

# Anticoagulación en válvulas cardíacas

Luis Felipe Rivas Patiño, MD.

## Enfermedad valvular nativa

### Datos epidemiológicos

La probabilidad de embolismo sistémico en presencia de enfermedad valvular nativa se relaciona directamente con la presencia de condiciones cardiovasculares coexistentes tales como fibrilación auricular o cardiomiopatía dilatada.

La asociación entre eventos embólicos y enfermedad valvular es más evidente en presencia de enfermedad valvular mitral y particularmente en estenosis de origen reumático. El embolismo sistémico puede presentarse en 10% a 20% de los pacientes con estenosis mitral (1, 2), y se relaciona específicamente con la edad y la presencia de fibrilación auricular. Una tercera parte de estos episodios embólicos ocurre durante el primer mes de haberse establecido la fibrilación auricular y dos terceras partes ocurren durante el primer año; sin embargo, la frecuencia de estos eventos no parece tener relación con la severidad de la estenosis mitral, el gasto cardíaco, el tamaño de la aurícula izquierda o la presencia o no de falla cardíaca (3). De hecho, el embolismo sistémico puede ser la primera manifestación de una estenosis mitral.

En el *European Atrial Fibrillation Trial* se demostró que en pacientes con enfermedad valvular mitral y antecedentes de accidente cerebrovascular o ataques isquémicos transitorios, existe una probabilidad de repetir el episodio de 10% a 12% por año a pesar de usar ácido acetil-salicílico, y sugiere que estos pacientes se benefician claramente del tratamiento crónico con anticoagulantes orales tipo warfarina sódica (4).

Varios estudios determinan el riesgo de tromboembolismo, en especial de accidentes cerebrovasculares entre valvulopatía mitral y fibrilación auricular (5-8), pero hasta la fecha de esta publicación no existen estudios aleatorizados que examinen la eficacia de la terapia anticoagulante oral en la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con estenosis mitral sin fibrilación. Estudios retrospectivos demuestran una reducción entre 4 a 15 veces el riesgo de eventos embólicos con anticoagulación en estos pacientes (2). Este mismo beneficio se aplica tanto a eventos embólicos como sistémicos en quienes han tenido historia de émbolos antes de iniciar la terapia anticoagulante (9).

En general, está comprobado que los pacientes con estenosis mitral poseen el riesgo más alto de desarrollar embolismos sistémicos, específicamente quienes presentaron embolismos previos o que se encuentran en fibrilación auricular paroxística o permanente (10).

No hay datos que apoyen el concepto de que pacientes con estenosis mitral sin fibrilación auricular o eventos embólicos previos, se beneficien de la anticoagulación oral, por lo que existe duda si los pacientes sin estas características, a pesar de tener estenosis severas o crecimientos auriculares izquierdos significativos (>5 cm), puedan tener riesgo elevado a largo plazo de desarrollar episodios embólicos, y por el momento es motivo de controversia si este grupo de pacientes debe recibir anticoagulación crónica con warfarina (11).

Así mismo, aún no se determina si la presencia de trombos intra-auriculares izquierdos detectados en estudios ecocardiográficos o durante el acto operatorio, amerite anticoagulación crónica, pues de acuerdo con los datos encontrados en el *Embolism in Left Atrial Thrombi Study Group* (9), la incidencia de desarrollar o no eventos embólicos es similar (10% a 15%) en estos pacientes (Tabla 1).

### Cardiomiopatía dilatada

En cardiomiopatía dilatada el flujo de sangre a través del corazón se hace más lento de lo normal. Esta circunstancia favorece la formación de coágulos en el interior del corazón y conduce a riesgo de embolismo sistémico o a nivel del sistema profundo venoso periférico de los miembros inferiores (tromboembolismo pulmonar).

La anticoagulación a largo plazo en pacientes con cardiomiopatía dilatada es aún motivo de controversia. En general, los pacientes con infarto de miocardio previo con un

área grande de acinesia o discinecia de un segmento muscular cardíaco, desarrollan trombos murales que pueden desprenderse y, en consecuencia, deben ser anticoagulados.

