0,5
12	2	1,0

Fuente: Clínica de Anticoagulados del HNGG.

4.18. Hospitalización y hemorragia mayor

Del total de 26 pacientes con hemorragia mayor, 14 fueron hospitalizados y 12 fueron manejados de manera ambulatoria (gráfico 8).

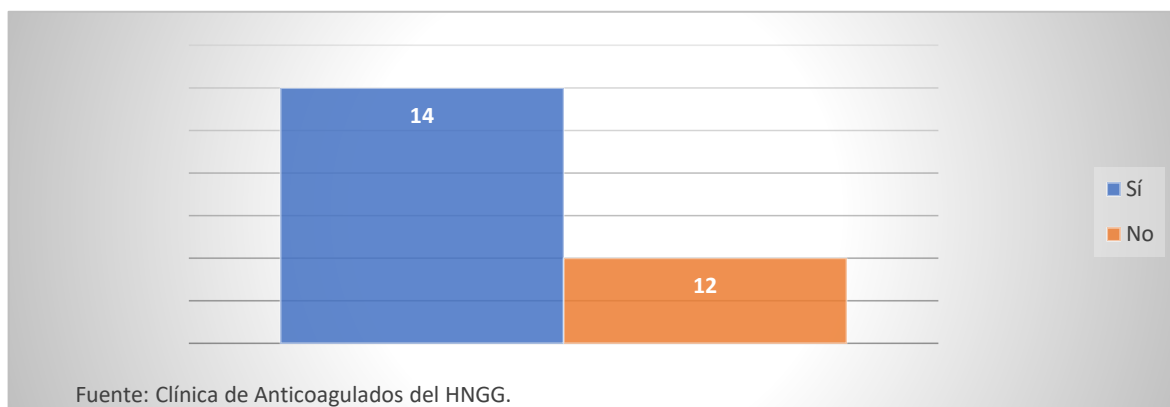


Gráfico 8. Distribución por frecuencia de pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, que presentaron hemorragia mayor, según hospitalización. Junio 2018 - Junio 2019.

Fuente: Clínica de Anticoagulados del HNGG.

4.19. Aclaramiento endógeno de creatinina y hemorragia mayor.

Al analizar los datos según los valores de aclaramiento endógeno de creatinina, de acuerdo con la fórmula CKD EPI, un 92% de los individuos se encontraba con un AEC entre 30 y 89 ml por minuto (tabla 33).

Tabla 33. Distribución porcentual de pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, según valor de CDKEPI. Junio 2018 - Junio 2019.

Valor CKDEPI	Pacientes	Porcentaje
Total	200	100,0
Mayor o igual a 60 y menor o igual a 89 ml por minuto	99	49,5
Mayor o igual a 30 y menor o igual a 59 ml por minuto	85	42,5
Mayor a 15 o menor o igual a 29 ml por minuto	8	4,0
Mayor a 89 ml por minuto	7	3,5
No calculable o no se anota	1	0,5

Fuente: Clínica de Anticoagulados del HNGG.

Los pacientes con hemorragia mayor tenían un AEC de manera mayoritaria en el grupo de entre mayor o igual a 60 ml por minuto y menor o igual a 89 ml por minuto y en uno de los pacientes no fue posible realizar el cálculo (gráfico 9).

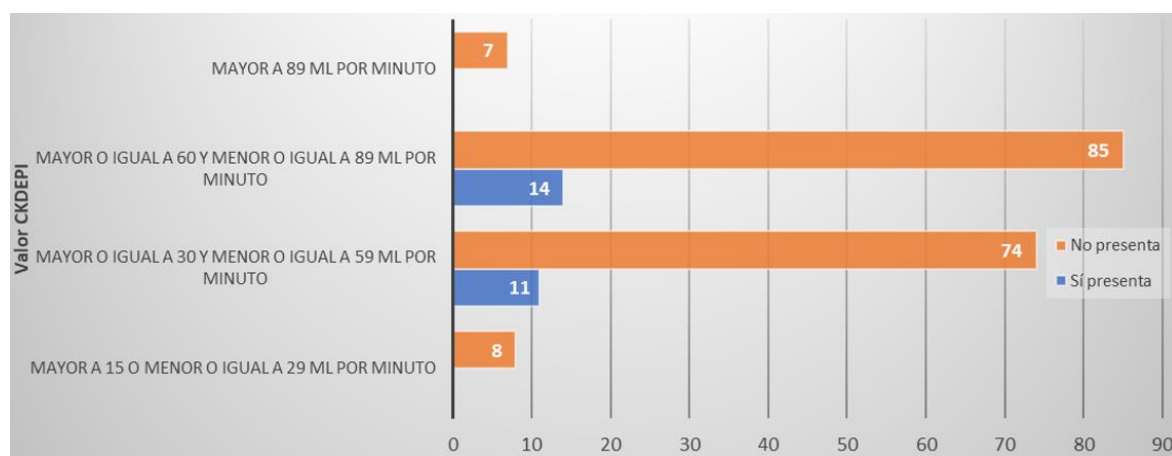


Gráfico 9. Distribución por frecuencia de pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulación del HNGG, por presencia de hemorragia mayor, según AEC CKDEPI, junio 2018 - junio 219.

Fuente: Clínica de Anticoagulados del HNGG.

4.20. Dosis ajustada de NOACS y hemorragia mayor

De los 30 pacientes anticoagulados con NOACS, solo uno de los anticoagulados con apixaban no tenía la dosis ajustada de acuerdo con las características recomendadas por el fabricante y los cuatro individuos que presentaron hemorragia mayor poseían la dosis correctamente ajustada (tabla 34).

Tabla 34. Distribución por frecuencia y porcentaje de pacientes con FANV y anticoagulación oral que utilizaron NOACS, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, por presencia o no de hemorragia mayor, según dosis ajustada. Junio 2018 -Junio 2019.

Dosis ajustada	Presencia hemorragia mayor		Total
	Sí presenta	No presenta	
Total	4	26	30
Sí	4	24	28
No	0	1	1

Dosis ajustada	Presencia hemorragia mayor		Total
	Sí presenta	No presenta	
No se anota	0	1	1

Fuente: Clínica de Anticoagulados del HNGG.

4.21. Valor de creatinina y hemorragia mayor

Los cuatro pacientes que presentaron hemorragia mayor utilizando NOAC tenían una creatinina menor a 1,5 mg dl y solo en un paciente del total de 30 la creatinina fue superior a 1,5 mg dl sin presentar sangrado.

4.22. Escala CHA₂DS₂-VASc y hemorragia mayor

El puntaje de la escala CHA₂DS₂-VASc indicó que solo uno de los 200 pacientes obtuvo un puntaje de un punto y los 26 pacientes que presentaron hemorragia mayor tenían dos o más puntos en la escala (tabla 35).

