

Artículo de Revisión

¿Debemos anticoagular a pacientes en falla cardíaca con ritmo sinusal? *Una estrategia de tratamiento personalizada*

Should we anticoagulate patients with heart failure in sinus rhythm? A personalized treatment strategy

Héctor Luciardi, Sofía Berman

Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Tucumán (UNT)

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 21 de marzo de 2016

Aceptado después de revisión el

29 de marzo de 2016

Online el 22 de mayo de 2016

www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener
conflicto de intereses

Palabras clave:

Insuficiencia cardíaca

Terapéutica antitrombótica

Ritmo sinusal

Keywords:

Heart failure

Antithrombotic therapy

Sinus rhythm

RESUMEN

La insuficiencia cardíaca crónica aumenta el riesgo de eventos tromboembólicos. La decisión de tratar a los pacientes con insuficiencia cardíaca en ritmo sinusal con terapia antiplaquetaria permanece en gran medida influenciada por la presencia o ausencia de enfermedad arterial concomitante. La terapia antitrombótica ha demostrado ser eficaz en ciertos grupos de pacientes, incluyendo aquellos con insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular, pero hay una amplia variación en las indicaciones de la anticoagulación oral en la población general con insuficiencia cardíaca. Aunque la activación plaquetaria y la hipercoagulabilidad están presentes en la insuficiencia cardíaca, los datos disponibles sugieren que el riesgo de sangrado mayor eclipsa al beneficio antitromboembólico en los pacientes con insuficiencia cardíaca y ritmo sinusal. La utilidad de los anticoagulantes orales y / o la terapia antiplaquetaria no ha sido aún evaluada en un ensayo clínico específico de potencia adecuada en pacientes con insuficiencia cardíaca en ritmo sinusal. Esta actualización explora la evidencia que orienta a una terapéutica personalizada de la inhibición de la función plaquetaria y de la coagulación para mejorar la evolución clínica del paciente con insuficiencia cardíaca.

Palabras Clave.

Should we anticoagulate patients with heart failure in sinus rhythm? A personalized treatment strategy.

ABSTRACT

Chronic heart failure increases the risk of thromboembolic events. The decision to treat patients with heart failure with antiplatelet therapy remains largely influenced by the presence or absence of concomitant arterial disease. Long-term oral anticoagulation is established in certain patient groups, including patients with heart failure and atrial fibrillation, but there is wide variation in the indications and use of oral anticoagulation in the broader heart failure population. Although platelet activation and hypercoagulability are present in heart failure, the available data suggest that the risk of major bleeding overshadows the antithromboembolic benefit in heart failure patients in sinus rhythm. The usefulness of oral anticoagulant and/or antiplatelet therapy has never been evaluated in an adequately powered dedicated clinical trial of heart failure patients in sinus rhythm. This update explores the evidence that gives guidance to a personalized therapeutic inhibition of platelet function and coagulation to improve the clinical course of patients with heart failure.

La investigación en insuficiencia cardíaca (IC) se ha focalizado principalmente en el área del control neurohormonal y de la terapia de resincronización¹. Sin embargo, el tromboembolismo venoso (TEV), el ictus cardioembólico, y la muerte súbita ocurren en el 30% de los pacientes con IC y

contribuyen a la alta morbi mortalidad global observada².

Después de la fibrilación auricular (FA), responsable del 15% de los accidentes cerebrovasculares, la IC es la siguiente condición cardíaca más frecuentemente asociada (9%), a todos los accidentes cerebrovasculares³. Aunque la FA au-

menta significativamente el riesgo de accidente cerebrovascular, el elevado riesgo de tromboembolismo en pacientes con IC es independiente de la presencia de FA.

Estas observaciones plantean una potencial "paradoja en la investigación en insuficiencia cardíaca"⁴, porque en adecuadas investigaciones prospectivas se ha obtenido comparativamente poca información sobre trombogenicidad y terapia antitrombótica.

Esta actualización explora la evidencia que facilita orientar de manera personalizada la inhibición de la función plaquetaria y de la coagulación para mejorar la evolución del paciente con IC.

¿Por qué anticoagular?

La disfunción sistólica grave del ventrículo izquierdo implica disfunción endotelial, éstasis sanguíneo y un estado de hipercoagulabilidad, tres componentes que integran la tríada de Virchow de la trombogénesis. Así, los factores protrombóticos en la insuficiencia cardíaca proporcionan condiciones favorables a la trombogénesis y a la tromboembolia^{5,6}.