Muchos pacientes con cardiomiopatía dilatada se encuentran en fibrilación auricular crónica y se benefician de anticoagulación crónica por razón de su trastorno del ritmo y no necesariamente por su miopatía.

Se acepta plenamente que pacientes con episodios de tromboembolismo venoso reconocido, requieren anticoagulación sistémica por tres a seis meses (14); ante un segundo episodio, requieren anticoagulación indefinida con warfarina.

Antes de tomar la decisión definitiva si se anticoagula o no a un paciente con cardiomiopatía dilatada, se debe excluir la posibilidad de resistencia a la activación de la proteína C ya que estudios recientes demuestran que 40% de los pacientes con trombosis venosa profunda la padecen y, a razón de ello, hay una alta probabilidad de recurrencia en los siguientes cuatro años (15).

En resumen, no hay evidencia que sustente el beneficio de la anticoagulación crónica con warfarina en pacientes con cardiomiopatía dilatada que no posean zonas discinéticas, amplias, trombos intraventriculares, ausencia de estados hipercoagulables o antecedentes de tromboembolismo pulmonar o sistémico previo (16).

### Enfermedad valvular protésica

La mayoría de los pacientes que poseen una prótesis valvular cardíaca requiere terapia anticoagulante con warfarina o con antiagregantes plaquetarios, en forma temporal o permanente (17). Aun con el uso de warfarina en forma adecuada los pacientes con prótesis mecánicas tienen riesgo de desarrollar episodios embólicos en

Tabla 1	RECOMENDACIONES DE ANTICOAGULACIÓN ORAL EN ESTENOSIS MITRAL
INDICACIÓN	CLASE
Fibrilación auricular crónica /paroxística	I
Eventos embólicos previos	I
Estenosis severa y aurícula izquierda > 55 mm	II B
Otros pacientes	III

ACC/AHA Task force report (12).

1% al 2%, pero su riesgo es mayor sin anticoagulantes (18). En pacientes en ritmo sinusal con prótesis biológicas, el riesgo clínico de tromboembolismo sistémico es de  $\sim 0,7\%$  por año (19). Prácticamente, todos los estudios coinciden en que este riesgo es más alto en pacientes con prótesis en posición mitral que en posición aórtica y que se presenta más frecuentemente en los primeros días y meses posteriores a la cirugía, antes de que se obtenga una endotelización completa del componente no biológico (19).

### Válvulas mecánicas

Todos los pacientes con válvulas mecánicas requieren warfarina. Para válvulas insertadas en posición aórtica el INR debe mantenerse entre 2 y 3 para las prótesis bivalvas de última generación (CarbomedicsR, Saint Jude, On X, Sorin etc.); para las válvulas de mono disco o de bola (Medtronic Hall Björk, Starr-Edwards); el INR debe mantenerse entre 2,5 y 3,5 (19).

Para cualquier prótesis mitral mecánica el rango adecuado de INR es similar: 2,5 a 3,5. Este rango mayor obedece a que los eventos tromboembólicos son más frecuentes en la posición mitral que en la aórtica (19). Si existen factores de riesgo de tromboembolismo tales como fibrilación auricular, antecedente embólico previo, disfunción ventricular marcada o estados de hipercoagulabilidad, los pacientes con prótesis mecánicas en posición aórtica deben mantener el rango del INR entre 2,5 y 3,5.

Puede adicionarse ácido acetil-salicílico en dosis de 80 a 100 mg/dL, circunstancia que puede lograr el rango de INR adecuado (INR 2 a 3,5) con dosis más bajas de warfarina, disminuyendo el riesgo de tromboembolismo y la mortalidad por otra causa cardiovascular, pero no debe olvidarse que dicha combinación puede aumentar la incidencia de sangrado y de intolerancia gastrointestinal (20). La combinación de ácido acetil-salicílico y warfarina se recomienda en pacientes de alto riesgo de embolismo, en aquellos que han tenido episodios embólicos a pesar de estar en warfarina, en estados de hipercoagulabilidad y durante el embarazo.