Al analizar la indicación de anticoagulación, cuando se comparan los valores de la escala de CHA₂DS₂-VASc con la presencia de sangrado, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas según la prueba de Chi cuadrado con un valor de P de 5.1.

Tabla 35. Distribución por frecuencia de pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, por presencia de hemorragia mayor, según puntaje de escala CHA₂DS₂-VASc. Junio 2018 -Junio 2019.

Puntaje	Presencia hemorragia mayor		Total
	Sí presenta	No presenta	
Total	26	174	200
Mayor o igual a dos puntos	26	173	199
1 punto	0	1	1

Fuente: Clínica de Anticoagulados del HNGG.

4.23. Escala HASBLED y hemorragia mayor

Cuando se compara la presencia de hemorragia mayor con la escala de sangrado HASBLED, la mayoría de los pacientes presentó un puntaje de dos para 119 pacientes,

seguido por 57 pacientes con un puntaje de tres puntos o más. El número mayor de eventos fue registrado en los pacientes con tres puntos o más (tabla 36). No se realizó prueba estadística para la comparación de los datos, dado que no se cumplen las características para el análisis de estos por la presencia de eventos infrecuentes.

Tabla 36. Distribución por frecuencia de pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, por presencia de hemorragia mayor, según puntaje de escala HASBLED.

Junio 2018 -Junio 2019.

Puntaje HAS BLED	Presencia hemorragia mayor		Total
	Sí presenta	No presenta	
Total	26	174	200
1 punto	3	21	24
2 puntos	11	108	119
3 puntos o más	12	45	57

Fuente: Clínica de Anticoagulados del HNGG.

4.24. Variabilidad y hemorragia mayor

Al comparar las frecuencias de presentación de hemorragia mayor de acuerdo con la variabilidad, se determinó que la mayoría de los pacientes que presentaron baja variabilidad no presentó hemorragia (89,2%) de acuerdo con el gráfico 10.

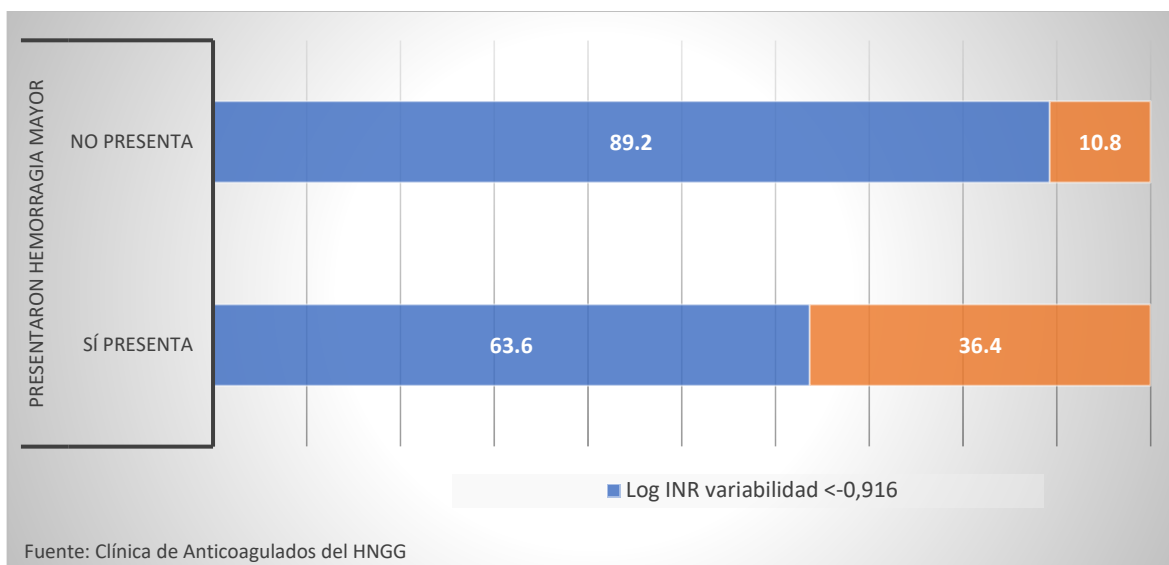


Gráfico 10. Distribución porcentual de pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, por presencia de hemorragia mayor, según variabilidad del INR. Junio 2018 -Junio 2019.

Fuente: Clínica de Anticoagulados del HNGG.

Con respecto a los pacientes con alta variabilidad, el 36,4% presentó hemorragia mayor, mientras que el 10,8% no presentó ninguna complicación hemorrágica (gráfico 11).

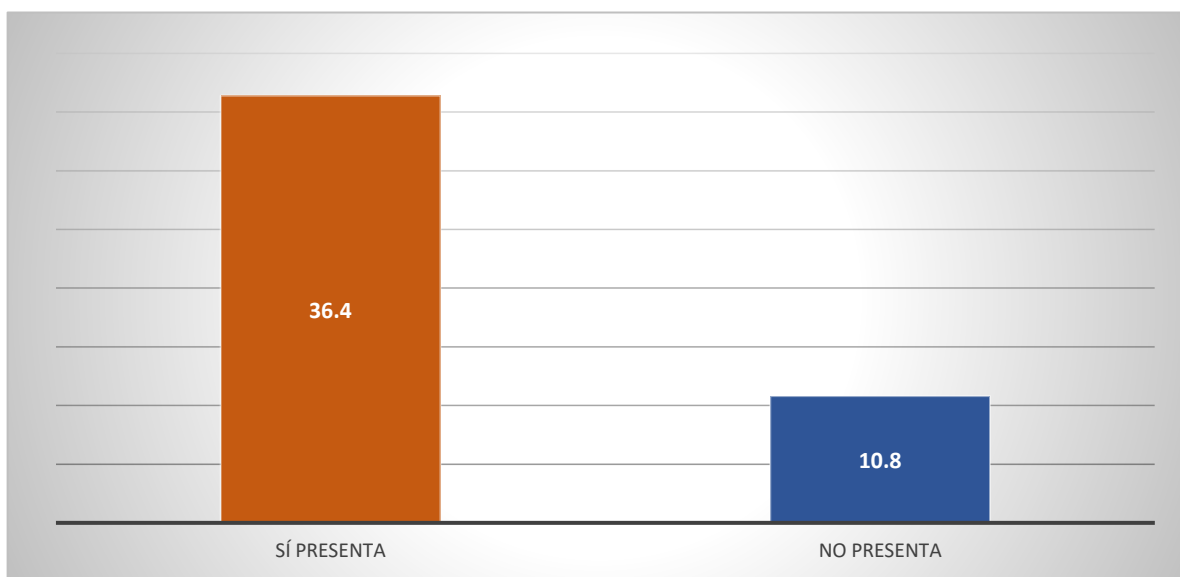


Gráfico 11. Porcentaje de pacientes con FANV y anticoagulación oral, atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, con una alta variabilidad del Log INR, según presencia de hemorragia mayor. Junio 2018 -Junio 2019.

