

Varfarina o Aspirina en la Prevención de Fenómenos Embólicos en la Valvopatía Mitral con Fibrilación Atrial

Paulo de Lara Lavitola, Roney Orismar Sampaio, Walter Amorim de Oliveira, Berta Napchan Bôer, Flavio Tarasoutchi, Guilherme Sobreira Spina, Max Grinberg

Instituto do Coração - HCFMUSP, São Paulo, SP - Brasil

Resumen

Fundamento: La fibrilación atrial (FA) asociada a la enfermedad valvar mitral reumática (DVMR) aumenta la incidencia de tromboembolismo (TE), siendo la Varfarina la medicación estándar, a pesar de las dificultades en la adhesión y en el control terapéutico.

Objetivo: Comparar la eficacia de la Aspirina contra la Varfarina en la prevención del TE en pacientes con FA y DVMR.

Métodos: Controlamos 229 pacientes (pts), portadores de FA y DVMR, en estudio prospectivo y randomizado. 110 pts recibieron Aspirina 200 mg/día, componiendo el Grupo A (GA), y 119, la Varfarina, en dosis ajustables individualmente, componiendo el Grupo V (GV).

Resultados: Ocurrieron 15 eventos embólicos en el GA y 24 en el GV ($p = 0,187$), de los cuales 21 con el INR menor que 2,0. Así, excluyendo los pacientes con INR inadecuado, hubo mayor número de eventos embólicos en el GA (15 vs. 3) ($p < 0,0061$). Hubo menor adhesión al tratamiento en el GV ($p = 0,001$). No hubo sangrados mayores en ambos grupos. Pequeños sangrados fueron más frecuentes en el GV ($p < 0,01$). El nivel sérico de colesterol y triglicéridos aumentados constituyó factor de riesgo para mayor número de eventos tromboembólicos en la población estudiada, no habiendo diferencia entre los grupos.

Conclusión: En la DVMR con FA hace menos de un año y sin embolia previa, la Aspirina es una opción poco eficaz en la prevención del TE. En los portadores de valvopatía mitral con menor riesgo (insuficiencia mitral y prótesis biológica mitral), sobre todo se hubiese contraindicación o baja adherencia a la Varfarina, la Aspirina puede tener algún beneficio en la prevención del TE. (Arq Bras Cardiol 2010; 95(6): 749-755)

Palabras clave: Tromboembolia, Varfarina, valva mitral / fisiopatología, fibrilación atrial.

Introducción

Hay mayor incidencia de eventos tromboembólicos en los portadores de enfermedad valvar mitral reumática (DVMR), asociada a la fibrilación atrial (FA), cuando son comparado a aquellos que mantienen el ritmo sinusal^{1,2}.

La historia natural de la DVMR puede ser modificada de forma significativa después de la ocurrencia del tromboembolismo (TE), lo que vuelve incuestionable la necesidad de su prevención. La Varfarina se volvió el fármaco de elección en la prevención del TE^{3,4}. Para que la droga "antivitamina K" sea eficaz, es necesario que exista, por parte del paciente, un comportamiento obediente a normas complejas. En la práctica diaria, no siempre es posible mantener por tiempo prolongado la adherencia exigida al tratamiento, resultando en pérdidas de los valores-blancos del INR. Para los pacientes cuyo control del INR es difícil, la

Aspirina ha sido utilizada como droga alternativa, sobre todo por su más fácil manejo en la prevención del TE^{5,6}.

Mientras tanto, a pesar de la más fácil aplicabilidad de la Aspirina como antitrombótico en pacientes con DVMR con valva nativa o prótesis de naturaleza biológica asociada a la FA, esa alternativa es poco explorada, volviéndose un desafío⁷. El objetivo de este estudio fue evaluar si la terapia con Aspirina puede ser utilizada en pacientes con DVMR y FA, como alternativa eficaz al uso de la Varfarina, en la población de riesgo para eventos tromboembólicos que tenga dificultad en cumplir las normas del tratamiento con la Varfarina.

