

# Trombosis y antitrombóticos en la insuficiencia cardíaca

Cecilia Perel\* y Marcelo Casey\*\*

## Introducción

Los pacientes con miocardiopatía dilatada e insuficiencia cardíaca (IC) crónica tienen un riesgo tromboembólico incrementado.

El rol de la anticoagulación en pacientes con IC crónica ha sido siempre un área de interés y controversia.

Tradicionalmente, el objetivo de la anticoagulación es la prevención de eventos embólicos, pero recientemente también se ha demostrado que previene eventos cardiovasculares en pacientes con infarto de miocardio (IAM) previo, el cual constituye la mayoría de los casos de pacientes con IC.

La fisiopatología del tromboembolismo de este subgrupo de pacientes está sustentada en 3 factores: anomalías en el flujo, anomalías en la motilidad y por último anomalías del componente sanguíneo<sup>1</sup> con una deficiente actividad endotelial<sup>2</sup>.

Es de importancia destacar, que en la actualidad dos tercios de estos pacientes tienen evidencias de coronariopatía, por lo tanto la fisiopatología como las estrategias terapéuticas se imbrican en este contexto.

Ikeda<sup>3</sup> estudió 17 pacientes portadores de miocardiopatía idiopática en ritmo sinusal y sin antecedentes tromboembólicos previos, con parámetros de activación trombínica, fibrinopéptido A y complejos trombina-antitrombina T-AT, y plaquetaria (factor 4 y beta tromboglobulina), comparándolo con una población de individuos sanos. Sólo la activación trombínica estuvo presente en estos pacientes y además, se correlacionó positivamente con el volumen de fin de diástole del ventrículo izquierdo (VI). Por otra parte halló que el patrón de actividad trombínica fue similar a lo observado en la fibrilación auricular (FA).

Jung<sup>4</sup> constató, al igual que Ikeda, que en estos pacientes existe un incremento de la actividad trombínica directamente relacionada con el grado de disfunción del VI.

Un elevado porcentaje de los pacientes con IC presentan enfermedad coronaria por lo cual manifiestan una actividad plaquetaria incrementada, además de la actividad trombínica típica de esta patología<sup>5</sup>.

En conclusión, la activación trombínica es el parámetro fisiopatológico más importante en los pacientes con IC, sumada a la hiperactividad plaquetaria hallada en los estadios más avanzados y en los pacientes con enfermedad coronaria.

## Fisiopatología

En la IC y en la dilatación del VI, se halla un estado protrombótico que predispone a eventos aterotrombóticos.

En la IC congestiva se encuentra la tríada de Virchow la cual conlleva a la trombogénesis (Gráfico 1).

Encontrándose una predisposición a la formación de coágulos intraventriculares desencadenado por:

- Bajo volumen minuto (VM).
- Flujo turbulento generado por la dilatación cavitaria y por el inotropismo cardíaco disminuido.
- Anormalidades en los componentes sanguíneos, incluyendo la disfunción plaquetaria que se halla levemente activada en la IC crónica, y en aquellos pacientes con IC descompensada se evidencia una actividad plaquetaria incrementada como se demuestra por los elevados niveles plasmáticos de P-selectina. Además, se presentan modificaciones en los mediadores hemostáticos con niveles elevados de los mismos, incluyendo al fibrinopéptido A y al complejo trombina-antitrombina III, esto indicaría que hay una actividad incrementada de la trombina. Todos estos factores pueden estar causados o exacerbados por la activación neurohormonal característica de la IC.

El riesgo de tromboembolismo tiene una correlación directa con el grado de dilatación ventricular, el cual se asocia con niveles elevadamente anormales de marcadores hemostáticos (fibrinopéptido A y complejo trombina-antitrombina III).

