

Artículo original

Balance entre el efecto de los eventos embólicos frente a los hemorrágicos en la mortalidad de los pacientes ancianos con fibrilación auricular



Sergio Raposeiras-Roubín^{a,b,c,*}, Emad Abu-Assi^{a,b}, María Cespón Fernández^a, Sonia Blanco Prieto^b, Cristina Barreiro Pardal^d, Pablo Domínguez-Erquicia^a, María Melendo Viu^a, Clara Bonanad Lozano^e, Xavier Rosselló^{c,f}, Borja Ibáñez^{c,g} y Andrés Íñiguez Romo^{a,b}

^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, Vigo, Pontevedra, España

^b Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur, Vigo, Pontevedra, España

^c Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, España

^d Servicio de Anestesia, Hospital Montecelo, Pontevedra, España

^e Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España

^f Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, Islas Baleares, España

^g Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

Historia del artículo:

Recibido el 18 de octubre de 2020

Aceptado el 15 de febrero de 2021

On-line el 24 de mayo de 2021

Palabras clave:

Fibrilación auricular

Mortalidad

Hemorragia

Embolia

RESUMEN

Introducción y objetivos: La toma de decisiones clínicas sobre la anticoagulación de pacientes ancianos con fibrilación auricular (FA) requiere que se considere no solo la incidencia de eventos embólicos y hemorrágicos, sino también el riesgo de muerte tras esos efectos adversos. Nuestro objetivo es analizar el balance con respecto a la mortalidad entre los eventos embólicos y hemorrágicos en pacientes ancianos con FA.

Métodos: Se analizó a todos los pacientes de 75 o más años de un área de salud española diagnosticados de FA entre 2014 y 2017 (n = 9.365). El riesgo de muerte se estimó utilizando modelos de Cox que incluyeron los episodios embólicos y hemorrágicos como variables dependientes del tiempo.

Resultados: Durante una mediana de seguimiento de 4,0 años, los eventos se asociaron con mayor mortalidad, tanto los embólicos (HR = 2,39; IC95%, 2,12-2,69) como los hemorrágicos (HR = 1,79; IC95%, 1,64-1,96). El riesgo de muerte fue un 33% mayor después de una embolia que después de una hemorragia (rRR = 1,33; IC95%, 1,15-1,55), aunque con accidente isquémico transitorio el riesgo fue menor que con hemorragia (rRR = 0,79; IC95%, 0,63-0,99). La mortalidad tras una hemorragia intracraneal fue similar que tras una embolia mayor (RR = 1,00; IC95%, 0,75-1,29).

Conclusiones: En los pacientes de edad avanzada con FA, los eventos embólicos parecen estar asociados con una mayor mortalidad que las hemorragias extracraneales, salvo los accidentes isquémicos transitorios. Con hemorragia intracraneal, el riesgo de muerte es similar al de una embolia mayor.

© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Trade-off between the effects of embolic versus bleeding events on mortality in elderly patients with atrial fibrillation

ABSTRACT

Introduction and objectives: Clinical decision-making on anticoagulation in elderly patients with atrial fibrillation (AF) requires clinicians to consider not only the incidence of embolic and bleeding events, but also the risk of death following these adverse events. We aimed to analyze the trade-off between embolic and bleeding events with respect to mortality in elderly patients with AF.

Methods: The study cohort comprised all patients aged ≥ 75 years from a Spanish health area diagnosed with AF between 2014 and 2017 (n = 9365). The risk of death was investigated using Cox proportional hazards models, including embolic and bleeding events as time-dependent binary indicators.

Results: During a median follow-up of 4.0 years, both embolic and bleeding events were associated with a higher risk of death (adjusted HR, 2.39; 95%CI, 2.12-2.69; and adjusted HR, 1.79; 95%CI, 1.64-1.96, respectively). The relative risk of death was 33% higher following an embolism than following a bleeding event (rRR, 1.33; 95%CI, 1.15-1.55), although for transient ischemic attack the risk was lower than for bleeding (rRR, 0.79; 95%CI, 0.63-0.99). The risk of death associated with intracranial hemorrhage was similar to that of major embolisms (RR, 1.00; 95%CI, 0.75-1.29).

Keywords:

Atrial fibrillation

Mortality

Bleeding

Embolism

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Álvaro Cunqueiro, Estrada de Clara Campoamor 341, 36213 Vigo, Pontevedra, España. Correo electrónico: raposeiras26@hotmail.com (S. Raposeiras-Roubín).

Conclusions: In elderly AF patients, embolic events appeared to be associated with a higher risk of mortality than extracranial bleeding, except for transient ischemic attacks, which have a better prognosis. For ICH, the mortality risk was similar to that of major embolism.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

ACO: anticoagulación oral
 AIT: accidente isquémico transitorio
 FA: fibrilación auricular
 HIC: hemorragia intracraneal
 HM: hemorragia mayor

INTRODUCCIÓN

La anticoagulación oral (ACO) reduce la frecuencia de eventos embólicos en los pacientes con fibrilación auricular (FA), si bien esta mejora se contrarresta por un aumento de las hemorragias. Se ha considerado tradicionalmente que las hemorragias son un precio aceptable por la ACO, si bien recientemente se ha demostrado que influyen de manera independiente en la mortalidad¹.

La edad avanzada influye en muchos aspectos de la evaluación de riesgos y beneficios de la anticoagulación en pacientes con FA. Las guías de práctica clínica clasifican a todos los pacientes de 75 años o más como pacientes con alto riesgo de sufrir un ictus isquémico, con indicación para la anticoagulación tras una adecuada evaluación del riesgo hemorrágico². No obstante, tomar una decisión con respecto al tratamiento profiláctico con antitrombóticos para estos pacientes plantea un dilema a muchos médicos, ya que los pacientes ancianos son un grupo heterogéneo, cuya enfermedad se complica por la presencia de factores funcionales y sociales que contribuyen a su vulnerabilidad, que sufren varias enfermedades y requieren polimedición³. Aunque en los estudios y los ensayos observacionales se muestra que los beneficios de la ACO se amplían a los segmentos de mayor edad de la población con FA⁴, los datos reales muestran invariablemente que la tasa de prescripción de ACO está en relación inversa con la edad⁵. En consecuencia, hay que entender mejor los perfiles de riesgo de los pacientes para reducir la brecha entre los hallazgos epidemiológicos y la práctica clínica.

