

REC: CardioClinics

www.reccardioclinics.org

Artículo original

ACOD frente a AVK en pacientes con fibrilación auricular y recambio valvular aórtico por bioprótesis



Víctor Expósito García^{a,*}, David Serrano Lozano^a, Ángela Alonso Miñambres^a, Felipe Rodríguez Entem^a, Susana González Enríquez^a, Santiago Catoya Villa^a, Valentín Tascón Quevedo^b, Carlos Juárez Crespo^b, Enrique Palacio Portilla^c, José M. de la Torre Hernández^a, Francisco Nistal Herrera^b y Juan José Olalla Antolín^a

^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria, España

^b Servicio de Cirugía Cardiovascular, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria, España

^c Servicio de Neurología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 3 de octubre de 2020

Aceptado el 7 de diciembre de 2020

On-line el 13 de enero de 2021

Palabras clave:

Fibrilación auricular

Cardiopatía valvular

Anticoagulación

Anticoagulantes directos

RESUMEN

Introducción y objetivos: Si bien la utilización de anticoagulantes orales directos (ACOD) en pacientes con fibrilación auricular (FA) y prótesis valvular biológica como alternativa a los antagonistas de la vitamina K (AVK) está recogida en las guías, en la práctica real son escasos los estudios que recogen estos pacientes, más aún en nuestro país, dadas las restricciones que existen a su prescripción.

Métodos: Se analizó a los pacientes intervenidos de forma consecutiva en nuestro hospital de sustitución valvular aórtica por prótesis biológica con indicación de anticoagulantes orales por FA durante los años 2013-2018. Comparamos características clínicas basales, así como tasas de eventos cerebrovasculares, hemorragias mayores y menores, y mortalidad de los tratados con ACOD frente a los tratados con AVK.

Resultados: Incluimos 132 pacientes tratados con AVK (62,6%) y 79 con ACOD (37,4%; apixabán 20%, edoxabán 10%, rivaroxabán 6% y dabigatrán 3%). No hubo diferencias significativas en sus características clínicas basales en cuanto a edad, sexo, función renal o escalas de riesgo embólico. El seguimiento medio fue de $32,85 \pm 15$ meses. La tasa de incidencia de ictus isquémico/accidente isquémico transitorio (AIT) fue de 1,5/100 pacientes/año en el grupo ACOD frente a 1,32 en AVK. La tasa de incidencia de sangrado mayor fue de 2,02/100 pacientes/año en el grupo ACOD frente a 3,7 en AVK. Los pacientes con AVK presentaron 6 ictus hemorrágicos frente a ninguno en el grupo de pacientes con ACOD.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vexpósito@humv.es (V. Expósito García).

<https://doi.org/10.1016/j.rccl.2020.12.001>

2605-1532/© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Conclusiones: La utilización de ACOD en pacientes con prótesis cardiaca biológica e indicación de ACO permanente por FA parece una alternativa eficaz y segura al uso de AVK.

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

DOAC versus VKA with atrial fibrillation and bioprosthetic valve

A B S T R A C T

Keywords:

Atrial fibrillation
Valvular heart disease
Anticoagulation
Direct oral anticoagulants

Introduction and objectives: Although the usage of direct oral anticoagulants (DOAC) in patients with atrial fibrillation (AF) and bioprosthesis is already accepted in recent guidelines as an alternative to vitamin K antagonists (VKA), real world data in this scenario remain scarce, even more in our country.

Methods: A retrospective single-center study that included all consecutive patients who underwent aortic valve replacement with bioprosthetic heart valve from 2013 to 2018, with oral anticoagulation initiated because of AF. The rates of occurrence of thromboembolic events (ischemic stroke, transient ischemic attack), major and minor although clinically relevant bleed, intracranial hemorrhage and death were assessed in patients on DOAC vs VKA.

Results: A total of 132 patients on VKA (62.6%) and 79 on DOACs (37.4%; apixaban 20%, edoxaban 10%, rivaroxaban 6% and dabigatran 3%) were included in the study. There were no significant differences in baseline clinical characteristics (age, sex, renal function or embolic risk scales). Mean follow-up was 32.85 ± 15 months. The incidence-rates of cerebrovascular/thromboembolic events were 1.5/100 persons-year in the DOAC group 1.32 in the VKA group. The incidence-rates of major bleed 2.02/100 persons-year in DOACs group vs 3.7 in VKA group. Patients in the VKA group experienced 6 intracranial hemorrhages vs none in the DOAC group.

Conclusions: According to our data from clinical practice, DOAC in patients with AF and a bioprosthetic heart valve seem to be a safe and effective alternative to VKA.

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

Introducción

Actualmente, los anticoagulantes orales directos (ACOD) se consideran fármacos de primera elección en los pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular^{1,2}. Sin embargo, el término «no valvular» ha resultado controvertido, con diferentes definiciones adoptadas en los ensayos clínicos de los distintos ACOD, e incluso en las guías de práctica clínica³. Los últimos consensos establecen como FA valvular la que se da en pacientes con estenosis mitral moderada-grave o prótesis valvular mecánica, con indicación de anticoagulación permanente con antagonistas de la vitamina K (AVK). La FA no valvular, por tanto, incluye el resto de casos, representados en diversos grados en los ensayos clínicos de los diferentes ACOD, algunos de los cuales incluyeron pacientes con reparaciones valvulares, valvuloplastias y bioprótesis, si bien en escaso número. En función de esto, las últimas guías de manejo clínico consideran aceptable el uso de ACOD en pacientes con prótesis valvular biológica, aunque en la práctica real son escasos los estudios que recogen estos pacientes⁴. Esta situación es aún más marcada en nuestro país a causa de las restricciones que existen a su prescripción.

