

REC: CardioClinics

www.reccardioclinics.org

Artículo original

ACOD en pacientes con fibrilación auricular e intervención quirúrgica sobre la válvula mitral



Víctor Expósito García^{a,*}, Felipe Rodríguez Entem^a, Susana González Enríquez^a, Santiago Catoya Villa^a, Miguel Molina San Quirico^a, Manuel Lozano González^a, Andrea Teira Calderón^a, Valentín Tascón Quevedo^b, Carlos Juárez Crespo^b, Enrique Palacio Portilla^c, José María 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 8 de abril de 2022

Aceptado el 27 de mayo de 2022

On-line el 17 de junio de 2022

Palabras clave:

Fibrilación auricular

Bioprótesis

Cirugía

Válvula mitral

Anticoagulación

RESUMEN

Introducción y objetivos: El uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) en pacientes con fibrilación auricular (FA) e intervención sobre la válvula mitral (prótesis valvular biológica o reparación) se recoge en las guías como alternativa a los antagonistas de la vitamina K (AVK). Sin embargo, existen escasas referencias en la literatura a esta población en la práctica real.

Métodos: Nuestro estudio incluye todos aquellos pacientes intervenidos en nuestro hospital de reparación o recambio valvular mitral por prótesis biológica entre 2014 y 2020, con indicación de anticoagulación por FA. Comparamos las tasas de eventos cerebrovasculares, hemorragias mayores y menores, y mortalidad, entre aquellos tratados con ACOD y con AVK.

Resultados: Seleccionamos 105 pacientes: 75 sometidos a recambio biológico y 30 a reparación. Tras un seguimiento medio de 2,8 años, 41 pacientes se trataron exclusivamente con AVK y 64 iniciaron ACOD (34 como anticoagulante desde el inicio y 30 tras cambio desde el AVK). No hubo diferencias significativas en sus características basales en cuanto a edad, sexo, función renal o escalas de riesgo embólico/hemorrágico entre grupos. No hubo diferencias en la tasa de ictus y hemorragias mayores entre pacientes con AVK o ACOD (hemorragias mayores, AVK n = 6, 8,4%; ACOD n = 4, 11,7%; ictus/accidente isquémico transitorio, AVK n = 5, 7,04%; ACOD 2, 5,8%), con 2 hemorragias intracraneales bajo AVK (2,8%).

* Autor para correspondencia.

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

<https://doi.org/10.1016/j.rccl.2022.05.006>

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

Conclusiones: El uso de ACOD en una cohorte en la vida real de pacientes con intervención quirúrgica sobre la válvula mitral (prótesis biológica o reparación) es una alternativa eficaz y segura al AVK, sin diferencias en la tasa de eventos isquémicos o hemorrágicos.

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

DOAC in patients with mitral valve intervention and anticoagulation due to atrial fibrillation

A B S T R A C T

Keywords:
Atrial fibrillation
Bioprosthesis
Surgery
Mitral valve
Anticoagulation

Introduction and objectives: Although the usage of direct oral anticoagulants (DOAC) in patients with atrial fibrillation (AF) and intervention on the mitral valve (biological valve prosthesis or repair) is included in the clinical practice guidelines as an alternative to vitamin K antagonists (VKA), real world data in this scenario remain scarce.

Methods: Our study included all patients who underwent mitral valve replacement by biological prosthesis or mitral valve repair in our hospital between 2014 and 2020, with indication of anticoagulation due to AF. We compared rates of cerebrovascular events, major and minor bleeding, and mortality, between those treated with DOACs and VKAs.

Results: We selected 105 patients: 75 submitted to biological replacement and 30 to repair. After a mean follow-up of 2.8 years, 41 patients were treated exclusively with VKA, and 64 started DOACs —34 as anticoagulant from the beginning, and 30 after switching from VKA. There were no significant differences in their baseline clinical characteristics in terms of age, sex, kidney function, or embolic or bleeding risk scales between groups. There were no differences in the rate of stroke and major bleeding between patients with VKA or DOAC (major bleeding, VKA n = 6, 8.4% vs DOAC n = 4, 11.7%; stroke/TIA, VKA n = 5, 7.04% vs DOAC 2, 5.8%), with 2 intracranial hemorrhages under VKA (2.8%).

Conclusions: The use of DOACs in a real-life cohort of patients with mitral valve surgery (biological prosthesis or repair) is an effective and safe alternative to the use of VKAs, without differences in the rate of ischemic or hemorrhagic events.

