



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



CORRESPONDENCIA

Experiencia local con el uso de anticoagulantes orales de acción directa en pacientes con fibrilación auricular y valvulopatía significativa o prótesis biológica



Local experience with the use of direct-acting oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and significant valvulopathy or biological prosthesis

Sr. Director:

Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) se indican en pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular en función del riesgo trombótico y hemorrágico definido por las diferentes escalas de riesgo. Que estas recomendaciones se circunscriban a pacientes con FA no valvular obliga a identificar correctamente esta población. Según las guías europeas se considera pacientes con FA valvular aquellos con enfermedad reumática o portadores de prótesis valvulares¹. En el informe de posicionamiento terapéutico del Ministerio de Sanidad de diciembre de 2013 se define FA no valvular como aquella no asociada a estenosis mitral (EM) o a valvulopatía significativa que requiera tratamiento específico (prótesis, valvuloplastia)². Sin embargo, introduciéndonos en los 4 grandes ensayos clínicos donde se evaluó el uso de ACOD en FA, observamos que en el estudio RE-LY fueron excluidos solo los pacientes portadores de prótesis o con antecedentes de enfermedad valvular significativa³; en el estudio ROCKET-AF se excluyó a los pacientes con EM reumática significativa y prótesis valvulares (permitiéndose reparaciones valvulares)⁴, y ARISTOTLE o ENGAGE-AF excluyeron solo pacientes con prótesis mitral mecánica o EM moderada/severa, incluyéndose pacientes con prótesis biológicas o reparaciones valvulares^{5,6}. En definitiva, en estos estudios fueron incluidos pacientes con enfermedad valvular, salvo aquellos con prótesis mecánicas o EM significativa. Así, en el estudio ROCKET se incluyeron 1992 pacientes con lesiones valvulares (14,1% del total), con similar eficacia en reducción de eventos tromboembólicos, pero más hemorragias mayores. En ARISTOTLE 4.808 pacientes (26,4%

del total) tenían afectación valvular, incluidos 131 pacientes con EM, apreciándose similar evolución que en la población total analizada, y menores tasas de eventos tromboembólicos y hemorrágicos que con warfarina. La razón de no incluir pacientes con EM reumática es la exclusión de esta población de los ensayos clásicos de warfarina frente a placebo o ácido acetilsalicílico por su alto riesgo embolígeno.

Realizamos este estudio con objeto de conocer la evolución de los pacientes con valvulopatía significativa o prótesis biológica en tratamiento con ACOD. Fueron analizados retrospectivamente todos los pacientes en seguimiento por cardiología de nuestro hospital con FA y enfermedad valvular significativa, o portadores de prótesis biológica, en los que se instauró tratamiento con ACOD por mal control del INR, contraindicación al uso de acenocumarol/warfarina o rechazo al mismo. Todos los pacientes presentaban una tasa de filtrado glomerular > 30 ml/min. Fueron registradas características clínicas, escalas CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc y HASBLED. Se definieron como eventos tras el inicio del tratamiento: mortalidad global, ictus isquémico, embolismo sistémico y episodios de sangrado mayor y menor de acuerdo con los criterios de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia⁷. Se analizaron 3 poblaciones diferentes: a) con lesiones valvulares moderadas/severas, excluyendo la EM reumática; b) con EM reumática significativa; y c) portadores de prótesis biológicas. Todos los resultados fueron analizados mediante SPSS versión 19.0. El nivel de significación estadística se adoptó para $p < 0,05$.

Se registró el inicio del tratamiento con ACOD en 179 pacientes (74 años, 65% mujeres) con FA y enfermedad valvular significativa (91%) o portadores de prótesis biológica (9%). Los pacientes presentaban CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 en el 93,3% y HASBLED ≥ 1 en el 90,5% (siendo ≥ 3 puntos el 12,9%). El 52% no había recibido anticoagulación previa, siendo dabi-gratán el ACOD pautado en el 73% de los casos, y rivaroxabán en el 27%. La mediana de seguimiento fue de 12 meses (RIC: 7-16), registrando 25 eventos: 8 fallecimientos (2 por causa infecciosa, uno cardiovascular, uno oncológico y 4 de origen desconocido), 6 ictus isquémicos, 2 episodios de embolismo sistémico, 8 episodios de sangrado mayor (2 hemorragias intracraneales y 6 digestivas) y un episodio de sangrado menor (epistaxis). En la [tabla 1](#) se describen las características basales.

