

REC: CardioClinics

www.reccardioclinics.org

Editorial

Anticoagulación en pacientes con valvulopatía, más allá del ritmo



Anticoagulation in patients with valvular heart disease, beyond the rhythm

Vicente Bertomeu-González^{a,b,c,*} y Alberto Cordero^{a,b,c}^a Sección de Cardiología, Hospital Universitario de San Juan de Alicante, Alicante, España^b Universidad Miguel Hernández de Elche, Elche, Alicante, España^c Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV grupos CB16/11/00420 y CB16/11/00226), España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

On-line el 20 de agosto de 2022

La incorporación a la práctica clínica de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) en el año 2011 supuso una revolución en el manejo de los pacientes con fibrilación auricular (FA). Antes de su disponibilidad, las conocidas limitaciones de los antagonistas de la vitamina K (AVK) suponían una merma en la calidad de vida, un aumento considerable de las hemorragias y, como consecuencia, una insuficiente tasa de anticoagulación de los pacientes con FA. Esto llevaba frecuentemente a la resistencia, tanto de los médicos como de los pacientes, a iniciar el tratamiento anticoagulante por miedo a las hemorragias, y también a las interacciones y la necesidad de controles periódicos¹.

La seguridad y la calidad de vida de los pacientes con FA cambió de forma drástica con la disponibilidad de los ACOD. Sin embargo, 2 contextos clínicos con indicaciones de anticoagulación han precisado de más tiempo para tener evidencia de los ACOD frente a los AVK: los pacientes con FA tras el intervencionismo coronario y los pacientes con valvulopatías o prótesis valvulares. Cuatro ensayos clínicos demostraron

la superioridad del tratamiento con ACOD frente a los AVK, con diferentes pautas de doble antiagregación, en los pacientes con FA tratados con intervencionismo coronario². Por el contrario, los estudios en pacientes con valvulopatías han generado resultados mucho más desalentadores.

Con la aparición de los ACOD nació el concepto de FA no valvular, una entidad no bien definida, que respondía al perfil de los pacientes incluidos en los 4 grandes ensayos clínicos: RE-LY³, ROCKET-AF⁴, ARISTOTLE⁵ y ENGAGE AF-TIMI 48⁶. Aunque estos estudios no compartían los mismos criterios de inclusión, en general excluían a pacientes con estenosis mitral o cirugía valvular. Tras la reticencia inicial a usar ACOD en cualquier tipo de valvulopatía, con la buena experiencia adquirida en pacientes sin valvulopatía, se fue ampliando su uso a pacientes con valvulopatías derechas, aórticas no graves, aórticas graves, incluso los pacientes con reparaciones valvulares aórticas o bioprótesis aórticas. Con el paso del tiempo, surgieron publicaciones que refrendaban el uso de los ACOD en presencia de FA, y cualquier valvulopatía a excepción de

Véase contenido relacionado en DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rccl.2022.05.006>.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: vbortomeu@goumh.umh.es, @vbortomeu11 (V. Bertomeu-González).

<https://doi.org/10.1016/j.rccl.2022.07.007>

2605-1532/© 2022 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

la estenosis mitral moderada o grave y la valvulopatía mitral intervenida⁷⁻¹⁰. Finalmente, el propio término FA no valvular ha quedado denostado, con recomendaciones expresas de evitar su uso¹¹.

La estenosis mitral moderada o grave y las prótesis mecánicas siguen suponiendo una contraindicación para el uso de los ACOD, en gran parte motivada por los resultados del estudio RE-ALIGN¹². En este estudio los pacientes tratados con dabigatrán sufrieron peor evolución que aquellos tratados con AVK, tanto en términos de trombosis como de hemorragias. Algunas de las explicaciones que se dieron a los malos resultados del estudio RE-ALIGN fueron la insuficiente dosis de dabigatrán y la formación directa de trombina por contacto con el material metálico de la prótesis, que superaba la capacidad del fármaco de inhibición de la trombina. Pero posteriormente el estudio RIWA, realizado con rivaroxabán, un inhibidor directo del factor Xa, a dosis elevadas, obtuvo resultados igualmente negativos¹³. Con estas evidencias parece claro que por el momento los AVK son la opción más segura en pacientes con prótesis mecánicas.