El objetivo del presente estudio es evaluar la seguridad y la eficacia del tratamiento con ACOD en una cohorte de pacientes portadores de sustitución valvular aórtica por bioprótesis, con necesidad de anticoagulación oral (ACO) por FA, y comparar su evolución clínica con la de los pacientes tratados con AVK.

Métodos

Pacientes

Se diseñó un registro observacional de carácter retrospectivo, en el que se incluyó a todos los pacientes intervenidos de sustitución valvular aórtica por prótesis biológica con indicación de ACO por FA en nuestro hospital en los años 2013-2018. Se obtuvo consentimiento informado de los mismos y aprobación por el comité ético del centro. El único criterio de exclusión aplicado fue el fallecimiento durante el ingreso. Los datos relativos a las características clínicas basales y detalles quirúrgicos se recogieron de forma prospectiva en una base de datos quirúrgica. Los datos del seguimiento se obtuvieron de la revisión de las notas de consulta ambulatoria o ingresos hospitalarios. En pacientes procedentes de otras

regiones, se completó con contacto telefónico en los casos que no continuaron las revisiones en nuestro centro. La elección del régimen de ACO estuvo siempre sujeta al criterio del médico responsable del paciente.

Definiciones

A efectos de nuestro estudio, accidente cerebrovascular se define como déficit neurológico de al menos 24 h de duración, sin datos de hemorragia en las pruebas de neuroimagen, y accidente isquémico transitorio (AIT) como aquel de < 24 h de duración, ambos diagnosticados por el servicio de neurología. Se define sangrado mayor como sangrado mortal o sintomático en un órgano crítico, o sangrado que supone un descenso de los niveles de hemoglobina > 2 g/dl o necesidad de transfusión. Se ha considerado sangrado menor clínicamente relevante aquel que, no cumpliendo criterios de sangrado mayor, ha requerido intervención médica, interrupción temporal de la ACO o alteración de la actividad básica diaria⁵.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con SPSS versión 15.0 (SPSS Inc., EE. UU.). Las variables continuas se presentan como media $\pm$ desviación estándar. Las comparaciones entre grupos se realizaron con la prueba de la t de Student o la U de Mann-Whitney. Las variables categóricas se analizaron con la prueba Chi-cuadrado. El estudio de supervivencia se realizó según el método de Kaplan-Meier, utilizando el test de log-rank para la comparación de grupos. Todos los análisis fueron bilaterales, y se consideraron estadísticamente significativos aquellos con $p < 0,05$. Se consideró como tiempo 0 el inicio de la ACO, o bien el momento de su reintroducción tras la cirugía en los pacientes anticoagulados previamente por FA anterior a la indicación quirúrgica.

Resultados

Características basales

Presentaron indicación de ACO por FA concomitante 220 pacientes intervenidos de sustitución valvular aórtica por bioprótesis en nuestro centro entre 2013 y 2018. De ellos, 9 se excluyeron del estudio, 7 por rechazar la ACO y los 2 restantes por trasladarse a otras provincias, perdiéndose el seguimiento más allá de los primeros 6 meses.

Incluimos así 211 pacientes (edad media $76,6 \pm 7,8$ años), 117 varones (56%); 58 de ellos presentaban FA anticoagulada antes de la intervención (27,5%); en el resto de casos apareció a lo largo del seguimiento (tiempo medio al inicio $12,1 \pm 1,8$ meses tras la intervención). La cirugía consistió en el reemplazo valvular aórtico aislado en 137 casos (64,9%), la mayoría por estenosis aórtica grave. En 3 casos el motivo fue la degeneración de la válvula protésica previa, y en 10 casos la regurgitación aórtica. Este reemplazo valvular aórtico se asoció en 4 casos a implante de tubo valvulado, en 48 casos a pontaje aortocoronario (22,9%) y en 22 a inter-

vención (reparación o sustitución) sobre la válvula mitral (10,4%).

Régimen de anticoagulación oral

Un total de 132 pacientes (62,6%) iniciaron ACO con AVK, y 79 (37,4%) con ACOD (apixabán 41 [19%]; edoxabán 20 [9%]; rivaroxabán 11 [5%] y dabigatrán 7 [3%]). De los pacientes con FA previa a la intervención, 17 (29,3%) se encontraban bajo ACOD, y 15 de ellos la mantuvieron ininterrumpidamente tras la intervención (en otros 2 casos, se cambió a AVK antes del alta hospitalaria). Las características basales de pacientes, tanto de la población global como de aquellos con tratamiento con AVK y ACOD, se muestran en la [tabla 1](#).

Dosis de fármacos anticoagulantes

En un 60% de los pacientes bajo tratamiento con AVK se dispuso de controles de INR accesibles suficientes para evaluar el tiempo en rango terapéutico, calculado según el método de Rosendaal et al.⁶. La media resultó del 56,7%, con un 31% de pacientes > 70%.

La elección de dosis de los ACOD estuvo siempre sujeta al criterio del médico responsable del paciente. En cuanto a la adecuación de la dosificación a la baja de los distintos ACOD inhibidores del factor X en los que este criterio es aplicable según las recomendaciones de la Agencia Española de Medicamentos, se observó que en 10 pacientes de los 26 (38,5%) tratados con reducción de dosis no se cumplían estrictamente estas recomendaciones, fundamentalmente en los tratados con apixabán (7/14; 50%) ([fig. 1](#)).