© 2022 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) en pacientes con fibrilación auricular (FA) e intervención sobre la válvula mitral (prótesis valvular biológica o reparación) se recoge en las guías de práctica clínica como alternativa a los antagonistas de la vitamina K (AVK). Su eficacia y su seguridad se basan en el análisis de subgrupos de los ensayos fundamentales de apixabán y edoxabán, que incluyeron un total de 31 y 131 pacientes, respectivamente, y en los datos de un estudio piloto con dabigatrán que incluyó 27 pacientes¹⁻³. Recientemente los resultados del ensayo aleatorizado *Rivaroxaban for Valvular Heart Disease and Atrial Fibrillation* (RIVER) han mostrado la no inferioridad de rivaroxabán respecto a los AVK en este grupo de pacientes⁴. Hay, pues, escasas referencias en la literatura a esta población concreta en la práctica real, especialmente en nuestro país, dadas las restricciones que existen a su prescripción.

El objetivo del presente estudio fue evaluar la seguridad y la eficacia del tratamiento con ACOD en una cohorte de pacientes con intervención quirúrgica sobre la válvula mitral (sustitución por bioprótesis o reparación), con necesidad de

anticoagulación oral por FA, y comparar su evolución clínica con la de los pacientes tratados con los AVK.

Métodos

Pacientes

Se diseñó un estudio observacional de carácter retrospectivo en el que se incluyó a todos los pacientes intervenidos en nuestro hospital de recambio valvular mitral por prótesis biológica o reparación mitral entre los años 2014 y 2020, con indicación de anticoagulación por FA. El único criterio de exclusión aplicado fue el fallecimiento durante el ingreso. El estudio se ajustó a las recomendaciones de la declaración de Helsinki, y fue aprobado por el comité ético del centro. Todos los pacientes fueron informados previamente y firmaron el preceptivo consentimiento informado. Los datos relativos a las características clínicas basales y los detalles quirúrgicos se recogieron de forma prospectiva en una base de datos quirúrgica. La elección del régimen de anticoagulación oral estuvo siempre sujeta al criterio del médico responsable del paciente.

Se compararon las características clínicas basales, así como las tasas de eventos cerebrovasculares, hemorragias mayores y menores, y mortalidad, entre los tratados con ACOD y los tratados con AVK.

Definiciones

Se definió ictus 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 definió hemorragia mayor como hemorragia mortal o sintomática en un órgano crítico, o hemorragia que supuso un descenso de los niveles de hemoglobina > 2 g/dl o necesidad de transfusión. Se ha considerado hemorragia menor clínicamente relevante aquella que, no cumpliendo criterios de hemorragia mayor, ha requerido intervención médica, interrupción temporal de la anticoagulación oral o alteración de la actividad básica diaria.

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 χ^2 . Todos los análisis fueron bilaterales, y se consideraron estadísticamente significativos aquellos con $p < 0,05$. Se consideró como tiempo 0 el inicio de la anticoagulación oral, 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

Se incluyó en el estudio a un total de 105 pacientes sometidos a intervención quirúrgica sobre la válvula mitral, con indicación de anticoagulación oral por FA (edad media $70,7 \pm 10,1$ años; 58 varones, 55,2%); 72 de ellos presentaban FA anticoagulada antes de la intervención (68,6%), 49 con AVK y 23 con ACOD. En el resto de casos ($n = 33$) la FA se diagnosticó a lo largo del seguimiento.

La cirugía consistió en recambio biológico mitral en 75 pacientes y 30 en reparación valvular. La etiología de la enfermedad mitral subyacente se refleja en la [tabla 1](#). Además de la intervención sobre la válvula mitral, en 26 casos se asoció sustitución valvular aórtica (24,8%), y en 15 casos, revascularización coronaria (14,3%). En 11 pacientes se realizó exclusión quirúrgica de la orejuela izquierda, y en 8, ablación quirúrgica de las venas pulmonares concomitante a la intervención.

Régimen de anticoagulación

A lo largo de un seguimiento medio de $2,8 \pm 1,7$ años, 41 pacientes se trataron exclusivamente con AVK

Tabla 1 – Etiología de la enfermedad valvular mitral y número total de pacientes, desglosado por el tratamiento anticoagulante recibido al inicio del estudio, AVK o ACOD

	n	AVK	ACOD
Prolapso valvular/Barlow	56 (61,5%)	37 (17)	19
Endocarditis infecciosa	8 (8,8%)	6 (4)	2
Regurgitación mitral isquémica	5 (5,5%)	2 (1)	3
Cardiopatía reumática*	5 (5,5%)	5 (2)	0
Miocardiopatía hipertrófica	4 (3,3%)	2 (1)	2
Mixto	14 (13,3%)	11 (3)	3
Otros	13 (12,4%)	8 (2)	5
Pontaje coronario asociado	15 (14,3%)	11 (6)	4

ACOD: anticoagulante oral de acción directa; AVK: antagonista de la vitamina K.

