

# RESISTENCIA A ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K EN PACIENTE PORTADOR DE VÁLVULA PROTÉSICA

## RESISTANCE TO VITAMIN K ANTAGONISTS IN PATIENTS WITH PROSTHETIC VALVE REPLACEMENT

MELÉNDEZ BERNARD RL<sup>1</sup>, CAMPANA LANCMAN LN<sup>1</sup>, ETCHEGOYEN M<sup>1</sup>, PÉREZ GM<sup>1</sup>, DEGRANGE M<sup>2</sup>

### RESUMEN

La resistencia a los antagonistas de la vitamina K (AVK) se define como una incapacidad de obtener una razón internacional normalizada (RIN) dentro de un rango terapéutico con las dosis normalmente prescritas. El uso de anticoagulantes orales directos en pacientes con válvulas mecánicas, comparados con warfarina, ha aumentado los eventos tromboembólicos y de sangrado, por lo cual, en la actualidad, no tienen indicación en esta entidad.

A continuación se presenta el caso clínico de una paciente femenina de 29 años, con antecedentes de doble reemplazo valvular aórtico y mitral mecánico, secundario a endocarditis infecciosa, derivada desde el Servicio de Hematología por encontrarse tratada con altas dosis de AVK y presentar valores subóptimos de RIN. Se descartaron causas adquiridas de fracaso terapéutico, y titulado durante su internación dosis crecientes de AVK sin lograr un RIN adecuado.

Se decidió implementar tratamiento con heparina de bajo peso molecular, consiguiéndose adecuada respuesta terapéutica.

Al egreso hospitalario se interpretó el cuadro como probable resistencia hereditaria, sugiriendo control por hematología, con eventual estudio genético.

**Palabras clave:** antagonistas de la vitamina K, acenocumarol, warfarina, dabigatran, anticoagulantes.

### ABSTRACT

Resistance to vitamin K antagonists (VKA) is defined as the inability to get an optimal International Normalized Ratio (INR) despite using normally prescribed doses. The use of Direct Oral Anticoagulants (DOACs) in patients with mechanical valve replacement compared to Warfarin has increased the number of thromboembolic events and major bleeding. Here we present a clinical case of a 29-year-old female patient, with bivalvular mechanical mitral-aortic valve replacement secondary to infective endocarditis, who despite being treated with a high dose of VKA had suboptimal INR values. Acquired causes for therapeutic failure were dismissed by administering increasing doses of VKA not being able to achieve an optimal INR value. We started treatment with low-molecular-weight heparins getting good results.

At hospital discharge, the case was interpreted as a probable inherited resistance, thereby suggesting hemostasis monitoring with possible genetic testing.

**Keywords:** vitamin K antagonists, acenocumarol, warfarin, dabigatran, anticoagulants.

REVISTA CONAREC 2020;35(154):127-129 | [HTTPS://DOI.ORG/10.32407/RCON/2020154/0127-0129](https://doi.org/10.32407/RCON/2020154/0127-0129)

## INTRODUCCIÓN

La resistencia a los antagonistas de la vitamina K (AVK) se define como la incapacidad de obtener una razón internacional normalizada (RIN) dentro de un rango terapéutico con las dosis normalmente prescritas. Las causas más comunes de resistencia incluyen la no adherencia al tratamiento, los hábitos dietarios y los trastornos malabsortivos o metabólicos. Descartando el origen adquirido, deben considerarse los factores genéticos que determinan la resistencia hereditaria a los AVK<sup>1</sup>.

Los anticoagulantes orales directos (DOAC) son una opción terapéutica válida para estos pacientes, con entidades tales como arritmias con capacidad trombogénica y enfermedad tromboembólica venosa o pulmonar. Sin embargo, la evidencia disponible de su uso en pacientes portadores de válvulas mecánicas demostró un aumento de

eventos tromboembólicos y de sangrado en comparación con el tratamiento estándar con AVK<sup>1</sup>.

A continuación, se presenta el caso de una paciente con reemplazo doble valvular mecánico quien presentó resistencia a AVK.

## CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una paciente de sexo femenino de 29 años, tabaquista de 1 paquete/año, obesa (índice de masa corporal: 32 kg/m<sup>2</sup>) con antecedentes de doble reemplazo valvular aórtico y mitral mecánico secundario a endocarditis infecciosa, con antecedentes personales de accidente isquémico transitorio e infarto esplénico embólico con requerimiento de esplenectomía. Es derivada a nuestro centro de salud tras ser evaluada en consultorio externo de hematología por presentar valores subóptimos de RIN a pesar de altas dosis de AVK. El laboratorio al ingreso no presentó anomalías. Los resultados de hemostasia básica fueron: tiempo de protrombina (tP) de 66 segundos, tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT) de 35,8 segundos y RIN de 1,1. Dados los antecedentes clínicos de la paciente, se decide su internación en el servicio de cardiología en plan de anticoagulación y seguimiento estricto de su tratamiento.