Fuente: Clínica de Anticoagulados del HNGG.

Capítulo V. Discusión

5.1. Características sociodemográficas

La mayoría de la población era mayor de 80 años (63%), lo que coincide con las estadísticas a nivel internacional, ya que, siendo una taquiarritmia que aumenta su prevalencia con respecto a la edad, por encima de 80 años, la prevalencia puede ser tan alta como 10-17%.

Con respecto a la prevalencia por género, los datos obtenidos son contrarios a los descritos en la literatura con un predominio en el sexo femenino, sin embargo, esto puede estar influenciado por muchos factores, como el tamaño muestral, la mayor cantidad de adultas mayores en Costa Rica, así como la expectativa de vida mayor del sexo femenino.(52)

Con mayor frecuencia los pacientes atendidos en la clínica de anticoagulados del HNGG son radicados en la provincia de San José, esto por la cercanía geográfica del hospital y la mayor concentración de adultos mayores en la meseta central. (52)

5.2. Tipo de fármaco utilizado

El fármaco más comúnmente utilizado como anticoagulante fue la warfarina, con hallazgos similares en la literatura, siendo los AVK el pilar en el tratamiento anticoagulante pese a la necesidad de monitorización frecuente e interacciones farmacológicas, probablemente por la diferencia de costo con los NOACS y por ser la opción terapéutica institucional disponible en la CCSS de anticoagulación oral, sin embargo, no se toma en cuenta el costo de traslado a controles médicos y de laboratorio.

5.3. Complicaciones hemorrágicas

Con respecto a las complicaciones hemorrágicas presentes en este estudio, el 58% no presentó hemorragia mayor ni menor.

El porcentaje de hemorragia menor y mayor se calculó en un 29% y un 13% respectivamente, además, un 3,5% de los pacientes presentaron ambos tipos de sangrado. La mayoría de los sangrados mayores se presentó con warfarina (11%), probablemente porque este fue el fármaco más utilizado, sin embargo, el riesgo anual de la literatura se cataloga entre un 2-3%, por lo que se encuentra francamente aumentado. Con respecto a la hemorragia mayor, la más comúnmente reportada es el SGI (53,8%), seguido de hematuria macroscópica (15%) y la HIC no traumática (7,6%); estos hallazgos coinciden con la literatura, donde el sangrado gastrointestinal es el más frecuentemente presentado como complicación asociada a la anticoagulación; la hematuria está presente en un 2 a un 24% de los pacientes anticoagulados y las tasas de presentación de HIC aumentan en pacientes anticoagulados hasta en 0,8 anual.

De los episodios previamente descritos de hemorragia mayor, cuatro se dieron mientras se encontraban en tratamiento con apixaban y fueron los siguientes: hematoma de pared abdominal, hemorragia intracraneal traumática, descenso en 2 gramos o más de la Hb sin encontrar sitio de sangrado y un caso de sangrado gastrointestinal; estos datos no son comparables, ya que las poblaciones con uso de warfarina y NOAC no son similares y los resultados se pudieron ver afectados, ya que el NOAC más utilizado fue el apixaban.

5.4. Hemorragia mayor y mortalidad

Dentro de las complicaciones hemorrágicas asociadas a anticoagulación con warfarina, se documentó una paciente con HAD, la cual se encontraba sobreanticoagulada

con un INR de 12 y falleció por esta causa. Esta es una complicación rara descrita en la literatura por reportes de casos aislados en anticoagulación con warfarina y NOACS.

5.5. Hemorragia mayor y niveles de INR

Los pacientes anticoagulados con warfarina en su mayoría se encontraban sobreanticoagulados con INR superior a 3 con rangos entre 3,1 a 14,9. Con valores de INR entre 3.5-4.0, el riesgo de sangrado aumenta de manera exponencial según lo descrito. No obstante, existieron cinco pacientes que presentaron hemorragia mayor con niveles de anticoagulación subterapéuticos cercanos a 1.8, donde ya el mayor efecto antitrombótico según la literatura se ha logrado y, por ende, el paciente se encuentra anticoagulado, estos INR estuvieron en rangos de 1,7-1,9. Un único caso de sangrado gastrointestinal presentó un INR en 1,0, lo cual puede darse debido a una condición predisponente o de toma de muestra posterior a la instauración de medidas para reversión de la anticoagulación.

5.6. Hemorragia menor

Los eventos hemorrágicos menores fueron reportados en 32,5%, siendo el más frecuente la equimosis, estos datos son muy superiores a los reportados en otros estudios donde la tasa de hemorragias leves es de alrededor del 10 al 15%.

5.7. Hemorragia mayor y tiempo en rango terapéutico

La mayoría de los pacientes anticoagulados con warfarina (54,7%) presentaron un TRT inferior al 65%, lo cual coincide con estudios en población adulta mayor donde la cifra es cercana al 50%.

Al analizar los eventos hemorrágicos mayores entre los pacientes que tenían, según Rosendaal, un adecuado TRT, contra aquellos que no cumplían los criterios de TRT, se

observó que los eventos hemorrágicos se presentaban con mayor frecuencia en este último grupo y el hallazgo fue estadísticamente significativo según Test de Fisher $p < 0.03$. Lo anterior coincide con lo estipulado en otros estudios y en la literatura, ya que las principales tasas de mortalidad y hemorragia se relacionan con TRT inferior al 65%.

5.8. Edad y hemorragia mayor

Al comparar las variables de edad y hemorragia mayor, con más frecuencia los pacientes que presentaron hemorragia mayor tenían 79 años o menos, para un 15,1%, lo cual no concuerda con los datos disponibles en este ámbito, ya que las tasas de hemorragia mayor aumentan en pacientes octogenarios, sin embargo, esto puede verse influenciado por el poder estadístico o por la tendencia descrita de tratar a los pacientes de mayor edad con dosis menores por factores de desconocimiento en titulación de la dosis y temor a sangrado o complicaciones.

5.9. Sexo y hemorragia mayor

La distribución según sexo y hemorragia documentó que la mayoría de los pacientes con complicación hemorrágica mayor eran mujeres (16), sin embargo, al realizar el cálculo porcentual, existe mayor incidencia (13,9%) en la población masculina por tratarse de una población en menor cantidad. No obstante, el riesgo de hemorragia mayor según metaanálisis es similar en ambos sexos, por lo que estos resultados se explican por el predominio femenino en la muestra.

