

Antiagregante de elección para prevenir la tromboembolia en los pacientes con prótesis valvulares tratados con anticoagulantes orales

Xavier Carbonell y Antònia Agustí

Fundació Institut Català de Farmacologia. Servei de Farmacologia Clínica. Hospitals Vall d'Hebron. Barcelona.

Antiagregantes plaquetarios; Tromboembolismo; Prótesis de válvulas cardíacas; Anticoagulantes orales

Pregunta

¿Cuál es el fármaco antiagregante de elección para los pacientes portadores de prótesis valvulares mecánicas que, a pesar de la anticoagulación, presentan un fenómeno tromboembólico?

Respuesta

En general, el tratamiento crónico con anticoagulantes orales se recomienda para todos los portadores de prótesis valvulares mecánicas como la estrategia que ofrece una mejor protección contra los fenómenos tromboembólicos¹⁻³. En los últimos años, el perfeccionamiento de la técnica quirúrgica, la utilización de prótesis menos trombogénicas y los resultados de algunos estudios han permitido recomendar valores de anticoagulación menores respecto a épocas anteriores. Actualmente, según el número y la posición de la prótesis (aórtica o mitral), y la presencia de otros factores de riesgo (antecedente previo de tromboembolismo, tamaño de la aurícula y presencia o no de fibrilación auricular) se recomienda mantener un *International Normalized Ratio* (INR) que varía entre 2 y 3,5. En cambio, para los pacientes portadores de prótesis mecánicas de la primera generación se recomiendan valores de anticoagulación superiores (INR de 3 a 4,5)¹⁻³.

Sin embargo, a pesar de la anticoagulación se producen fenómenos tromboembólicos, con una incidencia anual de un 2-3% en los portadores de prótesis valvulares mecánicas^{4,5}. Para evitarlo y aumentar el grado de protección se ha investigado la adición de fármacos antiagregantes al tratamiento con anticoagulantes como prevención primaria.

En el ensayo de Turpie et al⁶, publicado en 1993, se demostró que la adición de dosis bajas (100 mg al día) de ácido acetilsalicílico (AAS) al tratamiento con warfarina (INR de 3 a 4,5) reducía a los 2,5 años de seguimiento el riesgo de embolia sistémica mayor y/o muerte vascular en un 77% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 44-91%). También se observó una reducción de la muerte por cualquier causa del 63% (IC del 95%, 19-83%). Por otro lado, los pacientes tratados con la combinación presentaron, en general, más hemorragias (un 35% anual en comparación con un 22%; $p = 0,02$), aunque la diferencia se debió sobre todo a una mayor incidencia de hemorragias menores. Los tratados con la

combinación también presentaron más hemorragias mayores, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa (el 8,5% anual frente al 6,6%; $p = 0,45$). La incógnita que quedó a partir de este estudio es si con un valor menor de anticoagulación (INR de 2,5 a 3,5) y la misma dosis baja de AAS se hubiera mantenido una eficacia similar pero con un menor riesgo de hemorragia.

En otros ensayos se han utilizado dosis superiores de AAS (de 500 a 1.000 mg al día) pero el riesgo de hemorragia mayor también ha sido más elevado^{7,8}. En un metaanálisis publicado en 1995 de seis ensayos clínicos realizados con antiagregantes (cinco con AAS y uno con dipiridamol) y anticoagulantes orales frente a anticoagulantes orales solos se observó una reducción del 67% (IC del 95%, 16-69%) de presentar una embolia sistémica en los tratados con la combinación, pero el riesgo de hemorragia mayor también fue superior (65%; IC del 95%, 15-139%)⁹. Sin embargo, excepto en el ensayo de Turpie et al⁶, quienes utilizaron dosis bajas de AAS (100 mg al día), en el resto de los estudios incluidos en el metaanálisis la dosis utilizada de AAS fue de 500 a 1.000 mg al día y, por otro lado, el intervalo de INR fue variable (de 3 a 4,5 el más elevado y de 1,8 a 2,3 el menor).

En un estudio más reciente de Meschengieser et al¹⁰, la combinación de dosis bajas de AAS (100 mg al día) y de anticoagulantes orales con un INR de 2,5 a 3,5 tuvo una eficacia similar a la de la anticoagulación con un INR superior (3,5 a 4,5) para prevenir los fenómenos tromboembólicos sin aumentar el riesgo de hemorragia. La frecuencia de hemorragia mayor no fue superior a la descrita en otros estudios con un INR similar y sin AAS.

Finalmente, en el ensayo clínico de Altman et al¹¹, 409 pacientes portadores de prótesis valvulares mecánicas fueron distribuidos de forma aleatoria a recibir tratamiento con una dosis baja (100 mg al día) o con una dosis alta (650 mg al día) de AAS. Todos los pacientes eran tratados además con warfarina a dosis suficiente para conseguir un intervalo de INR entre 2 y 3, un grado de anticoagulación inferior al recomendado hasta el momento^{5,11}. No se observaron diferencias en el número de tromboembolias, ni en la mortalidad total o cardiovascular entre los dos grupos de tratamiento. En cambio, el número de hemorragias mayores fue superior en el grupo tratado con la dosis alta de AAS (del 13,4 frente al 7,2% con 100 mg de AAS; $p = 0,035$). No hubo diferencias en el número de hemorragias menores.