Métodos

Fueron incluidos pacientes con diagnóstico de fibrilación atrial con comienzo hasta 12 meses e historia de enfermedad reumática o diagnóstico ecocardiográfico de afección reumática previa asociados a: 1) estenosis valvar mitral, discreta a importante, de acuerdo con la clasificación preconizada por la *American Society of Echocardiography* (área valvar $\geq 1,5 \text{ cm}^2$ = discreta, área valvar $< 1,5 \text{ cm}^2$ = moderada/importante); 2) insuficiencia valvar mitral o bioprótesis mitral (implantada hace más de seis meses) con regurgitación, ambos cuantificados, en

Correspondencia: Paulo de Lara Lavitola •

Rua Pamplona, 191/142 - Bela Vista - 01405-000 - São Paulo, SP - Brasil
E-mail: m.lavitola@yahoo.com.br

Artículo recibido en 04/11/09; revisado recibido en 22/04/10;
aceptado en 30/04/10.

el comienzo del estudio, como de grado discreto o discreto/moderado, también de acuerdo con los criterios establecidos por la *American Society of Echocardiography*⁸. El estudio fue aprobado por la Comisión Científica y de Ética en Investigación de nuestra institución. Todos los pacientes concordaron con el estudio y firmaron el Término de Consentimiento Libre y Aclarado. Los pacientes fueron controlados en el Ambulatorio de la Unidad Clínica de nuestro servicio.

Se constituyeron criterios de exclusión: edad inferior a 18 años, estar en uso de algún antitrombótico, episodios de embolia o enfermedad hemorrágica previa, enfermedad coronaria, hipertensión arterial (definida como presión superior a 140 x 90 mmHg), clase funcional III o IV según la *New York Heart Association* o presencia de disfunción ventricular izquierda, definida como fracción de eyección menor que 60%, por el método de Teicholz, o menor que 55%, por el método de Simpson⁸. Pacientes que estuviesen más de ocho días sin tomar la medicación (abandono voluntario de la medicación), que abandonasen el tratamiento en el ambulatorio, cuyo control de laboratorio no fuese posible o aun cuando no hubiese comunicación telefónica fueron también excluidos del estudio.

Inicialmente, fueron seleccionados aleatoriamente 339 pacientes con enfermedad valvar mitral reumática (DVMR) para el estudio a partir de lista de randomización especialmente preparada para ese fin. Los pacientes que abandonaron el tratamiento en hasta 18 meses del estudio fueron excluidos de la evaluación. Los otros 229 pacientes compusieron la muestra del estudio. El término del protocolo fue considerado cuando: 1) hubiese evento embólico, 2) evento hemorrágico, 3) término del período del estudio (más de 18 meses hasta el máximo de siete años).

Los 229 pacientes restantes formaron, entonces, dos grupos, a saber: 110 medicados con Aspirina 200 mg/d, componiendo el Grupo A (GA), y 119 pacientes, con Varfarina, con dosis variable, pero suficiente para mantener el INR en la media de 2,5 (oscilando entre 2,0-3,0), componiendo el Grupo V (GV). Todos tuvieron igual oportunidad de recibir la droga, no siendo permitida la elección individual del medicamento. El período máximo de seguimiento fue 84 meses (media de 57 ± 18 meses).

El diagnóstico de la lesión fue posible por medio del examen físico completo, además del ecocardiograma transtorácico realizado en el momento de la inclusión en el estudio, que le dio mayor respaldo a la impresión clínica de la patología valvar. El ecocardiograma transesofágico (ETE) fue realizado en 203 pacientes, en los primeros seis meses de admisión al estudio, a fin de permitir la identificación de eventual trombo en atrio izquierdo, no habiendo ocurrido evento TE en ese período. Los otros 26 pacientes realizaron el ecocardiograma transesofágico, después de los seis meses de admisión, en función de problemas técnicos. Como en ninguno de esos 26 pacientes que realizaron un poco más tardíamente el examen (ETE) fue detectado trombo en atrio izquierdo y en la orejuela de la aurícula izquierda, el análisis estadístico consideró el total de 229 pacientes. El electrocardiograma de 12 derivaciones permitió seleccionar

aquellos que presentaban fibrilación atrial.

En ambos grupos, la evaluación de la adhesión al tratamiento fue conseguida por medio de cuestionario aplicado y repetido a cada 30 días, en media, procurando conocer la obediencia a la prescripción sugerida y la aparición de algún efecto colateral.

