

## Comentario editorial

## ¿Son los anticoagulantes de acción directa la primera elección en pacientes sometidos a TAVI?



## Is DOAC the preferred oral anticoagulation therapy after TAVI?

Gabriela Tirado-Conte<sup>a,b,c,d,\*</sup>, Ángel Sánchez-Recalde<sup>a,b,c,d</sup> y José Luis Zamorano<sup>a,b,c,d</sup><sup>a</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España<sup>b</sup> Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, España<sup>c</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España<sup>d</sup> Departamento de Medicina, Universidad de Alcalá de Henares, Alcalá de Henares, Madrid, España

Historia del artículo:

On-line el 6 de agosto de 2024

El implante percutáneo de válvula aórtica (TAVI) se está convirtiendo en el tratamiento de elección de la estenosis aórtica grave y sintomática en pacientes de más de 65 años. Aunque ha mejorado la seguridad del procedimiento, los episodios tromboembólicos tras el TAVI (ictus, trombosis valvular e infarto de miocardio) se han mantenido prácticamente igual a lo largo del tiempo<sup>1</sup>. Además, el riesgo de sufrir eventos hemorrágicos durante la intervención y a largo plazo sigue siendo relativamente frecuente. Si bien las hemorragias durante la intervención se relacionan principalmente con complicaciones en el acceso vascular, los eventos hemorrágicos a largo plazo dependen sobre todo del tratamiento antitrombótico y las enfermedades concomitantes del paciente. Este difícil balance entre eventos tromboticos y hemorrágicos motiva que el tratamiento antitrombótico de los pacientes con un TAVI continúe en controversia.

Varios estudios clínicos aleatorizados y observacionales han analizado el tratamiento antitrombótico para pacientes sometidos a TAVI<sup>2–8</sup>. A raíz de sus resultados, para pacientes sin indicación de anticoagulantes orales (ACO), actualmente se recomienda la antiagregación plaquetaria simple, mientras que el tratamiento antiagregante plaquetario doble (TAPD) se reserva para pacientes con una indicación específica, como la revascularización coronaria percutánea reciente. Por otro lado, para los pacientes con TAVI e indicación clínica de anticoagulación —p. ej., fibrilación auricular (FA)— se recomienda la monoterapia con ACO<sup>1</sup>. Actualmente, hasta el 40% de los pacientes sometidos a TAVI requieren ACO, y las principales indicaciones son la FA previa y *de novo* (~10%). No obstante, en este contexto, la administración de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) o antagonistas de la vitamina K (AVK) sigue siendo un tema de debate.

Alperi et al.<sup>9</sup> recientemente publicaron en *Revista Española de Cardiología* un estudio observacional unicéntrico con 297 pacientes sometidos a TAVI que tenían una indicación de ACO. Se administraron AVK a un total de 206 (69,4%) y ACOD a 91 (30,6%). Se analizó como evento principal cualquier hemorragia de importancia clínica. Curiosamente, los pacientes tratados con ACOD

tuvieron mayor riesgo de hemorragia que los tratados con AVK tras un seguimiento medio de 2,8 años (9,7 frente a 4,2 eventos cada 100 pacientes año; *hazard ratio* [HR] = 2,27; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 1,21–4,26). No se observaron diferencias significativas en la distribución de la gravedad de las hemorragias entre los grupos. Además, no se observaron diferencias significativas en las incidencias de ictus, hospitalización por insuficiencia cardiaca y mortalidad por cualquier causa. Es importante destacar que se trataba de una cohorte de pacientes de edad avanzada (media de edad > 83 años) y con un riesgo quirúrgico alto (EuroSCORE II > 8%). Ambos grupos (ACOD y AVK) estaban equilibrados en cuanto a las características demográficas y clínicas basales, así como los riesgos hemorrágico y tromboembólico. La puntuación media de la escala HAS-BLED fue 2 [intervalo intercuartílico, 1–2] y la de la escala CHA2DS2-VASc, 4 [4–5] en ambos grupos. Más del 70% del grupo tratado con AVK ya había sufrido FA, frente al 67% del grupo tratado con ACOD (p = 0,57). Se observó FA de nueva aparición en el 10% del grupo de AVK y el 9% del de ACOD (p = 0,71). Por desgracia, no se comunicaron datos sobre el cambio de tratamiento entre AVK y ACOD durante el ingreso o al alta.

En principio estos resultados pueden parecer sorprendentes, sobre todo teniendo en cuenta los ensayos clínicos pivotales con ACOD, en los que se demostró un menor riesgo de hemorragia mayor con los ACOD que con los AVK en los pacientes con FA<sup>10</sup>. Sin embargo, los pacientes ancianos con un riesgo alto de hemorragia o multimorbilidad estaban excluidos o infrarrepresentados en estos ensayos. Por otro lado, en algunos estudios se ha indicado un mayor riesgo de hemorragia en poblaciones frágiles y ancianas, así como en poblaciones con TAVI, con los ACOD frente a los AVK<sup>5,11</sup>.