Es importante anotar que el uso de heparina en el postoperatorio inmediato, luego de la implantación de una

prótesis mecánica mitral o aórtica, antes de obtener niveles adecuados con la warfarina, es motivo de controversia, y en la mayoría de los pacientes el INR adecuado puede lograrse paulatinamente sin riesgo mayor de embolismo, disminuyendo así complicaciones hemorrágicas con el empleo de dosis altas de warfarina o el uso concomitante de heparina-warfarina.

### Válvulas biológicas

Dado que existe un riesgo aumentado de tromboembolismo durante los primeros tres meses luego de un implante valvular biológico, se recomienda anticoagular formalmente de manera oral por este período de tiempo manteniendo INR de 2 a 3 en posición aórtica o mitral; sin embargo, en muchos centros se usa ácido acetil-salicílico 1 (80-100 mg/día) en pacientes con prótesis biológicas aórticas, el cual puede iniciarse tan pronto como cese el riesgo de sangrado post-quirúrgico. Luego de tres meses de instaurada la anticoagulación formal, ésta puede suspenderse y manejar la válvula como una válvula nativa.

Como en casos anteriores, si existen factores de riesgo alto de embolismo (episodios embólicos previos, fibrilación auricular crónica o intermitente, disfunción ventricular, severa fracción de eyección  $<$  de 30% o en estados de hipercoagulabilidad) es imperativo anticoagular formalmente con cumarínicos manejando INR de 2 a 3 (21).

### Trombosis de prótesis cardíacas

La obstrucción de prótesis valvulares cardíacas puede ocurrir por la formación de trombos o por el crecimiento de pannus en el mecanismo de apertura o cierre, o mediante la combinación de ambas causas.

La causa puede ser muy difícil de determinar y requiere el conocimiento de los síntomas y signos clínicos en el momento de su presentación, así como de los hallazgos ecocardiográficos, en especial de la ecografía transesofágica.

Si la prótesis está ocluida por pannus, la terapia trombolítica es inefectiva y la válvula debe reemplazarse.

La terapia trombolítica para casos de trombos agudos protésicos es por lo general inefectiva y riesgosa. Existen dos revisiones recientes de terapia trombolítica para válvulas protésicas izquierdas con un fracaso terapéutico del 16% al 40%, incidencia de embolismo del 12%, accidente cerebrovascular 3% al 10% y episodios de sangrado moderado a severo del 5% al 14%, con recurrencias del 11% (22, 23).

Los pacientes que posean un coágulo grande que obstruye la válvula y se encuentren en clase funcional III ó IV de la NYHA, deben someterse a cirugía de inmediato. La terapia trombolítica se reserva para pacientes con alto riesgo quirúrgico o en quienes la cirugía esté contraindicada. La Estreptokinasa y la Urokinasa son los agentes trombolíticos más usados. La duración del tratamiento trombolítico depende de la mejoría de los gradientes transvalvulares y de la recuperación del área valvular efectiva, medidas por ecografía Doppler. Ésta debe suspenderse luego de 24 horas si no hay mejoría hemodinámica o máximo 72 horas después si la recuperación hemodinámica no es completa (22). Si la terapia trombolítica tiene éxito debe continuarse un goteo de heparina intravenosa hasta que los niveles de warfarina alcancen un INR de 3 a 4 para los aórticos y de 3,5 a 4,5 para las prótesis mitrales.

Los pacientes con un «coágulo pequeño» en clase funcional I-II de la NYHA y aquellos con disfunción ventricular izquierda, deben hospitalizarse y recibir goteo continuo de heparina IV; si no se logra mejorar la imagen o se compromete la función cardíaca deben recibir un tratamiento trombolítico por varios días, y si a pesar de la terapia trombolítica no hay respuesta o deterioro se debe reoperar.

En casos exitosos se puede convertir la infusión de heparina por heparina subcutánea 2/día manteniendo el PTT entre 55 y 80 segundos, e iniciar warfarina hasta obtener un INR de 2,5 a 3,5 por 1 a 3 meses en forma ambulatoria, para lograr un efecto trombolítico completo, luego de lo cual se mantendrá el INR con warfarina como única terapia entre 3 y 4 para los pacientes aórticos y entre 3,5 y 4,5 para los mitrales, quienes deben recibir adicionalmente ácido acetil-salicílico a dosis bajas.