Mientras las incidencias de eventos embólicos y hemorrágicos dominan la decisión de prescribir anticoagulación a los pacientes con FA, la gravedad de tales episodios también debería incorporarse a la toma de decisiones clínicas para cada uno de los pacientes, en especial los complejos como los ancianos. Es crucial entender las implicaciones pronósticas de los eventos embólicos, sobre todo el ictus isquémico, en relación con los resultados de los eventos hemorrágicos para ayudar a los médicos a seleccionar a los pacientes candidatos a ACO. No obstante, el impacto a largo plazo de las hemorragias en pacientes con FA se ha investigado en menor medida que el de los eventos embólicos⁶. Asimismo, el efecto en la mortalidad tras un episodio embólico según su gravedad sigue sin estar claro. En este estudio, que se basa en un amplio registro de pacientes con FA, se compara el impacto relativo de los eventos embólicos y hemorrágicos en la mortalidad por cualquier causa.

MÉTODOS

Población del estudio

La cohorte del estudio estaba formada por todos los pacientes de 75 años o más del área sanitaria de Vigo (Pontevedra, España) a

los que se diagnosticó FA entre enero de 2014 y diciembre de 2017 (registro CardioCHUVI-AF_75; ClinicalTrials.gov Identificador: NCT04364516). Las historias clínicas electrónicas se revisaron meticulosamente para confirmar el diagnóstico de FA y recopilar datos sobre las variables clínicas basales y la estrategia terapéutica. En todos los pacientes, el diagnóstico de FA solo se confirmó cuando se basaba en un electrocardiograma. El estudio se llevó a cabo según los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité de ética local (Comité autonómico de ética en la investigación de Galicia, código HAC-ACO-2018-01, registro 2018/258). No se requirió el consentimiento informado para el presente estudio.

Resultados

En este estudio de seguimiento retrospectivo, el objetivo principal era la mortalidad por cualquier causa durante el seguimiento. Se inició tras la evaluación clínica inicial del paciente por FA entre enero de 2014 y diciembre de 2017, y se extendió hasta junio de 2020. Las defunciones se clasificaron como cardiovasculares o no cardiovasculares. La muerte cardiovascular se definió como muerte debida a infarto agudo de miocardio, muerte súbita cardiaca, muerte por insuficiencia cardiaca, ictus, intervenciones cardiovasculares, hemorragia cardiovascular u otras causas cardiovasculares⁷. El objetivo de este estudio es evaluar la relación existente entre la mortalidad y: a) cualquier evento embólico, y b) cualquier evento hemorrágico. Los eventos embólicos fueron: ictus isquémico, accidente isquémico transitorio (AIT), embolia pulmonar y embolia sistémica. Tanto la embolia pulmonar como la sistémica se clasificaron como embolias no cerebrales (que no afectan al sistema nervioso central [SNC]). La embolia mayor incluye la combinación de ictus isquémico y embolia no cerebral⁷. Los eventos hemorrágicos se clasificaron según el informe de la *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) como hemorragia mayor (HM) y hemorragia no mayor (HNM) clínicamente relevante^{8,9}. Según la localización, la HM se clasificó como hemorragia intracraneal (HIC) o HM no intracraneal (HMNI). En el epígrafe «Definición y clasificación de los episodios adversos» del material adicional se detalla más información sobre la definición de cada uno de los eventos embólicos y hemorrágicos.

Análisis estadísticos

Las variables basales se recopilaron en función de si tuvo lugar una embolia o un episodio hemorrágico durante el seguimiento. Los datos continuos expresan media \pm desviación estándar y se compararon mediante la prueba de la t de Student para datos independientes. Los datos categóricos expresan cifras absolutas (y relativas) y se compararon con la prueba de la χ^2 . Mediante diagramas de Venn se ilustró la relación entre eventos hemorrágicos y embólicos.

El riesgo de muerte por cualquier causa se investigó mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox. Todos los modelos descritos a continuación incluían eventos embólicos y hemorrágicos como indicadores binarios dependientes del tiempo, así como variables de confusión significativas como covariables. Se analizaron las variables demográficas, antropométricas, clínicas,

ecocardiográficas y analíticas, así como el tratamiento farmacológico, como posibles factores de confusión (tabla 1 del material adicional). Se seleccionó el modelo mejor ajustado en función del criterio de información de Akaike. Se obtuvieron los cocientes de riesgos instantáneos (*hazard ratio* [HR]) y los valores de *p* para el riesgo de muerte por cualquier causa asociados con los eventos hemorrágicos y embólicos. El riesgo de episodios recurrentes se modeló teniendo en cuenta la primera aparición de un evento de cada tipo, mientras que los de distinta gravedad (HNM seguida de HIC) se consideraron covariables independientes. En el caso de los pacientes que sufrieron un evento hemorrágico y uno embólico, se contaron ambos episodios y se consideró predictor de mortalidad a cada uno por separado como (es decir, los modelos incluían covariables para los eventos hemorrágico y embólico). El riesgo relativo de los eventos embólico y hemorrágico se calculó a partir de los mismos modelos, y se expresó como la razón de riesgo relativo (rRR)¹⁰.

Se hicieron otros análisis para investigar la naturaleza dependiente del tiempo de la mortalidad asociada con los eventos hemorrágicos y embólicos como una función del tiempo transcurrido desde el episodio, para lo cual se usó el método de supervivencia de Royston y Parmar, con modelos paramétricos y flexibles de supervivencia. La forma funcional de la relación entre el riesgo de muerte ajustado y el tiempo transcurrido desde el evento hemorrágico o embólico se ajustó con polinomios fraccionarios y se representó la curva resultante junto con el intervalo de confianza del 95% (IC95%) de la media.

Todas las pruebas fueron bilaterales, y la significación estadística se estableció con *p* < 0,05. Todos los análisis se hicieron con la versión 15 del software STATA (StataCorp., Estados Unidos).

RESULTADOS

Se estudió a 9.365 pacientes de 75 años o más con un diagnóstico confirmado de FA. Un total de 7.557 pacientes recibieron anticoagulantes (80,7%); de estos, 6.360 con antagonistas de la vitamina K (84,2%), 1.070 con anticoagulantes orales de acción directa (NACO) (14,1%) y 127 con heparina (1,7%). En el caso de los pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K, la proporción con razón internacional normalizada (INR) en el intervalo terapéutico (entre 2 y 3) fue del 45,2%. El 30,2% de los pacientes tratados con NACO recibieron una dosis inapropiada. Durante una mediana de seguimiento de 4,0 [intervalo intercuartílico, 2,1-5,2] años, 2.822 pacientes (30,1%) sufrieron eventos hemorrágicos y 922, embólicos (9,8%). En la tabla 1 se resumen las características basales de los pacientes que tuvieron eventos hemorrágicos y embólicos durante el seguimiento.

La mayoría de los eventos hemorrágicos fueron HNM (*n* = 2.368; el 83,9% del total de eventos hemorrágicos) y la mayoría de las embolias fueron ictus isquémicos (*n* = 538; el 58,3% del total de eventos embólicos) (información ampliada en la tabla 2 del material adicional). Se registraron HIC en 269 pacientes (2,9%). En el 4,5% de los pacientes (*n* = 421) tuvo lugar más de un episodio hemorrágico, mientras que en el 0,7% (*n* = 68) ocurrieron múltiples embolias (figura 1). Los pacientes que sufrieron hemorragia e ictus isquémico durante el seguimiento fueron el 3,1% (*n* = 291), en proporciones similares entre los que sufrieron un episodio hemorrágico (1,8%) o una embolia (1,3%) como primer evento.

