

Artículo original

Impacto de la anticoagulación en los pacientes con demencia y fibrilación auricular. Resultados del registro CardioCHUVI-FA



Rafael Cobas Paz^{a,*}, Sergio Raposeiras Roubín^a, Emad Abu Assi^a, Cristina Barreiro Pardal^b, Julio García Comesaña^c, Alberto González-Carrero López^d, Berenice Caneiro Queija^a, María Cespón Fernández^a, Isabel Muñoz Pousa^a, Pablo Domínguez Erquicia^a, Luis Manuel Domínguez Rodríguez^a, Alberto Carpintero Vara^e, Enrique García Campo^a, Carlos Rodríguez Pascual^e y Andrés Iñiguez Romo^a

^aServicio de Cardiología, Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, Vigo, Pontevedra, España

^bServicio de Anestesia, Hospital Universitario Montecelo, Pontevedra, España

^cGerencia, Hospital Universitario de Orense, Orense, España

^dServicio de Admisión Hospitalaria, Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, Vigo, Pontevedra, España

^eServicio de Geriatría, Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, Vigo, Pontevedra, España

Historia del artículo:

Recibido el 23 de mayo de 2019

Aceptado el 31 de octubre de 2019

On-line el 13 de diciembre de 2019

Palabras clave:

Fibrilación auricular
Demencia
Anticoagulación oral
Hemorragias
Embolias

RESUMEN

Introducción y objetivos: El envejecimiento de la población se asocia con una prevalencia creciente de fibrilación auricular (FA) y demencia. Con este estudio se pretende analizar el impacto de la anticoagulación oral en pacientes ancianos con FA y demencia de grado moderado-grave.

Métodos: Estudio retrospectivo unicéntrico que analiza a pacientes de edad ≥ 85 años con diagnóstico de FA entre 2013 y 2018. El impacto de la anticoagulación en la mortalidad, las embolias y las hemorragias se evaluó mediante un análisis multivariado de Cox. En los pacientes con demencia, dicho análisis se complementó con un *propensity score matching* en función de que se les prescribiera tratamiento anticoagulante o no.

Resultados: De los 3.549 pacientes de 85 o más años con FA, 221 presentaban demencia de grado moderado-grave (6,1%), de los que 88 (60,2%) fueron anticoagulados. Durante un seguimiento de $2,8 \pm 1,7$ años, la anticoagulación se asoció con menor riesgo embólico y mayor riesgo hemorrágico tanto en pacientes con demencia ($HR_{\text{embolias}} = 0,36$; IC95%, 0,15-0,84; $HR_{\text{hemorragias}} = 2,44$; IC95%, 1,04-5,71) como sin demencia ($HR_{\text{embolias}} = 0,58$; IC95%, 0,45-0,74; $HR_{\text{hemorragias}} = 1,55$; IC95%, 1,21-1,98). Sin embargo, la anticoagulación únicamente se asoció con menor mortalidad en los pacientes sin demencia ($HR = 0,63$; IC95%, 0,53-0,75), no en pacientes con demencia (HR ajustada = 1,04; IC95%, 0,63-1,72; $p = 0,541$; HR después de *propensity score matching* = 0,91; IC95%, 0,45-1,83; $p = 0,785$).

Conclusiones: En pacientes de 85 o más años con demencia moderada-grave y FA, la anticoagulación oral se asoció de manera significativa con menor riesgo de embolias y mayor riesgo hemorrágico, sin encontrarse diferencias en cuanto a mortalidad total.

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Impact of anticoagulation in patients with dementia and atrial fibrillation. Results of the CardioCHUVI-FA registry

ABSTRACT

Introduction and objectives: Population aging is associated with an increased prevalence of atrial fibrillation (AF) and dementia. This study aimed to analyze the impact of oral anticoagulation in elderly patients with AF and moderate-severe dementia.

Methods: We conducted a single-center retrospective study analyzing patients aged ≥ 85 years with a diagnosis of AF between 2013 and 2018. The impact of anticoagulation on mortality, embolisms, and bleeding events was assessed by multivariate Cox analysis. In patients with dementia, this analysis was complemented by propensity score matching, depending on whether the patients were prescribed anticoagulant treatment or not.

Results: Of the 3549 patients aged ≥ 85 years with AF, 221 had moderate-severe dementia (6.1%), of whom 88 (60.2%) were anticoagulated. During a follow-up of 2.8 ± 1.7 years, anticoagulation was associated with lower embolic risk and higher bleeding risk both in patients with dementia (hazard ratio [HR]_{embolisms}, 0.36; 95%CI, 0.15-0.84; HR _{bleeding}, 2.44; 95%CI, 1.04-5.71) and in those without dementia

Keywords:

Atrial fibrillation
Dementia
Oral anticoagulation
Bleeding
Embolisms

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.03.025>

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, Estrada Clara Campoamor 341, 36212 Vigo, Pontevedra, España. Correo electrónico: rafacobaspaz@gmail.com (R. Cobas Paz).

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.10.022>

0300-8932/© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

(HR_{embolisms}, 0.58; 95%CI, 0.45-0.74; HR_{bleeding}, 1.55, 95%CI, 1.21-1.98). However, anticoagulation was associated with lower mortality only in patients without dementia (HR, 0.63; 95%CI, 0.53-0.75) and not in those with dementia (adjusted HR, 1.04; 95%CI, 0.63-1.72; $P = .541$; HR after propensity score matching 0.91, 95%CI, 0.45-1.83; $P = .785$).

Conclusions: In patients aged ≥ 85 years with moderate-severe dementia and AF, oral anticoagulation was significantly associated with a lower embolic risk and a higher bleeding risk, with no differences in total mortality.

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

ACOD: anticoagulantes de acción directa
AVK: antagonistas de la vitamina K
FA: fibrilación auricular

INTRODUCCIÓN

El creciente envejecimiento de la población ha supuesto un incremento en la prevalencia de enfermedades crónicas, caso de la fibrilación auricular (FA) y de la demencia¹. En pacientes de edad ≥ 85 años, la prevalencia estimada de FA es del 15%², y la de demencia, del 20%³. No es infrecuente encontrar en pacientes ancianos la coexistencia de ambas enfermedades (FA y demencia). Así se estima que entre el 3 y el 5% de los pacientes con FA tienen diagnosticada una demencia⁴, y ese porcentaje se aproxima al 10% en los pacientes octogenarios⁵. Aplicando estos datos a la población española, se puede estimar que actualmente hay en España unos 40.000 octogenarios con FA y demencia, y para 2050 se estiman cifras superiores a 100.000 pacientes¹.