Pacientes con cambio de régimen

Un total de 7 pacientes tratados inicialmente con AVK (5,3%) cambiaron a ACOD, en 3 casos por labilidad de INR, con tiempos < 50% en rango terapéutico; en 3 casos por hemorragia mayor (2 hemorragias subaracnoideas y una hemorragia digestiva baja); en el caso restante, por ictus isquémico de perfil embólico.

De los pacientes tratados inicialmente con ACOD, 3 (3,8%) cambiaron a AVK, 2 de ellos por empeoramiento de la función renal y el tercero tras un episodio de hemorragia digestiva baja, para volver a ACOD después de iniciar un tratamiento de quimioterapia por el inicio tumoral, con una marcada inestabilidad subsiguiente de los valores de INR.

Eventos isquémicos y hemorrágicos

El seguimiento medio fue de $32,85 \pm 15,8$ meses. Los eventos se resumen en la [tabla 2](#). Un total de 8 pacientes experimentaron un evento cerebrovascular agudo de perfil embólico (tiempo medio a evento de $10,7 \pm 7$ meses); 5 en el grupo de AVK (2 accidentes cerebrovasculares y 3 AIT) y 3 en el grupo ACOD (un accidente cerebrovascular y 2 AIT). La incidencia acumulada de ictus/AIT en los grupos AVK y ACOD fue, respectivamente, del 3,8% frente al 3,7% ($p = 0,85$), con una tasa de incidencia de 1,32 por 100 personas/año en el grupo AVK frente a 1,5 por 100 personas/año en el grupo ACOD. Además de estos eventos cerebrovasculares, 3 pacientes del grupo AVK experimentaron

Tabla 1 – Características basales de los pacientes incluidos en el estudio

	Global	AVK	ACOD	p
n	211	132	79	
Edad, años	76,6 ± 7,8	76,8 ± 9,3	76,2 ± 4,6	0,51
Varones	118 (56,5)	75 (56,8)	43 (54,4)	0,66
Masa (kg)	78,1 ± 12,9	79,0 ± 13,1	76,6 ± 12,7	0,32
Intervención quirúrgica				
SVA	141 (66,8)	93 (70,4)	48 (60,8)	0,3
SVA + PAC	48 (22,7)	30 (22,7)	18 (22,8)	0,52
SVA + intervención VM	22 (10,4)	9 (6,8)	13 (16,4)	0,2
Ecocardiografía				
AI (diámetro AP)	48,2 ± 7,9	48,6 ± 7,8	47,6 ± 8,1	0,8
FEVI	56,9 ± 11,2	56,7 ± 12,1	57,1 ± 9,7	0,1
Disfunción VI < 35%	15 (7,2)	9 (6,8)	6 (7,6)	0,56
FA				
FA permanente	129 (61,1)	86 (65,2)	43 (54,4)	0,11
FA previa a intervención quirúrgica	58 (27,5)	41 (31,1)	17 (21,5)	0,32
Comorbilidades				
Hipertensión	187 (88,6)	118 (89,4)	69 (87,3)	0,36
Diabetes	69 (32,7)	43 (32,6)	26 (32,9)	1
ICC	53 (25,1)	31 (23,5)	22 (27,8)	0,62
Enfermedad vascular previa ^a	32 (15,2)	22 (16,7)	10 (12,7)	0,43
ECV	42 (19,9)	22 (16,7)	20 (25,3)	0,21
Aclaramiento creatinina (mg/dl; media, DE)	63,47 ± 15,8	62,15 ± 15,8	65,6 ± 15,6	0,48
CHADS-Vasc	4,12 ± 1,46	4,06 ± 1,5	4,2 ± 1,4	0,83
HAS-BLED	2,2 ± 0,7	2,3 ± 0,7	2,2 ± 0,6	0,5
Medicación				
Toma de antiagregantes	42 (19,9)	26 (19,7)	16 (20,3)	0,9
β-bloqueantes	87 (41,2)	52 (39,4)	35 (44,3)	0,32
Digoxina	50 (23,7)	32 (24,2)	18 (22,7)	0,52
IECA	37 (17,5)	22 (16,6)	15 (18,9)	0,41
ARA-2	74 (35,1)	46 (34,8)	28 (35,4)	0,36
Antialdosterónicos	3 (1,4)	2 (1,5)	1 (1,3)	-
Diuréticos	119 (56,3)	76 (57,5)	43 (54,4)	0,34

Los datos expresan n (%) o media ± desviación estándar.

ACOD: anticoagulante oral directo; AI: aurícula izquierda; ARA-2: antagonistas del receptor de la angiotensina-2; AVK: antagonista de la vitamina K; DE: desviación estándar; ECV: enfermedad cerebrovascular previa; FA: fibrilación auricular; ICC: insuficiencia cardíaca; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; PAC: pontaje aorto-coronario; SVA: sustitución valvular aórtica; VM: válvula mitral.

^a Enfermedad vascular previa: infarto de miocardio, enfermedad arterial periférica o placas aórticas.

embolias periféricas. Incluyendo estas, el total de eventos embólicos con AVK fue del 6% (2,08 por 100 pacientes/año). Señalar, además, que 3 pacientes AVK y 2 ACOD con historia de cardiopatía isquémica (y pontaje coronario en 3 de ellos) presentaron infarto agudo de miocardio.