Entre paréntesis se apuntan aquellos pacientes que a lo largo del seguimiento cambiaron de AVK a ACOD. Ningún paciente cambió de ACOD a AVK durante el tiempo de nuestro estudio.

* Ninguno de los pacientes con afección reumática mitral presentaba componente estenótico mayor de leve.

(acenocumarol); 64 pacientes recibieron ACOD (apixabán $n = 32$, 50%; rivaroxabán, $n = 15$, 23,4%; edoxabán $n = 11$, 17,2%; dabigatrán $n = 6$, 9,4%): 34 como anticoagulante desde el inicio y 30 tras cambio desde el AVK. El tiempo total bajo AVK fue de $28,16 \pm 3,02$ meses, y de $26,2 \pm 2,66$ meses bajo ACOD ($p = 0,7$). La proporción de pacientes con cada dosis de los fármacos anticoagulantes se muestra en la [figura 1](#). Las características basales de los pacientes, tanto de la población total como de aquellos con tratamiento con AVK y ACOD, se muestran en la [tabla 2](#). No existen diferencias estadísticamente significativas respecto a las principales variables clínicas o a las escalas de riesgo embólico y hemorrágico, aunque sí cabe destacar una menor dilatación auricular en pacientes tratados inicialmente con ACOD.

El uso de ACOD como primer anticoagulante se incrementó de forma progresiva a lo largo de los años incluidos en el estudio, pasando del 10% en 2014 al 67% en 2020, superándose el 50% a raíz de la pandemia de la COVID-19.

La suspensión definitiva del tratamiento con AVK e inicio de ACOD se presentó en 30 pacientes. El principal motivo de cambio de AVK a ACOD fue el mal control del cociente internacional normalizado (INR) (56% de los casos), seguido de hemorragia mayor (13,3%) y embolismo (6,6%). El tiempo medio en rango terapéutico de los pacientes tratados con AVK fue del 51,3%, con 19 pacientes (20,9%) > 70%. Respecto a la adecuación de las dosis menores en los fármacos inhibidores del factor X en los que este criterio es aplicable (apixabán, rivaroxabán, edoxabán), cabe señalar que únicamente en un paciente tratado con apixabán 2,5 mg bid no se cumplían los criterios establecidos por la Agencia Española del Medicamento para dicha reducción de dosis.

No se presentaron cambios de ACOD a AVK, aunque sí cambios entre regímenes de ACOD. Un paciente bajo rivaroxabán cambió a apixabán tras el inicio de fármacos quimioterápicos con interacciones descritas para el primero, y 2 pacientes con apixabán cambiaron a rivaroxabán a petición propia, prefiriendo un régimen de dosis única.

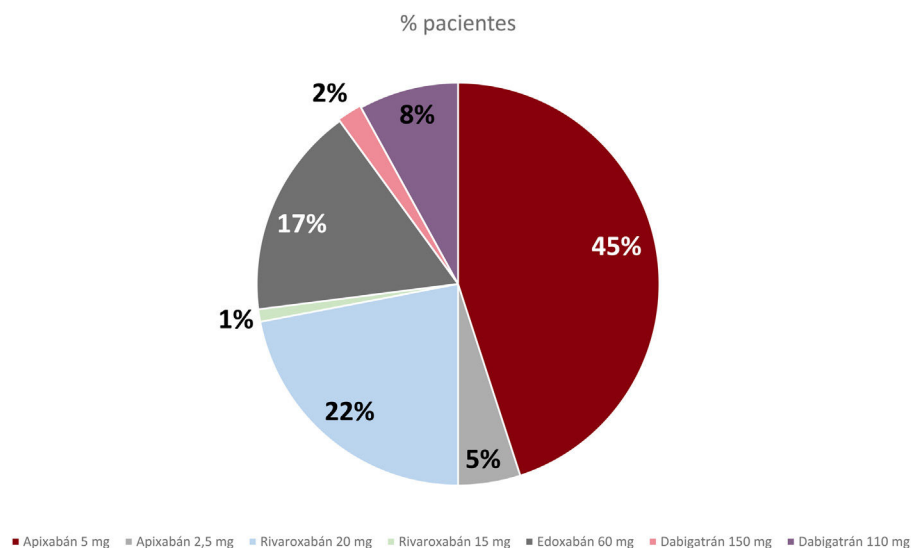


Figura 1 – Distribución de dosis de los anticoagulantes orales de acción directa.