La importancia de este subgrupo poblacional (ancianos con FA y demencia) no radica únicamente en la magnitud de su prevalencia creciente, sino en su tratamiento^{6,7}. La anticoagulación se ha asociado con una reducción significativa del riesgo de eventos embólicos en pacientes con FA, también los pacientes ancianos. Sin embargo, los pacientes con demencia, sobre todo en sus estadios avanzados, están infrarrepresentados en los ensayos clínicos que evalúan la anticoagulación. Con este estudio se pretende analizar el impacto pronóstico de la terapia anticoagulante en pacientes ancianos (edad ≥ 85 años) con FA y demencia.

MÉTODOS

Población de estudio

Se analizó a los pacientes procedentes del registro de Cardiología del Complejo Hospitalario de Vigo centrado en Fibrilación Auricular (CardioCHUVI-FA). Se trata de un registro retrospectivo que incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de FA procedentes del área sanitaria de Vigo entre el 1 de enero de 2014 y el 1 de enero de 2018. Para la elaboración de dicho registro, inicialmente se procedió a la identificación de los pacientes empleando bases de datos administrativas tanto hospitalarias como ambulatorias. Para ello se recurrió a los sistemas de información de análisis complejo del Servicio Gallego de Salud tanto de atención primaria como de asistencia hospitalaria, utilizando los códigos 427.31 de la novena edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades y K78 de la Clasificación Internacional de Atención Primaria. Del total de 16.975 pacientes identificados, se seleccionó el subgrupo de pacientes de edad ≥ 85 años. Posteriormente, en una segunda fase, se revisó la historia clínica de cada paciente, con vistas a confirmar el

diagnóstico de FA (documentado mediante electrocardiograma) y con la intención de recoger datos sobre las variables clínicas basales, estrategia terapéutica y eventos en el seguimiento.

Se excluyó a los pacientes con prótesis mecánicas y estenosis mitral moderada-grave. También se excluyó a los pacientes que recibían tratamiento crónico con heparinas de bajo peso molecular.

De las variables analizadas, hubo menos de un 2% de valores perdidos para cada variable ($n < 70$), por lo que se decidió no realizar ningún método específico de ajuste por la presencia de estos valores perdidos.

El estudio se ha desarrollado de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité Ético Autonómico de Investigación de Galicia (código HAC-ACO-2018-01, registro 2018/258).

Objetivos y seguimiento

El objetivo clínico principal de este estudio es la mortalidad total. Como objetivos secundarios se han analizado los eventos embólicos y hemorrágicos. Como eventos embólicos se han considerado los accidentes cerebrovasculares (ictus isquémico y accidente isquémico transitorio), la tromboembolia pulmonar y la embolia periférica. Como eventos hemorrágicos, se han considerado las hemorragias clínicamente relevantes según la definición de la *International Society on Thrombosis and Haemostasis*^{8,9}. La finalización del seguimiento para cada uno de los pacientes se produjo en el momento de su fallecimiento o en la última fecha en que se tuvo constancia de su estado vital. La decisión de anticoagular o no para cada uno de los pacientes se estableció en función del criterio clínico del médico responsable del paciente. Los pacientes que han experimentado cambios de tratamiento (de sin anticoagulación a anticoagulación oral o viceversa) se han considerado en el estudio dentro de cada grupo de tratamiento mientras lo estuvieron recibiendo, por lo que la variable anticoagulación oral resulta dependiente del tiempo.

Definiciones

En nuestro estudio se analiza únicamente a los pacientes de 85 o más años con diagnóstico de «FA no valvular» según las recomendaciones europeas, por lo que no se considera a los pacientes con prótesis mecánicas y estenosis mitral con área $\leq 1,5$ cm². Los pacientes fueron clasificados en 2 grupos: con y sin demencia moderada-grave, considerando como tales a los pacientes con deterioro cognitivo entre los estadios 5 y 7 de la escala de deterioro cognitivo global de *Reisberg*¹⁰, que a su vez correspondían con estadios de la escala *Functional Assessment Staging* ≥ 5 ¹¹. Así pues, no se consideraron los casos de deterioro cognitivo leve ni demencia incipiente/leve, etapa en la que los pacientes desarrollan amnesia pero son funcionalmente autónomos para las actividades de la vida diaria. El diagnóstico de infarto isquémico se confirmó con estudios de imagen concomitantes, incluidas la tomografía computarizada o la resonancia magnética. Se definió como accidente isquémico transitorio el

episodio transitorio de disfunción neurológica causada por una focalidad en el cerebro, la médula espinal o isquemia retiniana, sin lesión de infarto agudo. Las hemorragias se definieron según la clasificación de la *International Society on Thrombosis and Haemostasis*, y se consideró evento las hemorragias clínicamente relevantes (tanto mayores como menores)^{8,9}.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresan como media \pm desviación típica y se compararon con el test de la t de Student. Las variables categóricas se expresan como porcentajes y se compararon con el test de la χ^2 . El impacto de la anticoagulación oral en la mortalidad, las embolias y las hemorragias se evaluó mediante análisis de regresión de Cox con estimación robusta de la varianza, y la la variable anticoagulación oral resulta dependiente del tiempo. En dichos análisis se ajustó por las variables que se habían asociado con eventos en el análisis univariado (tabla 1 del material adicional) o cuya asociación con los eventos clínicos se había demostrado previamente de forma consistente. Así, los análisis multivariados fueron ajustados por: edad, sexo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, historia de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, ictus previos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ingreso previo por hemorragia, anemia, filtrado glomerular según la ecuación CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*), fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\leq 40\%$, puntuaciones de las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED, tratamiento con antiagregantes plaquetarios, bloqueadores beta, digoxina, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o antagonistas del receptor de la angiotensina II, estatinas e inhibidores de la bomba de protones. La asunción de riesgos proporcionales se probó utilizando el test residual de Schoenfeld. Los resultados se expresaron como *hazard ratio* (HR), con sus intervalos de confianza del 95% (IC95%). Se consideraron significativos los resultados

con valor de $p < 0,05$. Gráficamente, los resultados se expresaron en forma de curvas de Kaplan Meier.