Mortalidad tras el evento hemorrágico o embólico

Fallecieron 3.146 pacientes (33,6%). Tanto los eventos hemorrágicos como los embólicos se asociaron con mayor riesgo de

muerte (tabla 2). En los pacientes que sufrieron cualquier tipo de hemorragia (HM y HNM clínicamente relevante), el riesgo de muerte fue un 79% mayor que para los que no (HR ajustada [HRa] = 1,79; IC95%, 1,64-1,96; *p* < 0,001). Aunque el mayor riesgo de muerte se daba después de una HIC (HRa = 3,11; IC95%, 2,50-3,87; *p* < 0,001), la HNM clínicamente relevante también se asoció con un aumento significativo del riesgo de muerte (HRa = 1,54; IC95%, 1,40-1,70; *p* < 0,001). Para los pacientes que sufrieron un evento embólico, el aumento del riesgo de muerte fue el doble (HRa = 2,39; IC95%, 2,12-2,69; *p* < 0,001). El mayor riesgo de muerte después de una embolia fue con un ictus isquémico (HRa = 3,11; IC95%, 2,50-3,87; *p* < 0,001) y el menor, con un AIT (HRa = 1,42; IC95%, 1,15-1,76; *p* < 0,001). Tras una embolia, la mayor parte de las muertes fueron cardiovasculares (61,0%), mientras que tras un episodio hemorrágico la mayoría fueron no cardiovasculares (50,6%) (figura 2A). Tanto tras una hemorragia como una embolia, el riesgo de muerte fue mayor en los primeros meses después del evento; el riesgo se disipaba tras el primer año, pero siguió manteniendo un impacto pronóstico importante durante varios años (figura 2B).

Impacto relativo en la mortalidad de la embolia frente a la hemorragia

En la figura 3A se muestra gráficamente el impacto relativo en la mortalidad de un episodio embólico frente a uno hemorrágico. El riesgo relativo de muerte era un 33% mayor para los pacientes que sufrieron una embolia que en los que sufrieron un evento hemorrágico (2,39 frente a 1,79; rRR = 1,33; IC95%, 1,15-1,55; *p* < 0,001). El aumento del riesgo de muerte observado después de un evento embólico, comparado con uno hemorrágico, también se mantuvo al limitar los análisis a los pacientes con eventos adversos graves (figura 3B). Al comparar uno a uno los distintos eventos embólicos con los hemorrágicos, el riesgo de muerte tras un evento adverso fue siempre mayor con los embólicos que con los hemorrágicos, salvo en el caso de la HIC (mayor riesgo que con un AIT y un riesgo similar que con embolia mayor) y el AIT (menor riesgo que con HM y similar que con HNM) (figura 4). También se evaluó el impacto en el riesgo de muerte de la ACO en el momento de los eventos hemorrágico o embólico (tabla 3 del material adicional). El riesgo relativo de muerte en el caso de una embolia comparado con un evento hemorrágico fue similar para los pacientes con ACO y los que no los tomaban (rRR = 1,34; IC95%, 1,13-1,60; *p* < 0,001; y rRR = 1,23; IC95%, 0,97-1,57; *p* = 0,084; *p* para interacción = 0,686), sin diferencias entre los pacientes con antagonistas de la vitamina K y los tratados con NACO (figura 1 y figura 2 del material adicional).

DISCUSIÓN

Según nuestro conocimiento, este es el primer estudio observacional en condiciones reales que compara el impacto pronóstico de las embolias y las hemorragias en la mortalidad de una cohorte de pacientes ancianos con FA. Los resultados principales son los siguientes: a) tanto los eventos embólicos como los hemorrágicos se relacionan con un mayor riesgo de muerte; b) los eventos embólicos tienen mayor valor pronóstico de mortalidad que los hemorrágicos, ya sean los eventos graves como en general, aunque este valor depende de los tipos de embolia o hemorragia; c) la mortalidad por AIT fue menor que por HM, y la mortalidad por HIC fue similar que por embolia mayor (ictus isquémico o embolia no cerebral); d) la principal causa de muerte tras un evento adverso es distinta con las embolias que con las hemorragias (no cardiovasculares); e) la evolución temporal del

Tabla 1
Características demográficas y clínicas basales por aparición de embolia y hemorragia