Fisiopatología de la trombosis arterial en la IC

Aproximadamente el 70% de los pacientes con IC y disfunción sistólica ventricular izquierda presentan cardiopatía isquémica⁷. Etiologías no isquémicas serán responsables del resto de la IC con disfunción sistólica.

En pacientes con IC se ha observado reducción del tiempo de sobrevida plaquetaria, con mayor activación y reactividad de las plaquetas^{8,9}.

También se han demostrado altos niveles circulantes de fibrinógeno, fibrinopeptido A, y dímero D. Los altos niveles de fibrinógeno y dímero D se han correlacionado con severidad de la enfermedad¹⁰. La disminución de los niveles circulantes de ADAMTS13 y el aumento del factor de von Willebrand (vWF) fueron predictores significativos de eventos clínicos en pacientes con IC¹¹.

El aumento de las citocinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral y la interleucina-1, indican un estado protrombótico en la IC. Estos factores a su vez se asocian con aumento de la expresión del factor tisular y de la generación de trombina, con disminución de la trombomodulina y de la activación de la vía de la proteína C (factores anticoagulantes)¹².

Un vaso vulnerable se caracteriza por disminución de la expresión de factores antitrombóticos como el óxido nítrico y la trombomodulina, con aumento de la expresión de TF, vWF, y marcada inflamación¹³.

Fisiopatología de la trombosis venosa en la IC

El éstasis venoso, el bajo flujo, y la inmovilidad provocan distensión de la pared vascular e hipoxia local, causando isquemia y estrés oxidativo¹⁴. Estos mecanismos, sumados a la activación neurohormonal, resultan en activación de las células endoteliales.

La activación endotelial se caracteriza por el aumento de expresión de moléculas de adhesión -selectinas- y la disminu-

nución de la producción del factor antitrombótico óxido nítrico. Estos mecanismos promueven la adhesión de plaquetas / monocitos y su activación. Es importante destacar que las micropartículas ricas en Factor-Tisular (FT) liberadas de las células endoteliales activadas y los monocitos se unen a las moléculas de adhesión expresadas en el endotelio lesionado¹⁵. El FT inicia la cascada de coagulación y en última instancia la generación de trombos ricos en fibrina¹⁶. Por último, el éstasis venoso promueve la trombosis por disminución del *clearance* de los factores de coagulación activados.

Riesgo de accidente cerebrovascular en IC

En comparación con la tasa anual del 0,1% a 0,5% de ictus en pacientes de 80 años de edad, los pacientes con IC tienen una tasa anual del 1.0 a 3.5%, con una posible relación entre la baja fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) y el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV)¹⁷.

El ACV asociado con IC se ha atribuido a múltiples etiologías.

La presencia de Fibrilación Auricular (FA), en el contexto de una inmovilización, promueve la trombosis en la orejuela izquierda, y la embolización.

Han surgido nuevos datos para reconocer pacientes en riesgo de FA en quienes debiera considerarse la indicación terapéutica anticoagulante. Trabajos recientes han reforzado el valor del ECG de superficie para el diagnóstico de Bloqueo Inter Atrial (BIA) avanzado, que condiciona un alto riesgo de fibrilación auricular e ictus. Recientemente, esta condición se denominó síndrome de Bayes^{18,19,20}. Su presencia sugiere el beneficio de la utilización temprana de terapia anticoagulante, incluso sin pruebas de FA. Este enfoque se ha fortalecido por la reciente demostración de que, aunque los pacientes con una puntuación alta CHA2DS2-VASc muestran una mayor prevalencia de FA, las complicaciones tromboembólicas parecen ser independientes de la presencia de FA^{21,22}. El diagnóstico de Bloqueo Inter Atrial avanzado, daría lugar a un subgrupo de pacientes con riesgo aún mayor de complicaciones embólicas a corto plazo^{23,24,25}.

Si bien es atractiva la hipótesis de anticoagular a los pacientes con ritmo sinusal que muestren las características de Bloqueo Inter Atrial avanzado aún sin FA confirmada, la aplicación clínica de este enfoque debiera valorarse a través de Registros y Estudios Clínicos Randomizados diseñados *ad hoc*²⁶.

También la ateroembolia de fuentes no atriales podría explicar el mayor riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes con IC en ritmo sinusal.

¿Qué muestra la evidencia?

A diferencia de lo que ocurre en FA, el papel de los agentes antitrombóticos en la prevención del ictus en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) y ritmo sinusal se ha investigado mucho menos. El objetivo de la terapia antitrombótica óptima, en el escenario del intervencionismo percutáneo coronario, que equilibra la reducción de la isquemia y la prevención de la hemorragia, es difícil de lograr en pacientes con IC.

