

Anticoagulación en adultos mayores

Comentario crítico

Dr. Gastón Albina

INSUFICIENCIA CARDÍACA EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA TRATADOS CON ANTICOAGULANTES ORALES

Se demuestra que los pacientes de edad avanzada, con fibrilación auricular y diabetes tipo 2, tratados con anticoagulantes orales directos tienen riesgo reducido de presentar insuficiencia cardíaca, en comparación con aquellos que reciben warfarina.

Introducción

En pacientes de edad avanzada, la presencia simultánea de fibrilación auricular (FA) y diabetes tipo 2 (DBT₂) es muy frecuente. Asimismo, la insuficiencia cardíaca (IC) es una de las primeras causas de morbilidad, internación y mortalidad en la población senil; más aún, la IC suele ser una complicación importante en pacientes con FA y DBT₂. En individuos con esta última afección, la hiperglucemia, la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia desencadenan una cascada de procesos deletéreos que contribuyen a la IC y la intolerancia a los esfuerzos. La taquicardia, la irregularidad del pulso, la pérdida de la sístole auricular y la fibrosis cardíaca, alteraciones frecuentes en pacientes con FA, también favorecen la aparición de IC. En este contexto complejo, la prevención de la IC en pacientes de edad avanzada con FA y DBT₂ constituye un aspecto decisivo en términos clínicos y de salud pública.

La anticoagulación oral prolongada es el método estándar para la prevención del accidente cerebrovascular (ACV) en pacientes de edad avanzada con FA y DBT₂. La warfarina es un antagonista de la vitamina K que se utiliza para la prevención del ACV desde hace décadas. Los anticoagulantes orales directos (ACOD) no antagonistas de la vitamina K demostraron eficacia y seguridad similares para la prevención del ACV. Estudios recientes sugirieron, además, que respecto de la warfarina, los ACOD se asocian con mejor control de la glucemia y con reducción del riesgo de complicaciones diabéticas. Asimismo, según los resultados de ensayos preclínicos, los ACOD tendrían efectos antiinflamatorios y podrían evitar la progresión de la fibrosis cardíaca y de la miocardiopatía isquémica, procesos involucrados en la fisiopatogenia de la IC. Por lo tanto, es razonable asumir que los ACOD se asocian con efectos beneficiosos, en términos de la prevención de la IC, en comparación con la warfarina, en pacientes con FA y DBT₂.

El objetivo de este estudio nacional de cohorte fue analizar el riesgo de aparición de IC en pacientes de edad avanzada con FA y DBT₂ tratados con ACOD o warfarina.

Métodos

Para el estudio retrospectivo nacional de cohorte se utilizaron los datos proporcionados por el *National Health Insurance Research Database* (NHIRD) de Taiwán, el cual brinda cobertura a más del 99% de la población del país. Se identificaron los pacientes con FA y DBT₂ mediante la consideración de los códigos de la *International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification* (ICD-9-CM) antes de 2016, y de la *International Classification of Diseases, Tenth Revision, Clinical Modification* (ICD-10-CM) a partir de dicho año. Para el estudio de observación se consideraron todos los sujetos de 65 años o más con diagnóstico de FA y de DBT₂, tratados con anticoagulantes orales entre 2012 y 2019, según los datos del NHIRD. Los pacientes se clasificaron según el tipo de anticoagulación recibida en primera instancia (ACOD o warfarina), de manera independiente de las prescripciones posteriores. El criterio principal de valoración fue la aparición de IC. Los pacientes fueron seguidos hasta la aparición del evento de valoración, la muerte o el 31 de diciembre de 2020, lo que ocurriera primero. Para los análisis principales se comparó el riesgo de IC entre todos los ACOD respecto de warfarina; luego se realizaron análisis para 4 subgrupos de ACOD (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán), respecto de warfarina. También se efectuaron análisis por subgrupos según la edad (entre 65 y 74 años, y de 75 años o más), el sexo y la complejidad hospitalaria. Se calculó el índice de comorbilidades de Charlson y se estimó el índice CHA₂DS₂-VAsC, útil para predecir el riesgo de ACV y determinar la utilidad de la anticoagulación oral en la práctica clínica. Se tuvieron en cuenta el número de fármacos antidiabéticos utilizados, y la duración de la DBT₂ y la FA. Se aplicó ponderación por puntaje de propensión (PP), en modelos de regresión logística de variables múltiples, con diversas variables de confusión. Se emplearon ponderaciones de estratificación fina, basadas en los PP, de modo de crear grupos con características bien equilibradas para las comparaciones. Para ello se estimó el efecto promedio del tratamiento en toda la población (*average treatment effect in the whole population* [ATE]) y el efecto promedio del tratamiento en la población tratada (*average treatment effect among the treated population* [ATT]). Los participantes se clasificaron en 50 estratos según la distribución de los PP. La