Variables	Población total (n=9.365)	Embolia			Hemorragia		
		Sí (n=922)	No (n=8.443)	p	Sí (n=2.822)	No (n=6.543)	p
<i>Características de los pacientes</i>							
Edad (años)	83 ± 4,9	83,3 ± 5,2	82,9 ± 4,9	0,088	81,0 ± 4,5	83,8 ± 4,8	< 0,001
Mujeres	4.657 (60,4)	597 (64,8)	5.060 (59,9)	0,004	1.480 (52,4)	4.177 (63,8)	< 0,001
Obesidad ^a	3.607 (38,5)	353 (38,3)	3.254 (38,5)	0,880	1.232 (43,7)	2.375 (36,3)	< 0,001
<i>Factores de riesgo cardiovascular</i>							
Hipertensión	5.943 (63,5)	581 (63,0)	5.365 (63,5)	0,768	1.748 (61,9)	4.195 (64,1)	0,045
Diabetes mellitus	1.856 (19,8)	173 (18,8)	1.683 (19,9)	0,397	579 (20,5)	1.277 (19,5)	0,265
Dislipemia	4.124 (44,0)	403 (43,7)	3.721 (44,1)	0,833	1.364 (48,3)	2.760 (42,2)	< 0,001
Enfermedad arterial periférica	376 (4,0)	46 (5,0)	330 (3,9)	0,113	99 (3,5)	277 (4,2)	0,101
Cardiopatía isquémica	1.094 (11,7)	106 (11,5)	988 (11,7)	0,854	341 (12,1)	753 (11,5)	0,427
Insuficiencia cardíaca previa	772 (8,2)	72 (8,2)	700 (8,3)	0,614	196 (6,9)	576 (8,8)	0,003
Ictus isquémico previo	731 (7,8)	112 (12,1)	619 (7,3)	< 0,001	190 (6,7)	541 (8,3)	0,011
Eventos embólicos no cerebrales previos	94 (1,0)	15 (1,6)	79 (0,9)	0,046	19 (0,7)	75 (1,1)	0,035
<i>Comorbilidad</i>							
Ingreso previo por hemorragia	460 (4,9)	49 (5,3)	411 (4,9)	0,551	198 (7,0)	262 (4,0)	< 0,001
Anemia durante el año anterior ^b	2.708 (28,9)	241 (26,1)	2.467 (29,2)	0,050	817 (29,0)	1.891 (28,9)	0,961
TFGe < 60 ml/min/1,73 m ^{2c}	3.686 (39,4)	570 (42,3)	3.296 (39,0)	0,054	1.005 (35,6)	2.681 (41,0)	< 0,001
EPOC	1.118 (11,9)	83 (9,0)	1.035 (12,3)	0,004	352 (12,5)	766 (11,7)	0,294
Cáncer	756 (8,1)	44 (4,8)	712 (8,4)	< 0,001	237 (8,4)	519 (7,9)	0,447
Demencia	973 (10,4)	136 (14,8)	837 (9,9)	< 0,001	351 (12,4)	622 (9,5)	< 0,001
Desnutrición ^d	3.505 (37,4)	362 (44,1)	3.143 (39,3)	0,298	1.109 (40,2)	2.396 (39,1)	0,342
<i>Datos ecocardiográficos</i>							
FEVI < 40%	501 (5,3)	43 (4,7)	458 (5,4)	0,330	153 (5,4)	348 (5,3)	0,839
Valvulopatía aórtica grave	494 (5,3)	52 (5,6)	442 (5,2)	0,602	205 (7,3)	289 (4,4)	< 0,001
Valvulopatía mitral moderada o grave	398 (4,2)	38 (4,1)	360 (4,3)	0,839	158 (5,6)	240 (3,7)	< 0,001
<i>Tratamiento farmacológico</i>							
Anticoagulación	7.557 (80,7)	690 (74,8)	6.867 (81,3)	< 0,001	2.424 (85,9)	5.133 (78,5)	< 0,001
Antiagregantes plaquetarios	1.620 (17,3)	211 (22,9)	1.409 (16,7)	< 0,001	447 (15,8)	1.173 (17,9)	0,007
Antiarrítmicos	584 (6,2)	37 (4,0)	547 (6,5)	0,003	249 (8,8)	335 (5,1)	< 0,001
Bloqueadores beta	3.437 (36,7)	347 (37,6)	3.090 (36,6)	0,535	1.140 (40,4)	2.297 (35,1)	< 0,001
Verapamilo-diltiazem	356 (3,8)	43 (4,7)	313 (3,7)	0,149	172 (6,1)	184 (2,8)	< 0,001
Digoxina	1.423 (15,2)	160 (17,4)	1.263 (15,0)	0,054	469 (16,6)	954 (14,6)	0,012
IECA/ARA-II	4.885 (52,2)	463 (50,2)	4.422 (52,4)	0,213	1.633 (7,9)	3.252 (49,7)	< 0,001
Estatinas	3.700 (39,5)	373 (40,5)	3.327 (39,4)	0,536	1.237 (43,8)	2.463 (37,6)	< 0,001
<i>Puntuaciones de riesgo</i>							
CHA ₂ DS ₂ -VASC	3,9 ± 1,2	4,0 ± 1,3	3,9 ± 1,2	0,003	3,8 ± 1,2	3,9 ± 1,2	< 0,001
HAS-BLED	2,8 ± 1,1	2,8 ± 1,1	2,8 ± 1,0	0,818	2,9 ± 1,1	2,8 ± 1,0	0,001

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; CHA₂DS₂-VASC: insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 [doble], diabetes, ictus [doble], enfermedad vascular, edad 65-74 años y sexo [mujer]; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HAS-BLED: hipertensión, función renal/hepática anómala, ictus, antecedentes de hemorragia o predisposición, razón internacional normalizada lábil, edad avanzada, consumo simultáneo de alcohol y drogas; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

Los datos expresan n (%) para las variables discretas y media ± desviación estándar para las variables continuas.

^a La obesidad se determinó como un índice de masa corporal ≥ 30.

^b Según la Organización Mundial de la Salud, se considera anemia una concentración de hemoglobina < 12,0 g/dl en mujeres y < 13,0 g/dl en varones. No se incluyó la anemia posterior a un traumatismo o una intervención quirúrgica.

^c La TFGe se estimó a partir de la creatinina sérica con la ecuación *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI).

^d El riesgo de desnutrición se determinó con un *Controlling Nutritional Status* (CONUT) ≥ 3 puntos.

riesgo asociado de muerte fue similar con ambos tipos de evento, y el riesgo es mayor poco después del evento y disminuye tras el primer año, aunque con impacto pronóstico significativo durante varios años.

En el presente estudio, los eventos embólicos casi triplicaron el riesgo de muerte de los pacientes con FA, y la mayoría de ellos fallecieron dentro del primer año después del episodio. Aunque los eventos embólicos se asociaron con un peor pronóstico a largo

plazo, la mayor mortalidad tras un evento adverso se da con el ictus isquémico. En numerosos estudios se ha documentado un elevado riesgo de muerte a causa de un ictus isquémico relacionado con FA, incluso a largo plazo^{6,11}. En la cohorte con FA del estudio ATRIA, el 40% de los pacientes que sufrieron un ictus isquémico fallecieron en el plazo 1 año tras el ictus⁶. En este estudio, con una cohorte de pacientes más coetánea, se observó una tasa de incidencia de muerte tras ictus isquémico de 31,5/100 pacientes/año y tras un