Terapéutica antiplaquetaria en la IC

La indicación de aspirina en IC es en función de su papel en prevención secundaria, en pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica. A su vez la eficacia de la terapéutica antiplaquetaria dual en la reducción del ictus es incierta.

El estudio **MACHT** (*Management of atherothrombosis with clopidogrel in high-risk patients with recent transient ischaemic attack or ischaemic stroke*)²⁷ el agregado de aspirina al clopidogrel no se asoció con beneficio en la reducción de eventos vasculares mayores, con incremento del riesgo de hemorragia de amenaza vital o mayor.

En el estudio **ESPRIT** (*European Stroke Prevention / Australasia in reversible Ischaemia*)²⁸ aspirina con dipiridamol, en comparación con aspirina sola, se asoció con una reducción del riesgo relativo del 20% en pacientes con ataque isquémico transitorio o accidente cerebrovascular (ACV) menor, de presunto origen arterial.

Del mismo modo, aspirina más dipiridamol de liberación prolongada, frente a clopidogrel, se asoció con similar incidencia de la primera recurrencia de accidente cerebrovascular, punto final primario del estudio **PROFESS** (*Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes*) study²⁹

El meta-análisis realizado por **Antithrombotic Trialists' collaboration**³⁰ en prevención secundaria demostró que el tratamiento con aspirina se asoció con una reducción absoluta del 1,5% de eventos vasculares graves, reducción del 20% en el total de ACV y en los eventos coronarios, pero con un incremento no significativo del AC hemorrágico.

La indicación del tratamiento antiplaquetario en los pacientes con IC depende de la presencia de enfermedad vascular concomitante.

Terapéutica antitrombótica en la IC

En el análisis post hoc de los principales estudios con deterioro de la función ventricular y terapia anticoagulante, la tasa anual de ictus varió del 1,1% al 4,6%.

La relevancia de estos estudios (**SOLVD -Studies of Left Ventricular Dysfunction- CONSENSUS II -Co-operative New Scandinavian Enalapril Survival Study II- ACTIVE -Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for the prevention of Vascular Events**) en pacientes con ritmo sinusal, lo que ocurre con mayor frecuencia en la práctica clínica, es limitada.

Ensayos aleatorios de tratamiento antitrombótico en insuficiencia cardíaca

En el estudio piloto **WASH** (*Warfarin/Aspirin Study in Heart Failure*)³¹ (n=279) hubo más hospitalización por IC con aspirina, y más hemorragia con warfarina. Los resultados generales del estudio no justifican el beneficio del tratamiento antiplaquetario para prevenir eventos tromboembólicos en pacientes con IC.

El estudio **HELAS** (*HEart failure Long-term Antithrombotic Study*)³² (n=197), no mostró diferencias en el punto final primario combinado entre los grupos.

En el estudio **WATCH** (*Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure*)³³ (n=1587) hubo menor tasa de ictus

con warfarina y más hospitalización por IC con aspirina. Es de destacar que no tuvo este estudio brazo de placebo. Al igual que en estudios anteriores tampoco hubo diferencias en la frecuencia del punto final primario combinado. La evidencia general no muestra que warfarina sea superior a aspirina y que el clopidogrel sea superior a la aspirina en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección <35% en ritmo sinusal.

En el estudio **WARCEF** (*Warfarin versus Aspirin in patients with Reduced Cardiac Ejection Fraction*)³⁴ (n=2305) no hubo diferencias significativas entre los grupos, con menor tasa de ACV isquémico con warfarina, beneficio compensado por la mayor tasa de hemorragias con warfarina. Este estudio tampoco tuvo un brazo de placebo para evaluar la eficacia real de la terapia antitrombótica.

El **meta-análisis de los 4 ensayos aleatorizados** mencionados (n=4.378) en IC crónica con reducción de la fracción de eyección y ritmo sinusal³⁵, no mostró diferencias entre warfarina y aspirina, en el punto final combinado, mortalidad por toda causa, IC, e infarto de miocardio no fatal. Sin embargo, la terapia con warfarina se asoció con una reducción del 41% para todos los tipos de ACV y del 52% en los ACV isquémicos fatales y no fatales con un incremento de 2 veces del riesgo de hemorragia mayor.

Por lo tanto, el beneficio general de warfarina en esta población (falla cardíaca con ritmo sinusal) parece estar contrabalanceado por el aumento del riesgo de hemorragia.