Asimismo, dentro del grupo de pacientes con demencia, los análisis se complementaron con un *propensity score matching*, con vistas a igualar las características basales de los pacientes con y sin anticoagulación. Para dicho análisis se utilizó un protocolo 1:1 sin reemplazo, con *caliper* 0,2 para desviaciones estándar y con el método de emparejamiento *nearest neighbour*. Las variables independientes para la obtención del *propensity score* fueron: edad, sexo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, ictus o embolia previa, insuficiencia cardíaca previa o fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\leq 40\%$, antecedente de hemorragias, anemia, CKD-EPI < 60 ml/min/1,73 m², puntuación de la escala CHA₂DS₂-VASc, puntuación de la escala HAS-BLED, tratamiento antiagregante, terapia con bloqueadores beta, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o antagonistas del receptor de la angiotensina II, digoxina, estatinas e inhibidores de la bomba de protones. Los análisis estadísticos se realizaron con los programas informáticos SPSS versión 25.0 y Stata MP64 versión 15.0.

RESULTADOS

Características basales

Se identificó a 3.595 pacientes de edad ≥ 85 años con diagnóstico confirmado de FA. De ellos se excluyó a aquellos con prótesis mecánicas y estenosis mitral moderada-grave ($n = 10$) o que recibían tratamiento crónico con heparinas de bajo peso molecular ($n = 36$). Por lo tanto, la población final del estudio estaba constituida por 3.549 pacientes (figura 1), de los que 2.382 eran mujeres; la edad media del grupo era $88,9 \pm 3,2$ años. De esos pacientes, 221 tenían demencia de grado moderado-grave (6,2%). El

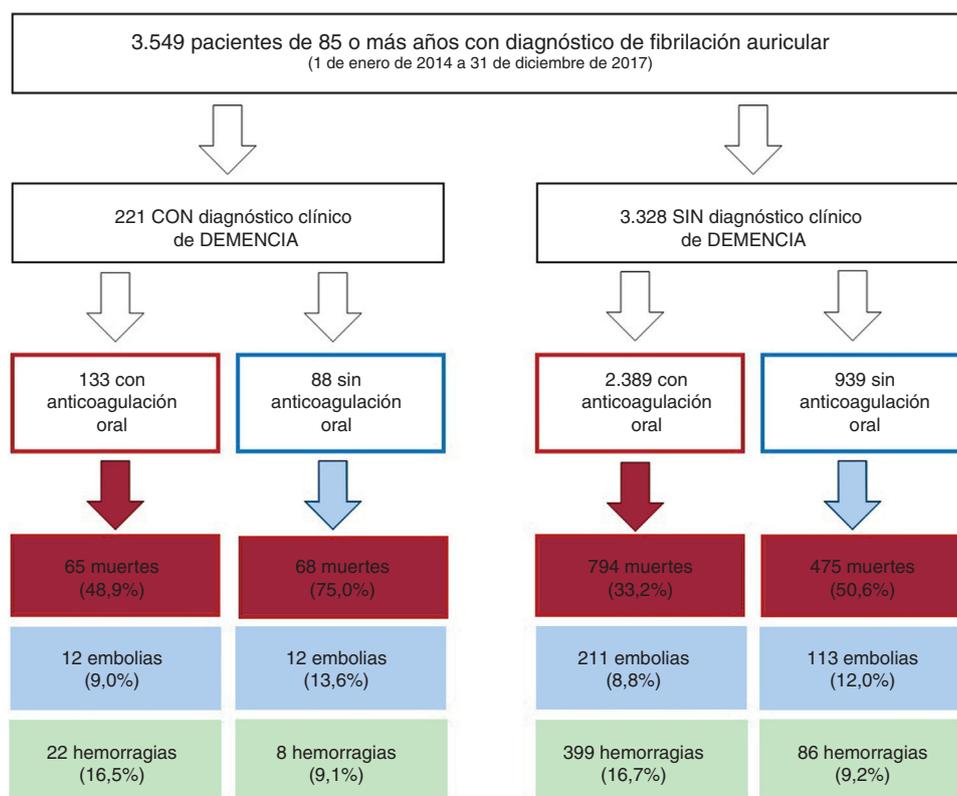


Figura 1. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio.

Tabla 1

Diferencias en las características basales, analíticas y ecocardiográficas en el tratamiento médico entre pacientes de edad ≥ 85 años con y sin demencia

Características basales	Demencia (n=221)	Sin demencia (n=3.328)	p
Edad (años)	89,4 \pm 3,6	88,8 \pm 3,2	0,024
Mujeres	154 (69,7)	2.229 (67,0)	0,407
Hipertensión arterial	145 (65,6)	2.150 (64,6)	0,762
Diabetes mellitus	40 (18,1)	617 (18,5)	0,870
Cardiopatía isquémica	38 (17,2)	525 (15,8)	0,576
Insuficiencia cardiaca	40 (18,1)	446 (13,4)	0,049
Infarto cerebral previo	40 (18,1)	325 (9,8)	<0,001
Hemorragia previa	15 (6,8)	154 (4,6)	0,144
Anemia	77 (34,8)	1.129 (33,9)	0,780
EPOC	21 (9,5)	351 (10,5)	0,623
FEVI \leq 40%	10 (4,5)	144 (4,3)	0,889
CKD-EPI (ml/min/1,73 m ²)	59,2 \pm 18,6	59,1 \pm 17,2	0,920
Fibrilación auricular <i>de novo</i>	50 (22,6)	826 (24,8)	0,464
CHA ₂ DS ₂ -VASc (puntos)	4,3 \pm 1,3	4,1 \pm 1,2	0,005
HAS-BLED (puntos)	2,9 \pm 1,0	2,7 \pm 1,0	0,012
Anticoagulación oral	133 (60,2)	2.389 (71,8)	<0,001
Antiagregación	66 (29,9)	637 (19,1)	<0,001
Bloqueadores beta	54 (24,4)	942 (28,3)	0,215
Digoxina	38 (17,2)	498 (15,0)	0,370
IECA/ARA-II	77 (34,8)	1.417 (42,6)	0,024
Estatinas	39 (17,6)	972 (29,2)	<0,001
IBP	92 (41,6)	1.533 (46,1)	0,200

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; CHA₂DS₂-VASc: insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años (doble), diabetes mellitus, ictus (doble), enfermedad vascular, edad 65-74 años y sexo (mujer); CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HAS-BLED: hipertensión, función renal/hepática anormal, ictus, antecedentes de hemorragia o predisposición a ella, labilidad de la razón internacional normalizada, edad mayor 65 años y toma concomitante de fármacos o alcohol; IBP: inhibidores de la bomba de protones; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

Salvo otra indicación, los valores expresan n (%) o media \pm desviación estándar.