## Riesgo aterotrombótico y estudios clínicos

Las primeras publicaciones demostraron una alta prevalencia de complicaciones tromboembólicas<sup>6,7</sup> de hasta un 50%. Información probablemente relacionada con la etiología, dado que en la actualidad la mayoría de los pacientes poseen un sustrato de cardiopatía isquémica, mientras que en series tempranas la valvulopatía reumática era un importante agente fisiopatológico.

En 1981, Valentín Fuster<sup>8</sup> demostró en una serie longitudinal de 107 pacientes con miocardiopatía dilatada, una tasa embólica arterial de 3,2 eventos / 100 pacientes anuales.

Posteriormente, Natterson<sup>9</sup> publicó una tasa embólica arterial de 3,2 eventos cada 100 pacientes, los cuales se hallaban en plan de trasplante cardíaco.

En el año 2000, Sharma<sup>10</sup> analizó la sobrevida y riesgo embólico

\*Instituto Médico de alta complejidad. Buenos Aires. Rep. Argentina. Htal. "Bernardino Rivadavia". GCBA. Buenos Aires. Rep. Argentina.

\*\*Clínica Olivos. Vicente López. Buenos Aires. Rep. Argentina. FLENI. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Rep. Argentina.

Instituto Médico de alta complejidad. Buenos Aires. Rep. Argentina.

