



## Preguntas y respuestas

# Nuevos anticoagulantes orales en fibrilación auricular valvular: ¿Hasta dónde llegan?



## New oral anticoagulants in valvular atrial fibrillation: Where are the limits?

Juan José Gómez-Doblas\*, Miguel A. López-Garrido y Víctor M. Becerra-Muñoz

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

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 16 de junio de 2014

Aceptado el 26 de junio de 2014

On-line el 19 de julio de 2014

### Introducción

Los anticoagulantes directos o nuevos anticoagulantes (NACO) se indican en pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular en función del riesgo isquémico y hemorrágico, definido por las diferentes escalas de riesgo de forma individualizada. El hecho de que estas recomendaciones se circunscriban a pacientes con FA no valvular obliga a identificar bien esta población, ya que su definición es imprecisa e inconsistente. Según la última actualización de las guías europeas, se considera FA valvular a los pacientes con enfermedad valvular reumática (predominantemente estenosis mitral) o portadores de prótesis valvulares<sup>1</sup>. En el informe de posicionamiento terapéutico del Ministerio de Sanidad de diciembre de 2013 se define FA no valvular como la que no se asocia a estenosis mitral u otra valvulopatía significativa que requiera tratamiento específico programado o ya efectuado (prótesis, valvuloplastia). Esta definición es aún más relevante por las limitaciones que las comunidades, a través de los visados,

someten a los nuevos anticoagulantes, siendo la primera de estas exclusiones la no indicación en pacientes con FA valvular. Sin embargo, en los 4 grandes ensayos clínicos pivotales con nuevos anticoagulantes se ha restringido el uso de estos fármacos exclusivamente a pacientes con prótesis valvulares o enfermedad valvular hemodinámicamente significativa, especialmente estenosis mitral reumática. Por ello en este documento haremos referencia a 3 aspectos. La indicación y experiencia con nuevos anticoagulantes en pacientes con valvulopatía, excluyendo a los pacientes con prótesis valvulares y a los pacientes con estenosis mitral reumática, y por otro lado discutiremos el uso de los NACO en pacientes en estas 2 poblaciones especiales (prótesis y estenosis mitral).

### Uso de nuevos anticoagulantes en pacientes con valvulopatías no embolígenas

La experiencia sobre el uso de NACO en pacientes valvulares viene en su mayoría recogida de los 4 grandes ensayos

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jjgomezdoblas@gmail.com](mailto:jjgomezdoblas@gmail.com) (J.J. Gómez-Doblas).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.carcor.2014.06.001>

1889-898X/© 2014 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

clínicos donde se ha evaluado el uso de NACO en FA. En estos estudios, aunque similares en general, los criterios de exclusión de valvulopatías variaron ligeramente. En el estudio RE-LY, con dabigatrán<sup>2</sup>, se excluyeron solo los pacientes con antecedentes de enfermedad valvular tipo prótesis valvular o enfermedad valvular hemodinámicamente significativa. En el estudio en ROCKET AF, con rivaroxabán, se excluyeron los pacientes con estenosis mitral reumática hemodinámicamente significativa y prótesis valvulares (permitiéndose los pacientes con anuloplastias, comisurotomías o valvuloplastias)<sup>3</sup>. Por último, en ARISTOTLE (apixabán) o ENGAGE AF (edoxabán) se excluyeron solo pacientes con prótesis mitral mecánica o estenosis mitral moderada-severa, y sí se incluyeron específicamente pacientes con prótesis biológicas o reparaciones valvulares<sup>4,5</sup>. En resumen, en estos estudios se han incluido pacientes con enfermedad valvular significativa, salvo los pacientes con prótesis mecánicas y estenosis mitral significativa en todos ellos, y en algunos casos también se excluyeron prótesis biológicas.

En 2014 se han presentado los datos de RE-LY con dabigatrán y enfermedad valvular. De los 18.113 pacientes incluidos, 3.950 (21,8%) tenían algún tipo de valvulopatía, predominando la regurgitación mitral. Destacar que se incluyeron 193 pacientes con estenosis mitral leve. Los pacientes con FA valvular tenían una mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular y mayor riesgo de muerte y sangrado mayor, independientemente del tratamiento anticoagulante asignado. El beneficio con dabigatrán fue similar en pacientes con o sin valvulopatías.

En el estudio ROCKET se incluyeron pacientes con lesiones valvulares en 1992 pacientes (14,1% del total de los incluidos), frecuentemente con lesiones combinadas: 89,6% (lesiones aórticas y mitrales). Los pacientes con valvulopatías eran de mayor edad y comorbilidad. En relación con la tasa de eventos se aprecia una eficacia similar a la de la warfarina en esta población en reducción de eventos tromboembólicos y hemorragias intracraneales, pero se apreciaron más hemorragias mayores en el grupo de rivaroxabán. En ARISTOTLE, 4.808 pacientes (26,4% de la población total) tenían afectación valvular al menos moderada, la mayoría por regurgitación mitral o tricúspide, o afectación de la válvula aórtica, incluyendo además 131 pacientes con estenosis mitral (0,7%). De nuevo, los pacientes valvulares con FA tienen mayor riesgo tromboembólico y de sangrado, pero apreciándose similar evolución que en la población total analizada con warfarina. En el estudio AVERROES se incluyeron 1.272 pacientes (22,7%) con enfermedad valvular, pero el análisis de esta población no ha sido aún comunicado. No disponemos aún de los datos del subgrupo de pacientes valvulares del estudio con edoxabán (ENGAGE-AF).