68,3% de los casos de demencia fueron clasificados como enfermedad de Alzheimer; el 20,8%, como demencia vascular; el 3,6%, como otras causas de demencia y el 7,2%, como demencia mixta degenerativa-vascular. En la [tabla 1](#) se muestran las diferencias en las características basales entre los pacientes con y sin demencia. Los pacientes con demencia eran más mayores, con tasas más altas de historia de insuficiencia cardiaca e ictus isquémico previo, y con mayor puntuación en las puntuaciones CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED.

Anticoagulación oral

De los 3.549 pacientes, 2.522 (71,1%) recibieron tratamiento anticoagulante ([figura 1](#)). Los pacientes con demencia recibían menos anticoagulación oral que los pacientes sin demencia (el 60,2 frente al 71,8%; $p < 0,001$). El tipo de anticoagulante oral más empleado fueron los antagonistas de la vitamina K (AVK) (el 75,9 y el 79,6% de los pacientes con y sin demencia respectivamente; $p = 0,598$), con un tiempo en rango terapéutico que fue similar en ambos grupos ($> 60\%$; el 45,5 frente al 46,3%; $p = 0,883$). En la [tabla 2](#) se especifican las características basales de los pacientes con demencia en función de si recibieron tratamiento anticoagulante o no.

A lo largo del seguimiento, 29 pacientes (14,2%) con demencia presentaron cambios en el tratamiento antitrombótico (1 inició

anticoagulación, 10 suspendieron anticoagulación, 18 cambiaron de AVK a anticoagulante de acción directa [ACOD] y 0 pacientes cambiaron de ACOD a AVK). El 41,4% de los cambios se debieron a mal control de la razón internacional normalizada en pacientes a tratamiento con AVK, el 20,7% por percepción de alto riesgo hemorrágico, el 10,3% por percepción de alto riesgo embólico y el 27,6% por motivos desconocidos. De los pacientes sin demencia, 471 (13,1%) cambiaron de tratamiento antitrombótico (16 iniciaron anticoagulación, 73 suspendieron anticoagulación, 381 cambiaron de AVK a ACOD y 1 cambió de ACOD a AVK). El 44,4% de los cambios se debieron a mal control de la razón internacional normalizada en pacientes a tratamiento con AVK, el 18,9% por percepción de alto riesgo hemorrágico, el 10,9% por percepción de alto riesgo embólico y el 25,9% por motivos desconocidos ([figura 1 del material adicional](#)).

Eventos en el seguimiento

Se siguió a los pacientes durante $2,8 \pm 1,7$ años ($2,9 \pm 1,7$ en el grupo de demencia, $2,4 \pm 1,6$ en el grupo sin demencia). Los pacientes con demencia tenían una mayor mortalidad (incidencia anual, el 25,9 frente al 13,7%; $p < 0,001$), pero similares tasas de eventos embólicos (incidencia anual, el 4,7 frente al 3,6%; $p = 0,219$) y hemorrágicos (incidencia anual, el 5,6 frente al 5,3%; $p = 0,765$) que los pacientes sin demencia. En la [tabla 3](#) se especifican las características basales de los pacientes con demencia en función de los eventos que presentaron en el seguimiento (mortalidad, embolias y hemorragias). Asimismo en la [tabla 2 del material adicional](#) se puede ver la localización de la hemorragia en función de que haya demencia o no y de si se prescribió tratamiento anticoagulante o no.

Tras el análisis multivariado, la anticoagulación oral no se asoció con menor mortalidad en los pacientes con demencia (HR = 1,04; IC95%, 0,63-1,72; $p = 0,880$), a diferencia de lo que ocurre en los pacientes sin demencia ([figura 2](#)). Sin embargo, en los pacientes con demencia la terapia anticoagulante sí se asoció con una reducción significativa en la tasa de eventos embólicos (HR = 0,36; IC95%, 0,15-0,84; $p = 0,018$), a costa de un aumento considerable del riesgo de eventos hemorrágicos (HR = 2,44; IC95%, 1,04-5,71; $p = 0,041$) ([tabla 3 del material adicional](#)). Para los eventos combinados, el tratamiento anticoagulante no se asoció con tasas diferentes de mortalidad, eventos embólicos y hemorragia totales en los pacientes con demencia (HR ajustada = 0,83; IC95%, 0,45-1,53; $p = 0,541$).

De los 133 pacientes demenciados tratados inicialmente con anticoagulación, a 6 se les quitó la anticoagulación durante el seguimiento sin relación con ningún evento, y a 4 se les suspendió tras un evento hemorrágico ([figura 2 del material adicional](#)). Por su parte, de los 88 pacientes demenciados no anticoagulados inicialmente, a 1 se le inició anticoagulación durante el seguimiento sin relación con ningún evento embólico ni hemorrágico ([figura 3 de material adicional](#)). Se repitieron los análisis tras excluir a los 11 pacientes con cambios de tratamiento durante el seguimiento, y se obtuvieron resultados similares (HR ajustada por mortalidad = 1,09; IC95%, 0,67-1,77; $p = 0,731$; HR ajustada para embolias = 0,43; IC95%, 0,21-0,95; $p = 0,033$; HR ajustada por hemorragias = 2,35; IC95%, 1,01-5,97; $p = 0,047$).