5.10. Estado funcional y hemorragia mayor

Los resultados indican que, con mayor frecuencia, los pacientes con FANV y anticoagulación oral de la clínica de anticoagulados del HNGG presentan dependencia leve

o ninguna dependencia a actividades básicas de la vida diaria y de la misma manera a las actividades instrumentales. La mayoría de los eventos hemorrágicos se consignan en pacientes sin ninguna dependencia a actividades básicas e instrumentales de la vida diaria, lo cual puede estar en relación con los datos documentados en la literatura de que se debe tomar en cuenta la condición global de salud del paciente, siendo la funcionalidad un aspecto fundamental dentro de la valoración al momento de decidir el uso de tratamiento anticoagulante.

5.11. Estado cognitivo y hemorragia mayor.

Al analizar los resultados, la mayoría de los pacientes presentaban un estado cognitivo normal y en este grupo fue donde se dieron la totalidad de las hemorragias mayores, si bien el estado cognitivo se evaluó con una prueba de tamizaje, este resultó predominantemente normal. Dichos resultados son debidos a lo descrito en publicaciones, donde presentar deterioro cognitivo se cataloga como un motivo que impide anticoagulación, sin tomar en cuenta que muchos de estos pacientes se encuentran supervisados y los dos pacientes catalogados como deterioro cognitivo severo no presentaron sangrado, probablemente por esta razón.

5.12. Tiempo en rango terapéutico y hemorragia mayor.

Los fármacos más frecuentemente utilizados en el estudio fueron los cardiovasculares, seguidos por los antidepresivos y la mayoría de pacientes utilizaba un grupo farmacológico, sin detallarse el número de medicamentos por grupo, solo cuatro pacientes utilizaban cuatro clases de fármacos diferentes.

Al analizar los valores de TRT según fármaco y hemorragia mayor, de los 152 pacientes a los que se les realizó el TRT, la mayoría (93) de los que utilizaban fármacos

cardiovasculares se encontraba por debajo del tiempo en rango terapéutico óptimo, sin poder establecerse asociación estadística por no cumplir los criterios necesarios para realizar las pruebas; esto puede deberse a las interacciones farmacológicas de la warfarina, sin poder determinarse cuál grupo farmacológico estuvo involucrado, ya que este dato no se detalló. Al relacionarse con la presencia de hemorragia mayor, todos los pacientes que sufrieron hemorragia mayor utilizaban este grupo farmacológico, esto en asociación de la FA con patologías como hipertensión, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, enfermedad valvular y miocardiopatía dilatada o hipertrófica.

De la misma manera en la clase de fármacos anticonvulsivantes y neuromoduladores, AINES y antidepresivos, la mayoría de los pacientes que utilizaron estos fármacos presentaron TRT menor a 65%. Esto orienta a las múltiples interacciones farmacológicas descritas de la warfarina, tanto con fármacos potenciadores como inhibidores de la anticoagulación, así como otros factores que no se pueden asegurar, por ejemplo, la adherencia farmacológica.

De la misma manera, la totalidad de los pacientes que utilizaban fármacos antiagregantes plaquetarios y antipsicóticos no tenía un tiempo en rango terapéutico óptimo, lo cual se debe, probablemente, al uso de dosis menores en el primer grupo por temor a complicaciones hemorrágicas, según se ha documentado en la literatura.

El uso de antimicóticos y antibióticos fue un evento infrecuente, solo se documentó en dos pacientes. Contrario a los estudios que documentan que el uso de AINES y anticoagulación de manera simultánea son un factor de riesgo para hemorragia, ninguno de los pacientes que utilizó AINES presentó hemorragia mayor.

Dos pacientes de los nueve que utilizaban concomitantemente antiagregantes plaquetarios presentaron hemorragia mayor, en concordancia con la literatura que establece mayor riesgo de sangrado, principalmente SGI, cuando se asocian antiagregantes y anticoagulación.

Del grupo de pacientes que utilizaban antidepresivos, siete de las 26 personas que presentaron hemorragia mayor estaban con esta terapia farmacológica, correspondiente a un 26,9%, lo que podría estar en relación con el efecto potenciador del grupo de inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, por unión a proteínas aumentando el riesgo de sangrado.

5.13. Multimorbilidad

La mayoría de los pacientes del estudio presentaban entre tres y seis patologías crónicas y todos los pacientes que presentaron hemorragia mayor tenían dos o más patologías crónicas, lo que correlaciona claramente con la evidencia de mayor número de comorbilidades en la población adulta mayor.

5.14. Hospitalización

En el grupo de pacientes con hemorragia mayor, con más frecuencia los pacientes fueron hospitalizados para su manejo (14) y 12 se trataron de manera ambulatoria, esto es posible pese a que, tratándose de hemorragias mayores, la gravedad varía según el tipo de hemorragia y las hemorragias extracraneales tienen un riesgo de mortalidad de 3%, por esto el internamiento fue excluido de los criterios de hemorragia mayor. Además, la flexibilidad de los servicios del HNGG en función del bienestar de la persona adulta mayor permite realizar un manejo ambulatorio en ciertos casos. Los pacientes que no se hospitalizaron fueron en su mayoría SGI y hematuria.

5.15. Aclaramiento endógeno de creatinina y hemorragia mayor

Al analizar los datos según los valores de aclaramiento endógeno de creatinina, de acuerdo con la fórmula CKD EPI, un 92% de los individuos se encontraba con un AEC entre 30 y 89 ml por minuto, lo que correlaciona con un estadio de enfermedad renal crónica entre 2 y 3, sin embargo, los pacientes con mayor frecuencia de hemorragia presentaban AEC mayor o igual a 60 y menor o igual a 89 ml por minuto, equivalente a estadio 2 de enfermedad renal crónica, lo que coincide con los estudios donde se anota la enfermedad renal crónica como uno de los factores de riesgo para presentar complicaciones hemorrágicas.

5.16. NOACS y dosis ajustada

De los 30 pacientes anticoagulados con NOACS, solo un paciente no presentaba la dosis ajustada según las recomendaciones estipuladas para cada fármaco, lo cual denota la importancia del seguimiento de estos pacientes en la clínica de anticoagulados, siendo de especial importancia la variabilidad de las condiciones que pueden interferir en el ajuste.

Los cuatro pacientes que presentaron hemorragia mayor tenían dosis correctamente ajustadas, lo que indica que el riesgo de sangrado, si bien es menor que el asociado a la warfarina, se puede presentar con las dosificaciones adecuadas y esto ha sido evidenciado en los estudios de seguridad de estos fármacos, no obstante, en este estudio no se valoró la adherencia farmacológica de los pacientes que podría estar relacionada en caso de no administrarse las dosificaciones indicadas por el médico.

5.17. Niveles de creatinina en pacientes anticoagulados con NOAC y hemorragia mayor

Todos los pacientes que presentaron hemorragia mayor anticoagulados con NOACS (apixaban), presentaban valores de creatinina inferiores a 1,5 mg dl, pese a que la disfunción

renal es un factor de riesgo para hemorragia según se ha documentado en la literatura, este grupo no cumple esta característica en el presente estudio.