## Bibliografía

- Rowe JC, Bland EF, Sprague HB. The course of mitral stenosis without surgery: ten and twenty year perspectives. *Ann Intern Med* 1960; 52: 741-749.
- Coulshed N, Epstein EJ, McKendrick CS, Galloway RW, Walker E. Systemic embolism in mitral valve disease. *Br Heart J* 1970; 32: 26-34.
- Caplan LR, D'Cruz I, Hier DB, Reddy H, Shah S. Atrial size, atrial fibrillation, and stroke. *Ann Neurol* 1986; 19: 158-161.
- Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation, I: clinical features of patients at risk. *Ann Intern Med* 1992; 116: 1-5.
- Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation, II: echocardiographic features of patients at risk. *Ann Intern Med* 1992; 116: 6-12.
- Yoshida M, Nakamura Y, Higashikawa M, Kinoshita M. Predictors of ischemic stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 1996; 56: 61-70.
- Stollberger C, Chnupa P, Kronik G, Brainin M, Finsterer J, Schneider B, Slany J. Transesophageal echocardiography to assess embolic risk in patients with atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 1998; 128: 630-8.
- EAFIT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342: 1255-62.
- Yoshida M, Nakamura Y, Higashikawa M, Kinoshita M. Predictors of ischemic stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 1996; 56: 61-70.
- Rockson Stanley G, Albers Gregory W. Comparing the guidelines: anticoagulation therapy to optimize stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43 (6): 929-35.
- Levine HJ, Pauker SG, Eckman MH. Antithrombotic therapy in valvular heart disease. *Chest* 1995; 108: 360S-370S.
- Bonow et al. ACC/AHA task force report. *JACC* 1998; 32 (5): 1486-1582.
- Mc Bride R. Stroke prevention in atrial fibrillation investigators. Adjusted dose warfarin vs. low-intensity fixed dose warfarin plus aspirin for high risk patients with atrial fibrillation: stroke prevention in atrial fibrillation III randomized clinical trial. *Lancet* 1996; 348-633.
- Hirsh J, Hoak J. Management of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Circulation* 1996; 93: 2212-2245.
- Simioni P, Prandoni P, Lensing AWA, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with an Arg<sup>506</sup>→Gln mutation in the gene for factor V (factor V Leiden). *N Engl J Med* 1997; 336: 399-403.
- Koniaris LS, Goldhaber SZ. Anticoagulation in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 745-748.
- Vongpatanasin W, Hillis LD, Lange RA. Prosthetic heart valves. *N Engl J Med* 1996; 335: 407-416.
- McAnulty JH, Rahimtoola SH. Antithrombotic therapy in valvular heart disease. In: Schlant R, Alexander RW, eds. *Hurst's The Heart, Arteries, and Veins*. 9th ed. New York, NY: McGraw-Hill Publishing Co; 1998. p. 1867-1874.
- Heras M, Chesebro JH, Fuster V, et al. High risk of thromboembolism early after bioprosthetic cardiac valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1111-1119.
- Turpie AG. Antithrombotic therapy after heart valve replacement. In: Yusuf S, Cairns J, Camm J, Fallen E, Gersh B, eds. *Evidence Based Cardiology*. London, UK: BMJ Publishing Groups; 1998. p. 905-911.
- Ginsberg JS, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 1995; 108: 305S-311S.
- Al-Khadra AS, Salem DN, Rand WM, Udelson JE, Smith JJ, Konstam MA. Warfarin anticoagulation and survival: a cohort analysis from the Studies of Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 749-753.
- Lengyel M, Fuster V, Keltai M, et al. Guidelines for management of left-sided prosthetic valve thrombosis: a role for thrombolytic therapy: Consensus Conference on Prosthetic Valve Thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1521-1526.
- Hurrell DG, Schaff HV, Tajik AJ. Thrombolytic therapy for obstruction of mechanical prosthetic valves. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 605-613.