Finalmente, los análisis se complementaron con un análisis con *propensity score matching*, emparejando a los pacientes demenciados en función del tratamiento anticoagulante. Con base en ello se obtuvieron 2 grupos de 26 pacientes equiparables en cuanto a las características del uso o no uso de tratamiento anticoagulante ([tabla 2](#)). En estos pacientes con FA y demencia, la anticoagulación no se asoció con la mortalidad (HR = 0,91; IC95%, 0,45-1,83; $p = 0,785$) ni con el combinado de muerte, embolias y hemorragia (HR = 1,02; IC95%, 0,52-2,00; $p = 0,962$).

Tabla 2

Características basales, analíticas, ecocardiográficas y del tratamiento médico de los pacientes de edad ≥ 85 años con demencia tratados con y sin anticoagulación. Resultados antes y después del emparejamiento por puntuación de propensión

Características basales	Antes del propensity score matching			Después del propensity score matching			DE
	Anticoagulación (n = 133)	Sin anticoagulación (n = 88)	p	Anticoagulación (n = 26)	Sin anticoagulación (n = 26)	p	
Edad (años)	88,9 \pm 3,2	90,2 \pm 4,2	0,012	88,8 \pm 3,3	89,3 \pm 3,9	0,609	-0,164
Mujeres	94 (70,7)	60 (68,2)	0,693	19 (73,1)	16 (61,5)	0,375	0,203
Hipertensión arterial	86 (64,7)	59 (67,0)	0,715	15 (57,7)	17 (65,4)	0,569	-0,160
Diabetes mellitus	20 (15,0)	20 (22,7)	0,146	3 (11,5)	3 (11,5)	1,000	< 0,001
Cardiopatía isquémica	29 (21,8)	9 (10,2)	0,026	3 (11,5)	4 (15,4)	0,685	-0,093
Insuficiencia cardiaca	28 (21,1)	12 (13,6)	0,161	3 (11,5)	4 (15,4)	0,685	-0,094
Infarto cerebral previo	23 (17,3)	17 (19,3)	0,702	6 (23,1)	6 (23,1)	1,000	< 0,001
Hemorragia previa	12 (9,0)	3 (3,4)	0,104	1 (3,8)	1 (3,8)	1,000	< 0,001
Anemia	40 (30,1)	37 (42,0)	0,068	9 (34,6)	8 (30,8)	0,768	0,084
EPOC	10 (7,5)	11 (12,5)	0,146	1 (3,8)	2 (7,7)	0,552	-0,145
FEVI \leq 40%	9 (6,8)	1 (1,1)	0,049	1 (3,8)	1 (3,8)	1,000	< 0,001
CKD-EPI (ml/min/1,73 m ²)	60,3 \pm 17,7	57,7 \pm 19,8	0,306	57,6 \pm 17,3	58,5 \pm 19,2	0,857	-0,052
Fibrilación auricular de novo	38 (28,6)	12 (13,6)	0,009	5 (19,2)	4 (15,4)	0,714	0,085
CHA ₂ DS ₂ -VAsC (puntos)	4,4 \pm 1,3	4,3 \pm 1,4	0,771	4,3 \pm 1,6	4,2 \pm 1,3	0,193	0,153
HAS-BLED (puntos)	2,8 \pm 1,0	3,1 \pm 1,0	0,035	2,7 \pm 0,8	2,6 \pm 0,9	0,623	0,090
Antiagregantes plaquetarios	5 (3,8)	1 (69,3)	< 0,001	4 (15,4)	4 (15,4)	1,000	< 0,001
Bloqueadores beta	41 (30,8)	13 (14,8)	0,007	4 (15,4)	5 (19,2)	0,714	-0,083
Digoxina	24 (18,0)	14 (15,9)	0,680	5 (19,2)	3 (11,5)	0,442	0,189
IECA/ARA-II	54 (40,6)	23 (26,1)	0,027	7 (26,9)	5 (19,2)	0,510	0,156
Estatinas	32 (24,1)	7 (8,0)	0,002	5 (19,2)	3 (11,5)	0,442	0,170
IBP	51 (38,3)	41 (46,6)	0,224	9 (34,6)	7 (26,9)	0,548	0,158

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; CHA₂DS₂-VAsC: insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años (doble), diabetes mellitus, ictus (doble), enfermedad vascular, edad 65-74 años y sexo (mujer); CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HAS-BLED: hipertensión, función renal/hepática anormal, ictus, antecedentes de hemorragia o predisposición a ella, labilidad de la razón internacional normalizada, edad mayor 65 años y toma concomitante de fármacos o alcohol; IBP: inhibidores de la bomba de protones; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

Salvo otra indicación, los valores expresan n (%) o media \pm desviación estándar (DE).

DISCUSIÓN

Nuestro estudio aporta una información clínica relevante en un tema que hasta la ahora apenas se ha abordado en la comunidad científica: la utilidad de la anticoagulación oral en los pacientes muy ancianos, de 85 o más años, con demencia y FA. El principal resultado del estudio es que, en esta población, la anticoagulación oral parece que no se asocia con una menor mortalidad. Sin embargo, este no es el único resultado relevante del estudio. A continuación se discuten los hallazgos más relevantes de nuestro trabajo.

Empezamos por la prevalencia de la demencia en los pacientes con FA. Nuestro estudio se centra en los pacientes de edad ≥ 85 años y considera demencia los casos de grado moderado-grave. Hasta 1 de cada 16 (6,2%) pacientes de 85 o más años tenía diagnóstico de demencia de grado moderado-grave. El grupo de Rodríguez-Mañero había documentado previamente una incidencia de demencia (sin especificar gravedad) del 3,6% en una población de pacientes con FA con una edad media de 76,8 años⁴. Teniendo en cuenta que la prevalencia de la demencia aumenta de forma exponencial con la edad y que la mayor parte de los casos son catalogados de demencias leves, nuestro porcentaje de demencia moderada-grave en el grupo de ancianos de 85 y más años con FA parece consistente. Esto traduce un problema de una magnitud relevante, dado el sobrevejecimiento de la población. Y dicho problema se acentúa según estudios recientes, que han encontrado una asociación entre la FA y el desarrollo posterior de demencia, sobre todo en pacientes no anticoagulados¹². Sin embargo, ¿sabemos cómo tratar a estos pacientes con demencia y FA en lo referente al tratamiento antitrombótico?