Correspondencia: Dra. Cecilia Perel

pereles@arnet.com.ar

Trabajo recibido: 2/5/2006

Trabajo aprobado: 29/5/2006

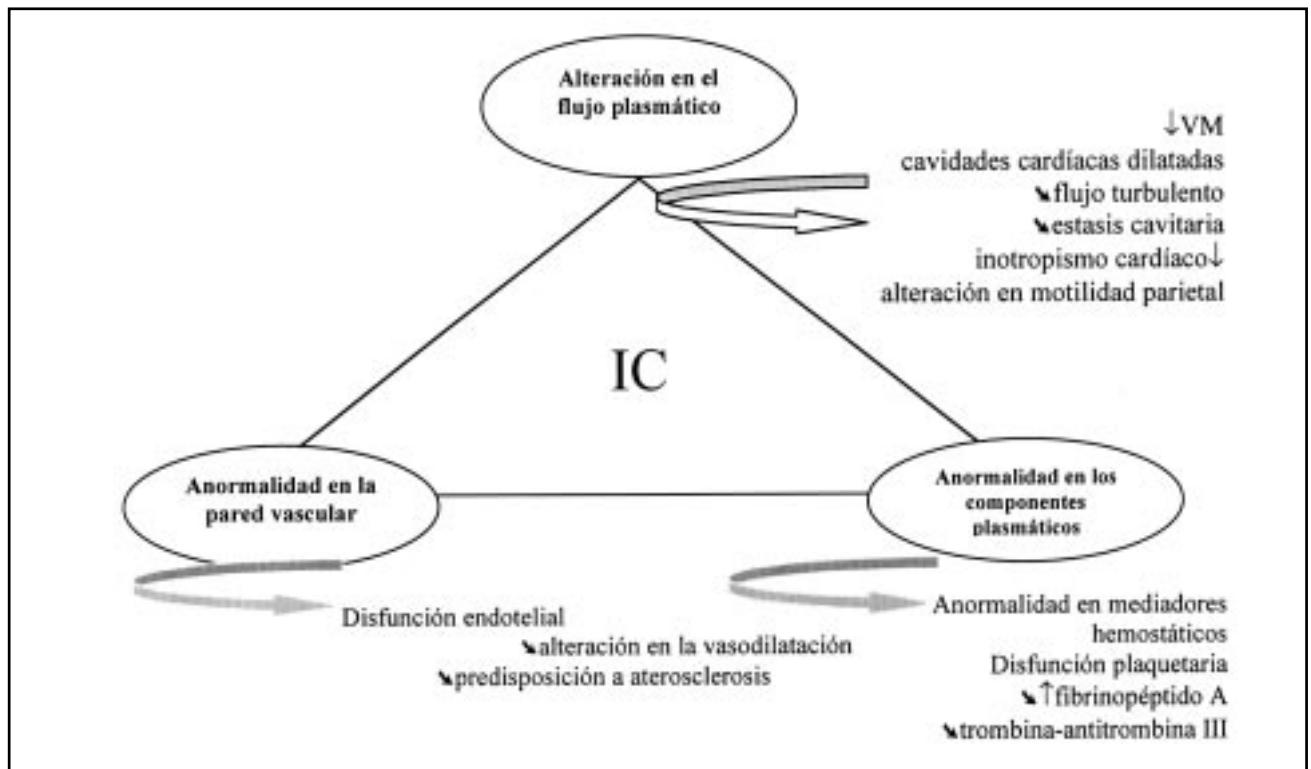


Gráfico 1. Tríada de Virchow en la insuficiencia cardíaca.

lico en 144 pacientes portadores de severa disfunción del VI. En dicho grupo, el autor detectó un 12,5% de embolismo arterial y un 3,5% de trombo en el VI. El 55% de los que presentaron un evento embólico, comparado con el 15,9% de los que no la presentaron, murieron o fueron trasplantados en ese período de seguimiento.

Por el contrario, los ensayos terapéuticos en el contexto de la IC, revisaron la tasa tromboembólica. Así el ensayo V-HeFT<sup>11</sup> reveló una tasa de 2,2-2,5 de eventos / 100 pacientes anuales. Aquellos pacientes con mayor deterioro de la función del VI y con consumo de oxígeno disminuido tuvieron una mayor tasa embólica.

El estudio SAVE<sup>12</sup> publicó una tasa de 1,5 eventos / 100 pacientes anuales, el grado de disfunción del VI fue un marcador de riesgo, observándose que en los pacientes con un deterioro severo de la función sistólica del VI y con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) < 28% duplicaron el riesgo embólico, y por otra parte ante la reducción progresiva del FEVI se evidenció una correlación directa con el aumento del riesgo tromboembólico, es decir por cada 5 puntos en el porcentaje de disminución de la FEVI se documentó un 18% de incremento del riesgo embólico.

Los estudios SOLVD informaron una tasa similar de eventos embólicos, aunque mayor en el sexo femenino: 2,4 versus 1,8 eventos / 100 pacientes anuales. Con este estudio nuevamente se demostró una relación entre el grado de disfunción del VI y la tasa embólica<sup>13</sup>.

Otros ensayos confirman las conclusiones anteriormente mencionadas. El estudio PROMISE<sup>14</sup> incluyó 1088 pacientes con IC en clase funcional (CF) II a IV, que fueron randomizados a tratamiento con milrinone o placebo, el cual nuevamente reafirmó la relación entre la FEVI y el riesgo embólico, así aque-

llos pacientes portadores de una FEVI < 20% presentaron una tasa embólica de 3,3% versus 0,6% (p<0,05) en comparación con aquellos con FEVI > 20%.

En conclusión, es indudable el mayor riesgo tromboembólico en este grupo de pacientes y sin duda el mejor marcador de riesgo es el grado de disfunción del VI, probablemente sea éste uno de los principales parámetros para indicar tratamiento anticoagulante en este grupo de pacientes.

### ¿La anticoagulación en la IC debe ser indicada rutinariamente?

Las evidencias acumuladas a la fecha, del impacto de la anticoagulación y los antiplaquetarios en este contexto, se enumerarán a continuación.

Se debe hacer mención, que la gran mayoría de los estudios analizados anteriormente, en los pacientes con IC, son no randomizados, y dentro del escaso número de estudios randomizados el inconveniente fue el pequeño número de pacientes incluidos en los mismos.

Dado el carácter controversial de las evidencias anteriormente mencionadas, es difícil poder emitir niveles de recomendación. Por otro lado, no hay duda para la indicación de la terapia anticoagulante en presencia de FA o de hallazgo de trombo en el VI.

