Eficacia y seguridad del tratamiento anticoagulante oral con antagonistas de vitamina K en pacientes con prótesis valvulares cardíacas

Arnaldo Marín¹, Víctor Neira², Andrés Aizman³, Alejandro Paredes⁴, Soledad Palma⁵,
María Ruiz⁵, Javier Revello⁵, Samuel Zvaighaft⁵, Constanza Cea⁵, Ramón Corbalán⁶

Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

1. Residente de Medicina Interna, Departamento de Medicina Interna, Pontificia Universidad Católica de Chile.
2. Residente de Cardiología, Departamento de Enfermedades Cardiovasculares, Pontificia Universidad Católica de Chile.
3. Médico Internista, Profesor Asistente, Departamento de Medicina Interna, Pontificia Universidad Católica de Chile.
4. Cardiólogo, Departamento de Enfermedades Cardiovasculares, Pontificia Universidad Católica de Chile.
5. Interno de Medicina, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
6. Cardiólogo, Profesor titular, Departamento de Enfermedades Cardiovasculares, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Recibido 18 de febrero 2014 / Aceptado 17 de marzo 2014

Rev Chil Cardiol 2014; 33: 27-32

Introducción: Los pacientes con válvulas mecánicas cardíacas (VMC) representan una proporción significativa del total de pacientes que requieren anticoagulación. Sin embargo, hay pocos estudios que comparen la efectividad de la anticoagulación con distintos antagonistas de vitamina K (AVK).

Objetivo: Comparar la efectividad y seguridad del tratamiento con warfarina y acenocumarol en pacientes con VMC.

Métodos: Estudio observacional de pacientes en policlínico de anticoagulación UC sometidos a recambio valvular entre los años 2005 y 2013. Se estandarizó las dosis de AVK con software Isaza Hytwin Biostac 2.0. Se evaluaron registros de hemorragia mayor y menor (seguridad) y accidentes vasculares y embolías sistémicas (efectividad).

La efectividad se analizó mediante el tiempo en rango terapéutico (TTR) con método de Rosendaal.

Resultados: Se incluyó 365 pacientes con edad promedio de $64,1 \pm 13,2$ años, 53,9% de sexo femenino. El seguimiento promedio fue de $33,3 \pm 18$ meses; La mortalidad registrada fue 2,1%. El promedio de TTR fue $68 \pm 13,3\%$ (recambio aórtico TTR $66,1 \pm 12,6\%$, recambio mitral TTR $65,8 \pm 13,8\%$ y recambio mitro-aórtico TTR $61,2 \pm 12\%$). Acenocumarol presentó un TTR menor que warfarina ($65,1 \pm 13,1$ vs. $71,2 \pm 13,6$, $p = 0,001$), sin aumento del riesgo de complicaciones.

Conclusión: Aunque warfarina ofrece un mejor perfil de TTR, no existen diferencias significativas en la eficacia o seguridad al compararla con acenocumarol.

Correspondencia:

Arnaldo A. Marín Valdés
Pontificia Universidad Católica de Chile.
Hospital Clínico Universidad Católica,
aamarinv@gmail.com

Safety and efficacy of anticoagulation with vitamin K antagonists in patients with prosthetic heart valves

Background: Patients with cardiac mechanical valves (MHV) represent a significant proportion of all patients requiring anticoagulation. However, there are few studies comparing safety and efficacy of different vitamin K antagonists (VKA). Aim: To compare the efficacy and safety of warfarin and acenocoumarol in patients with MHV.

Methods: Observational study of patients who had a mitral and /or aortic valve replacement between 2005 and 2013, followed at the Catholic University anticoagulation clinics. VKA dose adjustments were performed using the Isaza Hytwin Biostac 2.0 software. Major and minor bleeding (safety) and stroke and systemic embolism (effectiveness) were evaluated. The efficacy was estimated by the time in therapeutic range (TTR) with the Rosendaal method.

Results: 365 patients were included with a mean age of 64.1 ± 13.2 years, 53.9% of them were females. Mean follow-up was 33.3 ± 18 months Overall mortality rate was 2.1%, which is similar to that of patients treated with VKA for other reasons. The average TTR was $68 \pm 13.3\%$ ($66.1 \pm 12.6\%$ for aortic valves, $65.8 \pm 13.8\%$ for mitral valves and $61.2 \pm 12\%$ for aortic and mitral valves). TTR was lower with acenocoumarol compared to warfarin (65.1 ± 13.1 vs 71.2 ± 13.6 , $p = 0.001$). However, the risk of complications was not different between groups.