5.18. Escala CHA₂DS₂-VASc y hemorragia mayor

Con respecto a la indicación de anticoagulación, 199 pacientes tenían un puntaje en la escala de CHA₂DS₂-VASc mayor o igual a 2 puntos y un paciente masculino en todo el estudio obtuvo un punto en la escala, lo que coincide claramente con la indicación de anticoagulación según las pautas de la Sociedad Europea de Cardiología, quienes recomiendan anticoagulación en mujeres con un puntaje de 2 puntos y en hombres con un punto.

Todos los pacientes que presentaron hemorragia mayor obtuvieron un puntaje de 2 o más puntos en la escala, lo que probablemente se debe a que un mayor resultado se debe a la presencia de más comorbilidades o mayor edad que pueden aumentar el riesgo de sangrado.

5.19. Escala HAS BLED y hemorragia mayor

La mayoría de los pacientes que presentaron hemorragia mayor tenían un puntaje de la escala de HAS BLED de 2 puntos o más de 3 puntos, lo cual coincide con la literatura de mayor riesgo de sangrado a mayor puntaje.

5.20. Variabilidad del INR y hemorragia

La mayoría de los pacientes que presentaron baja variabilidad no presentó hemorragia en 89,2% y de los pacientes con alta variabilidad, el 36,4% presentó hemorragia mayor, mientras que el 10,8% no presentó ninguna complicación hemorrágica. Los resultados son concluyentes según lo revisado, ya que la mayor variabilidad es un factor de riesgo de sangrado.

Capítulo VI. Conclusiones, recomendaciones y limitaciones

6.1. Limitaciones

Dentro de las limitaciones más importantes, se encuentra la dificultad de revisar de manera individual el expediente digital en salud y el documento físico, ya que los registros digitales no tienen incluida la valoración geriátrica integral y la consulta de la Clínica de Anticoagulados se brinda mediante el expediente electrónico.

Además, en algunos casos no se consignan todos los registros necesarios para poder realizar un análisis detallado de los datos.

Dado que algunos de los pacientes iniciaron la anticoagulación durante el 2019, no contaban con al menos cuatro INR, por lo que no fue posible realizar el cálculo del TRT y la variabilidad del INR, esto también influyó en el periodo de seguimiento que varió entre cuatro meses a un año.

6.2. Conclusiones

Una vez analizados y discutidos los resultados de la investigación, se llega a las siguientes conclusiones:

1. La arritmia más frecuente es la fibrilación auricular y el riesgo de presentarla aumenta a medida que se envejece.
2. La anticoagulación oral es subutilizada en los pacientes adultos mayores.
3. Antes del inicio de la anticoagulación en pacientes adultos mayores, se debe contar con una valoración geriátrica integral reciente, con el objetivo de determinar los riesgos y beneficios de la terapia.

4. Las guías recomiendan la anticoagulación desde el punto de vista de riesgo cardioembólico, sin embargo, en el quehacer del geriatra es importante tomar en cuenta el estado de salud global del paciente.
5. La terapia anticoagulante es superior y no se recomienda tratamiento antiplaquetario mono o dual en pacientes con FANV.
6. La evaluación del riesgo de hemorragia no debe ser decisiva para excluir la anticoagulación.
7. Los adultos mayores tienen mayor riesgo de presentar un evento cerebrovascular isquémico cuando presentan FA y la anticoagulación disminuye este riesgo.
8. Los AVK tienen múltiples interacciones farmacológicas y son los responsables de un tercio de los ingresos hospitalarios por reacciones adversas.
9. Los AVK requieren monitorización del efecto de la anticoagulación con niveles terapéuticos entre 2-3, sin embargo, el efecto antitrombótico máximo se obtiene a partir de niveles de INR iguales o superiores a 1,8.
10. Los valores de INR por encima de 3,5 incrementan el riesgo de hemorragia.
11. Las guías europeas recomiendan el uso de NOAC en pacientes con FANV sobre el uso de warfarina.
12. Los pacientes adultos mayores están subrepresentados en los estudios de seguridad de los NOAC.
13. Uno de los factores en contra del uso de NOAC con respecto al uso de warfarina es su costo y que no se dispone de medios accesibles y de baja cuantía para su reversión.
14. La evaluación del riesgo de sangrado es un proceso dinámico.
15. La hemorragia es la complicación más común de todos los anticoagulantes.

16. El tiempo en rango terapéutico inferior al 65% predispone a mayor número de eventos trombóticos y hemorrágicos.
17. Las caídas no son un factor por tomar en cuenta para prescripción de anticoagulación, salvo en condiciones excepcionales.
18. Múltiples factores como la no adherencia, las interacciones farmacológicas y la polifarmacia pueden tener impacto en el TRT.
19. La demora en la anticoagulación en personas con discapacidad cognitiva solo puede generar mayor pérdida de la funcionalidad.
20. A mayor edad, mayor probabilidad de que las dosis de terapia anticoagulante sean infraterapéuticas.
21. El uso de AINES en pacientes octogenarios asociado a la terapia anticoagulante es un fuerte factor de riesgo para hemorragia.
22. Apixaban tiene el perfil de riesgo de hemorragia gastrointestinal más favorable.
23. La medida más acertada para prevenir la HIC en pacientes anticoagulados es evitar la sobre anticoagulación.
24. Todos los casos de hemorragias importantes exigen una cuidadosa reevaluación de los riesgos y beneficios de reiniciar la anticoagulación.
25. La mayoría de los pacientes atendidos en la Clínica de Anticoagulados del HNGG son mujeres octogenarias.
26. El fármaco anticoagulante más frecuentemente utilizado en la Clínica de Anticoagulados del HNGG es la warfarina.
27. Un 12,9% de los pacientes anticoagulados con warfarina presentaron hemorragia mayor, siendo la más frecuente el SGI.

28. La mayoría de la población anticoagulada con warfarina de la Clínica de Anticoagulados del HNGG presentó un TRT inferior al 65%.
29. Con mayor frecuencia, las hemorragias mayores se dieron en pacientes con TRT menor a 65%.
30. Proporcionalmente apixabán fue el NOAC más utilizado y con el que se presentaron las hemorragias mayores.
31. Los pacientes que presentaron hemorragias mayores se encontraron más frecuentemente en el grupo de 79 años o menos.
32. Solo un paciente falleció por una complicación hemorrágica mayor.
33. Los pacientes anticoagulados, en su mayoría, presentaron una cognición normal, con dependencia leve a actividades básicas de la vida diaria.
34. Con mayor frecuencia los pacientes que utilizaron fármacos antidepresivos presentaron hemorragia mayor.
35. Todos los pacientes atendidos en la clínica de anticoagulados del HNGG presentaron dos o más patologías crónicas, concentrándose entre tres y seis padecimientos con mayor frecuencia.
36. De manera más frecuente, la escala de CHADS VASc obtuvo un puntaje de dos o más puntos, de la misma forma, la escala HAS BLED obtuvo dos puntos.
37. Los pacientes con hemorragia mayor se encontraban sobre anticoagulados en su mayoría.
38. El HNGG no cuenta con un banco de sangre que funcione de manera autónoma, depende del Hospital San Juan de Dios, esto implica que, ante situación de emergencia en sangrado por anticoagulación, el tiempo de respuesta sea más

prologado, además, no se dispone del profesional más capacitado para manejo de sangrado asociado a NOAC ni con complejo protrombínico.