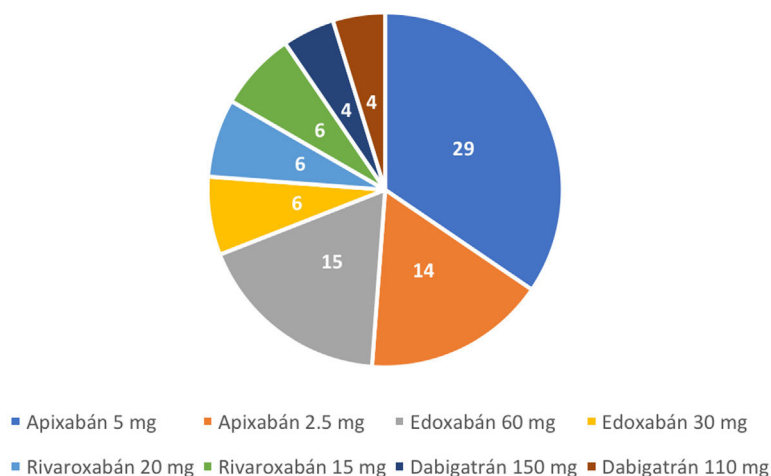
Se produjeron sangrados mayores en 14 pacientes del grupo AVK y en 4 pacientes ACOD (10,6%; 3,7 por 100 pacientes/año frente al 5%; 2,02 por 100 pacientes/año; p=0,2) (tiempo medio 17,5 ± 9,4 meses). Cabe destacar entre ellos 6 hemorragias intracraneales en el grupo AVK que supusieron el fallecimiento de 4 pacientes, con ningún caso en el grupo ACOD (p=0,07). El resto de hemorragias mayores se debieron a hemorragias digestivas, a excepción de un taponamiento cardíaco en un paciente bajo AVK. Los ictus hemorrágicos se desglosan en 3 hematomas subdurales, 2 hemorragias intraparenquimatosas y una hemorragia subaracnoidea espontánea.

Las curvas de supervivencia acumulada libre de eventos no mostraron diferencias significativas entre grupos (fig. 2).

Finalmente, 13 pacientes con AVK y 8 pacientes con ACOD experimentaron hemorragias menores (9,8%; 3,4 por 100 pacientes/año frente al 10%; 4,1 por 100 pacientes/año; p=0,9).

Sí existieron diferencias significativas en la mortalidad total. En el grupo tratado con AVK se produjeron 24 (18,5%) muertes, de las cuales 15 tuvieron causa cardiovascular⁷ (muerte súbita en 2 casos e insuficiencia cardíaca en 9, además de las 4 hemorragias intracraneales reseñadas), y el resto por diversas comorbilidades (procesos infecciosos en 10 casos; neoplasia en 3; enfermedad renal terminal en uno; demencia avanzada en uno), siendo desconocida la causa del fallecimiento en 3 pacientes. De 5 pacientes fallecidos con ACOD (6,32%; p=0,014), en un caso no se identificó la causa, el resto se debieron a procesos infecciosos.

DOSIS DE ACOD



DOSIS REDUCIDA INHIBIDORES FACTOR X

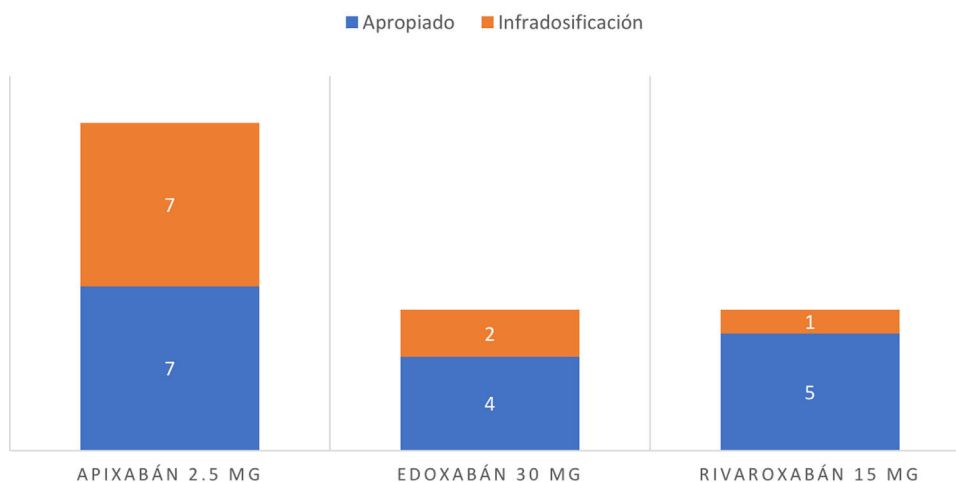


Figura 1 – Distribución de dosis de ACOD. La Agencia Española de Medicamentos recomienda la dosis reducida en los siguientes casos: apixabán, en pacientes con filtrado glomerular de 15-29 ml/min, y en aquellos con al menos 2 de las siguientes características: edad ≥ 80 años, peso corporal ≤ 60 kg o creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl ($133 \mu\text{mol/l}$); edoxabán, en filtrados glomerulares < 50 ml/min, si peso ≤ 60 kg o uso concomitante de inhibidores potentes de P-gp; rivaroxabán, en pacientes con filtrados glomerulares < 50 ml/min; dabigatrán, en edad > 80 años, insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min) y/o edad entre 75-79 años cuando el riesgo hemorrágico es alto, o tratamiento con verapamilo.