Un estudio previamente publicado sobre una encuesta realizada a médicos de Estados Unidos puso de relieve que la demencia era la segunda causa por la que un paciente anciano no se anticoagulaba¹³. Los pacientes con demencia tienen un mayor riesgo de caídas, hemorragias e incumplimiento terapéutico, aspectos que pueden condicionar el menor uso de la anticoagulación¹⁴⁻¹⁶. En la población de nuestro estudio, 4 de cada 10 pacientes de 85 o más años con demencia no se anticoagulaba pese a tener todos ellos una puntuación CHA₂DS₂-VAsC ≥ 2 . De los que se anticoagulaban, 8 de cada 10 lo hacían con AVK (79,6%), aunque el uso de ACOD aumentaba durante el seguimiento (del 20,4% inicial al 37,2% final). No hubo diferencias en el uso de ACOD entre pacientes con y sin demencia, y tampoco hubo diferencias en el tiempo en rango terapéutico entre ambos grupos de pacientes.

En los pacientes con demencia de nuestro estudio, la anticoagulación oral se asoció de manera significativa con menor riesgo de embolias, pero también con un mayor riesgo hemorrágico. Sin embargo, no se encontraron diferencias en cuanto a mortalidad total, aspecto diferencial con respecto a los pacientes sin demencia. Este supuesto efecto neutro de la anticoagulación en la mortalidad de los pacientes con demencia debe interpretarse con cautela, teniendo en cuenta el carácter retrospectivo del análisis y el impacto negativo que puede tener en la mortalidad el tratamiento diagnóstico y terapéutico más conservador al que se somete a los pacientes con demencia, y que pudiese neutralizar un plausible impacto beneficioso de los anticoagulantes orales en estos pacientes. Hasta la fecha, y según nuestro conocimiento, solamente 2 estudios han analizado el aspecto de la anticoagulación en pacientes con FA y demencia. En el registro

Tabla 3

Diferencias en las características basales de los pacientes con demencia en función de los eventos (mortalidad, embolias y hemorragias)

Características basales	Muerto (n=133)	Vivo (n=88)	p	Embolias (n=24)	Sin embolias (n=197)	p	Hemorragias (n=30)	Sin hemorragias (n=191)	p
Edad (años)	89,9 ± 3,9	88,6 ± 2,9	0,005	88,0 ± 3,2	89,6 ± 3,6	0,033	89,9 ± 3,8	89,3 ± 3,6	0,358
Mujeres	93 (69,9)	61 (69,3)	0,923	17 (70,8)	137 (69,5)	0,897	16 (53,3)	138 (74,3)	0,036
Hipertensión arterial	92 (69,2)	53 (60,2)	0,171	15 (62,5)	130 (66,0)	0,734	22 (73,3)	123 (64,4)	0,338
Diabetes mellitus	22 (16,5)	18 (20,5)	0,460	3 (12,5)	37 (18,8)	0,450	8 (26,7)	32 (16,8)	0,190
Cardiopatía isquémica	22 (16,5)	16 (18,2)	0,752	5 (20,8)	33 (16,8)	0,617	3 (10,0)	35 (18,3)	0,261
Insuficiencia cardíaca	26 (19,5)	14 (15,9)	0,491	2 (8,3)	38 (19,3)	0,188	8 (26,7)	32 (16,8)	0,190
Infarto cerebral previo	28 (21,1)	12 (13,6)	0,161	6 (25,0)	34 (17,3)	0,352	6 (20,0)	34 (17,8)	0,771
Hemorragia previa	15 (11,3)	7 (8,0)	0,419	1 (4,2)	14 (7,1)	0,599	2 (6,7)	13 (6,8)	0,977
Anemia	48 (36,1)	29 (33,0)	0,632	5 (20,8)	72 (36,5)	0,127	7 (23,3)	70 (36,6)	0,155
EPOC	16 (12,0)	5 (5,7)	0,115	1 (4,2)	20 (10,2)	0,345	4 (13,3)	17 (8,9)	0,441
FEV1 ≤ 40%	8 (6,0)	2 (2,3)	0,190	0	10 (5,1)	0,259	3 (10,0)	7 (3,7)	0,121
Filtrado glomerular (ml/min/1,73 m ²)	54,3 ± 20,1	61,8 ± 18,2	0,023	55,4 ± 20,0	60,3 ± 19,2	0,085	55,9 ± 19,9	60,0 ± 19,1	0,109
Fibrilación auricular <i>de novo</i>	5 (3,8)	45 (51,1)	<0,001	3 (12,5)	47 (23,9)	0,209	2 (6,7)	48 (25,1)	0,025
CHA ₂ DS ₂ -VASc (puntos)	4,5 ± 1,4	4,1 ± 1,2	0,061	4,3 ± 1,5	4,3 ± 1,3	0,982	4,4 ± 1,5	4,3 ± 1,3	0,682
HAS-BLED (puntos)	3,1 ± 1,0	2,8 ± 1,0	0,037	2,8 ± 1,2	2,9 ± 0,9	0,754	2,9 ± 1,1	2,9 ± 1,0	0,985
Anticoagulación oral	66 (49,6)	67 (76,1)	<0,001	12 (50,0)	121 (61,4)	0,281	22 (73,3)	111 (58,1)	0,113
Antiagregantes plaquetarios	53 (39,8)	13 (14,8)	<0,001	9 (37,5)	57 (28,9)	0,387	6 (20,0)	60 (31,4)	0,204
Bloqueadores beta	25 (18,8)	29 (33,0)	0,016	2 (8,3)	52 (26,4)	0,052	9 (30,0)	45 (23,6)	0,445
Digoxina	30 (22,6)	8 (9,1)	0,009	5 (20,8)	33 (16,8)	0,617	7 (23,3)	31 (16,2)	0,338
IECA/ARA-II	48 (36,1)	29 (33,0)	0,402	10 (41,7)	67 (34,0)	0,226	12 (40,0)	65 (34,0)	0,256
Estatinas	20 (15,0)	19 (21,6)	0,211	5 (20,8)	34 (17,3)	0,665	7 (23,3)	32 (14,5)	0,380
IBP	58 (43,6)	34 (38,6)	0,463	7 (29,2)	85 (43,1)	0,190	13 (43,3)	79 (41,4)	0,839