Conclusions: Although warfarin provides a better profile of TTR, there were no significant differences in efficacy or safety when compared with acenocoumarol.

Key Words: anticoagulant treatment, vitamin K antagonists, cardiac valve prosthesis.

Introducción: Las enfermedades valvulares afectan a más de cien millones de personas en el mundo¹. En los últimos 50 años, se han llevado a cabo cuatro millones de reemplazos valvulares, siendo aún el tratamiento definitivo para la mayoría de los pacientes con valvulopatías. En la actualidad se realizan cerca de 280.000 reemplazos cada año a nivel mundial, 90.000 en Estados Unidos y 50.000 en Europa^{1,2,3}, los cuales utilizan prótesis biológicas y/o mecánicas. Los pacientes con prótesis mecánicas, son un grupo con alto riesgo de padecer complicaciones tromboembólicas, tales como embolías sistémicas, siendo la más frecuente la embolía cerebral y trombosis valvulares, con una incidencia de 0,6-2,3% paciente/año y 0,3-1,3% paciente/año, respectivamente^{1,2,4}.

Es por ello que dentro del manejo a largo plazo de estos pacientes, está indicado el tratamiento anticoagulante de por vida². Éste se lleva a cabo por vía oral, por medio de

antagonistas de la vitamina K (AVK), siendo warfarina y acenocoumarol los más utilizados en Chile. El efecto anticoagulante se logra con la selección del INR óptimo, considerando los factores de riesgo del paciente (insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, episodio tromboembólico previo, entre otros) y la trombogenicidad de las prótesis, que depende del tipo, siendo mayor en las mecánicas frente a las biológicas y según su posición anatómica, y siendo mayor en ubicación mitral que aórtica, 4% versus 2% por año^{2,4,6,7}.

La razón internacional normalizada (INR, international normalized ratio) óptima ha ido disminuyendo con el paso de los años desde rangos 3,0-4,5 a valores menores, como 2,0-3,5. Asimismo, dado la incidencia mayor de eventos tromboembólicos en reemplazos mitrales que en aórticos, se ha tendido a indicar esquemas más altos en los primeros (2,5-3,5 en todos los modelos de válvulas vs 2,0-3,0 ó 2,5-3,5

dependiendo del modelo en válvulas aórticas^{2,4}. Sin embargo, algunos estudios muestran que ambos tipo de pacientes se beneficiarían de esquemas con rangos mayores (INR $\geq 3,0$), con similar disminución en eventos tromboembólicos para válvulas aórticas y mitrales (riesgo relativo, RR 0.73 y 0.74)⁴.

Lamentablemente, junto con la reducción del riesgo de eventos tromboembólicos, aumenta el riesgo de hemorragias secundarias a anticoagulación, representando ambas situaciones cerca del 75% de las complicaciones que experimentan estos pacientes⁹. El riesgo de hemorragia aumenta cuando los rangos de INR son mayores, siendo esta situación más frecuente en la válvula aórtica que mitral (14,89 x 1.000 vs 12,94 x 1.000 pacientes/año)⁴.

Otras revisiones de la literatura recomiendan que el TTR óptimo en tratamientos anticoagulantes para cualquier patología debería ser mayor a 65-70%, con lo que se lograría reducir significativamente la incidencia de complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas^{14,20,21}.

El objetivo de este trabajo fue analizar la eficacia y seguridad de los antagonistas de la vitamina K en pacientes con prótesis valvulares a partir de la serie de pacientes con terapia anticoagulante oral de la Red de Salud UC. Siendo deseable contar con estudios randomizados controlados en el futuro.