Tabla 2 – Características basales de los pacientes incluidos en el estudio, con la medicación pautaada al inicio del mismo

	Total	AVK	ACOD	p
n	105	71	34	
Edad (años)	70,7 ± 10,1	69,9 ± 11,2	72,5 ± 7,1	0,21
Varones	58 (55,2)	36 (50,7)	22 (64,7)	0,21
Peso (kg)	72,1 ± 12,3	71,8 ± 11,9	72,5 ± 13,3	0,78
Ecocardiografía				
AI (diámetro anteroposterior)	51,7 ± 8,7	53,2 ± 9,1	48,9 ± 7,5	0,03
FEVI	56,1 ± 8,5	56,7 ± 8,3	54,9 ± 8,9	0,33
FA				
FA permanente	70 (66,7)	48 (67,6)	22 (64,7)	0,7
FA previa a intervención quirúrgica	72 (69,2)	49 (69,0)	23 (67,6)	0,6
Comorbilidades				
Hipertensión	75 (71,4)	49 (69,0)	26 (76,5)	0,49
Diabetes	16 (15,2)	12 (16,9)	4 (11,8)	0,77
ICC	32 (30,5)	22 (30,9)	10 (29,4)	0,87
Enfermedad vascular previa*	15 (14,3)	8 (11,3)	7 (20,6)	0,23
Infarto de miocardio previo	14 (13,3)	8 (11,3)	6 (17,6)	0,28
Revascularización percutánea/stent	11 (10,5)	5 (7)	6 (17,6)	0,12
ECV	19 (18,1)	12 (16,9)	7 (20,6)	0,78
Aclaramiento creatinina (mg/dl)	69,9 ± 16,8	70,2 ± 16,9	68,5 ± 16,9	0,63
CHADS-VASc	3,1 ± 1,6	3,01 ± 1,7	3,24 ± 1,4	0,5
HAS-BLED	1,63 ± 1,1	1,6 ± 1,1	1,7 ± 1	0,75
Medicación				
Toma de antiagregantes	10 (9,5)	4 (5,6)	6 (17,6)	0,11
IECA/ARA-II	61 (58,1)	39 (54,9)	22 (64,7)	0,24
Bloqueadores beta	62 (59)	40 (56,3)	22 (64,7)	0,32
Digital	12 (11,4)	9 (12,7)	3 (8,8)	0,74
Diuréticos	68 (64,8)	48 (67,6)	20 (58,8)	0,5

ACOD: anticoagulante oral de acción directa; AI: aurícula izquierda; ARA-II: antagonista del receptor de la angiotensina II; AVK: antagonista de la vitamina K; ECV: enfermedad cerebrovascular previa; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ICC: insuficiencia cardíaca; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina.

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

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

Eventos isquémicos y hemorrágicos

El tiempo medio a la aparición de un primer evento fue de 26,6 ± 16,2 meses [1-50 meses]. Estos eventos se reflejan en

la [tabla 3](#). Un total de 7 pacientes experimentaron un evento cerebrovascular agudo de perfil embólico: 5 en el grupo de AVK (1 accidente cerebrovascular y 4 AIT) y 2 en el grupo ACOD (1 accidente cerebrovascular y 1 AIT). La incidencia acumulada

Tabla 3 – Incidencia acumulada de las variables a estudio

	AVK	ACOD
Hemorragia mayor	6 (8,4%)	4 (11,7%)
Hemorragia menor clínicamente relevante	4 (5,6%)	2 (5,8%)
Ictus	1 (1,4%)	1 (2,9%)
AIT	4 (5,6%)	1 (2,9%)
Hemorragia intracraneal	2 (2,8%)	0

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

de ictus/AIT en los grupos AVK y ACOD fue, respectivamente, del 7,04 y del 5,8% ($p=0,72$), con una tasa de incidencia de 2,9/100 pacientes/año (AVK) y 1,44/100 pacientes/año (ACOD).

Tampoco hubo diferencias en la tasa de hemorragias mayores entre pacientes con AVK o ACOD (hemorragias mayores, AVK $n=6$, 8,4% frente a ACOD $n=4$, 11,7%; $p=0,34$), con una tasa de incidencia de 3,5/100 pacientes/año (AVK) y 2,88/100 pacientes/año (ACOD). Sí cabe destacar 2 hemorragias intracraneales bajo AVK (2,8%), en una de las cuales el paciente falleció. No se presentaron hemorragias intracraneales en pacientes tratados con ACOD.