Durante la internación se descartaron causas adquiridas de fracaso terapéutico (no adherencia, malabsorción, interacción medicamentosa y dietaria)<sup>2</sup>, titulado progresivamente dosis crecientes de AVK hasta alcanzar los 24 mg/día de acenocumarol sin lograr un RIN adecuado.

1. Residente de Cardiología.

2. Médica de planta, División Cardiología.

Servicio de Cardiología. Hospital Naval "Cirujano Mayor Dr. Pedro Mallo", CABA.

✉ **Correspondencia:** Meléndez Bernard RL.

Tel.: +54 9 2477 517301. [rodrigo\\_melendez@hotmail.com](mailto:rodrigo_melendez@hotmail.com)

Se decidió implementar tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM), 80 mg cada 12 horas, consiguiendo una buena respuesta<sup>2</sup>. Al egreso hospitalario se interpretó el cuadro como probable resistencia hereditaria, sugiriendo control por servicio de hematología, con eventual estudio genético.

## DISCUSIÓN

Los dicumarínicos son fármacos que actúan inhibiendo la subunidad 1 del epóxido reductasa de vitamina K (VKORC1), enzima que en condiciones normales activa los factores II, VII, IX y X dependientes de la vitamina K (VK). Su inhibición, entonces, interrumpe la cascada de la coagulación, acortando el tP y aumentando el RIN<sup>1</sup>.

La extensa variabilidad interindividual es una de las principales dificultades que presentan los AVK para establecer una correlación precisa entre las concentraciones plasmáticas de la droga y los niveles séricos de protrombina. Sin embargo, el 95% de los pacientes requiere una dosis diaria menor a los 9 mg de warfarina y a los 12 mg de acenocumarol para lograr rangos de anticoagulación. Podemos definir como resistente a los AVK a todo aquel individuo que requiere dosis mayores a estas cifras para lograr rangos anticoagulantes<sup>3</sup>.

En la literatura se describen dos formas de resistencia a los AVK: la resistencia adquirida y la resistencia hereditaria<sup>1</sup>. La primera se asocia a un aumento en el aporte de vitamina K, ya sea de origen medicamentoso o dietario. También puede incluir situaciones en las que la absorción de los AVK está disminuida o el aclaramiento aumentado. Las interacciones medicamentosas con drogas que inhiben su efecto anticoagulante es otra causa de resistencia adquirida que debe descartarse<sup>4</sup>.

La resistencia hereditaria a los AVK se debe a variantes genéticas que determinan un metabolismo acelerado o una reducción en la actividad de la droga, como lo es el polimorfismo de la VKORC1, que deriva en resistencia a los AVK, requiriendo dosis más altas que las recomendadas para alcanzar el efecto anticoagulante<sup>5</sup>.

Una vez descartadas las causas adquiridas, debe buscarse otra estrategia terapéutica. Una opción a considerar es el uso de DOAC. Estos fármacos actúan inhibiendo de manera directa determinados factores de la coagulación. El dabigatrán actúa de manera competitiva y reversible sobre el factor IIa, evitando la conversión de fibrinógeno a fibrina e interrumpiendo la cascada de la coagulación. De manera similar, el rivaroxabán y apixabán son inhibidores reversibles, altamente selectivos y directos el factor Xa. Actúan reduciendo la conversión de fibrinógeno a fibrina, la estabilización de la fibrina y el estímulo de los factores V y VIII<sup>6</sup>.

Es importante destacar que la eficacia anticoagulante de estos fármacos sólo fue evaluada en fibrilación auricular no valvular<sup>7</sup>. Estudios como el RE-LY y ARISTOTLE demostraron la superioridad del dabigatrán y apixabán, respectivamente, en reducir los eventos isquémicos

y embólicos en relación a los AVK<sup>8,9</sup>. Asimismo, el estudio ROCKET AF demostró no inferioridad del rivaroxabán respecto a warfarina<sup>10</sup>. En estos tres estudios, los pacientes que presentaron válvula cardíaca protésica formaban parte de los pacientes excluidos. Este es el motivo por el cual existe tan escasa evidencia en relación a la anticoagulación con DOAC en pacientes portadores de válvulas mecánicas. Las guías internacionales contraindican el uso de DOAC en pacientes con válvulas mecánicas en base a los hallazgos del estudio RE-ALIGN, donde se evidenció un aumento del sangrado y eventos tromboembólicos en pacientes con válvulas mecánicas que recibieron dabigatrán en comparación con los AVK<sup>11</sup>. Sin embargo, la evidencia y las recomendaciones terapéuticas son nulas en pacientes con resistencia a los AVK.