6.3. Recomendaciones

Como parte del estudio realizado, se brindan las siguientes recomendaciones:

1. Debe establecerse que todo paciente enviado para valoración de inicio de anticoagulación en la Clínica del HNGG cuente con valoración geriátrica integral reciente para poder establecer riesgos y beneficios de la terapia.
2. La decisión de inicio de anticoagulación debe ser asumida por el médico tratante salvo condiciones excepcionales.
3. En aquellos pacientes atendidos por primera vez en la Clínica de Anticoagulados y según lo establecido en esta investigación, la consulta debe ser más extensa, con el objetivo de explicar la indicación de la anticoagulación y sus riesgos, valorar interacciones farmacológicas, dar las recomendaciones y aclarar dudas.
4. Valorar la necesidad de aumento del tiempo de consulta en la Clínica de Anticoagulados del HNGG, que podría disminuir el riesgo de sangrado si se realizaran las valoraciones más frecuentemente y con mayor disposición de tiempo para la recolección detallada de datos necesarios para el seguimiento de los pacientes y según lo observado en el presente estudio como el tamaño muestral, la presencia de pluripatología, polifarmacia, así como el no cumplimiento de las metas de anticoagulación.
5. Todos los pacientes con terapia anticoagulante oral, ya sea cumarínicos o NOACS, deben tener seguimiento en la Clínica de Anticoagulados.

6. Valorar la posibilidad de incluir a un farmacéutico al equipo de la Clínica de Anticoagulados, con el objetivo de revisar de manera más detallada las interacciones farmacológicas en aquellos pacientes que así lo requieran.
7. Se propone que, de todos los pacientes que asistan a su primera consulta a la Clínica de Anticoagulados, se constaten en el expediente una serie de datos mínimos requeridos para su adecuado seguimiento, como se propone en el anexo 2.
8. Dentro de las posibilidades, debería valorarse la compra de un calculador de tiempo en rango terapéutico para el seguimiento de los pacientes.
9. Revisión de la terapia farmacológica en cada uno de los seguimientos en todos los casos, pero en especial en aquellos en los que no se logra el INR terapéutico.
10. Dada la alta prevalencia de FA y, por ende, del uso de ACO, debe establecerse en el HNGG un banco de sangre que sea completamente independiente de otros centros y que disponga de todos los hemoderivados para el manejo de sangrado asociado a anticoagulantes.

Bibliografía

1. Kitazono T, Ikeda T, Ogawa S, Nakagawara J, Minematsu K, Miyamoto S, et al. Real-world outcomes of rivaroxaban treatment in elderly Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Heart Vessels* [Internet]. 2019;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s00380-019-01487-x>
2. Wagenaar P. Stroke prevention in atrial fibrillation. *Cardiovasc J Afr* [Internet]. 2011;22(2):105. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.05.006>
3. Zathar Z, Karunatileke A, Fawzy AM, Lip GYH. Atrial Fibrillation in Older People: Concepts and Controversies. *Front Med*. 2019;6(August).
4. Gómez-doblas JJ, López-garrido MA, Esteve-ruiz I. Epidemiología de la fibrilación auricular. 2016;16:2–7.
5. Wojszel ZB, Kasiukiewicz A. Determinants of anticoagulant therapy in atrial fibrillation at discharge from a geriatric ward: cross sectional study. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2019;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s11239-019-01937-3>
6. Bo M, Grisoglio E, Brunetti E, Falcone Y, Marchionni N. Oral anticoagulant therapy for older patients with atrial fibrillation: a review of current evidence. *Eur J Intern Med*. 2017;41:18–27.
7. 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.

8. Roldán V, Marín F, Manzano-Fernández S, Gallego P, Vílchez JA, Valdés M, et al. The HAS-BLED score has better prediction accuracy for major bleeding than CHADS2 or CHA2DS2-VASc scores in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(23):2199–204.
9. Attena E, Ascione A, Borgia M, Ruocco A, Sangiuolo R. La terapia anticoagulante orale negli anziani. *G Gerontol*. 2015;63(2):102–13.
10. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med*. 2005;165(10):1095–106.
11. Onundarson PT, Flygenring B. Oral anticoagulant monitoring: Are we on the right track? *Int J Lab Hematol*. 2019;41(S1):40–8.
12. Van Miert JHA, Bos S, Veeger NJGM, Meijer K. Clinical usefulness of the SAME-TT2R2 score: A systematic review and simulation metaanalysis. *PLoS One*. 2018;13(3):1–13.
13. Gómez DA, Peixoto S, Enf L, Azcúnaga M, Lluberas DN, Silvera G, et al. Utilidad del score SAME-TT2R2 en el control de la anticoagulación oral con warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular. *Rev Uruguay Cardiol*. 2016;31(3):381–9.
14. Fauchier L, Poli D, Olshansky B. The SAME-TT2R2 score and quality of anticoagulation in AF: Can we predict which patient benefits from anticoagulation? *Thromb Haemost*. 2015;114(4):657–9.

15. Ibrahim S, Jespersen J, Poller L. The clinical evaluation of International Normalized Ratio variability and control in conventional oral anticoagulant administration by use of the variance growth rate. *J Thromb Haemost*. 2013;11(8):1540–6.
16. Fernández López P, López Ramiro MI, Merino de Haro I, Cedeño Manzano G, Díaz Siles FJ, Hermoso Sabio A. Estado de control de pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K en atención primaria. Estudio ECOPAVIK. *Semergen*. 2016;42(8):530–7.
17. Ávila M, Papuzinski C, Ahumada S, Vidal C. Factores asociados a INR fuera de rango terapéutico en usuarios de terapia anticoagulante oral con antagonistas de vitamina K. *Rev Chil Cardiol*. 2014;33(1):33–7.
18. Lind M, Fahlén M, Kosiborod M, Eliasson B, Odén A. Variability of INR and its relationship with mortality, stroke, bleeding and hospitalisations in patients with atrial fibrillation. *Thromb Res* [Internet]. 2012;129(1):32–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2011.07.004>
19. Rivera-Caravaca JM, Roldán V, Esteve-Pastor MA, Valdés M, Vicente V, Lip GYH, et al. Importance of time in therapeutic range on bleeding risk prediction using clinical risk scores in patients with atrial fibrillation. *Sci Rep*. 2017;7(1):1–9.
20. Stöllberger C. Drug interactions with new oral anticoagulants in elderly patients. *Expert Rev Clin Pharmacol* [Internet]. 2017;10(11):1191–202. Available from: <https://doi.org/10.1080/17512433.2017.1370369>
21. Ashburner JM, Singer DE, Lubitz SA, Borowsky LH, Atlas SJ. Changes in Use of Anticoagulation in Patients With Atrial Fibrillation Within a Primary Care Network