Los datos del ensayo clínico aleatorizado ENVISAGE-TAVI-AF, en el que se comparó en pacientes con FA el edoxabán frente a AVK tras un TAVI, también pusieron en evidencia una mayor incidencia de hemorragias mayores en el grupo tratado con edoxabán comparado con los AVK (HR = 1,40; IC95%, 1,03–1,91), sobre todo por una mayor incidencia de hemorragias gastrointestinales<sup>5</sup>. En otro ensayo clínico en pacientes con FA frágiles y de edad avanzada (≥ 75 años), el cambio de AVK a ACOD se relacionó con un mayor riesgo de hemorragia mayor o no mayor clínicamente significativa frente a proseguir el tratamiento con AVK<sup>11</sup>. En cambio, en el ensayo ATLANTIS, estrato 1, en el que se aleatorizó a 451 pacientes con indicación de ACO tras el TAVI a apixabán o a AVK, no se observaron diferencias clínicamente significativas en la incidencia

## VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2024.03.008>

\* Autor paracorrespondencia.

Correo electrónico: [gabrielatirado@gmail.com](mailto:gabrielatirado@gmail.com) (G. Tirado-Conte).

✉ @ConteTirado

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2024.06.003>

0300-8932/© 2024 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

de hemorragia mayor o potencialmente mortal entre los grupos de apixabán y AVK<sup>4</sup>.

Los datos observacionales de 2 estudios multicéntricos, uno de los cuales incluyó 4 centros europeos y el otro correspondiente al registro nacional danés, mostraron una incidencia similar de eventos hemorrágicos con ACOD y con AVK durante el seguimiento prolongado tras el TAVI<sup>6,7</sup>. Por el contrario, según datos de los registros France-TAVI y FRANCE-2, el riesgo de hemorragias mayores y de ictus hemorrágico fue mayor con AVK que con ACOD al cabo de 3 años de seguimiento<sup>8</sup>. Además, según un metanálisis reciente de 8 estudios (con casi 26.000 pacientes) con AVK, no se observaron diferencias en la hemorragia mayor/potencialmente mortal, pero sí un mayor riesgo de cualquier hemorragia<sup>12</sup>.

Por otro lado, la eficacia de los ACOD y los AVK en la prevención de eventos tromboembólicos (ictus isquémicos, infarto de miocardio, embolia sistémica o trombosis valvular) y mortalidad por cualquier causa fue parecida según 2 ensayos clínicos aleatorizados disponibles y un metanálisis en pacientes con indicación de ACO tras el TAVI<sup>4,5,12</sup>.

Así pues, el mayor riesgo de hemorragia con ACOD comparados con los AVK sigue siendo controvertido. Las distintas definiciones de complicación hemorrágica podrían explicar parte de esta discordancia entre los resultados del estudio. Las incidencias de hemorragia intracraneal y hemorragia mayor no difirieron en la mayor parte de los estudios entre los ACOD y los AVK tras el TAVI. Sin embargo, la hemorragia no mayor clínicamente significativa varió en las distintas cohortes. Las características de los pacientes y las pautas de administración de los ACO también podrían contribuir a explicar estos resultados controvertidos y pueden ser la clave para orientar la práctica clínica. El envejecimiento, la multimorbilidad, la polifarmacia y el bajo peso se relacionan con la fragilidad de los pacientes y se observan con frecuencia en los sometidos a TAVI. Estos factores probablemente estén relacionados con la biodisponibilidad de los fármacos y pueden perjudicar a los ACOD con una dosis fija (o con un ajuste de dosis condicionado por un número de factores muy pequeño). En cambio, el control regular de los AVK no solo sirve para ajustar la dosis, sino también para una vigilancia más estrecha de estos pacientes frágiles. Además, la anticoagulación prolongada con AVK previa puede actuar como un sesgo de selección de pacientes con buena tolerancia y mejores resultados de los AVK. Además, el tiempo en margen terapéutico de los pacientes con AVK es < 70%; estos valores subterapéuticos también podrían contribuir a un menor riesgo de hemorragias.

Con respecto al tratamiento concomitante con antiagregantes plaquetarios, en varios ensayos se ha observado un aumento del riesgo de hemorragias con estrategias que combinan ACOD y un tratamiento con antiagregantes plaquetarios<sup>3,5</sup>. En el estudio de Alperi et al., una cuarta parte de los pacientes del grupo tratado con ACOD también recibieron antiagregantes plaquetarios<sup>9</sup>, indicados sobre todo por el implante reciente de un *stent* coronario. Aunque en la mayoría de los pacientes se prefirió un tratamiento antitrombótico combinado de corta duración, esto también puede contribuir a la mayor incidencia observada de eventos hemorrágicos. Además, no todos los ACOD tienen el mismo perfil de riesgo hemorrágico y de efecto antitrombótico. El apixabán tendría un perfil más favorable en cuanto a complicaciones hemorrágicas que otros ACOD<sup>13</sup>. En el estudio de Alperi et al.<sup>9</sup>, casi el 40% de los pacientes del grupo tratado con ACOD recibieron apixabán; el 28%, rivaroxabán y el 25%, edoxabán. Solo el 8% recibió dabigatrán. Esta amplia distribución de ACOD dificulta sacar conclusiones para un tratamiento específico.

