

Nuevos anticoagulantes (NACO) y valvulopatías: salir de dudas

Pilar Tornos, M.D., PhD^a

En los últimos años diversos ensayos clínicos han comparado la eficacia de los llamados nuevos anticoagulantes orales (NACO) con la warfarina en la prevención del ictus y embolismos sistémicos en pacientes en fibrilación auricular. Dabigatrán (estudio RE-LY) (1), rivaroxabán (estudio ROCKET) (2), apixabán (estudio ARISTOTLE) (3) y edoxabán (estudio ENGAGE-AF-TIMI 48) (4) han mostrado, de manera consistente, ser útiles en la prevención de los accidentes embólicos, y seguros en relación a los accidentes hemorrágicos. Por tanto estos fármacos se han convertido en alternativas válidas a la warfarina en pacientes en fibrilación auricular. Hay que destacar que en estos importantes estudios fueron excluidos los pacientes con estenosis mitral moderada o severa y los pacientes portadores de prótesis mecánicas. Por este motivo los nuevos anticoagulantes fueron considerados de manera genérica una alternativa a la warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Este término sin embargo es poco apropiado ya que en los grandes ensayos existían pacientes con distintas valvulopatías, excluyéndose únicamente de los mismos como ya hemos mencionado la estenosis mitral y las prótesis mecánicas.

Este hecho ha generado mucha confusión: por una parte se hablaba de los NACO como alternativa a warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular y por otra parte en los estudios se habían incluido a un número considerable de pacientes valvulares. Incluso entre cardiólogos existían dudas en el momento de prescribir NACO a pacientes con valvulopatías, ya que formalmente estos estaban indicados únicamente para pacientes con la llamada fibrilación auricular no valvular. Así Breithardt (5) señala la necesidad de redefinir las causas de fibrilación auricular para evitar que pacientes con valvulopatías que podrían beneficiarse de los NACO sean excluidos de dicho tratamiento por una interpretación muy purista del término "no valvular".

Recientemente han aparecido trabajos que analizan los subgrupos de pacientes con valvulopatías incluidos en los grandes estudios y que aportan luz sobre este controvertido tema.

Ezekowitz *et al* (6) publicaron un análisis *post-hoc* de los pacientes del estudio RE-LY que tenían alguna forma de valvulopatía. Comparan a estos pacientes con el resto de la cohorte sin valvulopatía y llegan a la conclusión de que la presencia de enfermedad valvular no influye en la comparación de warfarina frente a dabigatrán. Breithardt *et al* (7) realizan el mismo análisis entre los pacientes con y sin valvulopatías del estudio ROCKET y demuestran que la eficacia del rivaroxabán en la prevención de ictus y embolismo sistémico es igual para los dos grupos. Señalan sin embargo un mayor riesgo de sangrado en la población valvular que atribuyen a su mayor edad y a la mayor morbilidad. Avezum *et al* (8) hacen el mismo análisis de subgrupos de pacientes con y sin valvulopatía en pacientes del estudio ARISTOTLE y demuestran que no hay diferencias en la eficacia del apixabán en la prevención de embolismos y se mantiene en los pacientes valvulares la disminución de hemorragias y de mortalidad observada en la cohorte completa.

El trabajo de De Caterina *et al* (9), demuestra que, tras ajustar por muchas variables, la población de pacientes valvulares del ENGAGE AF-TIMI 48 Trial (2824 pacientes) tenían similar incidencia de fenómenos embólicos que la población no valvular (18 222 pacientes), pero tenían mayor mortalidad, más eventos cardiovasculares y más tasa de hemorragias. Sin embargo al comparar edoxabán y warfarina observaron que la presencia de valvulopatías no afectaba la eficacia y seguridad del edoxabán.