ponderación de estratificación fina basada en el PP se realizó de manera individual para cada comparación (análisis globales, análisis por subgrupos, análisis estratificados y análisis de sensibilidad). Se estimaron las incidencias acumuladas y los *hazard ratios* (HR) específicos por causa con modelos de riesgos proporcionales de Cox. Se realizaron diferentes análisis de sensibilidad.

Resultados

Inicialmente se analizaron 24 835 pacientes: 19 710 tratados con ACOD y 5125 sujetos que recibieron warfarina. Luego de aplicar ponderación de estratificación fina por PP se evaluaron poblaciones con 19 591 y 5117 individuos, respectivamente. Los pacientes tenían 76.6 años en promedio y el 47% eran mujeres. El seguimiento tuvo una duración promedio de 3 años.

Riesgo de aparición de IC

En el análisis con ponderación de estratificación fina basada en el PP para el ATE, el uso de ACOD se asoció con riesgo significativamente reducido de IC, en comparación con el tratamiento con warfarina (HR = 0.80, intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.74 a 0.86, $p < 0.001$). En el análisis de estimación en el ATT se observó un efecto similar, a favor del uso de ACOD (HR = 0.77, IC 95%: 0.70 a 0.84, $p < 0.001$). Las curvas de incidencia acumulada de IC mostraron incidencia reducida de IC entre los pacientes tratados con ACOD (Figura 1).

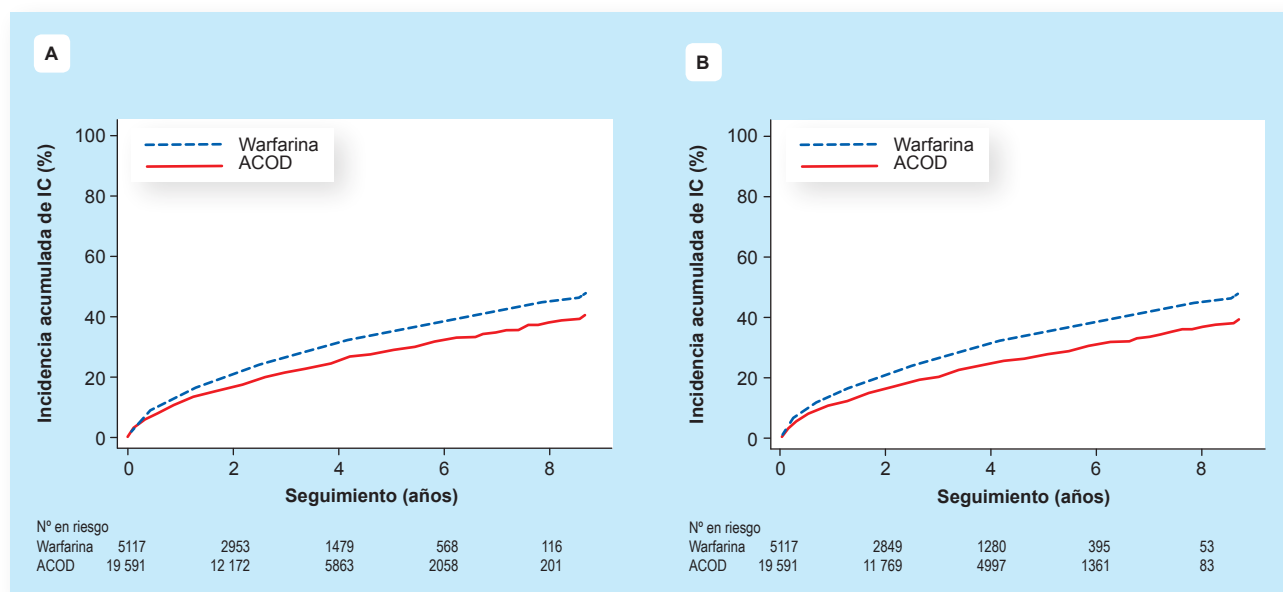


Figura 1. Curvas de incidencia acumulada de IC en pacientes de edad avanzada con FA y DBT2 tratados con ACOD o warfarina. Las curvas se graficaron según las pseudopoblaciones creadas por ponderación de estratificación fina sobre la base del puntaje de propensión en el ATE (A) y en el ATT (B).