Con base en los resultados de los estudios disponibles en la actualidad, la administración de ACOD tras el TAVI sería más apropiada para pacientes no frágiles que inicien los ACO *de novo*, sin tratamiento concomitante con antiagregantes plaquetarios, o para los ya tratados con ACOD bien tolerados y, probablemente,

con preferencia por el apixabán sobre los demás ACOD. Sin embargo, para pacientes ancianos frágiles y en alto riesgo con tratamiento crónico estable de AVK guiado por INR, mantener los AVK parece una opción razonable tras el TAVI.

En conclusión, el tratamiento antitrombótico y el tipo de ACO continúa siendo un aspecto controvertido en el abordaje farmacológico de los pacientes sometidos a TAVI. Los resultados favorables de los ACOD sobre los AVK en pacientes con FA no se han visto trasladados a los pacientes con un TAVI, probablemente por diferencias en la edad, la fragilidad y las enfermedades concomitantes. Los ACOD se asociarían con una eficacia parecida a la hora de prevenir eventos tromboticos, pero con un mayor riesgo de hemorragias en esta población. Son necesarios estudios adicionales para identificar a los pacientes que se benefician de cada estrategia. Sin embargo, los AVK parecen seguir siendo importantes en el tratamiento de pacientes con implantes percutáneos de bioprótesis.

## FINANCIACIÓN

No se ha recibido ningún tipo de financiación en relación con este artículo.

## CONFLICTO DE INTERESES

J.L. Zamorano ha recibido honorarios de conferenciante de Pfizer, Bayer, Novartis y Amgen. Los demás autores no declaran ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Capodanno D, Collet JP, Dangas G, et al. Antithrombotic Therapy After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021;14:1688-1703.
2. Rodes-Cabau J, Masson JB, Welsh RC, et al. Aspirin Versus Aspirin Plus Clopidogrel as Antithrombotic Treatment Following Transcatheter Aortic Valve Replacement With a Balloon-Expandable Valve: The ARTE (Aspirin Versus Aspirin + Clopidogrel Following Transcatheter Aortic Valve Implantation) Randomized Clinical Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10:1357-1365.
3. Nijenhuis VJ, Brouwer J, Delewi R, et al. Anticoagulation with or without Clopidogrel after Transcatheter Aortic-Valve Implantation. *N Engl J Med.* 2020;382:1696-1707.
4. Collet JP, Van Belle E, Thiele H, et al. Apixaban vs. standard of care after transcatheter aortic valve implantation: the ATLANTIS trial. *Eur Heart J.* 2022;43:2783-2797.
5. Van Mieghem NM, Unverdorben M, Hengstenberg C, et al. Edoxaban versus Vitamin K Antagonist for Atrial Fibrillation after TAVR. *N Engl J Med.* 2021;385:2150-2160.
6. Butt JH, De Backer O, Olesen JB, et al. Vitamin K antagonists vs. direct oral anticoagulants after transcatheter aortic valve implantation in atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2021;7:11-19.
7. Jochheim D, Barbanti M, Capretti G, et al. Oral Anticoagulant Type and Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12:1566-1576.
8. Didier R, Lhermusier T, Auffret V, et al. TAVR Patients Requiring Anticoagulation: Direct Oral Anticoagulant or Vitamin K Antagonist? *JACC Cardiovasc Interv.* 2021;14:1704-1713.
9. Alperi A, Ptaszynski R, Pascual I, et al. Late bleeding events in TAVI patients receiving vitamin K antagonists or direct oral anticoagulants. *Rev Esp Cardiol.* 2024. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2024.03.013>.
10. Carnicelli AP, Hong H, Connolly SJ, et al. Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation: Patient-Level Network Meta-Analyses of Randomized Clinical Trials With Interaction Testing by Age and Sex. *Circulation.* 2022;145:242-255.
11. Joosten LPT, van Doorn S, van de Ven PM, et al. Safety of Switching From a Vitamin K Antagonist to a Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant in Frail Older Patients With Atrial Fibrillation: Results of the FRAIL-AF Randomized Controlled Trial. *Circulation.* 2024;149:279-289.
12. Selvaraj V, Khan MS, Mufarrih SH, et al. Meta-Analysis Assessing Efficacy and Safety of Vitamin K Antagonists Versus Direct Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol.* 2023;201:260-267.
13. Seeger J, Gonska B, Rodewald C, Rottbauer W, Wohrle J. Apixaban in Patients With Atrial Fibrillation After Transfemoral Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10:66-74.