Tabla 2 – Incidencia acumulada de las variables a estudio

Evento (n, %)	AVK	ACOD	Valor de p
Evento cerebrovascular agudo —ictus, AIT—	5 (3,8)	3 (3,7)	0,85
Sangrado mayor	14 (10,6)	4 (5)	0,2
Ictus hemorrágico	6 (4,5)	0	0,07
Sangrado menor (clínicamente relevante)	13 (9,8)	8 (10)	0,9

Los datos expresan n (%).

ACOD: anticoagulante oral directo; AIT: accidente isquémico transitorio; AVK: antagonista de la vitamina K.

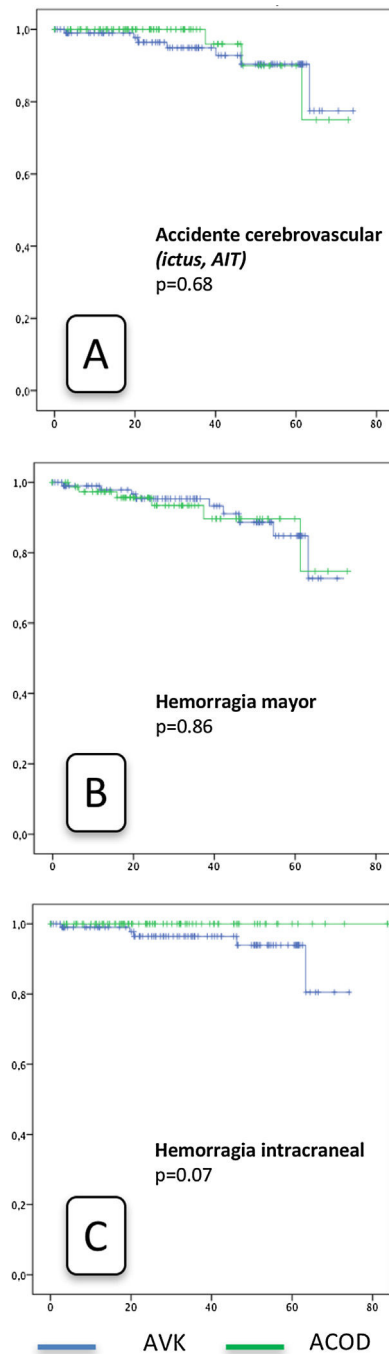


Figura 2 – Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de: A) accidente cerebrovascular (ictus, AIT), $p = 0,68$. B) hemorragia mayor, $p = 0,86$. C) hemorragia intracraneal, $p = 0,07$.

Pacientes con inicio de anticoagulantes orales directos < 3 meses tras reemplazo valvular

Un total de 29 pacientes (edad media $75,3 \pm 4,6$ años) iniciaron ACOD (apixabán=18; edoxabán=5; rivaroxabán=4 y dabigatrán=2) en los primeros 3 meses tras la sustitución valvular aórtica, asociada a pontaje aortocoronario en un paciente y a cirugía mitral en 4 pacientes (reparación en 3,

sustitución en uno). Quince pacientes ya tratados previamente con ACOD por FA preexistente mantuvieron este sin puente con AVK; el resto de ellos lo iniciaron tras un tiempo medio de $32,2 \pm 7,2$ días con AVK, por mal control de INR (4), hemorragia mayor (1) o intolerancia a AVK (1), además de 8 pacientes con inicio directo. En estos pacientes con inicio de ACOD antes de los primeros 3 meses tras el reemplazo valvular se presentaron 2 hemorragias digestivas sin eventos embólicos y con normofunción protésica.

Discusión

El principal hallazgo de nuestro estudio es que el uso de ACOD en pacientes con FA y sustitución valvular por bioprótesis no muestra diferencias estadísticamente significativas en la tasa de eventos embólicos o hemorrágicos, en comparación con el tratamiento con AVK.

Estos datos, con las reservas de las limitaciones del estudio, están en consonancia con los datos publicados en subanálisis de los ensayos clínicos de ACOD que incluyeron estos pacientes, así como con estudios de menor tamaño en vida real.

Los ACOD constituyen una alternativa al AVK en la prevención de ictus y eventos tromboembólicos en pacientes con FA, hasta establecerse como opción preferencial, especialmente en pacientes que inicien ACO. Sin embargo, los grandes ensayos pivotaes que sustentan su uso incluyen pacientes con FA no valvular, excluyendo aquellos con mayor riesgo embólico (fundamentalmente FA en el contexto de estenosis mitral, o pacientes portadores de prótesis mecánicas). Detrás de esta decisión se encontraba la posibilidad de que la fisiopatología de los fenómenos tromboembólicos en este subgrupo de pacientes resultase diferente de la del resto de entidades subyacentes en la FA⁸. Los decepcionantes resultados del ensayo *Randomized Phase II Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Oral Dabigatran Etexilate in Patients after Heart Valve Replacement (RE-ALIGN)*, suspendido de forma prematura porque el uso de dabigatrán frente a AVK en pacientes con prótesis mecánicas se asoció a una tasa mayor de eventos embólicos y hemorrágicos, reforzó esta posición⁹. La diferencia entre FA valvular y no valvular, no obstante, ha estado sometida a controversia por la gran variedad de los pacientes con enfermedad valvular cardíaca incluidos en los diferentes ensayos, lo que generaba confusión entre los profesionales que se enfrentan a diario a estos pacientes¹⁰ hasta que se eliminó en las guías de manejo clínico de FA de la Sociedad Europea de Cardiología de 2016¹¹. En todo caso, los datos derivados de estudios *post-hoc* de los ensayos pivotaes de ACOD, recogidos en 3 metaanálisis, mostraban cómo los ACOD podrían considerarse agentes de primera línea también en pacientes con enfermedad valvular, excluidas siempre la estenosis mitral y las válvulas mecánicas¹²⁻¹⁴. Concretando aún más, los datos extraídos de *Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE)* y *Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in AF-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48 (ENGAGE AF-TIMI 48)*, los únicos 2 ensayos que incluyeron pacientes portadores de prótesis biológicas, apuntan a la ausencia de diferencias en la tasa de eventos clínicos entre apixabán y edoxabán frente a AVK en esta población. En ARISTOTLE se recogen datos de