Así pues, y como también demuestra un metanálisis posterior (10), parece demostrado que los nuevos anticoagulantes pueden ser utilizados en los pacientes con valvulopatías y fibrilación auricular, siempre que no sean portadores de prótesis mecánicas ni de estenosis mitral moderada-severa. La exclusión de los pacientes portadores de prótesis mecánica se basa en los resultados del estudio RE-ALIGN (11) en el que se comparaba dabigatrán con warfarina en pacientes a quienes se había implantado una prótesis mecánica. El estudio hubo de suspenderse prematuramente al observarse un aumento significativo de trombosis y hemorragias en el grupo tra-

^aHospital Quiron, Barcelona, España.

tado con dabigatrán. Se ha sugerido que el dabigatrán pueda ser menos efectivo que la warfarina para inhibir la activación de la coagulación por la vía intrínseca inducida por las prótesis mecánicas (12). Sin embargo, no hay datos que apoyen la exclusión de pacientes con estenosis mitral del tratamiento con NACO y tampoco está clara la exclusión en los meses iniciales a la implantación de bioprótesis. Sin duda estas exclusiones se basan en la no existencia de pacientes de estas características en los grandes estudios y no en razones mecanísticas *a priori*, especialmente en el caso de la estenosis mitral (13).

El estudio de De Caterina y el resto de trabajos comentados han contribuido a clarificar el controvertido problema de los nuevos anticoagulantes y valvulopatías. Las nuevas Guías de Valvulopatías de la Sociedad Europea de

Cardiología así lo han reflejado (14). Se excluye únicamente del tratamiento con NACO (indicación clase III) a los pacientes con fibrilación auricular con prótesis mecánicas o con estenosis mitral moderada-severa. Por el contrario el resto de pacientes con distintas valvulopatías o portadores de bioprótesis (excluyendo como ya hemos mencionado los primeros tres meses tras la implantación) pueden beneficiarse del tratamiento con los nuevos fármacos (indicación clase IIa).

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dra. Pilar Tornos, Servicio de Cardiología, Hospital Quiron-Salud Barcelona, Plaza de Alfonso Comín, 5-7, 08023 Barcelona, España.

BIBLIOGRAFÍA

1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener H CH, Joyner CD, Wallentin L, and *the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
2. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365:883-91
3. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermsillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92.
4. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Špinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-104
5. Breithardt G. NOACs for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation With Valve Disease Filling the Gaps. *J Am Coll Cardiol* 2017;11: 0735-1097
6. Ezekowitz MD, Nagarakanti R, Noack H et al. Comparison of dabigatran and warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: the RE-LY trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy). *Circulation* 2016; 134:589-98
7. Breithardt G, Baumgartner H, Berkowitz SD, Hellkamp AS, Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y, Patel MR, Halperin JL, Singer DE, Hankey GJ, Hacke W, Becker RC, Nessel CC, Mahaffey KW, Fox KA, Califf RM, ROCKET AF Steering Committee & Investigators. Clinical characteristics and outcomes with rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation but underlying native mitral and aortic valve disease participating in the ROCKET AF trial. *Eur Heart J* 2014;35:3377-3385.
8. Avezum A, Lopes RD, Schulte PJ, Lanus F, Gersh BJ, Hanna M, Pais P, Erol C, Diaz R, Bahit MC, Bartunek J, De Caterina R, Goto S, Ruzyllo W, Zhu J, Granger CB, Alexander JH. Apixaban in Comparison With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: Findings From the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *Circulation* 2015;132: 624-632.
9. De Caterina R, Renda G, Carnicelli AP et al. Outcomes in valvular heart disease patients on edoxapan or warfarin in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *J Am Coll Cardiol* 69: 1372-82, 2017
10. 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 Mar 21;69:1363-1371
11. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, Blatchford J, Devenny K, Friedman J, Guiver K, Harper R, Khder Y, Lobbmeyer MT, Maas H, Voigt JU, Simoons ML, Van de Werf F; RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 2013 Sep 26;369:1206-14
12. Jaffer IH, Stafford AR, Fredenburgh JC, Whitlock RP, Chan NC, Weitz JI. Dabigatran is less effective than warfarin at attenuating mechanical heart valve-induced thrombin generation. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e002322.
13. De Caterina R, Camm J. A Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation accompanying mitral stenosis: the concept for a trial *Europace*. 2016 Jan;18:6-11
14. Helmut Baumgartner, Volkmar Falk, Jeroen J. Bax et al 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) *European Heart Journal* (2017) 38, 2739-2786