Para los pacientes del GV, se pedía el control del INR, que era evaluado por un único investigador en intervalo de tiempo no superior a 30 días, y el cumplimiento de la dieta, cuando se insistía en menú poco variado, con ingestión de verduras en cantidad constante (tres cucharas de sopa de verdura cocida), evitándose la fluctuación de los niveles plasmáticos de la vitamina K, el antídoto del anticoagulante oral, además de la toma de las dosis fraccionadas del fármaco. Aun en ese grupo, los contactos serían anticipados si hubiese necesidad de informar sobre la inclusión de nuevo medicamento a los preexistentes. De esa forma, fue considerada no adherencia al tratamiento: a) falta en el día acordado para el control del INR; b) menús modificados; c) fallas accidentales o involuntarias o la no obediencia a la dosis prescrita; d) falta de información de la inclusión de nuevo medicamento a los anteriormente conocidos.

Las informaciones prestadas por los pacientes eran catalogadas en banco de datos específico para ese fin y obtenidas periódicamente por teléfono o durante el retorno ambulatorio con el investigador.

El conocimiento de la concentración plasmática del fármaco (ACo) por medio de los índices del INR mostró, de forma objetiva, si la dosis prescrita era eficaz. Para los pacientes del GA, se pedía la correcta ingestión de dos comprimidos diarios de ácido acetilsalicílico.

Todos fueron orientados a comunicarse con el centro de investigación ante la aparición de eventos embólicos o hemorrágicos.

Fueron evaluados otros factores de riesgo para eventos TE. Presencia de Diabetes mellitus⁹ (definida como valores de la glucemia de ayuno superiores a 126 mg/dl), tabaquismo¹⁰ (definido como consumo de más de diez cigarrillos/día) y dislipidemia¹¹ (definida como valores plasmáticos del colesterol de la lipoproteína de baja densidad superior a 130 mmol/dl o valores inferiores a 35 mg/dl de colesterol de la lipoproteína de alta densidad). Se definieron como hipertrigliceridemia valores plasmáticos superiores a 150 mg/dl. Todos esos valores fueron considerados en la ausencia de medicación específica.

En el análisis estadístico, se empleó el método del test del qui-cuadrado, para comparar los grupos GA y GV en cuanto a la homogeneidad de proporciones, o el test exacto de Fisher, cuando no era posible la aplicación del qui-cuadrado. El test t-Student fue utilizado para la comparación cuantitativa entre los dos grupos. El método de Wilcoxon fue escogido para comparar los grupos desde el comienzo del tratamiento hasta el surgimiento del evento embólico o hemorrágico. El análisis uni y multivariado fue también realizado por el método de variancia de medidas repetidas, regresión logística y coeficiente de correlación de Pearson.

Resultados

Eventos tromboembólicos y factores de riesgo

En la población estudiada, no hubo diferencia en la distribución de los pacientes entre los grupos GA y GV en relación a sexo, naturaleza de la lesión valvar, Diabetes mellitus, tabaquismo, dislipidemia o clase funcional (CF). El grupo de mayor edad (> 65 años) fue más numeroso entre los que recibieron Aspirina (p = 0,0319) (Tabla 1).

Los eventos TE, considerándose los dos grupos, ocurrieron en 39 pacientes (17,03%) – 3,70% paciente/año. Analizándose los grupos separadamente, no hubo diferencia en la incidencia de eventos embólicos en el grupo GV (24) en relación al GA (15), p = 0,189) (Tabla 2). Mientras tanto, es fundamental resaltar que, entre los 24 pacientes en uso de Varfarina (GV), en 21 de ellos, el INR era menor que 2,0 y que solamente en tres había INR entre 2,0 y 2,2 en el momento del evento TE. Siendo así, en el caso de que considerásemos la exclusión de los pacientes con INR fuera de la franja terapéutica habría tres episodios embólicos en el GV contra 15 en el GA (p < 0,0061) (Gráfico 1).

Aun en análisis separado de los grupos, los eventos tromboembólicos cerebrales fueron observados en diez (66,7%) pacientes del GA, con alguna secuela en 50% de ellos, y en 19 (79,2%) del GV, con secuela en 42,1% de ellos (Tabla 2). Los eventos tromboembólicos periféricos ocurrieron en cinco pacientes en el GA y en el GV, sin secuelas. No hubo diferencia estadística entre ellos (Tabla 2).