104 pacientes con bioprótesis (aórtica en 73 casos, mitral en 26, y ambas en 5) y FA, sin diferencias significativas en ninguno de los parámetros evaluados¹⁵. En ENGAGE AF-TIMI 48 se incluyó a 191 pacientes con bioprótesis (aórtica en 60 casos y mitral en 131), además de 123 pacientes con reparación valvular. No se encontraron diferencias entre los tratados con dosis alta de edoxabán frente a AVK, y sí tasas menores de hemorragia mayor en aquellos tratados con la dosis menor¹⁶. En ambos casos destaca una baja incidencia de eventos clínicos, con amplios intervalos de confianza¹⁴.

Resultados similares se recogieron en varios trabajos de vida real, no aleatorizados, incluyendo uno en nuestro país¹⁷⁻¹⁹. Si bien el escaso tamaño muestral y los tiempos de seguimiento relativamente cortos limitan la solidez de las conclusiones que se pueden extraer de ellos, algunos aspectos merecen reflexión. Así, la tasa de eventos isquémicos resulta relativamente baja en los que incluyen un mayor número de pacientes, como nuestro trabajo²⁰. Si bien se suele señalar un riesgo mayor (aunque no significativo) de ictus y tromboembolismo respecto a pacientes con FA sin cirugía valvular, quizá los pacientes con FA y bioprótesis tengan un riesgo tromboembólico similar al de formas no valvulares de FA a igualdad de edad y otros factores de riesgo²¹, lo que apoyaría la necesidad de mayores tamaños muestrales para observar potenciales diferencias. Las tasas de hemorragias mayores presentan ciertas variaciones, que podrían explicarse en las diferentes características de las poblaciones estudiadas, fundamentalmente la edad y la toma concomitante de antiagregantes. Esta oscila entre el 6% del trabajo de Russo et al.²⁰, con resultados muy similares a los descritos por nuestro grupo, y el 72% de Yadlapati et al.²², en el que la incidencia acumulada de sangrado mayor es del 7% (si bien no establece comparaciones con pacientes con AVK). Recientemente, Di Biase et al.²³ reportan datos similares en cuanto a eficacia y seguridad en un trabajo multicéntrico prospectivo, extendiendo esta utilidad a un entorno con alto riesgo tromboembólico como la ablación de venas pulmonares (en pacientes con FA y bioprótesis). Una de las ventajas conocidas de los ACOD respecto a la AVK en los grandes ensayos pivotaes, así como en los trabajos de vida real, es la menor tasa de ictus hemorrágicos. En el análisis de Malik et al.¹⁴, el tratamiento con ACOD fue superior en la reducción de hemorragia intracraneal en pacientes con enfermedad valvular, si bien en este grupo se incluyen una amplia heterogeneidad de entidades, y no exclusivamente portadores de bioprótesis. Esta diferencia no se ha reportado en ningún trabajo centrado exclusivamente en pacientes con bioprótesis. Sin embargo, creemos que resulta uno de los aspectos más destacables de nuestra serie, similar a lo descrito también por el grupo de Russo et al., aunque nuevamente con tan escaso número de eventos debemos ser cautos al establecer conclusiones definitivas (el trabajo de Yadlapati et al, sí describe 2 ictus hemorrágicos en pacientes con ACOD)^{20,22}.

Estas evidencias han supuesto una modificación de las guías, que en su versión europea recogen los ACOD como alternativa a AVK a partir del tercer mes del implante de bioprótesis, con un grado de recomendación IIaC^{24,25}. Este margen temporal se basa en el mayor riesgo tromboembólico de pacientes con bioprótesis en los primeros 3 meses tras el recambio, aún en ritmo sinusal²⁶⁻²⁸, aunque el beneficio de la anticoagulación con bioprótesis aórticas resulta

controvertido²⁹⁻³¹. El *Dabigatran versus Warfarin After Bioprosthetic Valve Replacement for the Management of Atrial Fibrillation Postoperatively* (DAWA) fue un estudio piloto aleatorizado que intentó demostrar la utilidad de ACOD (en este caso, dabigatrán) en este contexto, usando como variable principal la presencia de trombo intracavitario en ecocardiograma transesofágico a 90 días³². Los resultados no mostraron diferencias entre AVK y ACOD, si bien el pequeño tamaño muestral y las limitaciones propias de un estudio meramente piloto impiden extraer conclusiones sólidas. Recientemente, los resultados del ensayo randomizado *Explore the Efficacy and Safety of edoxaban in Patients After Heart Valve Repair or Bioprosthetic Valve Replacement* (ENAVLE) apuntan a una no inferioridad del edoxabán en este rango temporal en pacientes sometidos a recambio biológico, sin indicación de profilaxis embólica por FA³³. A la espera de nuevos estudios multicéntricos prospectivos que exploren esta posibilidad, nuestros datos en 29 pacientes que iniciaron ACOD antes de esos 3 meses, junto a 20 pacientes descritos por Yadlapati et al. parecen corroborar este punto.