ACOD, anticoagulantes orales directos no antagonistas de la vitamina K; ATE, efecto promedio del tratamiento en la totalidad de la población; ATT, efecto promedio del tratamiento en la población tratada; DBT2, diabetes; FA, fibrilación auricular; IC, insuficiencia cardíaca.

En los análisis de estimación del ATE para cada ACOD, el dabigatrán (HR = 0.86, IC 95%: 0.80 a 0.93, $p < 0.001$), el rivaroxabán (HR = 0.80, IC 95%: 0.74 a 0.86, $p < 0.001$), el apixabán (HR = 0.78, IC 95%: 0.68 a 0.90, $p < 0.001$) y el edoxabán (HR = 0.72, IC 95%: 0.60 a 0.86, $p < 0.001$) se asociaron con riesgo reducido de IC, en comparación con el uso de warfarina. En el análisis de estimación del ATT se registraron resultados similares. En los análisis con estratificación por edad, sexo y complejidad de la institución también se encontraron los mismos hallazgos. El riesgo significativamente disminuido de IC en relación con el uso de ACOD se comprobó en todos los grupos analizados, de manera independiente de la edad, el sexo y el tipo de hospital. En el primer análisis de sensibilidad con la consideración de la adhesión al tratamiento, los ACOD se relacionaron con menor riesgo de IC respecto de la warfarina (HR = 0.67, IC 95%: 0.60 a 0.75, $p < 0.001$) en el análisis de estimación en el ATE. En el análisis de sensibilidad en el cual solo se consideraron los pacientes con cociente alto de pose-

sión de medicamentos ($\geq 80\%$), se observó una asociación incluso más pronunciada entre el uso de ACOD y el menor riesgo de IC (HR = 0.47, IC 95%: 0.40 a 0.56, $p < 0.001$). En el análisis de sensibilidad con la exclusión de los pacientes con enfermedad renal crónica se obtuvieron resultados similares, con HR de 0.79 a favor de los ACOD (IC 95%: 0.72 a 0.87, $p < 0.001$). Asimismo, en el análisis que contempló el posible efecto aleatorio grupal vinculado con la asistencia del enfermo por diferentes profesionales se verificaron resultados similares (HR = 0.80, IC 95%: 0.74 a 0.86, $p < 0.001$). Los mismos análisis de sensibilidad en el ATT aportaron resultados semejantes.

Conclusión

Para este estudio de observación se aplicaron modelos estadísticos especiales destinados a reforzar la inferencia causal para conocer el efecto de los ACOD y de la warfarina para la prevención de la IC, en sujetos de 65 años o más con FA y DBT2. Los resultados confirman que los pacientes tratados con ACOD tienen riesgo significativamente reducido de IC, en comparación con aquellos que reciben warfarina, de modo que los ACOD serían los anticoagulantes de elección en esta población, particularmente vulnerable a presentar IC. Se requieren más estudios para dilucidar la causalidad y para determinar los mecanismos fisiopatogénicos subyacentes.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2024
www.siicsalud.com

Título original: Risk of Heart Failure in Elderly Patients with Atrial Fibrillation and Diabetes Taking Different Oral Anticoagulants: A Nationwide Cohort Study
Autores: Lin S, Liu P, Loh C y colaboradores
Fuente: Cardiovascular Diabetology 22(1):1-11, Ene 2023

El artículo original fue seleccionado de la base de datos SIIC *Data Bases* por la compañía patrocinante. Los datos y la información publicados pueden ser preliminares y estar sujetos a cambios; se muestran solo como aporte para la actualización sobre temas de interés para los médicos. La información tiene fines exclusivamente educativos. Los textos que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus firmantes o de los autores que han redactado los artículos originales, por lo que se deslinda a Gador S.A. de toda responsabilidad al respecto. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización de SIIC, Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), abril 2024. Impreso en la República Argentina. registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.