En la población estudiada, los 39 pacientes que presentaron TE estaban así distribuidos en relación a los grupos y a la patología valvar. En el GA, 11 (16,6%) de los 66 pts con Estenosis Mitral (EN) y cuatro (9,0%) de los 44 pts con insuficiencia leve/moderada de valva nativa o bioprótesis. En el GV, 17 (22,9%) de los 74 pts con EN y siete (15,5%) de los 45 pts con IM leve/moderada en valva nativa o de la prótesis biológica (Tabla 3). La presencia de contraste espontáneo fue observada en todos los ecocardiogramas transesofágicos realizados en los 229 pacientes, y en 39 (17,0%) de esos había trombo en apéndice atrial izquierdo (Tabla 3).

Tabla 1 - Distribución de los grupos en cuanto a sexo, edad, enfermedad valvar reumática, diabetes mellitus y dislipidemia

Variable	Categoría	Aspirina (n = 110)		Varfarina (n = 119)	
		n	%	n	%
Sexo	Femenino	85	77,3	95*	79,8
	Masculino	25	22,7	24	20,2
Idade	< 65 años	90	81,8	109*	91,6
	≥ 65 años	20	18,2	10**	8,4
DVMR	EN	66	60,0	74	62,2
	IM	14	12,7	10	8,4
	Pb	30	27,3	35	29,4
Clase funcional	I – II	110		119*	
Diabetes mellitus		14	12,7	15*	12,6
Dislipidemia		10	9,1	14*	11,8
Triglicéridos ≥ 200 mg/dl		9	8,2	20*	16,8

* P = NS, ** P < 0,0319; DVMR - enfermedad valvar mitral reumática; EN - estenosis mitral; IM - insuficiencia mitral; PB - prótesis biológica; Diabetes mellitus (glucemia > 126 mg/dL); dislipidemia definida como LDL colesterol > 130 mg/dl el HDL < 40 mg/dl; hipertrigliceridemia definida como triglicéridos > 200 mg/dl.

La presencia de trombo en atrio izquierdo o en la orejuela de la aurícula izquierda no fue determinante para el evento embólico (Tabla 3) en el grupo en uso de Varfarina. Mientras tanto, hubo mayor número de tromboembolismo en el grupo que recibió Aspirina, en el que fue observado trombo intracavitario (p = 0,007) – Tabla 3.

Las comorbilidades dislipidemia y tabaquismo, cuando son consideradas en toda la población estudiada, se constituyen en factor de riesgo mayor para eventos tromboembólicos (Tabla 4). Mientras tanto, en análisis univariado, considerando apenas los pacientes con colesterol