Con el dipiridamol se realizaron algunos ensayos clínicos entre 1969 y 1983 cuando se empleaban prótesis valvulares de primera generación y el valor de anticoagulación se medía con el tiempo de protrombina y no con el INR¹. Los resultados de estos estudios fueron variables (favorables al tratamiento con dipiridamol en algunos y desfavorables en algún otro)¹. Un metaanálisis de estos estudios publicado en 1995

Correspondencia: Dra. A. Agustí.
Fundació Institut Català de Farmacologia.
Servei de Farmacologia Clínica. Hospitals Vall d'Hebron.
Passeig Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.

Recibido el 9-9-1999; aceptado para su publicación el 16-12-1999

Med Clin (Barc) 2000; 114: 235-236

sugirió que la adición de dipiridamol al tratamiento con anticoagulantes orales reducía el riesgo de tromboembolia sistémica (fatal y no fatal) en un 56% (IC del 95%, 33-71%) en comparación con los anticoagulantes orales solos, y el riesgo de mortalidad total en un 40% (IC del 95% 10-60%)¹², todo ello sin aumentar el riesgo de hemorragia (-1%; IC del 95%, -45 al 29%). La dosis de dipiridamol fue de 225 a 400 mg al día y el período de seguimiento de 12 a 30 meses.

Para la ticlopidina, se dispone, sobre todo, de buenos estudios en la prevención secundaria de accidentes cerebrovasculares isquémicos. Sin embargo, no se han realizado ensayos clínicos con este antiagregante en la prevención de fenómenos tromboembólicos en portadores de prótesis mecánicas¹. Tampoco se dispone de ensayos clínicos en esta indicación para el clopidogrel, una tienopiridina similar a la ticlopidina pero según parece con una mejor tolerabilidad¹.

Conclusión

La anticoagulación crónica continúa considerándose el tratamiento de elección para proteger a los portadores de prótesis valvulares mecánicas frente a los fenómenos tromboembólicos. Actualmente se recomienda mantener un valor de anticoagulación para la mayoría de estos pacientes con un INR entre 2 y 3,5. Sin embargo, por el momento no todos los autores coinciden en recomendar la adición sistémica de antiagregantes al tratamiento con anticoagulantes para todos los portadores de prótesis valvulares, aunque sí hay consenso para recomendarlo a algunos grupos de alto riesgo como los que presentan un fenómeno tromboembólico a pesar de la anticoagulación.

Por ahora, el AAS es el antiagregante más evaluado, y extrapolando a partir de los resultados de algunos de los ensayos se recomienda a dosis de 100 mg al día. Para las dosis intermedias (de 150 a 325 mg al día) no se dispone de información procedente de ensayos clínicos en esta indicación, y con las dosis altas (> 500 mg al día) el riesgo de tromboembolia también es menor, pero aumenta el riesgo de hemorragia. A pesar de que la información sobre el dipiridamol es escasa y poco actualizada, algunos autores lo consi-

deran una alternativa para los pacientes con contraindicaciones al AAS (como los que presentan antecedentes de úlcera gastroduodenal o de hipersensibilidad al AAS).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stein PD, Alpert JS, Dalen JE, Horstkotte D, Turpie AGG. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest* 1998; 114 (Supl): 602-610.
2. Study Group of The Working Group on Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. Guidelines for prevention of thromboembolic events in valvular heart disease. *Eur Heart J* 1995; 16: 1320-1330.
3. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on management of patients with valvular heart disease). *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1486-1588.
4. Bloomfield P, Wheatley DJ, Prescott RJ, Miller HC. Twelve-year comparison of a Bjork-Shiley mechanical heart valve with porcine bioprostheses. *N Engl J Med* 1991; 324: 573-579.
5. Loewen P, Sunderji R, Gin K. The efficacy and safety of combination warfarin and ASA therapy: a systematic review of the literature and update of guidelines. *Can J Cardiol* 1998; 14: 717-726.
6. Turpie AGG, Gent M, Laupacis A, Latour Y, Gunstensen J, Basile F et al. Comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement. *N Engl J Med* 1993; 329: 524-529.
7. Altman R, Bouillon F, Rouvier J, Raca R, De la Fuente L. Aspirin and prophylaxis for thromboembolic complications in patients with substitute heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976; 72: 127-129.
8. Chesebro JH, Fuster V, Elveback LR, McGoon DC, Pluth JR, Puga FJ et al. Trial of combined warfarin plus dipyridamole or Aspirin therapy in prosthetic heart valve replacement: danger of Aspirin compared with dipyridamole. *Am J Cardiol* 1983; 51: 1537-1541.
9. Caperelli JC, Fiore LD, Brophy MT, Deykin D, Lau J. Efficacy and safety of combined anticoagulant and antiplatelet therapy versus anticoagulant monotherapy after mechanical heart-valve replacement: a metaanalysis. *Am Heart J* 1995; 130: 547-552.
10. Meschengieser SS, Fondevila CG, Frontroth J, Santarelli MT, Lazzari MA. Low intensity oral anticoagulation plus low dose aspirin versus high-intensity oral anticoagulants alone: a randomized trial in patients with mechanical prosthetic heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 910-916.
11. Altman R, Rouvier J, Gurfinkel E, Scazziora A, Turpie AG. Comparison of high-dose with low-dose aspirin in patients with mechanical heart valve replacement treated with oral anticoagulant. *Circulation* 1996; 94: 2113-2116.
12. Pouleur H, Buyse M. Effects of dipyridamole in combination with anticoagulant therapy on survival and thromboembolic events in patients with prosthetic heart valves: a metaanalysis of the randomized trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 463-472.