Respecto a la mortalidad, a lo largo del estudio fallecieron 13 pacientes (edad $80 \pm 3,5$ años): 9 bajo tratamiento con AVK y 4 bajo ACOD ($p=0,3$), con causas fundamentalmente cardiovasculares (insuficiencia cardiaca en 8 de ellos), además de la ya mencionada hemorragia intracraneal y de un cuadro de colitis isquémica en pacientes tratados con AVK, y una neumonía causada por COVID-19 en un paciente con ACOD. En 2 casos (uno en cada grupo) no se determinó la causa del fallecimiento, que se produjo en el domicilio.

Pacientes con inicio de ACOD en los primeros 3 meses tras reemplazo valvular

Se seleccionaron 42 pacientes (26 varones, 62%; edad media $71,5 \pm 6,9$ años; CHADS-VASc $3,1 \pm 1,4$; HAS-BLED $1,6 \pm 1,1$), que iniciaron ACOD en los primeros 3 meses tras la intervención (apixabán 22, 52,4%; rivaroxabán 11, 26,2%; edoxabán 7, 16,7%; dabigatrán 2, 4,8%). Veintitrés de ellos tomaban ACOD previamente a la cirugía, manteniéndose sin puente con AVK al alta. En el resto, el inicio (media $22,1 \pm 5,6$ días tras la intervención) se produjo en 5 casos por mal control de INR con AVK, en un caso por hemorragia mayor con AVK, y en otro caso por petición expresa del paciente. En el resto, se consideró inicio directo con ACOD tras diagnóstico de FA en las semanas siguientes a la intervención. No se produjo ningún evento embólico o hemorrágico bajo tratamiento con ACOD en esos primeros 3 meses tras la intervención, con normofunción valvular en todos los casos.

Discusión

Los principales hallazgos de nuestro estudio se pueden resumir en: a) el uso de ACOD en pacientes con FA y cirugía previa sobre la válvula mitral (reparación o sustitución por bioprótesis) resulta eficaz y seguro, sin diferencias significativas en la tasa de eventos embólicos o hemorrágicos, en comparación con el tratamiento con AVK; b) una importante proporción de

pacientes tratados inicialmente con AVK sustituyen este por ACOD (hasta un 42% de nuestra serie); c) el uso de ACOD como primer anticoagulante se ha incrementado de forma progresiva en nuestro medio, especialmente a raíz de la pandemia causada por la COVID-19.

La utilización de los ACOD en pacientes con antecedentes de reparación o sustitución mitral biológica con indicación de anticoagulación por FA se ha incrementado de forma constante en los últimos años⁵, amparándose en las modificaciones en las guías de práctica clínica que recogieron este uso como alternativa a los AVK^{6,7}. Estas recomendaciones se basaron fundamentalmente en datos obtenidos de subanálisis de los ensayos fundamentales ARISTOTLE y ENGAGE AF-TIMI 48, los únicos dos ensayos que incluyeron pacientes portadores de prótesis biológicas^{1,2}. Se describió ausencia de diferencias en la tasa de eventos clínicos entre apixabán y edoxabán frente a los AVK en esta población. En ARISTOTLE se recogen datos de 31 pacientes con bioprótesis mitral (sobre una población total de 18.201 pacientes), sin diferencias significativas en ninguno de los parámetros evaluados, y en ENGAGE AF se incluyeron 131 (de un total de 21.105 pacientes), sin diferencias entre los tratados con dosis alta de edoxabán frente a los AVK, y sí tasas menores de hemorragia mayor en los tratados con la dosis menor. En ambos casos los análisis se realizaron considerando también pacientes con intervención sobre la válvula aórtica (de hecho, mayoritaria en ARISTOTLE). Un metaanálisis posterior, que incluyó también los pacientes de un estudio piloto con dabigatrán, mostró resultados similares para AVK y ACOD en pacientes con reemplazo valvular biológico, para embolia sistémica, hemorragia mayor y mortalidad por cualquier causa, aunque con amplios intervalos de confianza, sugiriendo baja potencia estadística para establecer conclusiones sólidas^{3,8}. Resultados similares se presentaron en varios trabajos publicados, de carácter descriptivo, realizados en la vida real⁹⁻¹⁴. Aunque limitados por el tamaño muestral, tiempos de seguimiento relativamente cortos y la heterogeneidad de los pacientes incluidos, sus resultados complementaron la información obtenida de los subanálisis descritos. Nuevamente, los pacientes con intervención sobre la válvula mitral se analizan conjuntamente con los pacientes aórticos, generalmente más numerosos. Esta evidencia, centrada ya de forma exclusiva en pacientes con intervención sobre la válvula mitral, se mostró aún más firme tras el estudio RIVER, un ensayo aleatorizado abierto multicéntrico en el que rivaroxabán se mostró no inferior a warfarina en un final combinado de mortalidad total, eventos cardiovasculares, ictus de cualquier causa y hemorragias mayores, en más de 1.000 pacientes sometidos a cirugía mitral, con seguimiento a un año. Los pacientes con ACOD presentaron menores tasas de ictus de cualquier causa (incidencia 0,6% frente al 2,4% con AVK, *hazard ratio* = 0,25; intervalo de confianza del 95%, 0,07-0,88) y similares tasas de hemorragia mayor (1,4 frente al 2,6%, *hazard ratio* = 0,54; intervalo de confianza del 95%, 0,21-1,35)⁴.