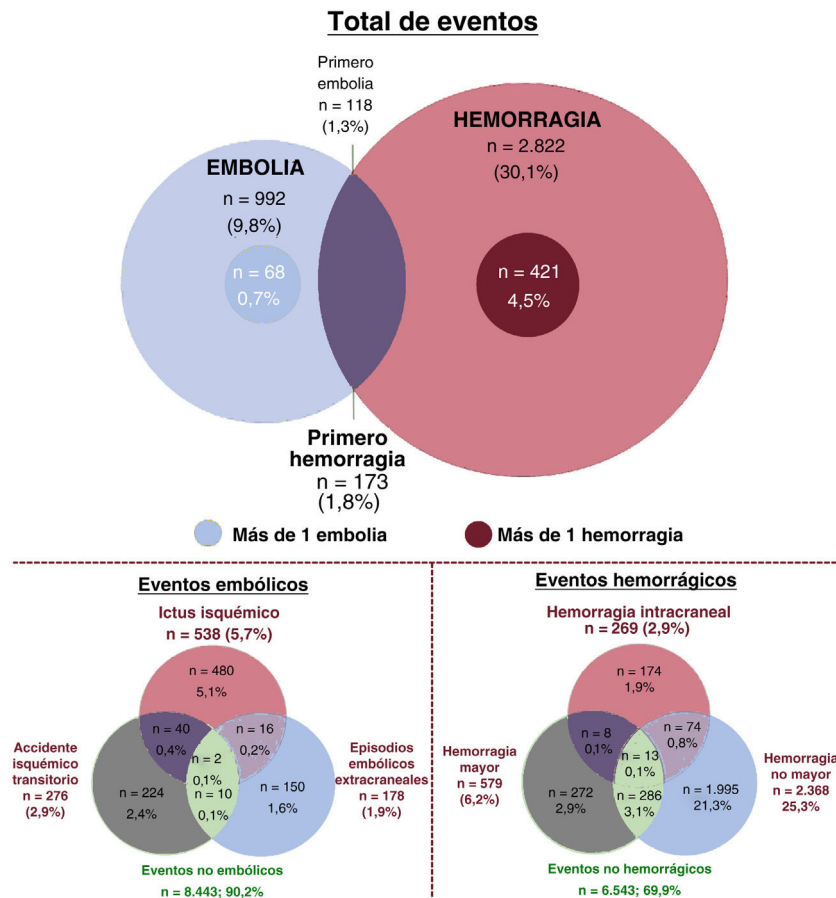


Figura 1. Distribución de los eventos hemorrágicos y embólicos en la población del estudio. El diagrama de Venn muestra a los pacientes que sufren hemorragias (en rojo) y embolias (en azul). Los círculos más pequeños representan a los pacientes que sufren más de un evento durante el seguimiento. La intersección representa a los pacientes que sufren embolias y hemorragias durante el seguimiento.

Tabla 2

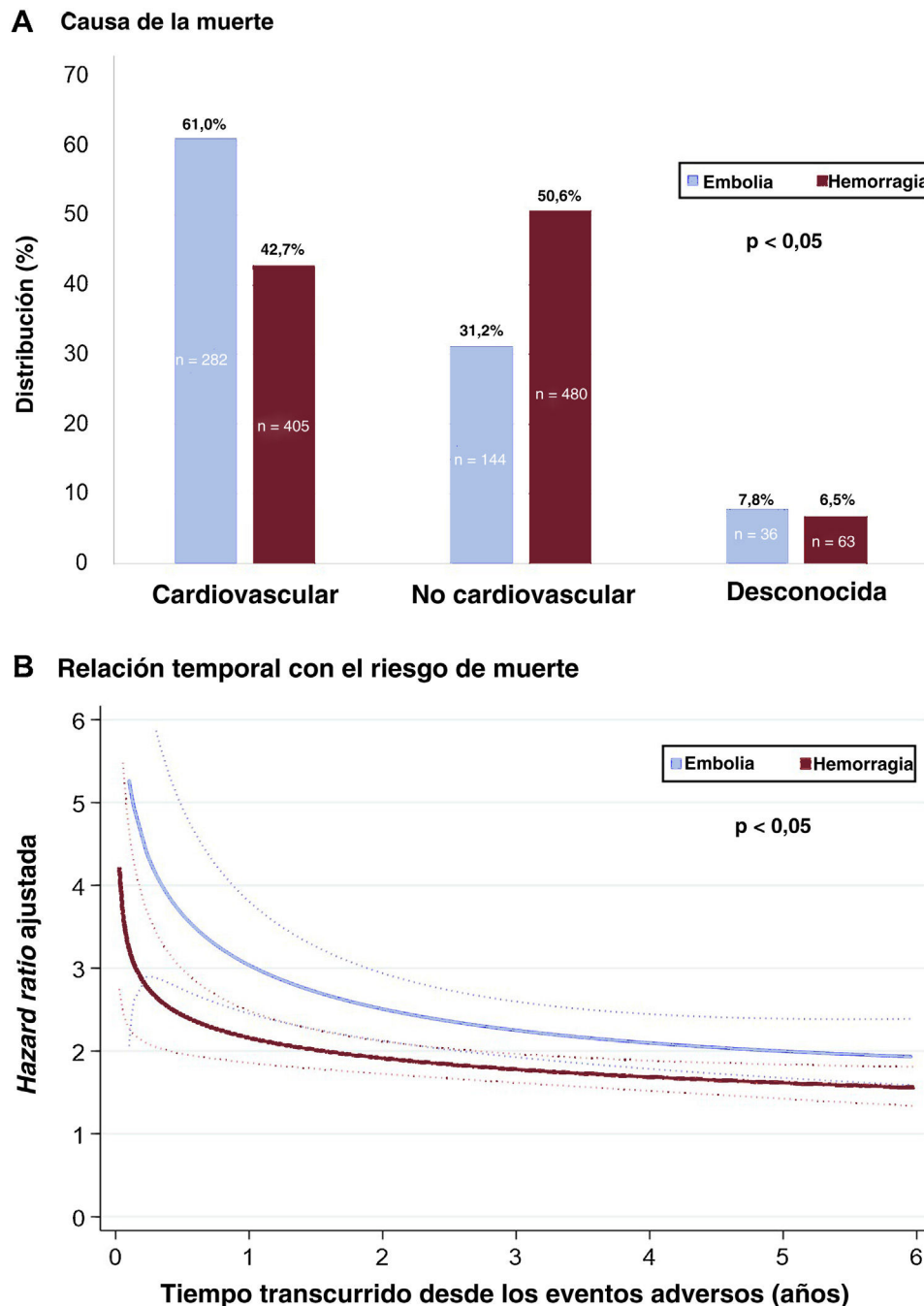
Asociación entre el riesgo de muerte y los eventos embólicos y hemorrágicos

Covariable	Tasa de incidencia de muerte (IC95%) ^a		HRa (IC95%) ^b	p
	Con evento	Sin evento		
Embolia	25,3 (22,7-28,1)	8,5 (8,2-8,8)	2,39 (2,12-2,69)	< 0,001
Embolia mayor	30,8 (27,3-34,8)	8,6 (8,3-8,9)	3,11 (2,71-3,56)	< 0,001
Ictus isquémico	31,5 (27,4-36,2)	8,7 (8,4-9,1)	3,15 (2,70-3,66)	< 0,001
Embolia no cerebral	29,4 (23,0-37,4)	9,0 (8,7-9,3)	2,96 (2,28-3,85)	< 0,001
AIT	18,1 (14,8-22,1)	9,0 (8,7-9,3)	1,42 (1,15-1,76)	0,001
Hemorragia	12,9 (12,0-13,8)	8,3 (8,0-8,7)	1,79 (1,64-1,96)	< 0,001
HM	24,4 (21,6-27,6)	8,7 (8,4-9,0)	2,39 (2,08-2,74)	< 0,001
HIC	27,7 (22,5-34,0)	8,9 (8,7-9,2)	3,11 (2,50-3,87)	< 0,001
HMNI	23,8 (20,5-27,5)	8,8 (8,5-9,2)	2,11 (1,79-2,49)	< 0,001
HNM	11,4 (10,6-12,3)	8,7 (8,4-9,1)	1,54 (1,40-1,70)	< 0,001

AIT: accidente isquémico transitorio; HIC: hemorragia intracranial; HM: hemorragia mayor; HMNI: hemorragia mayor no intracranial; HNM: hemorragia no mayor; HRa: hazard ratio ajustada; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

^a Tasa de incidencia cada 100 pacientes/año.