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; CHA₂DS₂-VASc: insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años (doble), diabetes mellitus, ictus (doble), enfermedad vascular, edad 65-74 años y sexo (mujer); EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEV1: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HAS-BLED: hipertensión, función renal/hepática anormal, ictus, antecedentes de hemorragia o predisposición a ella, labilidad de la razón internacional normalizada, edad mayor 65 años y toma concomitante de fármacos o alcohol; IBP: inhibidores de la bomba de protones; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. Salvo otra indicación, los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

nacional sueco de demencia (2007-2014), los autores reportaron menor mortalidad con la anticoagulación oral, pero únicamente cuando se comparaban específicamente con el grupo sin tratamiento antitrombótico, y esas diferencias se diluían cuando el grupo de referencia para la comparación incluía la antiagregación plaquetaria simple¹⁷. Esto resulta difícil de explicar, ya que la antiagregación plaquetaria simple no ha demostrado beneficio

pronóstico en la demencia vascular¹⁸ ni en los pacientes ancianos con alto riesgo cardiovascular¹⁹. En comparación con nuestro estudio, el registro nacional sueco presenta diferencias llamativas. Si en nuestro estudio, con una edad ≥ 85 años en todos los pacientes, el 60% de los pacientes con demencia y FA se anticoagulaban (el 75,9% con AVK), en el registro nacional sueco, con una edad media de 82 años, únicamente se anticoagulaba al

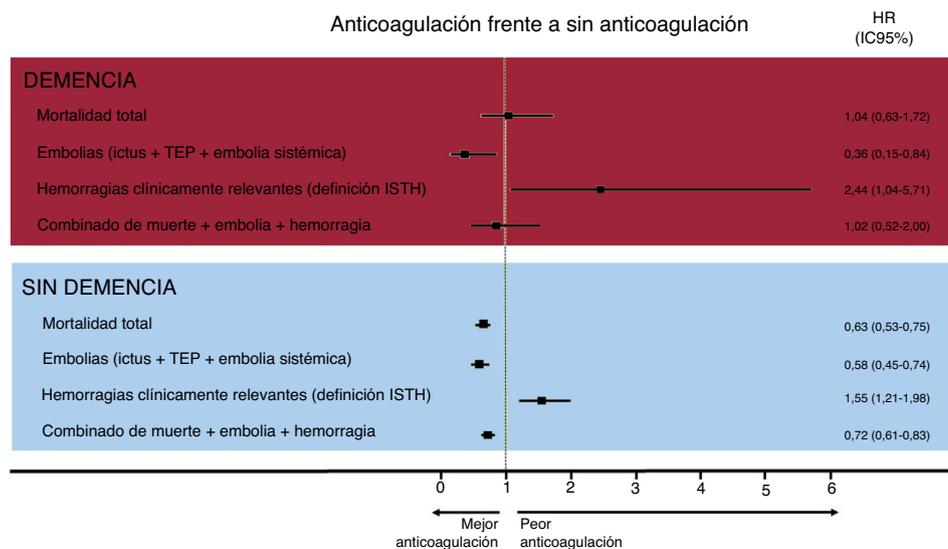


Figura 2. Forest plot para la hazard ratio ajustada del tratamiento anticoagulante (frente a sin anticoagulación) para mortalidad, embolias y hemorragias. HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; ISTH: *International Society on Thrombosis and Haemostasis*; TEP: tromboembolia pulmonar.

26% de los pacientes con FA y demencia (el 100% con AVK), lo cual indica que hay un importante sesgo de selección que condiciona los resultados. Además, en nuestro trabajo únicamente se incluyó a pacientes con demencia moderada-grave, mientras que en el registro nacional sueco se incluyó a pacientes con cualquier grado de deterioro cognitivo, lo que explica que hasta un 40% de los pacientes que se anticoagulaban vivían solos. De forma complementaria, en el registro procedente del *Veterans Affairs National Healthcare System*, en el que únicamente el 19% de los pacientes tenían 85 o más años, los autores encontraron una reducción significativa de la mortalidad total con la continuación de la anticoagulación oral en pacientes con FA a los que se diagnosticaba demencia²⁰. Las fortalezas de nuestro estudio, frente a los 2 descritos, radican en su contemporaneidad (por lo que son aplicables a la era de los ACOD), así como en el grupo poblacional estudiado, que incluye únicamente a los pacientes con demencia de grado moderado-grave (excluyendo deterioro cognitivo leve) y de más edad (≥ 85 años), de los que los cardiólogos clínicos carecemos de evidencia científica para una toma de decisiones realmente compleja. Cuando los clínicos se enfrentan a este tipo de pacientes siempre se plantean la pregunta de si vale la pena iniciar la anticoagulación o no, siendo conocedores del riesgo hemorrágico asociado. En este sentido, nuestro estudio aporta nueva evidencia al respecto, en un grupo de pacientes que suele ser excluido de los ensayos clínicos. Debemos ser conscientes de la necesidad de realizar un esfuerzo científico para la especialización de la atención a los pacientes con deterioro cognitivo moderado a grave. Nuestro estudio constituye ese primer paso para la creación de una evidencia científica consistente que fundamente o no el uso de la terapia anticoagulante en estos pacientes. Sin embargo, es necesaria la realización de un ensayo clínico para poder contestar de forma consistente a esta pregunta. Mientras tanto, se debe destacar la necesidad de hacer una evaluación individualizada de ambos riesgos (embólico y hemorrágico) pasa consensuar tanto con el paciente como con la familia la decisión terapéutica sobre la anticoagulación.