- Associated With the Introduction of Direct Oral Anticoagulants. *Am J Cardiol* [Internet]. 2017;120(5):786–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.05.055>
22. Kjerpeseth LJ, Selmer R, Ariansen I, Karlstad Ø, Ellekjær H, Skovlund E. Comparative effectiveness of warfarin, dabigatran, rivaroxaban and apixaban in nonvalvular atrial fibrillation: A nationwide pharmacoepidemiological study. *PLoS One*. 2019;14(8):1–18.
 23. Elvira Ruiz G, Caro Martínez C, Flores Blanco PJ, Cerezo Manchado JJ, Albendín Iglesias H, Lova Navarro A, et al. Effect of concomitant antiplatelet therapy in patients with nonvalvular atrial fibrillation initiating non-vitamin K antagonists. *Eur J Clin Invest*. 2019;49(10):1–8.
 24. Dhakal P, Rayamajhi S, Verma V, Gundabolu K, Bhatt VR. Reversal of Anticoagulation and Management of Bleeding in Patients on Anticoagulants. *Clin Appl Thromb*. 2017;23(5):410–5.
 25. Kato ET, Goto S, Giugliano RP. Overview of oral antithrombotic treatment in elderly patients with atrial fibrillation. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2019;49(May 2018):115–24. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.10.006>
 26. Davoudi-Kiakalayeh A, Mohammadi R, Pourfathollah AA, Siery Z, Davoudi-Kiakalayeh S. Alloimmunization in thalassemia patients: New insight for healthcare. *Int J Prev Med*. 2017;8:1–7.
 27. Miao B, Alberts MJ, Bunz TJ, Coleman CI. Safety and effectiveness of oral factor Xa inhibitors versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients at high-risk for

- falls. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2019;48(3):366–72. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11239-019-01898-7>
28. Suzuki S, Yamashita T, Kato T, Fujino T, Sagara K, Sawada H, et al. Incidence of major bleeding complication of warfarin therapy in Japanese patients with atrial fibrillation. *Circ J* [Internet]. 2007;71(5):761–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17457005>
29. Jacobs LG, Billett HH, Freeman K, Dinglas C, Jumaquio L. Anticoagulation for stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation, including those with falls and/or early-stage dementia: A single-center, retrospective, observational study. *Am J Geriatr Pharmacother* [Internet]. 2009;7(3):159–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjopharm.2009.06.002>
30. Adderley N, Ryan R, Marshall T. The role of contraindications in prescribing anticoagulants to patients with atrial fibrillation: A cross-sectional analysis of primary care data in the UK. *Br J Gen Pract*. 2017;67(662):e588–97.
31. Chao TF, Liu CJ, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, et al. Oral anticoagulation in very elderly patients with atrial fibrillation: A nationwide cohort study. *Circulation*. 2018;138(1):37–47.
32. Poli D, Antonucci E, Ageno W, Bertù L, Migliaccio L, Martinese L, et al. Oral anticoagulation in very elderly patients with atrial fibrillation: Results from the prospective multicenter START2-REGISTER study. *PLoS One*. 2019;14(5):1–11.
33. Russo V, Attena E, Di Maio M, Mazzone C, Carbone A, Parisi V, et al. Clinical profile of direct oral anticoagulants versus vitamin K anticoagulants in octogenarians with

- atrial fibrillation: a multicentre propensity score matched real-world cohort study. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2019;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s11239-019-01923-9>
34. Wilkinson C, Todd O, Clegg A, Gale CP, Hall M. Management of atrial fibrillation for older people with frailty: A systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 2019;48(2):196–204.
 35. Gullón A, Formiga F, Díez-Manglano J, Mostaza JM, Cepeda JM, Pose A, et al. Influence of frailty on anticoagulant prescription and clinical outcomes after 1-year follow-up in hospitalised older patients with atrial fibrillation. *Intern Emerg Med*. 2019;14(1):59–69.
 36. Loewen P, Dahri K. Risk of bleeding with oral anticoagulants: An updated systematic review and performance analysis of clinical prediction rules. *Ann Hematol*. 2011;90(10):1191–200.
 37. Takach Lapner S, Cohen N, Kearon C. Influence of sex on risk of bleeding in anticoagulated patients: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2014;12(5):595–605.
 38. Aas A, Ccp A, Viia FF, Naco HIC, Rin PFC, Universitario H, et al. El sangrado cerebral como complicación del tratamiento antitrombótico. 2013;
 39. Schulman S, Anger SU, Bergqvist D, Eriksson B, Lassen MR, Fisher W. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2010;8(1):202–4.

40. Miranda, Harold. Osorio, Santiago. Giraldo, Diana. Duque JE AL. Tiempo en rango terapéutico (TRT) en clínica de anticoagulación Time in therapeutic range (TTR) in anticoagulation clinic Reports of adverse events and factors associated with low ttR. 2015;42–8.
41. DiMarco JP, Flaker G, Waldo AL, Corley SD, Greene HL, Safford RE, et al. Factors affecting bleeding risk during anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: Observations from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Am Heart J.* 2005;149(4):650–6.
42. Lanas-Gimeno A, Lanas A. Risk of gastrointestinal bleeding during anticoagulant treatment. *Expert Opin Drug Saf [Internet].* 2017;16(6):673–85. Available from: <https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1325870>
43. Turpin M, Gregory P. Direct Oral Anticoagulant Use and Risk of Diverticular Hemorrhage: A Systematic Review of the Literature. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2019;2019.
44. Abraham NS, Singh S, Caleb Alexander G, Heien H, Haas LR, Crown W, et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: Population based cohort study. *BMJ.* 2015;350.
45. Chang H-Y, Zhou M, Tang W, Alexander GC, Singh S. Risk of gastrointestinal bleeding associated with oral anticoagulants: population based retrospective cohort study. *Bmj [Internet].* 2015;350(apr24 1):h1585–h1585. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.h1585>
46. Butt JH, Li A, Xian Y, Peterson ED, Garcia D, Torp-Pedersen C, et al. Direct oral