^b Por último se aplicaron ajustes por características influyentes significativas: edad, sexo femenino, obesidad, factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, diabetes mellitus, dislipemia), arteriopatía periférica, insuficiencia cardíaca previa, eventos embólicos previos (ictus isquémico y embolia extracranial), comorbilidades (anemia durante el año anterior, tasa de filtrado glomerular estimada por la ecuación *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* [CKD-EPI] < 60 ml/min/1,73 m², enfermedad pulmonar obstructiva crónica, antecedentes de cáncer, demencia, riesgo de desnutrición según un *Controlling Nutritional Status* [CONUT] ≥ 3 puntos), datos ecocardiográficos (fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 40%, valvulopatías aórtica y mitral graves), tratamientos farmacológicos (anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios, antiarrítmicos, bloqueadores beta, verapamilo-diltiazem, digoxina, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o antagonistas del receptor de la angiotensina II y estatinas) y las puntuaciones de riesgo (CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED).



AIT, 18,1/100 pacientes/año. La relación entre el AIT y la mortalidad se ha documentado en otros sitios, con una disminución de la supervivencia a corto y largo plazo del 5% el primer año y el 20% durante los 10 años siguientes^{12,13}. A diferencia del riesgo y de las secuelas de la embolia cerebral, que están bien caracterizados, se sabe mucho menos sobre los resultados asociados con los eventos embólicos no cerebrales en la FA. A partir de los datos agrupados retrospectivamente de 4 ensayos aleatorizados publicados, Bekwelem et al.¹⁴ mostraron que la mortalidad a 30 días fue similar entre los pacientes que sufrieron eventos embólicos sistémicos o ictus. Estos resultados de los ensayos clínicos se confirmaron en poblaciones en condiciones reales y los hallazgos se mantuvieron durante el seguimiento a largo plazo. En el presente estudio, las HRa de las mortalidades con ictus isquémico y con embolia no

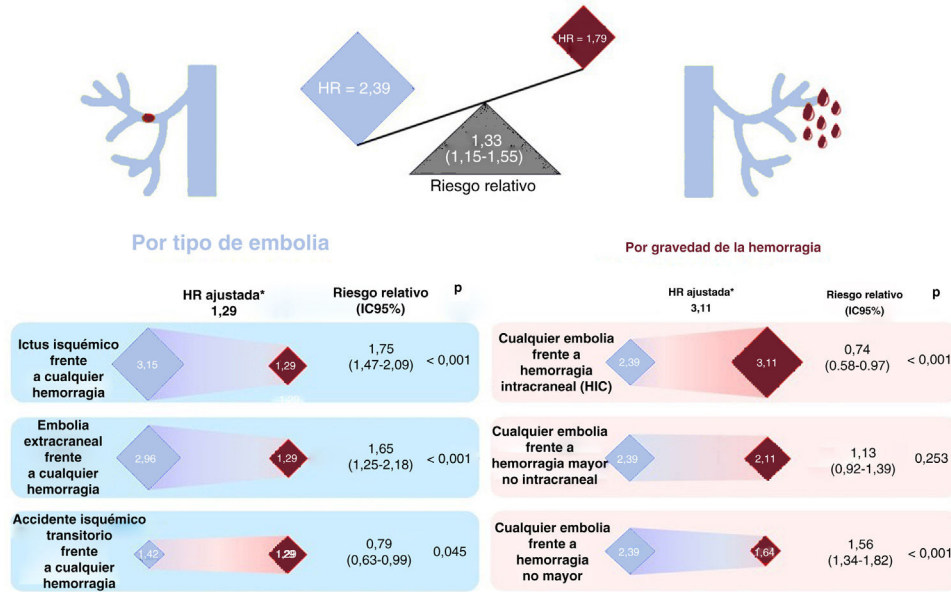
cerebral fueron similares. En consecuencia, e incluso a pesar de que los estudios observacionales y los ensayos aleatorizados se han basado casi por completo en la prevención del ictus, tanto el ictus isquémico como las embolias no cerebrales (sistémica y pulmonar) deberían considerarse por igual como eventos de embolia mayor.

En contraste con el énfasis puesto en el pronóstico asociado con los eventos embólicos, pocos estudios han informado de la supervivencia a largo plazo tras una hemorragia en el contexto de la FA. En estudios previos se ha demostrado que es la HIC lo que mayormente determina malos resultados en los pacientes que reciben ACO¹⁵ y, como resultado, el riesgo de HMNI debería tener un efecto relativamente pequeño en las decisiones sobre el tratamiento con ACO en la FA. Aunque es verdad que las hemorragias extracraneales derivan en hospitalizaciones, inter-

RIESGO DE MUERTE TRAS LOS RESULTADOS ADVERSOS

A. Comparación entre TODO evento hemorrágico y TODO evento embólico

Eventos embólicos frente a hemorrágicos



B. Comparación entre eventos de hemorragia mayor y embolia mayor

Eventos de embolia mayor frente a eventos de hemorragia mayor

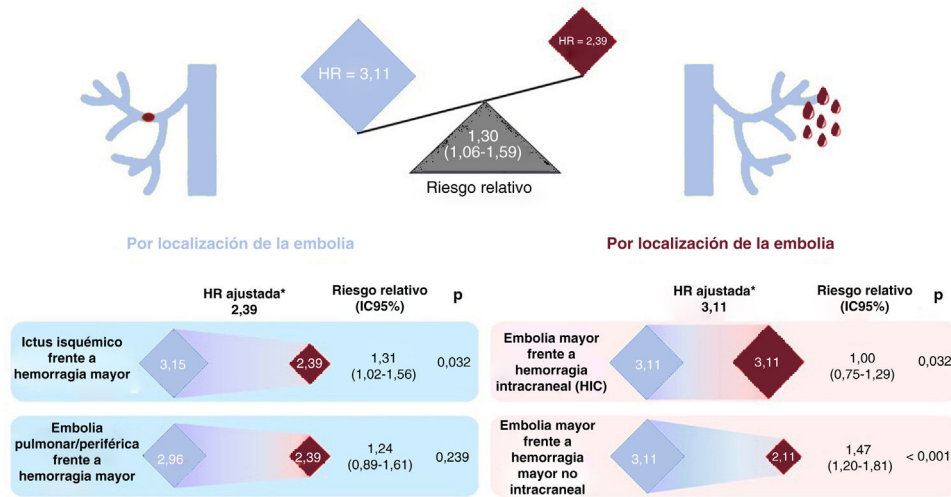


Figura 3. Impacto diferencial de los eventos embólicos frente a los hemorrágicos en la mortalidad. A: los rombos azules representan la magnitud (HR ajustada) del impacto en la mortalidad de los distintos tipos de eventos embólicos y los rombos rojos, lo mismo para los distintos tipos de gravedad de la hemorragia; se proporciona la estimación del riesgo relativo (proporción de la HR) para cada comparación. B: la comparación se centra únicamente en los eventos graves; la hemorragia mayor (HM) incluye la HIC y la hemorragia mayor no intracraneal (HMNI). La embolia mayor incluye el ictus isquémico, la embolia pulmonar y la embolia arterial periférica. HIC: hemorragia intracraneal; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%. *Las estimaciones del impacto de los eventos en la mortalidad se derivan de un modelo multivariante (véase la [tabla 1](#)).