Limitaciones

A pesar del interés que puedan tener nuestros resultados, se deben considerar las siguientes limitaciones del estudio. Por un lado, las inherentes a su carácter retrospectivo que, pese a la meticulosidad en la recogida de los datos y en la consistencia de estos, siempre aportan la posibilidad de errores a la hora de catalogar a los pacientes en los diferentes grupos. Dicho carácter retrospectivo supone, por un lado, el riesgo de subestimar el porcentaje real de pacientes con demencia (posibilidad de que cierto porcentaje de pacientes con demencia no sean identificados por sus médicos con dicho diagnóstico en su historia clínica), y por otro no conocer con exactitud el motivo por el que los clínicos responsables deciden no anticoagular a estos pacientes. Además, el tamaño muestral impide hacer estudios de subgrupos que serían de gran interés. A pesar de que se analiza a más de 3.500 pacientes, solo 221 tienen demencia moderada-grave, de los que solo 133 reciben anticoagulación oral. Si bien es cierto que la tasa de eventos en los pacientes con demencia es alta ($> 50\%$ de mortalidad y $> 10\%$ de embolias y hemorragias), la potencia del estudio es subóptima para hacer análisis por tipo de anticoagulante. Además, tampoco se ha analizado si el ajuste de dosis de los ACOD, de acuerdo con la ficha técnica, se realizó correctamente, por lo que es posible que en nuestra cohorte exista una infradosificación relacionada con la sensación de fragilidad y riesgo hemorrágico que estos pacientes transmiten. Pese a todo ello, consideramos muy interesantes nuestros datos pues aportan, por primera vez, evidencia en el tratamiento anticoagulante de los

pacientes ancianos con demencia y FA y sientan las bases para futuros estudios (idealmente aleatorizados) que confirmen nuestros hallazgos.

CONCLUSIONES

La coexistencia de FA y demencia en pacientes ancianos es frecuente (hasta 1 de cada 16 pacientes de edad ≥ 85 años con FA tiene demencia de grado moderado-grave). De estos pacientes, menos de 2/3 reciben anticoagulación. El tratamiento anticoagulante de los pacientes de 85 o más años con FA y demencia moderada-grave no se asoció con una menor mortalidad. Sin embargo, sí se asoció con una reducción de los eventos embólicos, aunque con un incremento marcado del riesgo hemorrágico.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- En España se estima que en torno al 10% de los pacientes octogenarios con fibrilación auricular tienen diagnóstico de demencia. Sin embargo, poco se sabe acerca del impacto de la demencia en el riesgo embólico y hemorrágico en función del tratamiento anticoagulante, pues los pacientes con demencia, sobre todo en estadios moderados-graves, no han sido incluidos en los ensayos clínicos realizados con los fármacos anticoagulantes.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Nuestro trabajo aporta información clínica relevante acerca de la prevalencia y el impacto del tratamiento anticoagulante en pacientes de edad ≥ 85 años con fibrilación auricular y demencia moderada-grave. Se trata de un subgrupo de pacientes muy prevalente en el que la anticoagulación no se asocia de manera significativa con una disminución de la mortalidad, aunque sí con una reducción de los eventos embólicos y un aumento de los eventos hemorrágicos.

CONFLICTO DE INTERESES

E. Abu Assi es editor asociado de *Revista Española de Cardiología*; se ha seguido el procedimiento editorial establecido en Revista para garantizar la gestión imparcial del manuscrito.

Los demás autores no tienen ningún conflicto de intereses que declarar en relación con el presente manuscrito.

ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.10.022>

BIBLIOGRAFÍA

1. Abellán García A, Ayala García A, Pérez Díaz J, Pujol Rodríguez R. Informes Envejecimiento en red Un perfil de las personas mayores en España, 2018. *Indicadores estadísticos básicos*. 2018. Disponible en: <http://envejecimiento.csic.es/documentos/documentos/enred-indicadoresbasicos18.pdf>. Consultado 17 Oct 2019
2. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006;27:949-953.

3. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement*. 2013;9:63–75e2.
4. Rodríguez-Manero M, López-Pardo E, Cordero A, et al. Relevance of dementia in atrial fibrillation patients within a specific European Health Care Area. *Neuroepidemiology*. 2018;51:11–18.
5. Tavassoli N, Perrin A, Berard E, et al. Factors associated with undertreatment of atrial fibrillation in geriatric outpatients with Alzheimer disease. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2013;13:425–433.
6. Jacobs LG, Billett HH, Freeman K, Dinglas C, Jumaquio L. Anticoagulation for stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation, including those with falls and/or early-stage dementia: a single-center, retrospective, observational study. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2009;7:159–166.
7. Moroney JT, Tseng CL, Paik MC, Mohr JP, Desmond DW. Treatment for the secondary prevention of stroke in older patients: the influence of dementia status. *J Am Geriatr Soc*. 1999;47:824–829.
8. Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, Schulman S. Subcommittee on Control of Anticoagulation Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2015;13:2119–2126.
9. Schulman S, Kearon C. Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005;3:692–694.
10. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry*. 1982;139:1136–1139.
11. Auer S, Reisberg B. The GDS/FAST staging system. *Int Psychogeriatr*. 1997;9(Suppl 1):167–171.
12. Friberg L, Andersson T, Rosenqvist M. Less dementia and stroke in low-risk patients with atrial fibrillation taking oral anticoagulation. *Eur Heart J*. 2019;40:2327–2335.
13. Dharmarajan TS, Varma S, Akkaladevi S, Lebelt AS, Norkus EP. To anticoagulate or not to anticoagulate? A common dilemma for the provider: physicians' opinion poll based on a case study of an older long-term care facility resident with dementia and atrial fibrillation. *J Am Med Dir Assoc*. 2006;7:23–28.
14. Jankowska-Polanska B, Katarzyna L, Lidia A, Joanna J, Dudek K, Izabella U. Cognitive function and adherence to anticoagulation treatment in patients with atrial fibrillation. *J Geriatr Cardiol*. 2016;13:559–565.
15. Gumbinger C, Holstein T, Stock C, Rizos T, Horstmann S, Veltkamp R. Reasons underlying non-adherence to and discontinuation of anticoagulation in secondary stroke prevention among patients with atrial fibrillation. *Eur Neurol*. 2015;73:184–191.
16. Torn M, Bollen WL, van der Meer FJ, van der Wall EE, Rosendaal FR. Risks of oral anticoagulant therapy with increasing age. *Arch Intern Med*. 2005;165:1527–1532.
17. Subic A, Cermakova P, Religa D, et al. Treatment of atrial fibrillation in patients with dementia: a cohort study from the Swedish Dementia Registry. *J Alzheimers Dis*. 2018;61:1119–1128.
18. Williams PS, Rands G, Orrel M, Spector A. Aspirin for vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;4:CD001296.
19. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, et al. Effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly. *N Engl J Med*. 2018;379:1519–1528.
20. Orkaby AR, Ozonoff A, Reisman JI, Miller DR, Zhao S, Rose AJ. Continued use of warfarin in veterans with atrial fibrillation after dementia diagnosis. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65:249–256.