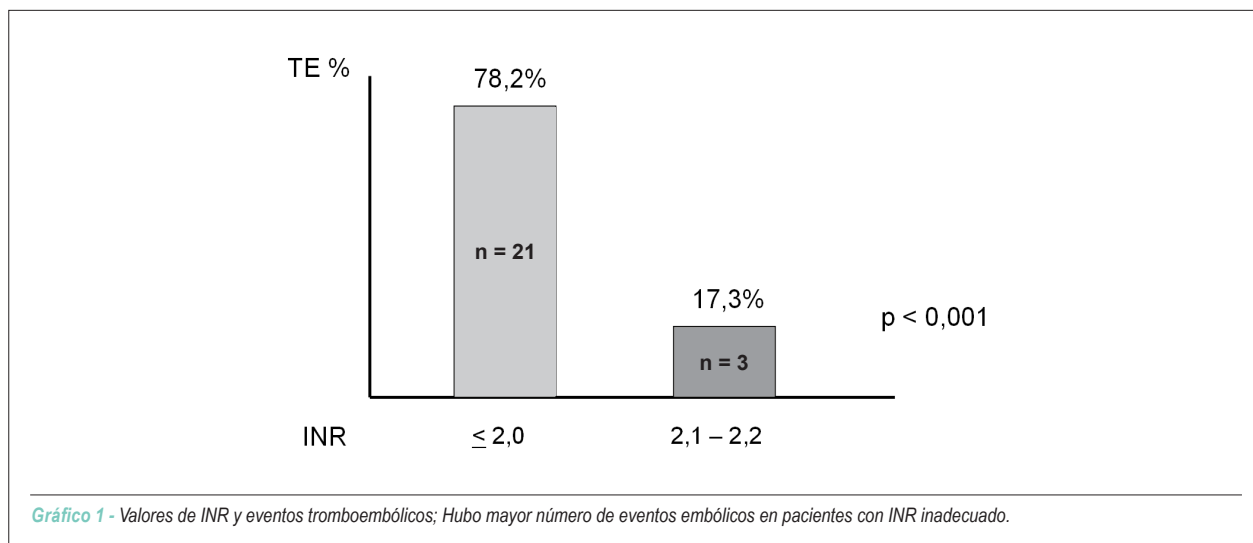


Gráfico 1 - Valores de INR y eventos tromboembólicos; Hubo mayor número de eventos embólicos en pacientes con INR inadecuado.

Tabla 2 - Ocurrencia y tipo de eventos embólicos y sangrados mayores (gastrointestinal y ginecológico) en los grupos estudiados

Variable	Categoría	Aspirina (n = 110)		Varfarina (n = 119)	
		n	%	n	%
Tromboembolismo		15	13,6	24*	20,2
Tipo	Cerebral	10	66,7	19*	79,2
	Periférico	5	33,3	5	20,8
Secuela	Cerebral	5	50,0	8*	42,1
	Periférico	0		0	
Sangrado	Gastrointestinal y Ginecológico	21	19,0	44	36,9**
	Patologías Asociadas	19	17,2	40	33,6**

* P = ns (Aspirina vs. Varfarina). ** P < 0,05.

y triglicéridos aumentados y los tabaquistas, se notó que la incidencia de TE no presentó significado estadístico (p = 1,000 – 0,431 y 0,322 respectivamente).

En el análisis univariado, considerando apenas los pacientes con colesterol aumentado en el grupo GA (10 pts), cuatro tuvieron TE (40,0%). En el grupo GV, de los 14 pts con colesterol aumentado, seis (42,9%) pts tuvieron TE (p = 1,000). De la misma forma, también por el análisis univariado, y considerando los nueve pts con triglicéridos aumentado en el grupo GA, dos (22,0%) pts presentaron TE. En el grupo GV, de 20 pts con hipertrigliceridemia, ocho (40,0%) pts presentaron TE (p = 0,431).

Adherencia al tratamiento

Se observó que 72,7% de los pacientes del GA y 42% del GV adherieron al tratamiento (p = 0,001). Hubo reducción de la adhesión en el GV en relación al GA en el

transcurso de los tres períodos de estudio, con diferencia significativa en el tercer período (Tabla 5). La diferencia de comportamiento frente a las normas de tratamiento en el GV resultó en mayor porcentaje de exámenes de INR inferior a 2,0 durante el estudio y mayor incidencia de eventos TE en ese grupo (Gráfico 1).

Durante el período de estudio para el GV, se observó que 37,54% de los exámenes de INR eran inferiores a 2,0, 51,28% entre 2,0 y 3,0 y 11,18% encima de 3,0 (Gráfico 2).

Por medio de análisis multivariado, se demostró que, cada 1% de los índices de INR inferiores a 2,0, la probabilidad de ocurrir evento TE aumenta en 8,4%.