En una reciente revisión semi-sistemática y meta-análisis de los ensayos de fase III (**ARISTOTLE, RE-LY, y ROCKET-AF**), que incluyeron 44,563 pacientes con fibrilación auricular, el tratamiento con los anticoagulantes orales de acción directa (DOACs) no se asoció con reducción significativa del ictus y la embolia sistémica en comparación con warfarina, en los pacientes con insuficiencia cardíaca (n=21.095); hecho que si ocurrió, reducción del 24% en pacientes sin insuficiencia cardíaca³⁶.

Guidelines / Directrices

Conforme las directrices de la Sociedad Europea de Cardiología de 2012³⁷, para el tratamiento de la falla cardíaca, en otra condición que no sea FA, con deterioro o preservación de la función ventricular, no existe cuerpo de evidencia que sostenga que la anticoagulación oral reduzca la mortalidad y la morbilidad en comparación con placebo o aspirina.

Teniendo en cuenta que warfarina no aporta beneficio adicional sobre mortalidad y accidente cerebrovascular, con incremento en la tasa de hemorragia mayor, a pesar de la factible reducción del ictus isquémico, en la actualidad no existe ninguna razón de peso para utilizar rutinariamente warfarina para todos los pacientes con IC en ritmo sinusal.

Las **recomendaciones**, aun vigentes, basadas en la evidencia, de la 9ª edición de la Conferencia de Consenso del Colegio Americano de Médicos del Tórax (**ACCP**) son:

- En pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda, sin enfermedad coronaria establecida y sin trombo ventricular izquierdo, se sugiere no emplear terapia an-

tiplaquetaria o warfarina (Grado 2C).

- En pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda sin enfermedad coronaria establecida, con una trombosis aguda ventricular izquierda, se sugiere anticoagular con warfarina (RIN 2.0-3.0) durante al menos 3 meses. (Grado 2C).
- Para pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda y enfermedad coronaria establecida, se recomienda:
- Antiagregación plaquetaria a largo plazo con aspirina sola 75 a 100 mg/día, o clopidogrel 75 mg/día sobre la decisión de no realizar antiagregación plaquetaria (Grado 1A).
- Antiagregación plaquetaria simple sobre la antiagregación plaquetaria dual con aspirina más clopidogrel (Grado 2B).

CONCLUSIONES

La prevalencia de la insuficiencia cardíaca es de 1% a 2% en la población general. Va en aumento debido al envejecimiento de la población.

A pesar del mayor riesgo de accidente cerebrovascular y tromboembolismo en pacientes con IC y FA, en pacientes con IC sistólica en ritmo sinusal el nivel de aumento del riesgo tromboembólico es menos claro.

La decisión de tratar a los pacientes con IC en ritmo sinusal con terapia antiplaquetaria permanece en gran medida influenciada por la presencia o ausencia de enfermedad arterial concomitante.

La terapia antitrombótica ha demostrado ser eficaz en muchas formas de enfermedad cardíaca, incluyendo pacientes con IC y FA. Sin embargo, la utilidad de los anticoagulantes orales y / o la terapia antiplaquetaria nunca ha sido evaluada en un ensayo clínico específico de potencia adecuada en pacientes con IC en ritmo sinusal.

Aunque está claro que la activación plaquetaria y la hipercoagulabilidad están presentes en la IC, y hay pruebas de que el accidente cerebrovascular se reduce por el tratamiento con warfarina en el paciente con IC, los datos disponibles sugieren que el riesgo de sangrado mayor eclipsa el beneficio antitromboembólico en los pacientes con IC y ritmo sinusal. Estos hallazgos se han reflejado en las Líneas Guías.

Los *scores* de riesgo CHADS2 y HAS-BLED pueden ser útiles para seleccionar pacientes a incluir en estudios futuros de terapia antitrombótica en el contexto de la IC en ritmo sinusal. La selección podrá ser facilitada por evaluaciones objetivas de la trombogenicidad utilizando pruebas de laboratorio.

Se requieren estudios clínicos de grandes dimensiones, con poder estadístico adecuado, refinados criterios de selección y probablemente pruebas de laboratorio específicas, para establecer el rol de la terapia antitrombótica en el paciente con IC en ritmo sinusal.