- anticoagulant– versus vitamin K antagonist–related gastrointestinal bleeding: Insights from a nationwide cohort. *Am Heart J* [Internet]. 2019;216:117–24. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.07.012>
47. Merli G, Werrz HH. The decision to anticoagulate: Assessing whether benefits outweigh the risks for patients with atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 2004;27(6 SUPPL. 3):313–20.
48. Mladenov BS, Mariyanovski V, Hadzhiyska V. Macroscopic hematuria in patients on anticoagulation therapy. *Cent Eur J Urol*. 2015;68(3):330–3.
49. Uysal E, Çevik E, Solak S, Acar YA, Yalimol M. A life-threatening complication of warfarin therapy in ED: Diffuse alveolar hemorrhage. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2014;32(6):690.e3-690.e4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2013.12.022>
50. Kozieł M, Ding WY, Kalarus Z, Lip GYH. Considerations when restarting anticoagulants in patients with atrial fibrillation after bleeding. *Expert Rev Hematol* [Internet]. 2019;12(10):845–55. Available from: <https://doi.org/10.1080/17474086.2019.1647779>
51. Numao Y, Suzuki S, Arita T, Yagi N, Otsuka T, Sagara K, et al. Predictors of international normalized ratio variability in patients with atrial fibrillation under warfarin therapy. *Circ J*. 2018;82(1):39–45.
52. Salud M De. La salud de las personas adultas mayores en Costa Rica. 2004;52.

Anexos

Anexo 1

Hoja de recolección de datos

Número de cuestionario _____ Número secuencial del estudio: _____

Estudio: “Complicaciones hemorrágicas en los pacientes adultos mayores con fibrilación auricular no valvular y terapia anticoagulante oral de la Clínica de Anticoagulados del Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología en el periodo comprendido de junio de 2018 a junio de 2019”.

1. Edad:	
2. Sexo:	
1. Mujer:	2. Hombre:
3. Año diagnóstico _____ 0. No se anota	
4. Domicilio	
1. San José	2. Heredia
4. Alajuela	5. Limón
7. Puntarenas	3. Cartago
	6. Guanacaste
8.	
5. Estado cognitivo (Minimental)	
0. No se anota	1. Normal
2. DCL	3. DCM
4. DCS	
5.	
6. Dependencia actividades básicas de la vida diaria (Barthel) o autorreportado:	
0. No se anota	1. Ninguna
2. Dependencia leve a actividades básicas de la vida diaria.	3. Dependencia moderada a actividades básicas de la vida diaria.
4. Dependencia severa a actividades básicas de la vida diaria.	
5.	
7. Dependencia actividades instrumentales de la vida diaria (Lawton) o autoreportado	
0. No se anota	1. Ninguna

2. Dependencia leve a actividades instrumentales de la vida diaria.	3. Dependencia moderada a actividades instrumentales de la vida diaria.
4. Dependencia severa a actividades instrumentales de la vida diaria.	
8. Tipo de fármacos utilizados:	
0. Ninguno	1. Cardiovasculares
2. Anticonvulsivantes y neuromoduladores	3. AINES
4. Antiagregantes plaquetarios.	5. Antibióticos y antimicóticos
6. Antipsicóticos	7. Antidepresivos
9. Multimorbilidad:	
0. No se anota	1. Sí
3.	2. No
10. Cantidad de padecimientos documentados: _____	
11. Hemorragia mayor:	
0. No se anota	1. Sí presenta
	2. No presenta Hemorragia Menor ¿Cuáles? _____
(PASE A 15)	
12. Tipo de hemorragia mayor e INR concomitante (Si utiliza warfarina), de lo contrario omitir INR.	
0. No se anota	1. Gastrointestinal. INR: _____
2. Intracraneal: traumática <input type="checkbox"/> o no traumática <input type="checkbox"/> INR _____	3. Retroperitoneal. INR: _____
4. Otra localización: _____ INR: _____	5. Descenso de 2 o más g/dl en la Hb. INR: _____
6. Transfusión de 2 unidades de GRE. INR: _____	
13. Falleció debido a esta causa:	
1. Sí	2. No
3.	

14. Se hospitalizó por este motivo:		
0. No se anota	1. Sí	2. No
15.		
15. Aclaramiento endógeno de creatinina (CKD EPI)		
0. No calculable o no se anota.	1. Menor o igual a 15 ml por minuto.	
2. Mayor a 15 o menor o igual a 29 ml por minuto.	3. Mayor o igual a 30 y menor o igual a 59 ml por minuto.	
4. Mayor o igual a 60 y menor o igual a 89 ml por minuto.		
5. Mayor a 89 ml por minuto.		
16. Fármaco anticoagulante	INR #14	Fecha:
1. Warfarina: Niveles INR	INR #15	Fecha:
INR #1	INR #16	Fecha:
INR #2	INR #17	Fecha:
INR #3	INR #18	Fecha:
INR #4	INR #19	Fecha:
INR #5	INR #20	Fecha:
INR #6	INR #21	Fecha:
INR #7	INR #22	Fecha:
INR #8	INR #23	Fecha:
INR #9	INR #24	Fecha:
INR #10	INR #25	Fecha:
INR #11		
INR #12		
INR #13		
	(PASE A 19)	
	2. Nuevos anticoagulantes orales. ¿Cuál? _____	
17. Valor de creatinina:		
0. No se anota	1. Menor a 1,5 mg/dl	2. Mayor a 1,5 mg/dl
3.		
18. Dosis ajustada según aclaramiento renal creatinina y peso		
0. No se anota	1. Sí	2. No
19. Puntaje escala CHADS VASC		
0. No calculable o no se anota	1. 0 puntos	
2. 1 punto	3. Mayor o igual a dos puntos.	
20. Puntaje escala HAS BLED:		
0. No calculable o no se anota	1. 0 puntos	4. 3 puntos o más
2. 1 punto	3. 2 puntos	

Anexo 2

Hospital Nacional de Geriátría y Gerontología

Clínica de Anticoagulados.

Nombre: _____ Cédula: _____

Edad: _____ Sexo: _____

Motivo de anticoagulación: _____

Duración de anticoagulación: _____

Fármaco anticoagulante: _____

Peso: _____

Valoración Geriátrica Integral

Test/	Fecha	Resultado
Actividades básicas de la vida diaria (Test o autorreportado).		
Actividades instrumentales de la vida diaria (Test o autorreportado).		
Velocidad de la marcha.		
Test Minimental.		
Test Reloj.		
Test levántese y ande.		

Riesgo tromboembólico y riesgo de sangrado

Escala	Resultado	Interpretación
CHADS VASc		
HAS BLED		

Tratamiento farmacológico actual:

Laboratorios:

Hb	
Plaquetas	
Creatinina/UN	
AEC	
Pruebas de función hepática/albúmina	

Registro de valores de INR:

INR	Fecha	TRT
-----	-------	-----

Hemorragias menores: _____

Hemorragias mayores: _____