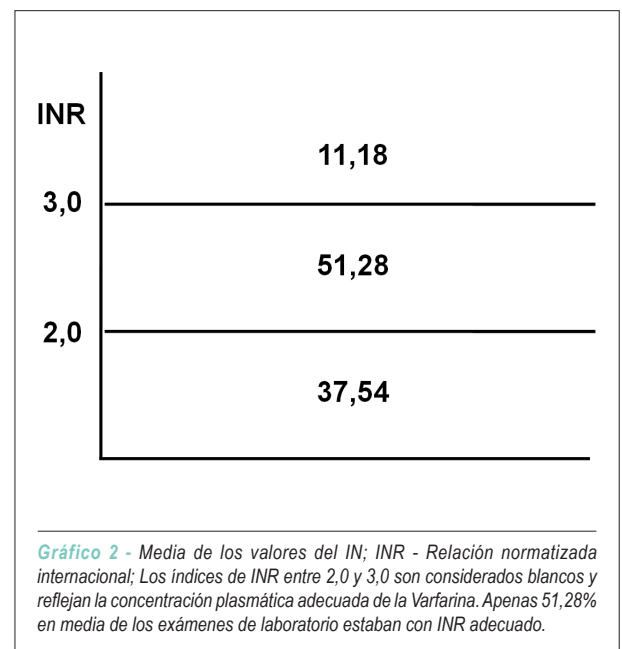


Gráfico 2 - Media de los valores del IN; INR - Relación normalizada internacional; Los índices de INR entre 2,0 y 3,0 son considerados blancos y reflejan la concentración plasmática adecuada de la Varfarina. Apenas 51,28% en media de los exámenes de laboratorio estaban con INR adecuado.

Tabla 3 - Frecuencias y porcentajes de TE por grupo, sexo y patología en la presencia y en la ausencia de trombo

	Aspirina (n = 110)				Varfarina (n = 119)			
	Trombo							
	Presente (24)		Ausente (86)		Presente (15)		Ausente (104)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
TE	10	41,7	5	5,8*	6	40,0	18	17,3**
Femenino	19		66		13		82	
TE	8	42,1	5	7,6*	6	46,2	15	18,3*
Masculino	5		20		2		22	
TE	2	40,0	0		0		3	13,6*
Estenosis mitral	15		51		8		66	
TE	7	46,7	4	7,8*	5	62,5	12	18,2*
Insuficiencia valvar	9		35		7		38	
TE	3	33,3	1	2,9*	1	14,3	6	15,8*

* Presencia de trombo en el grupo Aspirina vs. ausencia (p < 0,0007); ** Presencia de trombo en el grupo Varfarina vs. ausencia (p = ns); TE - tromboembolismo.

Tabla 4 - Valores de colesterol total, triglicéridos y número de tabaquistas en relación a los episodios de tromboembolismo en la población estudiada

Variable		Tromboembolismo				
		Presente		Ausente		
		n	%	n	%	
Colesterol	Aumentado (n=24)	10	41,7	14	14	58,3
	Normal (n=205)	29*	14,2	176	176	85,8
Triglicéridos	Aumentado (n=29)	10	34,5	19	19	65,5
	Normal (n=200)	29**	14,5	171	171	86,5
Tabaquismo	Presente (n=44)	13	29,6	31	31	70,4
	Ausente (n=185)	26***	14,1	159	159	85,9

*Colesterol aumentado vs. normal en relación a tromboembolismo ($p = 0,002$);

**Triglicéridos aumentado vs. normal en relación a tromboembolismo ($p = 0,015$);

*** Tabaquismo presente vs. ausente en relación a tromboembolismo ($p = 0,014$).

Tabla 5 - Distribución de la adhesión adecuada en los tres periodos de estudio según el grupo TE

Periodos	Grupos (n)	Adhesión adecuada		TE presente		p
		n	%	n	%	
1º Periodo (0 – 24 m)	GA (110)	105	95,8	9	8,2	0,055
	GV (119)	96	81,0	3	2,5	
2º Periodo (25 – 48 m)	GA (102)	85	84,1	6	5,9	0,101
	GV (104)	62	60,3	13	12,5	
3º Periodo (49 – 94 m)	GA (54)	44	83,1	0	0,0	0,007
	GV (60)	24	40	8	13,3	

GA - grupo Aspirina; GV - grupo Varfarina; m - meses; TE - tromboembolismo.

Eventos hemorrágicos

Las complicaciones hemorrágicas fueron más frecuentes en el GV – 7,9% paciente/año – en relación al GA – 4,09% paciente/año ($p = 0,007$). En ambos grupos, no hubo hemorragia cerebral.

En el GV, hubo 44 eventos hemorrágicos (Tabla 2). Se identificó enfermedad subclínica en los 40 pacientes que presentaron hemorragia con valores del INR-blanco (2,0-3,0) o ligeramente superior. En el GA, de los 21 eventos hemorrágicos, en apenas dos (9,5%) no fue identificada enfermedad asociada predisponente al sangrado. La diferencia de sangrado entre los grupos fue estadísticamente significativa ($p = 0,0007$) (Tabla 2).