Material y Método: Estudio observacional que incluyó a pacientes controlados en el policlínico de anticoagulación de la Pontificia Universidad Católica (PUC) sometidos a recambio valvular con válvulas mecánicas cardíacas (VMC) entre enero de 2005 y diciembre de 2013. Las dosis de antagonistas de la vitamina K (AVK) fueron estandarizadas usando el software Isaza Hytwin Biostac 2.0. Las variables analizadas fueron: seguridad, definida por hemorragia mayor (cualquier evento que signifique riesgo vital, necesidad de transfusión o que cause una caída de 2% o más de hematocrito) y hemorragia menor (cualquier otro evento); efectividad, definida como accidentes vasculares y embolias sistémicas diagnosticados por médicos entrenados y tiempo en rango terapéutico (TTR: "time in therapeutic INR range") según AVK y tipo de recambio valvular. El análisis de efectividad (TTR) se llevó a cabo utilizando el método de Rosendaal²². Se incluyeron todos los pacientes (N = 365) a quienes se le efectuó un recambio valvular entre Enero de 2005 y Diciembre de 2013. Se excluyeron pacientes menores de 18 años y aquellos con control irregular en el policlínico o que se perdieran de seguimiento.

La eficacia del tratamiento se determinó por el tiempo en rango terapéutico (TTR) y la seguridad mediante el registro de sangramientos mayores o menores. También se determinó

la mortalidad durante el período de seguimiento.

Análisis de datos

Las variables fueron ingresadas a una base de datos diseñada en Epi Info® 3.5.3. La validación de datos y análisis estadísticos fueron realizados en el programa Stata® 10.1.

Se realizó una descripción de los pacientes en cuanto a características sociodemográficas, prevalencia de factores de riesgo cardiovascular. Se estimó el valor promedio y desviación estándar para variables continuas. Se utilizó test de "t" para comparar variables continuas y prueba de Chi2 para variables categóricas.

El estudio contó con la aprobación del Comité Ético Científico de la Escuela de Medicina.

Resultados: Se incluyeron 365 pacientes durante el período señalado, con edad promedio de $64,1 \pm 13,2$ años, 64% mujeres y 36% hombres. El seguimiento promedio fue $33,3 \pm 18$ meses. El 86,3% recibió acenocoumarol y el 13,4% warfarina, decisión que fue tomada por el equipo tratante. Adicionalmente, 7,6% de los pacientes recibían aspirina.

La gran mayoría de los pacientes tenían recambio mitral o aórtico aislado, y una menor proporción recambio mitro-aórtico. Muy pocos pacientes tenían asociadas otras operaciones valvulares (Figura 1). La causa del recambio valvular fue principalmente estenosis y/o insuficiencia valvular y hubo algunos casos en que la causa no aparece precisada (Figura 2).

Figura 1. Tipo de recambio valvular

Dentro de las comorbilidades y los factores de riesgo cardiovascular destacan hipertensión arterial, fibrilación auricular y la historia de accidente vascular encefálico (Tabla 1).

Con respecto a la eficacia del tratamiento, se observó un tiempo en rango terapéutico (TTR, time in therapeutic range) promedio de $68 \pm 13,3\%$, evidenciándose en pacientes con Acenocoumarol un TTR menor al observado con warfarina

Figura 2. Indicación del reemplazo valvular

($65,1 \pm 13,1$ vs $71,2 \pm 13,6$; $p = 0,001$).

El TTR observado según el tipo de recambio fue de $66,1 \pm 12,6\%$ para recambio valvular aórtico, $65,8 \pm 13,8\%$ para recambio valvular mitral y $61,2 \pm 12\%$ para recambio valvular mitro-aórtico, sin diferencias significativas en TTR promedio según tipo de recambio.

Tabla 1. Factores de riesgo cardiovascular en la población estudiada

Factores de riesgo cardiovascular	%
Hipertensión arterial	44,1
Fibrilación auricular	37,8
Dislipidemia	30,4
Obesidad	28,7
Diabetes mellitus	23,4
Historia de ACV *	22,1
Insuficiencia cardíaca	17,5
Tabaquismo	16,4
Infarto agudo al miocardio antiguo	14,3
Flutter auricular	3,2

* ACV = accidente cerebrovascular

La mortalidad fue de 2,1%, similar a la de pacientes en tratamiento con AVK por otras causas. Tanto la incidencia de eventos hemorrágicos (equivalente a la seguridad), como la de eventos embólicos fueron bajas y no difirieron significativamente en el grupo tratado con acenocumarol comparado con el tratado con warfarina (Tabla 2 y 3).