Nuestro estudio es el primero de la vida real que analiza el uso de los ACOD exclusivamente en pacientes con indicación de anticoagulación oral por FA y cirugía previa sobre la válvula mitral (reparación o sustitución por bioprótesis), y confirma la eficacia y la seguridad del uso de ACOD en este contexto. Estos hallazgos, aún con las limitaciones propias de un estudio no aleatorizado, se encuentran en consonancia con dichas

publicaciones previas, pero en nuestro caso trasladadas a una población homogénea y con características demográficas similares a las que encontramos en nuestra práctica diaria. Recordemos que el impacto en términos de complicaciones embólicas o hemorrágicas en función de la localización de la bioprótesis permanece controvertido. Trabajos clásicos apuntaban a una mayor tasa de eventos embólicos en pacientes con bioprótesis mitral sobre la aórtica (2,4 frente a 1,9/100 paciente-año), aunque a un mayor riesgo de hemorragia mayor en los aórticos¹⁵. Estos hechos podrían justificarse por una mayor prevalencia de FA en los primeros y una edad más avanzada en los segundos, pero el diseño del estudio no permite profundizar en este aspecto. Una serie reciente japonesa, que incluye exclusivamente pacientes con FA, describe tasas similares de eventos embólicos en ambos tipos de bioprótesis, si bien una mayor tasa de hemorragia mayor en pacientes con bioprótesis mitral, aunque esta posición valvular no parece ser un factor predictor independiente tras ajuste estadístico¹⁶. Así, la edad, la toma concomitante de antiagregantes o el peso corporal se han relacionado con esta tasa hemorrágica. Nuestros pacientes presentan una tasa de hemorragia mayor discretamente más elevada que en el estudio RIVER, aunque superponible a trabajos previos en vida real¹². Recordemos que la población a estudio incluida en el RIVER presentaba una edad media de solo 59 años, con un elevado porcentaje de mujeres (60%) y una marcada prevalencia de origen reumático (20%).

La incidencia de eventos isquémicos en nuestra serie es relativamente baja, tal y como sugerían series anteriores. En nuestro caso se debe destacar un seguimiento notablemente mayor, próximo a los 3 años (el hecho de que el tiempo hasta un evento se prolongue de media hasta los 26 meses aún refuerza más este punto). Por ello, aunque tradicionalmente se considera que los pacientes con bioprótesis tienen un mayor riesgo de accidente cerebrovascular y tromboembolia en comparación con los pacientes con FA sin cirugía valvular, esto parece discutible a igualdad de edad y otros factores de riesgo a raíz de estos resultados^{17,18}. Esta baja tasa de eventos, además, apunta nuevamente a la necesidad de mayores tamaños muestrales para observar potenciales diferencias en este contexto.

Otro aspecto interesante de nuestro estudio es la ausencia de eventos en pacientes que inician ACOD en los primeros 3 meses tras la intervención. Las actuales guías clínicas señalan que se pueden considerar los ACOD durante los primeros 3 meses tras el implante de una bioprótesis mitral con (y sin) FA, pero la recomendación es de clase IIb y el nivel de evidencia es C, pues el número de pacientes aleatorizados en los ensayos RIVER y ENAVLE en los primeros 3 meses era pequeño. Este margen temporal se basa en el mayor riesgo tromboembólico de pacientes con bioprótesis en los primeros 3 meses tras el recambio, aun en ritmo sinusal¹⁹.