Es imperiosa la necesidad de desarrollar nuevas alternativas de tratamiento y de llevar a cabo investigaciones y nuevos ensayos que logren demostrar la utilidad o al menos la no inferioridad de los DOAC respecto a los AVK en pacientes con válvulas mecánicas<sup>12</sup>. Aquellos individuos resistentes, como es el caso de nuestra paciente, se verían ampliamente beneficiados.

El estudio RIWA, actualmente en fase 3, intenta comparar la tasa de eventos tromboembólicos y los efectos adversos del rivaroxabán con los de la warfarina en pacientes de 18 a 64 años con reemplazo de válvula mecánica<sup>13</sup>.

En el caso de nuestra paciente, se decidió emplear HBPM como anticoagulante a largo plazo debido a la evidencia de su no inferioridad con respecto a los AVK<sup>14</sup>. Su uso está avalado y bien documentado en situaciones en las que los anticoagulantes orales están contraindicados, como es el caso de mujeres embarazadas portadoras de válvulas mecánicas<sup>15,16</sup>.

## CONCLUSIÓN

Nuestra paciente logró la adecuada anticoagulación con HBPM, siendo esta la única alternativa de tratamiento avalada por las guías actuales, con las dificultades que conlleva la administración de cualquier medicación subcutánea y los costos elevados de la misma.

No obstante, no existe evidencia que evalúe el empleo de DOAC en pacientes con válvulas mecánicas y resistencia a AVK, siendo dicha terapéutica potencialmente beneficiosa en esta población.

Se están llevando a cabo estudios que comparan el uso de DOAC y AVK en pacientes portadores de válvulas mecánicas. Las repercusiones que tuvo el estudio RE-ALIGN fueron determinantes para la contraindicación de los DOAC en válvulas mecánicas, pero creemos que el resultado de un estudio no debe sentenciar la investigación y la búsqueda de nuevas alternativas que traigan beneficios a este subgrupo de pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Durán Parrondo C, Rodríguez Moreno C, Tato Herrero F, Alonso Vence N, Lado Lado FL. Anticoagulación oral [Oral anticoagulation]. *An Med Interna* 2003;20(7):377-84.
2. Osinbowale O, Al Malki M, Schade A, Bartholomew JR. An algorithm for managing warfarin resistance. *Cleve Clin J Med* 2009;76(12):724-30.
3. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1993;69(3):236-9.
4. Castelhanos Rojas R, Ferrer Herrera IM, Segura Pujal LA, Ojeda MM, Hernández A. Resistencia y sensibilidad a la warfarina. *Revista Archivo Médico de Camagüey* 2004;18(2):226-39.
5. Miklosz J, Kalaska B, Mogielnicki A. Pharmacogenetic considerations of anticoagulant medication. *J Physiol Pharmacol* 2018;69(4):1-14.
6. Schwarb H, Tsakiris DA. New Direct Oral Anticoagulants (DOAC) and Their Use Today. *Dent J (Basel)* 2016;4(1):5.
7. Chan YH, See LC, Tu HT, Yeh YH, Chang SH, Wu LG, et al. Efficacy and Safety of Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban, and Warfarin in Asians With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2018;7(8):1-16.
8. Camm AJ. The RE-LY study: Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy: dabigatran vs. warfarin. *Eur Heart J* 2009;30(21):2554-5.
9. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(11):981-92.
10. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(10):883-91.
11. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013;369(13):1206-14.
12. Aimo A, Giugliano RP, De Caterina R. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Mechanical Heart Valves: Is the Door Still Open? *Circulation* 2018;138(13):1356-65.
13. Durães AR, de Souza Lima Bitar Y, Filho JAL, Schonhofonen IS, Camara EJM, Roeveer L, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valve: Rationale and Design of the RIWA Study. *Drugs R D* 2018;18(4):303-8.
14. Khader KA, Saad AS, Abdelshafy M. Pregnancy Outcome in Women with Mechanical Prosthetic Heart Valves Treated with Unfractionated Heparin (UFH) or Enoxaparin. *J Obstet Gynaecol India* 2016;66(5):321-6.
15. Ayad SW, Hassanein MM, Mohamed EA, Gohar AM. Maternal and Fetal Outcomes in Pregnant Women with a Prosthetic Mechanical Heart Valve. *Clin Med Insights Cardiol* 2016;10:11-7.
16. Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):627S-44S.