Es discutido el hallazgo de los resultados del ensayo V-HeFT I, el cual demostró que la tasa embólica de los pacientes que reciben anticoagulación es similar a aquellos que no la reciben: 2,9 versus 2,7 eventos/100 pacientes anuales, el V-HeFT II muestra resultados similares<sup>14</sup>.

Por otra parte, un subestudio del ensayo SAVE, en el cual se evaluaron pacientes con disfunción del VI, analizándose en di-

cha población la tasa de accidente cerebrovascular (ACV) isquémico según si se hallaban bajo tratamiento con AAS o anticoagulación, detectando una RR de ACV del 81% en el grupo con anticoagulación y del 56% en el grupo de AAS<sup>14</sup>.

El análisis multivariado del ensayo SOLVD<sup>15</sup>, demostró que la warfarina reduce tanto el riesgo de muerte ( $p=0,0006$ ) como de muerte y rehospitalización por IC ( $p=0,0002$ ) en aquellos con disfunción sistólica (FEVI < 35%).

Un análisis retrospectivo del ensayo PROMISE con milirone, demostró que la warfarina sólo reduce el riesgo de ACV en aquellos con FEVI < 20%.

En el ensayo WASH<sup>16</sup> se analizaron pacientes con disfunción del VI que requerían diuréticos, evaluando los eventos combinados de muerte, IAM y ACV no fatal, con un seguimiento medio de  $27\pm 1$  meses, según intención terapéutica: warfarina, AAS o placebo. Se analizaron 211 pacientes anuales para el grupo de AAS, 199 para el grupo de warfarina y 217 pacientes anuales para el grupo placebo.

No se evidenció diferencias significativas en el evento primario y se verificó un exceso de reinternaciones por IC crónica en la rama AAS.

El ensayo WATCH fue originalmente planeado para incluir 4500 pacientes, portadores de una FEVI < 35% y una CF II-IV según la NYHA (*New York Heart Association*), para determinar el tratamiento antitrombótico óptimo para pacientes con IC, sintomáticos en ritmo sinusal, que se hallaban bajo tratamiento con los inhibidores de la enzima convertidora (IECA), al menos que no los toleraban o diuréticos. Los mismos fueron asignados a tres ramas terapéuticas: warfarina, AAS o clopidogrel. El evento primario fue muerte de cualquier causa, IAM no fatal y ACV no fatal.

Lamentablemente, el ensayo fue interrumpido cuando se habían incluidos solamente 1587 pacientes<sup>14</sup> y no se encontraron diferencias significativas en lo que respecta al evento primario, siendo el único hallazgo estadísticamente significativo, el incremento en el número de hospitalizaciones por IC para el grupo de AAS comparado con el grupo de warfarina ( $p<0,01$ ). Existe otro estudio, llamado WARCEF, el cual se halla aún en curso. Este estudio randomizado, doble ciego, multicéntrico definirá el tratamiento antitrombótico óptimo para pacientes con IC y con baja fracción de eyección (FEVI < 35%). Comparará el riesgo tromboembólico, según sean asignados a warfarina o AAS. Este estudio, probablemente, pueda respondernos todas las preguntas planteadas hasta la fecha, con respecto al tratamiento antitrombótico en este grupo de pacientes.

Para finalizar, un simple comentario con respecto a la interacción de la AAS y los IECA. Un subanálisis del ensayo SOLVD<sup>17</sup> sugirió que los IECA presentaban menor efectividad en presencia de AAS. Sin embargo, un meta-análisis posterior<sup>15</sup> no detectó diferencias significativas en la razón de riesgo (RR) de eventos vasculares mayores, excepto en el IAM ( $p=0,01$ ).

## Conclusiones

La insuficiencia cardíaca es una patología con un incrementado riesgo tromboembólico, debido a la presencia de anomalías

tanto estructurales a nivel cardíaco como por un perfil trombogénico incrementado, caracterizado por un aumento en la actividad trombínica.