Actualmente se considera que el tratamiento antitrombótico en pacientes con insuficiencia cardíaca en ritmo sinusal debe ser individualizado sobre las bases de la evidencia disponible y el análisis del riesgo/beneficio en cada paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zannad F, Stough WG, Regnault V, et al. Is thrombosis a contributor to heart failure pathophysiology? Possible mechanisms, therapeutic opportunities, and clinical investigation challenges. *Int J Cardiol* **2013**; 167: 1772–82.
2. Witt BJ, Gami AS, Ballman KV, et al. The incidence of ischemic stroke in chronic heart failure: a meta-analysis. *J Card Fail* **2007**; 13: 489–96.
3. Pullicino PM, Halperin JL, Thompson JL. Stroke in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. *Neurology* **2000**; 54: 288–94.
4. Gurbel PA, Tantry US. Antiplatelet and anticoagulant agents in heart failure: current status and future perspectives. *J Am Coll Cardiol HF* **2014**; 2: 1–14.
5. Luciardi HL, Berman SG, Lobo Márquez LL, et al. Terapéutica antitrombótica en la falla cardíaca con ritmo sinusal. *Arch Cardiol Mex* **2014**; 84 (Supl.2): 1-4.
6. Lip GY, Gibbs CR. Does heart failure confer a hypercoagulable state? Virchow's triad revisited. *J Am Coll Cardiol*. **1999**; 33: 1424-1426.
7. Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, et al. American College of Chest Physicians. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* **2012**; 141: e637S–68S.
8. De Lorenzo F, Saba N, Kakkar VV. Blood coagulation in patients with chronic heart failure: evidence for hypercoagulable state and potential for pharmacological intervention. *Drugs* **2003**; 63: 565–76.
9. Stumpf C, Lehner C, Eskafi S, et al. Enhanced levels of CD154 (CD40 ligand) on platelets in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* **2003**; 5: 629–37.
10. Alehagen U, Dahlstrom U, Lindahl TL. Elevated D-dimer level is an independent risk factor for cardiovascular death in out-patients with symptoms compatible with heart failure. *Thromb Haemost* **2004**; 92: 1250–8.
11. Molvarec A, Rigó J Jr., Böze T. Increased plasma vonWillebrand factor antigen levels but normal von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS13) activity in preeclampsia. *Thromb Haemost* **2009**; 101: 305–11.
12. Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* **2000**; 102: 3060–7.
13. Lowe GD. Virchow's triad revisited: abnormal flow. *Pathophysiol Haemost Thromb* **2003**; 33: 455–7.
14. Lopez JA, Kearon C, Lee AY. Deep venous thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004:439–56.
15. Mackman N. New insights into the mechanisms of venous thrombosis. *J Clin Invest* **2012**; 122: 2331–6
16. Carpio FD, Chirinos JA, Jimenez J. Endothelial, platelet and leukocyte activation in patients with congestive heart failure. *J Card Fail* **2004**; 10: S55–65.
17. Freudenberger RS, Hellkamp AS, Halperin JL, et al. SCD-HeFT Investigators. Risk of thromboembolism in heart failure: an analysis from the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT). *Circulation* **2007**; 115: 2637–41.
18. Conde D, Baranchuk A. Bloqueo interauricular como sustrato anatómico-eléctrico de arritmias supraventriculares: Síndrome de Bayés. *Arch Cardiol Mex* **2014**; 84: 32–40.
19. Bacharova L, Wagner GS. The time for naming the interatrial block syndrome: Bayes Syndrome. *J Electrocardiol*. **2015**; 48: 133–4.
20. Baranchuk A, Bayes-Genis A. Bayés' Syndrome. *Rev Esp Cardiol* **2016**; 69 (4): 439.
21. Polenz GF, Leiria TL, Essebag V, et al. CHA2DS2-VASc score as a predictor of cardiovascular events in ambulatory patients without atrial fibrillation. *PACE* **2015**; 38: 1412–7.
22. Tischer Ts, Schneider R, Lauschke J, et al. Prevalence of atrial fibrillation in patients with high CHADS2- and CHA2DS2-VASc scores: anticoagulate or monitor high-risk patients? *PACE* **2014**; 37: 1651.
23. Loibar M, Labranet R, Spodick D. Interatrial block as a predictor of embolic stroke. *Am J Cardiol* **2005**; 95: 667–8.
24. Ariyaratnam V, Puri P, Apiyasawat S, Spodick DH. Interatrial block: a novel risk factor for embolic stroke? *Ann Noninvasive Electrocardiol* **2007**; 12: 15–20.
25. Kamel H, Hunter M, Moon YP, et al. Electrocardiographic left atria abnormality and risk of stroke. Northern Manhattan Study. *Stroke* **2015**; 46: 3208–12.