Discusión

En los grandes estudios sobre las consecuencias de la FA, los pacientes con DVMR son sistemáticamente excluidos^{12,13}.

Nuestro estudio enfoca pacientes con FA y DVMR. Todos fueron randomizados para recibir Aspirina o Varfarina como droga preventiva del evento TE.

La Varfarina es la droga apuntada en todos los grandes estudios como la más eficaz en la prevención del TE, por sus propiedades farmacológicas favorables¹⁴. Mientras tanto, esa actuación se condiciona a la obediencia a normas rígidas, tales como menús poco variados; visitas periódicas al laboratorio y al médico para adecuación del INR; obediencia a las dosis fraccionadas y frecuentemente modificadas de la Varfarina; control de las condiciones de la dinámica cardíaca, sobre todo en portadores de insuficiencia cardíaca; y comunicación obligatoria siempre que hubiere la necesidad de inclusión de medicación a las preexistentes. Esas condiciones son desgastantes a largo plazo, poco prácticas y, muchas veces, motivo de incumplimiento de las normas de tratamiento sugeridas, resultando en reducción de la eficacia esperada – y deseada – de la Varfarina. El tratamiento antitrombótico con la Aspirina es más simple, facilitando la obediencia al quien le es prescripto. La diferencia en la adhesión a los tratamientos, tal vez por la comodidad y simplicidad citadas, ayuda en la explicación para los resultados encontrados¹⁵.

En nuestro estudio, la incidencia de eventos embólicos entre los 110 pacientes que recibieron 200 mg/día de Aspirina (GA) fue de 2,9% paciente/año en relación a los 4,3% paciente/año de los que recibieron la Varfarina (GV) ($p = 0,189$). Mientras tanto, si excluimos los pacientes cuyo INR estaba abajo del valor terapéutico en el momento del TE, observamos mayor incidencia de episodios embólicos en los pacientes que recibieron Aspirina, como, por otra parte, era esperado¹⁶.

La adherencia adecuada al tratamiento, independientemente de la droga escogida, se asoció al menor número de eventos tromboembólicos. En nuestro estudio, fue notoria la mejor adherencia al tratamiento en el grupo GA en relación al grupo GV (Tabla 5). A medida que nos alejamos del comienzo del tratamiento, observamos reducción en la adhesión en el grupo GV y aumento de embolias. Los reducidos índices de INR con valores deseados es consecuencia directa de la dificultad en la adecuación al tratamiento con la droga antivitamina K. Hubo correlación entre los índices de INR inadecuados, la menor adhesión al tratamiento y la incidencia del TE (Gráfico 1 y Tabla 4), como, además, ya había sido identificado previamente¹⁷. Se demostró, aun, que cada 1% de los valores de INR inferiores a 2,0, hubo aumento en 8,4% de eventos TE.

Nuevas drogas, como los inhibidores del factor X activado utilizados por vía oral o antitrombóticos directos, parecen ser promisorios como substitutos a los tradicionales dicumarínicos. Reciente publicación sobre un gran estudio multicéntrico en portadores de fibrilación atrial demostró eficacia del Dabigatran, un inhibidor de trombina directo, en comparación con la Varfarina¹⁸. Dabigatran en dosis de 110 mg estuvo asociado a igual cantidad de TE cerebral y sistémico y a menor número de complicaciones hemorrágicas¹⁸. Otros antitrombóticos, como Edoxaban, Apixaban, Rivaroxaban, están en desarrollo, pudiendo ser igualmente promisorios¹⁹.

La hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia contribuyeron a la mayor incidencia de eventos TE. Tales hallazgos muestran que esa población de pacientes con FA y DVMR debe incluir el adecuado control de la dislipidemia en la prevención del TE.

Hubo mayor incidencia numérica de eventos embólicos entre los pacientes con estenosis mitral, en relación a los que presentaron reflujo, aunque sin significancia estadística. La estenosis mitral es enfermedad de mayor riesgo para TE que la insuficiencia mitral. Además de eso, Yamamoto et al²⁰ demostraron que los niveles plasmáticos de los marcadores de la activación del sistema de coagulación, tales como D-dímero, complejo trombina-antitrombina III y los fragmentos de la protrombina (F1 + 2), eran más reducidos en la FA asociada a la insuficiencia de la valva mitral, cuando eran comparado a la FA aislada, lo que puede auxiliar en esos hallazgos.