ANTICOAGULACIÓN EN INSUFICIENCIA CARDÍACA



Dr. Gastón Albina

Médico cardiólogo, Subjefe del Servicio de Electrofisiología y Marcapasos, Instituto Cardiovascular Buenos Aires. Miembro titular, Sociedad Argentina de Cardiología, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

La palabra “serendipia” es un anglicismo que proviene del término *serendipity*, que se usa para indicar un hallazgo valioso que fue realizado por azar o accidente, pero en el que, habitualmente, intervinieron capacidades como perspicacia y observación crítica detallada. No es una palabra muy utilizada en español, pero que se podría traducir como suerte, coincidencia o casualidad. Efectivamente, es un hallazgo que se realiza por accidente, de forma inesperada, de cosas que no se están buscando o investigando, pero que suponen una solución para otro problema que se tenía. En la investigación farmacológica hay múltiples casos de serendipia que originaron el registro de muchos medicamentos de uso habitual. Sin ir más lejos, es conocido el hallazgo fortuito de la penicilina por Alexander Fleming y, más recientemente, en la década del 90, del sildenafil que, evaluado como un vasodilatador coronario sin la tolerancia de los nitritos, mostró un escaso efecto antianginoso, pero un excelente efecto sobre la erección. Al igual que el inesperado beneficio que demostraron la empagliflozina y la dapagliflozina en la mortalidad cardiovascular, no explicable exclusivamente por el descenso del 0.4% de los valores de hemoglobina glucosilada y por el 3% de pérdida de peso. También, más recientemente, se encontró que el finasteride tendría efectos cardiovasculares al reducir los niveles de colesterol.

Volviendo a nuestro tema, estudios observacionales demostraron que el tratamiento con anticoagulantes orales directos (ACOD) en pacientes con fibrilación auricular (FA) se asocia con menos riesgo de presentar diabetes, comparado con la warfarina, y aun menos riesgo de mortalidad cardiovascular, debido a un supuesto efecto negativo de esta última sobre los riñones y los vasos sistémicos al promover la calcificación arterial y disminuir la función renal. Además, los ACOD tendrían un potencial efecto antiinflamatorio, con lo cual podrían disminuir la aparición de fibrosis cardíaca, con la consecuente disminución del riesgo de manifestar insuficiencia cardíaca (IC) al inhibir la trombina y el factor Xa. Hay evidencia que los ACOD tienen efectos no vinculados con la hemostasia, mediados por receptores activados por proteasas acoplados a la proteína G. Su activación se acompaña de efectos proinflamatorios y profibróticos en diversos tipos celulares que participan en el proceso de la aterosclerosis, en el remodelado auricular, en la hipertrofia cardíaca y en trastornos inflamatorios crónicos de los pulmones. De esta manera, los ACOD podrían atenuar los efectos proinflamatorios y profibróticos inducidos por la trombina y el factor Xa.

Asimismo, se conoce que tanto la FA como la diabetes se asocian con mayor producción de trombina y, en consecuencia, mayor riesgo tromboembólico y mayor posibilidad de presentar IC y otros efectos cardiovasculares.

En este estudio retrospectivo, Shu-Man Lin y col. demostraron que, en pacientes con FA, diabetes y mayores de 65 años, los ACOD efectivamente son capaces de disminuir la aparición de IC, en comparación con la warfarina

El tratamiento con ACOD se asoció con 20% menos riesgo de experimentar IC, en comparación con los pacientes tratados con warfarina. Este resultado estaría relacionado con los efectos antiinflamatorios de los ACOD al disminuir los niveles de trombina y, de esta manera, reducir la fibrosis cardíaca, entre otros factores. Por otra parte, varios estudios demostraron que la vitamina K desempeña un papel importante en la resistencia a la insulina, por lo que no inhibirla tendría un efecto favorable al lograr mejor control de la glucemia, lo que estaría relacionado con menor riesgo cardiovascular.

Estos datos deberán ser confirmados en estudios aleatorizados que demuestren el beneficio cardiovascular de los ACOD por sobre la warfarina, en pacientes de edad avanzada con FA y diabetes. De esta manera, en estos casos los ACOD podrían tener un efecto beneficioso más allá de la reducción de la incidencia de accidente cerebrovascular y del menor riesgo hemorrágico, que expliquen su impacto sobre la mortalidad y la aparición de IC.