El grado de disfunción del VI es el principal factor de riesgo tromboembólico en aquellos pacientes con mayor deterioro funcional o patología coronaria asociada.

Es difícil emitir recomendaciones absolutas para el uso de anticoagulantes orales o AAS en este grupo de pacientes en ausencia de claras evidencias bibliográficas como se hizo mención anteriormente, salvo que en estos pacientes se asocie la presencia de FA o la imagen de un trombo en el VI.

Parece lógico sugerir el uso de anticoagulantes orales en los pacientes con mayor deterioro de la clase funcional o menor FEVI (< 20-30%). Esta es una sugerencia de expertos, aun no suficientemente basada en evidencia bibliográfica, por lo que se requerirá de mayor evidencia de ensayos randomizados, del tratamiento antitrombótico, para poder emitir recomendaciones de tratamiento valederas en este grupo de pacientes.

## Referencias bibliográficas

1. Lip G, Gibbs C. Does Heart failure confer a hypercoagulable state? Virchow's triad revisited. *JACC* 1999;33:1424-1426.
2. Kubo S, Rectoe T, Bank A, Williams R, Heifetz S. Endothelium dependent vasodilatation is attenuated in patients with Heart failure. *Circulation* 1991;84:1589-96.
3. Ikeda U, Yamamoto K, Shimada K. Biochemical markers of coagulation activation in mitral stenosis, atrial fibrillation and cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 1997;20:7-10.
4. Jung S, Wilensky R, Zeller J, Sawada S. Thrombin activation in dilated cardiomyopathy. *JACC* 1993;21:311A.
5. O Connor C, Curbel P, Serebruany V. Usefulness of soluble and surface bound P selectin in detecting heightened platelet activity in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1999;83:1345-99.
6. Spodick D, Littmann D. Idiopathic myocardial hypertrophy. *Am J Cardiol* 1958;1:610-23.
7. Roberts W, Siegal R, McManus B. Idiopathic dilated cardiomyopathy: analysis of 152 necropsy patients. *Am J Cardiol* 1987;60:1340-55.
8. Fuster V, Gersh B, Guiliani E, Tajik A, Brandenburg R, Frye R. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1981;47:525-530.
9. Natterson P, Stevenson W, Saxon L, Middlekauff H, Stevenson L. Risk of arterial embolization in 224 patients awaiting cardiac transplantation. *Am Heart J* 1995;129:564-570.
10. Sharma N, McCullough P, Philbin E, Weaver W. Left ventricular thrombus and subsequent thromboembolism in patients with severe systolic dysfunction. *Chest* 2000;117:314-320.
11. Dunkman W, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, et al. Incidence of thromboembolic events in congestive heart failure. *Circulation* 1993;87 (suppl 6):VI94-VI101.
12. Pfeffer M, Braunwald E, Moya L, Basta L, Brown E, Cuddy T, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *NEJM* 1992; 327:699-77.
13. Dries D, Rosenberg Y, Waclawiw M, Domanski m. Ejection fraction and risk of thromboembolic events in patients with systolic dysfunction and sinus rhythm: evidence for gender differences in the Studies of Left Ventricular Dysfunction trial. *JACC* 1997;29:1074-1080.
14. Harrington R. Antithrombotic therapy in coronary artery disease. *Chest* 2004;126:513-548.
15. Al-Khadra A, Salem D, Rand W, Udelson J, Smith J, Konstam M. Warfarin anticoagulation and survival: a cohort analysis from studies of left ventricular dysfunction. *JACC* 1998;31:749-53.
16. Cleland J, Finlay M, Jafri S, Sutton M, Falk M, Bulpitt M, et al. The warfarin aspirin study in heart failure (WASH) a randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with heart failure. *Am Heart J* 2004;148:157-64.
17. Teo K, Yusuf S, Pfeffer M, et al. Effects of long term treatment with ACE inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. *Lancet* 2002; 360:1037-1043.