Finalmente, merece la pena la discusión sobre 2 aspectos de la terapia anticoagulante que limitan sus potenciales beneficios. De un lado, la prevalencia de infradosificación de ACOD ya descrita en otros entornos³⁴. En nuestra población probablemente viene condicionada por la percepción de muy alto riesgo en estos pacientes, muchos de ellos añosos y con alta prevalencia de enfermedad renal y otras comorbilidades que confieren un variable grado de fragilidad que, no obstante, no es criterio establecido para ajuste de dosis, que debe realizarse de forma rigurosa. Datos similares se han descrito recientemente en pacientes con FA no valvular sometidos a implante transcathéter de prótesis valvular aórtica³⁵. Del mismo modo, destaca la dificultad de mantener un INR en rango terapéutico estable en una alta proporción de sujetos. Diversos estudios realizados en España muestran que, independientemente de dónde sean atendidos los pacientes, en el 40-55% de los casos existe un control pobre del INR³⁶. En nuestra serie, únicamente el 30% presenta TTR > 70%, dintel que se ha establecido como óptimo para disminuir eventos adversos y reducir el riesgo de ictus³⁷.

Limitaciones

Este estudio debe interpretarse con las limitaciones que supone que sea retrospectivo y no aleatorizado. Como todos los registros observacionales, está sujeto a factores de confusión más o menos evidentes. En este sentido, se podría argumentar que en España el marco legal de la financiación pública condiciona el uso de ACOD, lo que podría dificultar la comparación entre grupos de pacientes. Este hecho podría diluirse en nuestra serie tras establecerse un plan regional de salud en 2014 que incluye un ambicioso protocolo de manejo de la FA dirigido a reducir la incidencia de ictus en la región que incide en la prescripción de ACOD, incluso como fármacos de primera elección. El tamaño muestral es la segunda limitación. Aun incluyendo un número de pacientes mayor que registros similares, especialmente en el ámbito español, está infra-potenciado y debemos considerarlo meramente exploratorio. No obstante, ante la ausencia de ensayos clínicos específicos para esta población, la información procedente de estudios

observacionales podría resultar relevante en la práctica clínica diaria. No se ha podido obtener información completa sobre el tiempo en rango terapéutico de los pacientes tratados con AVK. Sin embargo, el grado de control que se describe es similar al reportado en otros estudios en nuestro país.

Conclusiones

En nuestro medio, la utilización de ACOD como prevención de fenómenos embólicos en pacientes con bioprótesis y FA resulta una alternativa segura y eficaz frente a los AVK. Equilibrar la balanza entre riesgos y beneficios inherentes al inicio de ACO requiere una cuidadosa consideración de las comorbilidades; en este contexto, los ACOD aparecen como alternativas válidas al AVK.

¿Qué se sabe del tema?

La prevalencia de FA en pacientes sometidos a sustitución valvular es alta. Los ACOD han mostrado un mejor perfil de seguridad y eficacia que los AVK en el contexto de la FA no valvular, pero existen pocos estudios que analicen su papel en pacientes con recambio valvular, más allá de análisis *post-hoc* de los ensayos pivotaes y series cortas en vida real.

¿Qué novedades aporta?

El presente trabajo muestra que el uso de ACOD en comparación con el de AVK se asoció a incidencias muy similares de eventos tromboticos-isquémicos, sin diferencias significativas en la tasa de hemorragias mayores. No se presentaron eventos relevantes en los pacientes que iniciaron ACOD en los primeros 3 meses después de la cirugía.

Financiación

No existen fuentes de financiación a declarar.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17:1467–1507.
2. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A report of the American Task Force on clinical practice guidelines and

- the Heart Rhythm Society in collaboration with the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019;140:e125–e151.
3. Di Biase L. Use of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and valvular heart lesions. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e002776.
4. Baumgarther H, Falk V, Bax J, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38:2739–2791.
5. Schulman S, Angeras U, Bergqvist D, et al. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2010;8:202e204.
6. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost*. 1993;69:236–239.
7. Hicks KA, Tcheng JE, Bozkurt B, et al. 2014 ACC/AHA Key Data Elements and Definitions for Cardiovascular Endpoint Events in Clinical Trials. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Cardiovascular Endpoints Data Standards). *Circulation*. 2015;132:302–361.
8. De Caterina R, Camm J. What is valvular atrial fibrillation? A reappraisal. *Eur Heart J*. 2014;35:3328–3335.
9. Eikelboom W, Connolly S, Brueckman M, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 2013;369:1206–1214.
10. Molteni M, Polo-Friz H, Primitz L, Marano G, Boracchi P, Cimminiello C. The definition of valvular and non-valvular atrial fibrillation: Results of a physicians' survey. *Europace*. 2014;16:1720–1725.
11. 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.
12. Siontis K, Yao X, Gersh B, Noseworthy P. Direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease other than significant mitral stenosis and mechanical valves. A meta-analysis. *Circulation*. 2017;135:714–716.
13. Renda G, Ricci F, Giugliano RP, de Caterina R, Non-vitamin K. antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1363–1367.
14. Malik AH, Yandrapalli S, Aronow WS, Panza JA, Cooper HA. Oral anticoagulants in atrial fibrillation with valvular heart disease and bioprosthetic heart valves. *Heart*. 2019;105:1432–1436.
15. Guimaraes PO, Pokorney SD, Lopes RD, et al. Efficacy and safety of apixaban vs warfarin in patients with atrial fibrillation and prior bioprosthetic valve replacement for valve repair: Insights from the ARISTOTLE trial. *Clin Cardiol*. 2019;42:568–571.
16. Carnicelli AP, de Caterina R, Halperin JL, et al. Edoxaban for the prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation and bioprosthetic valves. *Circulation*. 2017;135:1273–1275.
17. Acanfora D, Acanfora C, Scichitano P, et al. Drug safety and feasibility of treatment with rivaroxaban for non-canonical indications: A case series analysis. *Clin Investig*. 2016;36:857–862.
18. Lopez-Garrido MA, Becerra-Muñoz VM, Orellana-Figueroa NH, Gomez-Doblas JJ. Experiencia local con el uso de anticoagulantes orales de acción directa en pacientes con fibrilación auricular y valvulopatía significativa o prótesis biológica. *Rev Clin Esp*. 2016;216:234–236.
19. Noseworthy PA, Yao X, Shah ND, Gersh BJ. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral

- anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease. *Int J Cardiol.* 2016;209:181–183.
20. Russo V, Carbone A, Attena E, et al. Clinical benefit of direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in patients with atrial fibrillation and bioprosthetic heart valves. *Clin Ther.* 2019;41:2549–2557.
 21. Philippart R, Brunet-Bernard A, Clementy N, et al. Oral anticoagulation, stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation and valve bioprosthesis The Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Thromb Haemost.* 2016;115:1056–1063.
 22. Yadlapati A, Groh C, Malaisrie SC, et al. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants in patients with bioprosthetic valves. *Clin Res Cardiol.* 2016;105:268–272.
 23. Di Biase, Romero J, Briceno D, et al. Periprocedural and long-term safety and feasibility of direct oral anticoagulants in patients with biological valve undergoing radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: A prospective multicenter study. *J Interv Card Electrophysiol.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1007/s10840-020-00833-8>.
 24. Lip G, Collet JP, de Caterina R, et al., ESC Scientific Document Group. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation associated with valvular heart disease: a joint consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the ESC Working Group on Valvular Heart Disease, Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), Heart Rhythm Society (HRS) Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), South African Heart (SA Heart) Association and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace.* 2017;19:1757–1758.
 25. Steffel J, Verhamme P, Potpara T, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018;39:1330–1393.
 26. Heras M, Chesebro JH, Fuster V, et al. High risk of thromboemboli early after bioprosthetic cardiac valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:1111–1119.
 27. Merie C, Kober L, Skov-Olsen P, et al. Association of warfarin therapy duration after bioprosthetic aortic valve replacement with risk of mortality, thromboembolic complications, and bleeding. *JAMA.* 2012;308:2118–2125.
 28. Duraes AR, Duraes-Milena AO, Correia LCL, et al. Antithrombotic strategy in the three first months following bioprosthetic heart valve implantation. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101:466–472.
 29. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al., American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:e1–e76.
 30. Aramendi JJ, Mestres C-A, Mestres C-A, et al. Triflusal versus oral anticoagulation for primary prevention of thromboembolism after bioprosthetic valve replacement: Prospective, randomized, co-operative trial. *Eur J Cardio-Thorac Surg.* 2005;27:854–860.
 31. Brueck M, Kramer W, Vogt P, et al. Antiplatelet therapy early after bioprosthetic aortic valve replacement is unnecessary in patients without thromboembolic risk factors. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;32:108–112.
 32. Rodrigues-Duraes A, 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.
 33. Hong GR, on behalf of the ENAVLE trial investigators (Explore the Efficacy and Safety of edoxabaN in Patients After Heart Valve Repair or Bioprosthetic valve Replacement). *Edoxaban versus Warfarin after surgical bioprosthetic valve implantation or valve repair.* En: American College of Cardiology 2020 Scientific Session (ACC.20)/World Congress of Cardiology (WCC): Abstract 20-LB-20547-ACC. 2020 March 30 [consultado 2 Nov 2020] Disponible en: <https://accscientificsession.acc.org>.
 34. Steinberg BA, Shrader P, Piepar K, et al. Frequency and outcomes of reduced dose non-vitamin K antagonist anticoagulants: Results from ORBIT AF II (the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II). *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e007633.
 35. Veiga-Fernández G, de la Torre-Hernández JM, Amat-Santos IG, et al. Dosis baja de apixabán en pacientes con implante transcatéter de prótesis valvular aórtica y fibrilación auricular. *REC Interv Cardiol.* 2020;2:191–198.
 36. Roldan-Rabadan I, Esteve-Pastor MA, Anguita-Sanchez M, et al., on behalf of the FANTASIIA Study Investigators. Relation of quality of anticoagulation control with different management systems amongst patients with atrial fibrillation: Data from FANTASIIA Registry. *Eur J Clin Invest.* 2018, <http://dx.doi.org/10.1111/eci.12910>.
 37. Morgan CL, McEwan P, Tukiendorf A, Robinson PA, Clemens A, Plumb JM. Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: Observing outcomes associated with varying levels of INR control. *Thromb Res.* 2009;124:37–41.