Observamos mayor número de eventos hemorrágicos en el GV en relación al GA. Es interesante notar que la mayoría de los pacientes que sangraron con INR dentro de la franja terapéutica presentaba alguna patología predisponente – como había sido anteriormente observado²¹.

Referencias

1. Coulshed N, Epstein EJ, Mckendrick CS, Gallaway RW, Walter E. Systemic embolism in mitral valve disease. *Br Heart J*. 1970; 32 (1): 26-34.
2. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE Jr, Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology*. 1978; 28 (10): 973-7.
3. Salem DH, Daudelin DH, Levine HJ, Pauker SG, Eckman MH, Riff J. Antithrombotic therapy in valvular heart disease. *Chest*. 2001; 119 (1 Suppl.): 207-19.
4. Ramanathan KB, Horn DH. Anticoagulation for the patient with mitral valve disease and atrial fibrillation. In: Alpert JS, Dalen JE, Rahimtoola SH (eds). *Valvular heart disease*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott; 1999.
5. Hellemons ML, Lodder J, Vermeer F, Schouten HJ, Lemmens T, VanRee JW, et al. Primary prevention of arterial thromboembolism in non-rheumatic atrial fibrillation in primary care: randomized controlled trial comparing two intensities of coumarin with aspirin. *Br Med J*. 1999; 319 (7215): 958-64.
6. Mohr JP, Thompson JLP, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2001; 345 (20): 1444-51.
7. Ansell JE. Oral anticoagulant therapy - 50 years later. *Arch Intern Med*. 1993; 153 (5): 586-96.
8. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr*. 1989; 2 (6): 358-67.
9. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eribson JG, Eriksson JG, Vale TT, Hamalainen H, et al. Finish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001; 344 (18): 1343-50.
10. Auerbach O, Hammond EC, Garfinkel L. Smoking in relation to atherosclerosis of the coronary arteries. *N Engl J Med*. 1965; 273 (15): 775-9.
11. Chacra APM, Diament J, Forti NA. Classificação das dislipidemias. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2005; 15 (6): 465-72.
12. Gorelick MD. Combining aspirin with oral anticoagulant therapy: is this a safe and effective practice in patients with atrial fibrillation? *Stroke*. 2007; 38 (5): 1652-4.
13. Aguilar M, Hart R. Antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (4). CD 001925.
14. Ezekowitz MO, Bridgers SL, James KE, Carliner NH, Colling CL, Gornick CC, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with non-rheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 1992; 12 (20): 1406-12.
15. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobsen A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists. *Chest*. 2008; 113 (6 Suppl): 160S-198S.
16. Salem DN, O'gara PT, Madias C, Pauber SG. Valvular and structural heart disease: Valvular and structural heart disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133 (6 Suppl): 593S-629S.
17. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensveld NG, Henault LE, Selby JV, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2003; 349 (11): 1019-26.
18. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361 (12): 1139-51.
19. Turpie A. New oral anticoagulants in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2008; 29 (2): 155-65.
20. Yamamoto KI, Fukazawa H, Shimada K. Effects of aspirin on the status of thrombin generation in atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1996; 77 (7): 528-30.
21. Lavitola PL, Spina GS, Sampaio RO, Tarasoutchi F, Grinberg M. Sangramento durante anticoagulação oral: alerta sobre um mal maior. *Arq Bras Cardiol*. 2009; 93 (2): 174-9.

Conclusión

La prevención de TE en portadores de valvopatía mitral es, sin duda, mejor con Varfarina que con Aspirina. Los pacientes con insuficiencia mitral y prótesis biológica mitral, por haber riesgo de TE menor, pueden tener algún beneficio del uso preventivo de Aspirina, sobre todo si la administración de Varfarina fuese contraindicada o si la adherencia fuese baja.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiamiento

El presente estudio no tuvo fuentes de financiamiento externas.

Vinculación Académica

Este artículo es parte de tesis de Doctorado de Paulo de Lara Lavitola por la Facultad de Medicina de la Universidad de San Pablo.

Artículo Original