Los pacientes con cirugía valvular reparadora o de sustitución por prótesis biológica no estaban representados en ninguno de estos 2 ensayos y, por lo tanto, los malos resultados de los ACOD en pacientes con prótesis mecánicas, no deben extrapolarse a aquellos con cirugía reparadora o con prótesis biológicas. La experiencia clínica nos dice que los pacientes con cirugía valvular mitral se comportan de forma diferente en función de si son portadores de prótesis mecánica o no. Si debemos tratar a estos pacientes como a los portadores de prótesis mecánicas o como a los pacientes sin valvulopatía mitral es todavía una incertidumbre y, aunque queremos pensar que los cómodos ACOD son perfectamente válidos en este escenario, necesitamos evidencias que respalden esta impresión. El análisis de los estudios publicados hasta la fecha muestra que los ACOD son superiores a los AVK para la anticoagulación oral de pacientes con FA y prácticamente todos los condicionantes estudiados, como la disfunción renal, la edad avanzada o las neoplasias activas. Pero en el caso de las prótesis mecánicas y la enfermedad mitral reumática se trata de pacientes que requieren anticoagulación oral por una indicación diferente a su FA, independientemente del ritmo cardiaco, y no necesariamente se van a beneficiar de los tratamientos que son eficaces en FA. Se están buscando nuevas dianas terapéuticas como los inhibidores de los factores XI y XII¹⁴, con resultados prometedores. Sin embargo, una vez más tenemos que recurrir al tópico de la necesidad de más estudios que nos guíen en la toma de decisiones clínicas.

Estudios como el recientemente publicado en REC: CARDIOCLINICS por Expósito García et al.¹⁵ muestran cómo en los pacientes con reparación mitral o recambio valvular por bioprótesis, el uso de los ACOD es al menos tan seguro y eficaz como los AVK. A pesar de las limitaciones propias de un registro retrospectivo, los datos refrendan la seguridad y eficacia de los ACOD en este escenario. Además, sus resultados están respaldados por observaciones similares en estudios previos con los 4 ACOD comercializados⁷⁻⁹ y un ensayo clínico aleatorizado¹⁰. En el caso de las bioprótesis, es inevitable la comparación con las bioprótesis aórticas quirúrgicas y percutáneas, en las que cada vez hay más evidencia con ACOD y

ya están recomendadas por las guías de práctica clínica^{16,17}. Por otro lado, en pacientes con estenosis mitral moderada o grave, los AVK siguen siendo la opción más recomendable, y tendremos que esperar a estudios como INVICTUS-VKA antes de plantear el uso de los ACOD¹⁸.

Esperemos que los estudios en marcha aclaren el papel de los ACOD en cada uno de los escenarios clínicos que afectan a nuestros pacientes, muy especialmente cuando tienen indicaciones de anticoagulación oral diferentes a la FA.

Financiación

CIBERCV grupos CB16/11/00420 y CB16/11/00226.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés relacionados con este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bertomeu-González V, Cordero A, Mazón P, et al., investigators of the CARDIOTENS2 study. Anticoagulation prescription in atrial fibrillation. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12:1473-1479.
2. Cordero A, Ferreira JL, Bertomeu-González V, et al. Direct Oral Anticoagulants Versus Vitamin-K Antagonist After PCIs in Patients With AF: A Meta-analysis of Cardiac Ischemic Events. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2021;77:164-169.
3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al., RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-1151.
4. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al., ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-891.
5. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al., ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:9819-9892.
6. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al., ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093-2104.
7. Guimarães PO, Pokorney SD, Lopes RD, et al. Efficacy and safety of apixaban vs warfarin in patients with atrial fibrillation and prior bioprosthetic valve replacement or valve repair: Insights from the ARISTOTLE trial. *Clin Cardiol*. 2019;42:568-571.
8. Carnicelli AP, de Caterina R, Halperin JL, et al., ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban for the Prevention of Thromboembolism in Patients With Atrial Fibrillation and Bioprosthetic Valves. *Circulation*. 2017;135:1273-1275.
9. Durães AR, de Souza Roriz P, de Almeida Nunes B, et al. Dabigatran Versus Warfarin After Bioprosthetic Valve Replacement for the Management of Atrial Fibrillation Postoperatively: DAWA Pilot Study. *Drugs R D*. 2016;16:149-154.
10. Guimarães HP, Lopes RD, de Barros E, et al., RIVER Trial Investigators. Rivaroxaban in Patients with Atrial Fibrillation and a Bioprosthetic Mitral Valve. *N Engl J Med*. 2020;383:2117-2126.

11. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al., ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42:373-498.
12. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al., RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 2013;369:1206-1214.
13. Duraes AR, de Souza Lima Bitar Y, Schonhofen IS, et al. Rivaroxaban Versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves: Open-Label Proof-of-Concept trial-The RIWA study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2021;21:363-371.
14. Fredengurgh JC, Weitz JI. New anticoagulants: Moving beyond the direct oral anticoagulants. *J Thromb Haemost*. 2021;19:20-29.
15. Expósito García V, Rodríguez Entem F, González Enríquez S, et al. ACOD en pacientes con fibrilación auricular e intervención quirúrgica sobre la válvula mitral. *REC CardioClinics*. 2022, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccl.2022.05.006>.
16. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al., ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38:2739-2791.
17. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. External reviewers. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021;23:1612-1676.
18. Karthikeyan G, Connolly SJ, Ntsekhe M, et al., INVICTUS Investigators. The INVICTUS rheumatic heart disease research program: Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized trial of rivaroxaban compared to vitamin K antagonists in rheumatic valvular disease and atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2020;225:69-77.