venciones invasivas y suspensión del tratamiento antitrombótico, el impacto funcional a largo plazo de tales hemorragias se considera en general muy inferior al de la HIC o el ictus isquémico. No obstante, datos recientes del ensayo ARISTOTLE mostraron que tanto la HMNI como la HNM clínicamente pertinente se relacionan con un riesgo considerablemente aumentado de morir a los 30 días^{16,17}. Se confirmó que no solo la HIC se asocia de manera independiente con un riesgo de muerte considerablemente mayor,

sino también la HM y la HNM. Cabe destacar que estos resultados muestran de manera clara que el efecto negativo de la hemorragia en la supervivencia persiste mucho más allá del episodio inicial, lo que demuestra que las tasas de mortalidad a 30 días son una estimación conservadora del efecto de la hemorragia en la supervivencia.

Aparte de mirar el pronóstico particular de embolias y hemorragias, este estudio equilibra por primera vez el riesgo de

		Hemorragia →		
Cocientes de riesgo		Hemorragia no mayor	Hemorragia mayor extracraneal	Hemorragia intracraneal
↓ Embolia	Accidente isquémico transitorio	0,92 (0,73-1,17)	0,67 (0,51-0,86)	0,46 (0,31-0,58)
	Embolia no cerebral	1,92 (1,46-2,57)	1,40 (1,01-1,90)	0,95 (0,64-1,26)
	Ictus isquémico	2,05 (1,72-2,46)	1,49 (1,17-1,85)	1,01 (0,74-1,30)

Figura 4. Estimaciones del riesgo relativo (cocientes de las *hazard ratio*) de muerte para la comparación entre distintos eventos embólicos y hemorrágicos en función de su gravedad. Las estimaciones del impacto de los eventos en la mortalidad se derivan de un modelo multivariante en el que cada episodio se consideró por separado como un indicador binario de la mortalidad dependiente del tiempo, además de las demás covariables (véase el ajuste multivariante en la *tabla 1*).

muerte a largo plazo asociado con las embolias y las hemorragias. Esta estrategia es especialmente interesante cuando se evalúa el riesgo de muerte y es crucial cuando se toman decisiones sobre ACO, sobre todo en poblaciones complejas con alto riesgo de eventos embólicos y hemorrágicos (p. ej., pacientes ancianos). Se constata que el peso de la mortalidad debida a un evento embólico (excepto el AIT) es mayor que por un evento hemorrágico (excepto la HIC). Esto coincide con la percepción subjetiva. Devereaux et al.¹⁸ revelaron que tanto los pacientes como los médicos están dispuestos a aceptar un riesgo de HNI mucho mayor a cambio de que conlleve una reducción del riesgo de ictus.

La elección de la ACO para pacientes con FA depende en mayor grado de equilibrar una reducción en la incidencia de los eventos embólicos esperados tras la ACO con una incidencia de hemorragias aumentada. El beneficio clínico neto es un objetivo que se ha hecho popular para dar cuenta tanto de la eficacia como de las hemorragias. No obstante, existe un riesgo intrínseco de interpretación errónea cuando los elementos son heterogéneos en cuanto a importancia, número de eventos o magnitud del efecto terapéutico. En este contexto, es imaginable que, si la HNM y el ictus isquémico van en direcciones distintas pero la HNM ocurre con mayor frecuencia, el beneficio clínico neto se decantará por el tratamiento con un menor número de eventos, independientemente de su importancia clínica. Así pues, en los estudios que tienen por objetivo jerarquizar o ponderar los eventos según su importancia clínica, es muy importante minimizar los desequilibrios resultado de diferencias en la dirección y la magnitud de cada uno de los elementos del criterio de valoración¹⁰. Aunque hasta la fecha las pruebas sobre cómo ponderar los diversos tipos de hemorragia en los objetivos combinados frente a los distintos tipos de embolia son escasas. Los resultados de este estudio podrían ser útiles, ya que indican un modo más objetivo de ponderar los eventos embólicos y hemorrágicos. Los datos sobre la mortalidad esperada de las embolias asociadas con FA, frente a eventos hemorrágicos, son esenciales cuando se evalúan los resultados de los ensayos clínicos y se intenta mejorar cómo los médicos y los pacientes seleccionan el tratamiento antitrombótico para la FA. Los médicos deberían informar a los pacientes sobre los riesgos de muerte asociados con las embolias y las hemorragias para facilitar la toma de decisiones compartida sobre la anticoagulación, en especial para pacientes complejos como los ancianos. Los resultados de este estudio pueden modificar los umbrales —tanto de los médicos como de los pacientes— sobre el exceso de riesgo hemorrágico que se considera aceptable con los tratamientos antitrombóticos y la reducción del riesgo embólico que se estima necesaria para justificar el tratamiento con ACO.

Limitaciones y fortalezas del estudio

El presente estudio refleja la experiencia en condiciones reales de una gran cohorte extrahospitalaria formada por pacientes ancianos con FA seguidos durante más de 4 años. La población es de pacientes no seleccionados con un riesgo de muerte y de sufrir hemorragia probablemente mayor que el de los pacientes no seleccionados de la práctica clínica. Los episodios del presente estudio se validaron mediante una revisión de las historias clínicas, lo que reduce el posible riesgo de clasificación errónea asociado con la dependencia de los códigos administrativos únicamente. El análisis se basó en una definición de hemorragia muy aceptada y reproducible, que tiene en cuenta su gravedad para comparar los riesgos relativos de muerte. No solo se tiene en cuenta la gravedad de los eventos hemorrágicos, sino también la gravedad y el tipo de los eventos embólicos. Cabe destacar que, a diferencia de la mayoría de los estudios sobre el impacto pronóstico de las hemorragias, los resultados no se limitaron a 30 días. Se analizó la relación temporal con la mortalidad en un seguimiento medio de 4 años. Por último, se proporcionaron datos apropiados sobre cómo varía la mortalidad en función de la exposición a la ACO. En conjunto, estos factores confieren un alto valor clínico a los resultados.