Recientemente han aparecido nuevos datos que avalan esta estrategia, con un trabajo retrospectivo que compara eficacia y seguridad de AVK y ACOD en los primeros 3 meses tras la intervención de prótesis biológica, independientemente de la presencia de FA²⁰. Se incluyeron 54 pacientes con ACOD (apixabán 46, rivaroxabán 7, dabigatrán 1) y 23 pacientes con AVK. Un paciente del grupo AVK (4,3%: tromboembolia venosa) y 4 (7,4%: tromboembolia venosa en 2 casos, e

ictus/AIT en otros 2) del grupo ACOD presentaron tromboembolia, frente a 2 pacientes AVK con hemorragia mayor (8,7%) y ninguno en ACOD. Un aspecto interesante de este estudio, por lo demás muy limitado por la población incluida y las definiciones de eventos, es que 2 de los 4 casos de tromboembolia en el grupo ACOD ocurren en pacientes con dosis inferior a la recomendada según ficha técnica, lo que sirve para enlazar un último aspecto de nuestra serie sobre el uso de ACOD en pacientes con enfermedad valvular cardíaca, como es el riesgo de infradosificación. Únicamente un paciente presentaba una infradosificación inapropiada según las recomendaciones vigentes, lo que contrasta con cifras más elevadas publicadas por nuestro grupo en pacientes con bioprótesis aórtica²¹. La mayor edad, la peor función renal y un mayor uso de antiagregantes podrían conllevar una sensación subjetiva de mayor fragilidad en esta población, lo que, no obstante, no es criterio establecido para ajuste de dosis.

Limitaciones

Este estudio presenta varias limitaciones que merecen comentario. Así, sus resultados deben interpretarse con las limitaciones inherentes a todo retrospectivo no aleatorizado, sometido, pues, a factores de confusión más o menos evidentes. La prescripción farmacológica se mantuvo bajo la discreción de los médicos responsables de cada paciente, y es posible que un protocolo de manejo uniforme conllevarse resultados más consistentes. Trabajos previos realizados en nuestro país han mostrado que diferentes factores clínicos influyen en la elección de ACOD frente a AVK, favoreciendo el uso de los primeros un mayor riesgo isquémico o hemorrágico, o la presencia de coronariopatía^{22,23}. Ahondando aún más, el actual marco legal de financiación pública en nuestro país, que condiciona el uso de ACOD, podría introducir un nuevo sesgo. No obstante, este extremo podría minimizarse en nuestra serie tras haberse establecido un plan regional de salud en 2014 que incluyó un ambicioso protocolo de manejo de la FA dirigido a reducir la incidencia de ictus en la región. Este plan incide especialmente en la prescripción de ACOD, incluso como fármacos de primera elección, lo que se acrecentó notablemente a raíz de la pandemia causada por la COVID-19.

Aunque el número de pacientes que aquí incluimos es mayor que el de registros similares, el tamaño muestral es la segunda limitación. Además, el número de eventos resulta insuficiente para realizar un ajuste multivariado. No obstante, los datos obtenidos complementan la información procedente de estudios observacionales menores, y resultan consistentes con los resultados descritos en los subanálisis de los ensayos fundamentales o los trabajos aleatorizados recientemente publicados, superando algunas de las limitaciones que estos exhibían en la selección de pacientes, lo que creemos que resulta relevante en la práctica clínica.

Se podría argüir como limitación la dificultad de mantener un INR en rango terapéutico estable en una alta proporción de sujetos. En nuestra serie, únicamente el 21% presenta un tiempo en rango terapéutico >70%, dintel que se ha establecido como óptimo para disminuir eventos adversos y reducir el riesgo de ictus²⁴. Sin embargo, creemos que esto refleja la práctica real, donde diversos estudios realizados en España muestran que, independientemente de dónde sean atendidos

los pacientes, en el 40-55% de los casos existe un pobre control del INR²⁵. Este es uno de los factores que permite explicar que hasta un 42% de nuestros pacientes tratados inicialmente con AVK acaban con ACOD.

Conclusiones

El uso de ACOD en una cohorte en vida real de pacientes con intervención quirúrgica sobre la válvula mitral (prótesis biológica o reparación) es una alternativa eficaz y segura a la utilización de AVK, sin diferencias en la tasa de eventos isquémicos o hemorrágicos. Además, es de reseñar que en nuestra serie hasta un 42% de los pacientes inician ACOD como consecuencia de un mal control de tiempos en rango terapéutico.

Financiación

No existen fuentes de financiación a declarar.