Discusión: Nuestros resultados muestran que los pacientes con VMC que recibieron tratamiento anticoagulante con AVK mantienen un rango terapéutico óptimo adecuado y acorde con las recomendaciones internacionales^{14, 20, 21}. La warfarina presenta un mejor perfil de TTR que acenocuma-

Tabla 2. Seguridad del tratamiento anticoagulante oral con AVK: eventos hemorrágicos.

*Sin diferencias significativas entre ambos grupos.

Tipo de evento	Acenocumarol	Warfarina	Total
Hemorragia mayor (%)	2,7	2,5	2,7
Hemorragia menor (%)	10,4	10	10,2

Tabla 3. Efectividad del tratamiento anticoagulante oral con AVK. *Sin diferencias significativas entre ambos grupos.

Tipo de evento	Acenocumarol	Warfarina	Total
Accidente vascular encefálico (%)	1,1	1	1,08
Embolia sistémica (%)	0,54	0,48	0,5

rol ($71,2 \pm 13,6$ vs $65,1 \pm 13,1$, $p = 0,001$), sin diferencias significativas en TTR promedio según tipo de recambio valvular.

La terapia anticoagulante oral (TACO) en este estudio muestra una incidencia de hemorragia mayor de 2,7% y de hemorragia menor de 10,2%. La incidencia de complicaciones trombóticas no mostró diferencias con lo descrito en la literatura^{1, 2, 4, 12, 13, 16, 17}.

La mayoría de los pacientes incluidos lograron un TTR óptimo. Esto puede explicarse porque fueron controlados periódicamente en un policlínico de TACO, lo que concuerda con los resultados obtenidos en otros estudios, que señalan que aquellos pacientes que están TACO y no se controlan en policlínicos de anticoagulación, están 11% menos del tiempo en rango terapéutico²³.

Lo anterior destaca la importancia de la existencia de un programa y policlínico de TACO, donde se evalúe el riesgo y beneficio específico de cada paciente y se pueda realizar la educación respecto al uso del fármaco²⁴.

Los nuevos anticoagulantes orales (inhibidores directos del factor Xa y factor IIa; Rivaroxaban y Dabigatrán, respectivamente), han mostrado ser eficaces en la reducción de complicaciones trombóticas en fibrilación auricular, sin embargo Dabigatrán ha mostrado aumento de complicaciones tromboembólicas y hemorragias comparado con warfarina, en pacientes con reemplazos valvulares²⁵. Por lo tanto, en la actualidad se debe continuar manejando a estos pacientes con antagonistas de la vitamina K, como warfarina y acenocumarol, que presentan bajas tasas de complicaciones mientras se mantengan con un TTR óptimo.

Referencias:

- 1 SUN JC, DAVIDSON MJ, LAMY A, EIKELBOOM JW. Anti-thrombotic management of patients with prosthetic heart valves: current evidence and future trends, *Lancet* 2009; 374: 565-76.
- 2 BONOW RO, CARABELLO BA, CHATTERJEE K, DE LEON AC, FAXON DP, FREED MD, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients with valvular heart disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008;118:e523-661.
- 3 BUTCHARD EG, GOHLKE-BÄRWOLF C, ANTUNES MJ, TORNOS P, DE CATERINA R, CORMIER B, et al. Recommendations for the management of patients after heart valve surgery. *Eur Heart J*, 2005; 26:2463-71.
- 4 VINK R, KRAAIJENHAGEN RA, HUTTEN BA, VAN DEN BRINK RBA, DE MOL BA, BÜLLER HR, et al. The Optimal intensity of vitamin K antagonists in patients with mechanical heart valves: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:2042-8.
- 5 VAHANIAN A, ALFIERI O, ANDREOTTI F, ANTUNES MJ, BARÓN-ESQUIVIAS G, BAUMGARTNER H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease. The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2012; 33: 2451-2496.
- 6 LEIRIA TL, LOPES RD, WILLIAMS JB, KATZ JN, KALIL RAK, ALEXANDER JH. Antithrombotic therapies in patients with prosthetic heart valves: guidelines translated for the clinician. *J ThrombThrombolysis* 2011; 31:514-522.
- 7 SHAH N, DAWSON SL. Intracerebral haemorrhage, prosthetic valve and anticoagulation. *J R Soc Med*, 2004;97:129-30.
- 8 LITTLE SH, MASSEL DR. Antiplatelet and anticoagulation for patients with prosthetic heart valves. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 7:CD003464.
- 9 CHRISTENSEN TD, ANDERSEN NT, ATTERMAN J, HJORTDAL VE, MAEGAARD M, HASENKAM JM. Mechanical heart valve patients can manage oral anticoagulant therapy themselves. *Eur J CardiothoracSurg* 2003; 23: 292-298.
- 10 EITZ T, SCHENK S, FRITZSCHE D, BAIRAKTARIS A, WAGNER O, KOERTKE H, et al. International normalized ratio self-management lowers the risk of thromboembolic events after prosthetic heart valve replacement. *Ann Thorac Surg*. 2008; 85:949-54.
- 11 CANNEGIETER SC, ROSENDAAL FR, BRIËT E. Thromboembolic and bleeding complications in patient with mechanical heart valve prosthesis. *Circulation*, 1994; 89: 635-41.
- 12 SALEM DN, STEIN PD, AL-AHMAD A, BUSSEY HI, HORSTKOTTE D, MILLER N, et al. Antithrombotic therapy in valvular heart disease - native and prosthetic: the Seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest*, 2004; 126: 457S-482S.
- 13 DE CATERINA R, HUSTED S, WALLENTIN L, ANDREOTTI F, ARNESEN H, BACHMANN F, et al. Vitamin K antagonist in heart disease: current status and perspectives (Section III). Position paper of the ESC Working group on thrombosis – Task force on anticoagulants in heart disease Vitamin K antagonists in heart disease. *Thromb Haemost* 2013; 110: 1087-107.
- 14 WHITLOCK RP, SUN JC, FREMES SE, RUBENS FD, TEOH KH. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2012; 141: e576S-600S
- 15 COUTINHO GF, PANCAS R, ANTUNES PE, ANTUNES MJ. Long-term follow-up of elderly patients subjected to aortic valve replacement with mechanical prostheses. *Interact Cardio-*

- vasc Thorac Surg, 2009; 9: 576-81.
- 16 ROMUALDI E, MICIELI E, AGENO W, SQUIZZATO A. Oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valve and intracranial haemorrhage. A systematic review. *Thromb Haemost* 2009b; 101: 290-7.
- 17 TORN M, CANNegiETER SC, BOLLEN WLEM, VAN DE MEER FJM, VAN DER WALL EE, ROSENDAAL FR. Optimal level of oral anticoagulant therapy for the prevention of arterial thrombosis in patients with mechanical heart valves prosthesis, atrial fibrillation, or myocardial infarction. A prospective study of 4202 patients. *Arch Intern Med*, 2009; 169:1203-9.
- 18 RAHIMTOOLA SH. The year in valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 47: 427-39.
- 19 OLIVA BERINI E, GALÁN ÁLVAREZ P, PACHECO ONRUBIA AM. Comparison of quality and hemorrhagic risk of oral anticoagulant therapy using acenocoumarol versus warfarin. *Med Clin (Barc)*, 2008; 131:96-97.
- 20 KAATZ S. Determinants and measures of quality in oral anticoagulation therapy. *J Thromb Thrombolysis*. 2008; 25: 61-6.
- 21 PHILLIPS KW, ANSELL J. Outpatient management of oral vitamin K antagonists therapy: defining and measuring high-quality management. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2008; 6: 57-70.
- 22 ROSENDAAL FR, CANNegiETER SC, VAN DER MEER FJM, BRIËT E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost*, 1993; 69: 236-9
- 23 BAKER WL, CIOs DA, SANDER SD, COLEMAN CI. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm* 2009; 15: 244-52.
- 24 ANSELL JE, BUTTARO ML, THOMAS OV, KNOWLTON CH. Consensus guidelines for coordinated outpatient oral anticoagulation therapy management. Anticoagulation guidelines task force. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 604-15.
- 25 EIKELBOOM JW, CONNOLLY SJ, BRUECKMANN M, GRANGER CB, KAPPETEIN AP, MACK MJ, et al. REALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*, 2013; 369:1206-14.