Este estudio también tiene una serie de limitaciones. En primer lugar, las inherentes a su naturaleza observacional y retrospectiva. En segundo lugar, la interrelación entre hemorragias, embolias y mortalidad es muy compleja, y no fue posible explicar todos los posibles factores implicados en su relación causal. En este sentido, se carece de datos sobre cómo la transformación de un ictus isquémico a hemorragia explica el exceso de riesgo de muerte con la embolia mayor frente a la HM extracraneal. En tercer lugar, no hay datos sobre los sangrados clínicamente no relevantes, aunque es poco probable que esto cambie los resultados, ya que tales hemorragias no parecen relacionados con un peor pronóstico en cuanto a mortalidad¹⁹. Cuarto, no hay datos sobre los cambios terapéuticos en la anticoagulación tras el evento embólico o hemorrágico. Por último, se centró la atención en la mortalidad como objetivo primario; no se exploraron otros objetivos interesantes, como el impacto de los eventos embólicos y hemorrágicos en la calidad de vida.

CONCLUSIONES

Los eventos embólicos y hemorrágicos influyen considerablemente en la mortalidad de los pacientes ancianos con FA, con similar evolución temporal. Los eventos embólicos se relacionan

con mayor riesgo de muerte que la hemorragia extracranial, salvo por los AIT, que tienen un mejor pronóstico. En el caso de la HIC, el riesgo de muerte es similar que con embolia mayor. Estos resultados pueden ayudar a los médicos a interpretar el perfil de riesgos y beneficios de los fármacos anticoagulantes.

FINANCIACIÓN

Daiichi Sankyo, Bayer, Boehringer Ingelheim y Pfizer han financiado este estudio.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

S. Raposeiras-Roubín: diseño del estudio, análisis de los datos, redacción del manuscrito y presentación del artículo. E. Abu-Assi: diseño del estudio, análisis de los datos y revisión crítica del artículo. M. Cespón Fernández: obtención de los datos y revisión crítica del artículo. S. Blanco Prieto: obtención de los datos y revisión crítica del artículo. C. Barreiro Pardal: obtención de los datos y revisión crítica del artículo. P. Domínguez-Erquicia: obtención de los datos y revisión crítica del artículo. M. Melendo Viu: obtención de los datos y revisión crítica del artículo. C. Bonanad Lozano: análisis de los datos y revisión crítica del artículo. X. Rosselló: análisis de los datos y revisión crítica del artículo. B. Ibáñez: diseño del estudio y revisión crítica del artículo. A. Íñiguez Romo: diseño del estudio y revisión crítica del artículo.

CONFLICTO DE INTERESES

E. Abu-Assi es editor asociado de *Revista Española de Cardiología*. Se ha seguido el procedimiento editorial de la Revista para asegurar la gestión imparcial del artículo.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- Tanto los eventos embólicos como los hemorrágicos se relacionan con un peor pronóstico en pacientes con fibrilación auricular. El impacto en la mortalidad se ha confirmado a corto y a largo plazo, sobre todo en el caso de los eventos embólicos. No obstante, ¿qué eventos tienen mayor impacto en la mortalidad: las embolias o las hemorragias?

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Este es el primer estudio que compara la mortalidad a largo plazo asociada con eventos embólicos frente a hemorrágicos en una población de pacientes ancianos con fibrilación auricular. Se llevó a cabo un análisis comparativo del impacto en la mortalidad según los tipos de embolia y hemorragia. En general, los eventos embólicos se relacionarían con un mayor riesgo de muerte que los hemorrágicos. Esto debería llevar a una reflexión sobre la necesidad de considerar la anticoagulación para los pacientes ancianos independientemente de su edad.

ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.02.007>

BIBLIOGRAFÍA

1. Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. Death and Disability from Warfarin-Associated Intracranial and Extracranial Hemorrhages. *Am J Med*. 2007;120:700–755.
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37:2893–2962.
3. Shah SJ, Singer DE, Fang MC, Reynolds K, Go AS, Eckman MH. Net Clinical Benefit of Oral Anticoagulation Among Older Adults With Atrial Fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2019. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.119.006212>
4. Raposeiras-Roubin S, Alonso Rodriguez D, Camacho Freire SJ, et al. Vitamin K Antagonists and Direct Oral Anticoagulants in Nonagenarian Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Med Dir Assoc*. 2020;21:367–373e1.
5. Fumagalli S, Said SAM, Laroche C, et al. Age-Related Differences in Presentation, Treatment, and Outcome of Patients With Atrial Fibrillation in Europe: The EORP-AF General Pilot Registry (EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation). *JACC Clin Electrophysiol*. 2015;1:326–334.
6. Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. Long-term survival after ischemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Neurology*. 2014;82:1033–1037.
7. Hicks KA, Mahaffey KW, Mehran R, et al. 2017 Cardiovascular and Stroke Endpoint Definitions for Clinical Trials. *Circulation*. 2018;137:961–972.
8. 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 anti-hemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005;3:692–694.
9. 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.
10. Valgimigli M, Costa F, Lokhnygina Y, et al. Trade-off of myocardial infarction vs. bleeding types on mortality after acute coronary syndrome: lessons from the Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome (TRACER) randomized trial. *Eur Heart J*. 2017;38:804–810.
11. Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. Thirty-day mortality after ischemic stroke and intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation on and off anticoagulants. *Stroke*. 2012;43:1795–1799.
12. Gattellari M, Goumas C, Garden F, Worthington JM. Relative survival after transient ischaemic attack: results from the Program of Research Informing Stroke Management (PRISM) study. *Stroke*. 2012;43:79–85.
13. Kleindorfer D, Panagos P, Pancioli A, et al. Incidence and short-term prognosis of transient ischemic attack in a population-based study. *Stroke*. 2005;36:720–723.
14. Bekwelem W, Connolly SJ, Halperin JL, et al. Extracranial Systemic Embolic Events in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: Incidence, Risk Factors, and Outcomes. *Circulation*. 2015;133:796–803.
15. Inohara T, Xian Y, Liang L, et al. Association of Intracerebral Hemorrhage Among Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist vs Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants With In-Hospital Mortality. *JAMA*. 2018;319:463–473.
16. Held C, Hylek EM, Alexander JH, et al. Clinical outcomes and management associated with major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with apixaban or warfarin: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2015;36:1264–1272.
17. Bahit MC, Lopes RD, Wojdyla DM, et al. Non-major bleeding with apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Heart*. 2017;103:623–628.
18. Devereaux PJ, Anderson DR, Gardner MJ, et al. Differences between perspectives of physicians and patients on anticoagulation in patients with atrial fibrillation: observational study Commentary: Varied preferences reflect the reality of clinical practice. *BMJ*. 2001;323:1218–1222.
19. O'Brien EC, Holmes DN, Thomas LE, et al. Prognostic Significance of Nuisance Bleeding in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2018;138:889–897.