En resumen, en los grandes ensayos clínicos con NACO existen más de 12.000 pacientes (sin contar los del estudio ENGAGE-AF) con enfermedad valvular aleatorizados, de los cuales la mitad fueron tratados con anticoagulantes directos. De estos estudios se concluye que los pacientes valvulares con FA son de más edad, con mayor comorbilidad, más sangrados previos y con un mayor score CHADS2. En general los pacientes valvulares tienen un riesgo comparable de ACV y embolismo sistémico, pero más riesgo de muerte y sangrado mayor. Los anticoagulantes directos tienen una

eficacia y seguridad similar en FA valvular no embolígena o no valvular.

---

### Uso de nuevos anticoagulantes en pacientes con estenosis mitral reumática

La estenosis mitral reumática ha sido considerada clásicamente como una valvulopatía embolígena, porque el riesgo de embolismo sistémico es del 10 al 20% en esta población. El riesgo de embolismo se relaciona con la edad y la presencia de FA. Un tercio de los eventos embólicos ocurren dentro del primer mes del inicio de la FA, y 2 tercios dentro del primer año. Por otro lado, la frecuencia de recurrencia es tan elevada como de 15 a 40 eventos por 100 pacientes-mes. El uso de anticoagulantes en pacientes con estenosis mitral se basa en estudios retrospectivos no aleatorizados de escaso tamaño. En estos estudios se demuestra una disminución de 4 a 15 veces en la incidencia de eventos embólicos con anticoagulación. En la mayoría de los estudios se incluyen pacientes que ya habían sufrido un embolismo previo al inicio de la anticoagulación oral. En las guías previas al establecimiento de las escalas de riesgo tipo CHADS2 y CHA2VASc2 de forma rutinaria la presencia de estenosis mitral categorizaba a los pacientes como de alto riesgo, de forma similar a los pacientes con ACV previo, embolismo periférico o edad mayor de 75 años.

La pregunta sería: ¿por qué en los estudios de NACO se excluyen los pacientes con estenosis mitral? Algunas de las posibles respuestas son su alto riesgo embolígeno, la necesidad potencial de cirugía o intervención o su escasa prevalencia en países desarrollados. El hecho de no incluir a pacientes con estenosis mitral reumática en estos estudios es por la exclusión de esta población en los ensayos clásicos de warfarina frente a placebo o aspirina, por el alto riesgo embolígeno de esta población.

Por tanto, ¿cuál sería la actitud a tomar en pacientes con estenosis mitral y el uso de NACO? En primer lugar no tenemos ni tendremos estudios específicos en esta población. No existe, por otro lado, una contraindicación formal para su uso, a diferencia de las prótesis mecánicas. Su riesgo embolígeno es similar al de los pacientes con CHADS elevado, y además tienen las mismas limitaciones que el resto de pacientes con fibrilación para el uso de warfarina o acenocumarol. La respuesta es que quizás en pacientes con contraindicación al uso de warfarina el uso de NACO sea seguro, pero necesitamos experiencia clínica ante la ausencia de estudios específicos.

---

### Uso de nuevos anticoagulantes en pacientes portadores de prótesis mecánicas o biológicas y fibrilación auricular

No hay ninguna duda sobre la contraindicación absoluta de indicar NACO en pacientes con prótesis mecánicas. Los datos del estudio RE-ALIGN, con dabigatrán, demuestran que no son efectivos en la prevención de eventos tromboembólicos con prótesis valvulares mecánicas, e incluso se asocian con más eventos hemorrágicos. Por ello, las guías europeas y americanas contraindican su uso con una clasificación grado III. Tendremos que esperar a nuevos estudios aleatorizados con

otros NACO para conocer el valor de estos fármacos en los pacientes con prótesis mecánicas. Un comentario aparte requiere su indicación sobre prótesis biológicas. Las prótesis biológicas no deberían suponer una contraindicación para su uso desde un punto de vista fisiopatológico, aunque es cierto que disponemos de escasa evidencia publicada. En los estudios con apixabán y edoxabán se permitía la inclusión de pacientes con prótesis biológicas y FA, pero no disponemos de la evolución específica de esas poblaciones.

---

## Conclusiones

Como conclusión, el uso de los NACO en pacientes con FA y enfermedad valvular significativa puede ser una alternativa segura y eficaz comparable a la anticoagulación oral convencional. Por otro lado, no existe ninguna evidencia para su uso en prótesis mecánicas. En pacientes con estenosis mitral reumática y portadores de prótesis biológicas no existe ninguna contraindicación específica para su uso, pero no tenemos experiencia clínica, si bien pueden ser una alternativa segura en pacientes con contraindicación segura para warfarina. No obstante, son necesarios estudios a largo plazo para confirmar estos datos.

---

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

---

## BIBLIOGRAFÍA

1. Camm AJ, Lip GY, de Caterina R, et al. 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. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
3. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-91.
4. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92.
5. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-104.