El análisis de los subgrupos reveló que de los 146 pacientes con cardiopatía valvular significativa el 90% se mantuvo libre de eventos tromboembólicos o muerte a los 12 meses,

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2016.01.010>

0014-2565/© 2016 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

Tabla 1 Características basales de las poblaciones estudiadas

Características	Muestra	Valvulopatía significativa no reumática	Estenosis mitral reumática	Prótesis biológica
<i>Total pacientes, n (%)</i>	179 (100)	146 (81,6)	17 (9,5)	16 (8,9)
Sexo				
Mujer, n (%)	117 (65,4)	92 (63)	17 (100)	8 (50)
Hombre, n (%)	63 (34,6)	54 (37)	0 (0)	8 (50)
<i>Edad (años), media ± DT</i>	74,3 ± 9,1	74,2 ± 9	68,9 ± 8,9	81,3 ± 5
<i>Hipertensión arterial, n (%)</i>	140 (78,2)	118 (80,8)	9 (52,9)	13 (81,3)
<i>Diabetes mellitus, n (%)</i>	53 (29,6)	43 (29,5)	4 (23,5)	6 (37,5)
<i>Dislipidemia, n (%)</i>	82 (45,8)	70 (47,9)	7 (41,2)	5 (31,3)
<i>Insuficiencia cardíaca, n (%)</i>	72 (40,2)	56 (38,4)	10 (58,8)	6 (37,5)
<i>Ictus isquémico, n (%)</i>	29 (16,2)	22 (15,1)	4 (23,5)	3 (18,8)
<i>Enfermedad vascular, n (%)</i>	47 (26,3)	38 (26)	2 (11,8)	7 (43,8)
<i>Índice de Charlson</i>	4,5 ± 1,4	4,5 ± 1,4	4 ± 1,4	5,5 ± 0,8
<i>CHADS₂, media ± DT</i>	2,31 ± 1,25	2,25 ± 1,28	2,24 ± 1,2	2,88 ± 0,95
<i>CHA₂DS₂-VASc, media ± DT</i>	3,85 ± 1,6	3,77 ± 1,61	3,76 ± 1,75	4,75 ± 1
<i>HAS-BLED, media ± DT</i>	1,5 ± 0,89	1,4 ± 0,76	1,47 ± 1,23	2,44 ± 1,09
Tratamiento anticoagulante previo				
Acenocumarol, n (%)	81 (45,3)	65 (44,5)	10 (58,8)	6 (37,5)
Warfarina, n (%)	1 (0,6)	1 (0,7)	0 (0)	0 (0)
Otro ACOD, n (%)	4 (2,2)	3 (2,1)	0 (0)	1 (6,3)
ACOD				
Dabigatrán 110 mg, n (%)	96 (53,6)	78 (53,5)	8 (47,1)	10 (62,6)
Dabigatrán 150 mg, n (%)	33 (18,4)	24 (16,4)	7 (41,2)	2 (12,5)
Rivaroxabán 15 mg, n (%)	17 (9,5)	12 (8,2)	1 (5,9)	4 (25)
Rivaroxabán 15 mg, n (%)	32 (17,9)	31 (21,2)	1 (5,9)	0 (0)
Apixabán 2,5 mg, n (%)	1 (0,6)	1 (0,7)	0 (0)	0 (0)
<i>Seguimiento (meses), mediana (RIC)</i>	12 (7-16)	12 (8-16)	5 (3-13)	11 (5-21)
Eventos				
Muerte por cualquier causa, n (%/año)	8 (2,23)	5 (1,3)	0 (0)	3 (12,5)
Ictus o embolismo sistémico, n (%/año)	8 (4,4)	8 (5,47)	0 (0)	0 (0)
Ictus isquémico, n (%/año)	6 (3,35)	6 (4,1)	0 (0)	0 (0)
Embolismo sistémico, n (%/año)	2 (1,1)	2 (1,37)	0 (0)	0 (0)
Sangrado mayor, n (%/año)	8 (3,35)	6 (2,05)	1 (5,89)	1 (6,25)
Hemorragia intracraneal, n (%/año)	2 (0,5)	2 (0,68)	0 (0)	0 (0)
Sangrado menor, n (%/año)	1 (0,5)	0 (0)	1 (5,89)	0 (0)

ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; CHADS₂: C: congestive heart failure, H: hypertension, A: age > 75 years, D: diabetes mellitus, S₂: prior stroke or thromboembolism; CHA₂DS₂-VASc: C: congestive heart failure, H: hypertension, A: age > 75 years, D: diabetes mellitus, S₂: prior stroke or thromboembolism; V: vascular disease, A: age 65-74 years, Sc: sex category; HAS-BLED: H: hypertension, A: abnormal renal or liver function, S: stroke, B: bleeding, E: elderly (> 65 years), D: drugs or alcohol; RIC: rango intercuartílico.

presentando una incidencia de sangrado mayor de 2,05 por 100 pacientes-año. En el grupo de EM reumática no se registraron muertes ni eventos tromboembólicos, teniendo una incidencia de sangrado mayor de 5,89 por 100 pacientes-año. Por último, en los 16 portadores de prótesis biológica se registraron 3 fallecimientos, ningún evento tromboembólico y un episodio de sangrado mayor (6,25 por 100 pacientes-año); presentando este grupo una edad significativamente mayor (81 vs 73 años, $p < 0,001$) y mayor comorbilidad (índice de Charlson 5,5 vs 4,4 puntos, $p < 0,001$).

No hay dudas sobre la contraindicación de indicar ACOD en pacientes con prótesis mecánicas, los datos del estudio

RE-ALIGN demuestran que dabigatrán no es efectivo en la prevención de eventos tromboembólicos con prótesis valvulares mecánicas, asociándose incluso con más eventos hemorrágicos⁸. Sin embargo, no existe información clínica que contraindique el uso de los ACOD en pacientes con valvulopatía significativa; es más, la mayoría de los estudios incluyeron a esta población sin diferencias en sus resultados. Por otro lado, las prótesis biológicas o la EM reumática no deberían suponer una contraindicación desde un punto de vista fisiopatológico, aunque es cierto que disponemos de escasa evidencia publicada. Nuestros resultados, aunque con una muestra pequeña, apoyan esta hipótesis. Se

presentan pacientes del mundo real, con mayor puntuación de CHADS₂ (CHADS₂ $\geq$ 3, 40,8% frente al 32,1% del estudio RE-LY) y prevalencia de comorbilidades que los pacientes incluidos en los ensayos clínicos, sin embargo la incidencia de eventos tromboembólicos no fue elevada, aunque sí superior a la presentada en el estudio RE-LY (4,4 por 100 pacientes-año frente 1,69 del grupo de tratamiento con warfarina), pudiendo estar justificado por el mayor riesgo tromboembólico de nuestra población. La incidencia de sangrado mayor fue similar, o ligeramente superior en algunos grupos, que en el estudio RE-LY (3,35 por 100 pacientes-año, frente 3,36 del grupo de tratamiento con warfarina), datos similares a los publicados recientemente en pacientes portadores de prótesis biológicas⁹.

Como conclusión, el uso de los ACOD en pacientes con FA y enfermedad valvular significativa incluyendo EM reumática y portadores de prótesis biológica puede ser una alternativa segura y eficaz comparable a la anticoagulación oral convencional. No obstante, para confirmar estos datos son necesarios estudios a largo plazo, con mayor tamaño muestral, bien diseñados y en los que se defina de forma precisa FA valvular.

Bibliografía

1. Camm AJ, Lip GY, de Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33:2719-47.
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales (NACO) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Diciembre 2013. [consultado 15 Sep 2015]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/home.html>
3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
4. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-91.
5. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92.
6. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-104.
7. 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;3:692-4.
8. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappelein AP, Mack MJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 2013;369:1206-14.
9. Yadlapati A, Groh C, Malaisrie SC, Gajjar M, Kruse J, Meyers S, et al. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants in patients with bioprosthetic valves. *Clin Res Cardiol*. 2015. Doi: 10.1007/s00392-015-0919-z.

M.A. López-Garrido*, V.M. Becerra-Muñoz,
H.N. Orellana-Figueroa y J.J. Gómez-Doblas

UGC del Corazón, Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: milopga@gmail.com
(M.A. López-Garrido).