Contribución de los autores

V. Expósito García, F. Rodríguez Entem, S. González Enríquez y S. Catoya Villa desarrollaron la idea del trabajo, metodología y contribuyeron por igual a la escritura del mismo. M. Molina San Quirico, M. Lozano González y A. Teira Calderón realizaron la recogida y el tratamiento de datos. Todos ellos, junto a V. Tascón Quevedo, C. Juárez Crespo y E. Palacio Portilla, participaron del seguimiento clínico de los pacientes incluidos, y aportaron modificaciones y sugerencias en el manuscrito final. J.M. de la Torre Hernández, F. Nistal Herrera y J.J. Olalla Antolín destacaron por la revisión crítica del mismo.

Conflicto de intereses

Ninguno.

¿Qué se sabe del tema?

- La prevalencia de FA entre los pacientes sometidos a intervención quirúrgica sobre la válvula mitral es alta. Los ACOD han mostrado un mejor perfil de seguridad y de eficacia que los AVK en el contexto de la FA no valvular, pero existen pocos estudios que analicen su papel en pacientes en este contexto, más allá del análisis *post hoc* de los ensayos fundamentales y series cortas en vida real. Los resultados del reciente trabajo aleatorizado RIVER han corroborado estos puntos, si bien en una población con características diferentes a las habituales en nuestro medio.

¿Qué novedades aporta?

- El uso de ACOD en pacientes con intervención quirúrgica sobre la válvula mitral se ha incrementado en nuestro centro en los últimos años. El presente trabajo muestra que el uso de ACOD, en comparación con el de AVK, se asoció a incidencias muy similares de eventos trombóticos-isquémicos y de hemorragias mayores. Del mismo modo, no se presentaron eventos relevantes en aquellos pacientes que iniciaron ACOD en los primeros 3 meses tras la intervención quirúrgica.

BIBLIOGRAFÍA

- 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.
- 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.
- 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.
- Guimaraes HP, Lopes R, de Barros e Silva PGM, et al. Rivaroxaban in patients with atrial fibrillation and a bioprosthetic mitral valve. *N Engl J Med*. 2020;383:2117-2126.
- Nathen AS, Yang L, Geng Z, et al. Oral anticoagulant use in patients with atrial fibrillation and mitral valve repair. *Am Heart J*. 2021;232:1-9.
- 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.
- 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 (SOLAECE). *Europace*. 2017;19:1757-1758.
- 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.

9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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*. 2021;61:617-622.
14. Pasciolla S, Falconieri Zizza L, le Thuy, Wright K. Comparison of the efficacy and safety of direct oral anticoagulants and warfarin after bioprosthetic valve replacements. *Clin Drug Investig*. 2020;40:839-845.
15. Heras M, Chesebro JH, Fuster V, et al. High risk of thromboemboli early after bioprosthetic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:1111-1119.
16. Obayashi Y, Miyake M, Amano M, et al. Impact of mitral versus aortic bioprosthetic valve position on thromboembolism and bleeding risk in patients with atrial fibrillation. *J Cardiol*. 2022;79:226-232.
17. 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.
18. Philippart R, Brunet-Bernard A, Clementy N, et al. CHA₂DS₂-VASc Score for predicting stroke and thromboembolism in patients with AF and biological valve prosthesis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:343-344.
19. Shim CY, Seo J, Kim YJ, et al. Efficacy and safety of edoxaban in patients early after surgical bioprosthetic valve implantation or valve repair: A randomized clinical trial. *J Thoracic Cardiovasc Surg*. 2021, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2021.01.127>.
20. Stuart MK, Blackwell SB, Holder HB, Wood EL, Starr JA. Efficacy and safety of nonvitamin K oral anticoagulants following cardiac valve replacement. *South Med J*. 2021;114:46-50.
21. Expósito-García V, Serrano-Lozano D, Alonso-Miñambres A, et al. ACOD frente a AVK en pacientes con fibrilación auricular y recambio valvular aórtico por bioprótesis. *REC CardioClinics*. 2021;56:258-266.
22. Moreno-Arribas J, Bertomeu-Gonzalez V, Anguita-Sanchez M, et al. Choice of new oral anticoagulant agents versus vitamin K antagonists in atrial fibrillation: FANTASIA study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2016;21:150-156.
23. Anguita-Sanchez M, Marco-Vera P, Alonso-Moreno FJ, et al. Percepción de los médicos sobre los factores que influyen en la elección de un dicumarínico o de un nuevo anticoagulante oral en pacientes con fibrilación auricular no valvular. *Aten Primaria*. 2016;48:527-534.
24. 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.
25. Ramadán I, Esteve-Pastor MA, Anguita-Sánchez M, et al. Relation of quality of anticoagulation control with different management systems among patients with atrial fibrillation: Data from the FANTASIA Registry. *Eur J Clin Invest*. 2018;48:e12910.