

CARTA DE LECTORES

Anticoagulación y deterioro de la función ventricular

Al Director

En referencia al caso clínico publicado en la Revista Insuficiencia Cardíaca Volumen II - Nº 2; Abril-Junio 2007, págs. 89-91; quisiera considerar algunos criterios acerca de las controversias que se establecen a partir del tratamiento anticoagulante en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) y más aún en aquellos en fases avanzadas. Varios estudios sugieren que los pacientes con IC presentan un riesgo anual de accidentes cerebrovasculares (ACV) del 1,5%^{1,2}, incrementándose en pacientes con IC severa, llegando al 4% anual³. Además, el ACV es considerado la tercera causa de muerte en el mundo occidental⁴. Una de las consideraciones actuales sobre las causas de los ACV en estos pacientes, estaría relacionada con alteraciones en el componente sanguíneo, deficiencia en la actividad endotelial, anomalías en el flujo y la motilidad^{5,6}. Un planteo importante en esta situación es considerar la hemodinamia de estos pacientes, los cuales presentan deterioro progresivo de la contractilidad miocárdica y bajo gasto cardíaco⁷, manteniendo en su vida cotidiana y más aun en casos de IC avanzada: bajas cifras de tensión arterial. Aportando para ello el arsenal de drogas vasodilatadoras y bloqueantes adrenérgicos que actúan con el fin de lograr el bloqueo neurohumoral sin olvidar los antagonistas de la aldosterona, los tan temidos diuréticos que requieren muchos de estos pacientes, debido a la progresión de su enfermedad y la dieta restringida en sodio. En esta lucha contra la IC, se producen repercusiones en la vasculatura y los mecanismos de autorregulación cerebral, debiéndose mantener cifras tensionales adecuadas para lograr valores mínimos requeridos que permitan mantener la perfusión de órganos vitales, como el cerebro. En base a estas consideraciones, no sería una utopía plantear como causa de ACV en estos pacientes con IC, la hipotensión arterial. Se debe considerar que los cambios de la tensión arterial en estos pacientes es mayor aún en etapas de congestión, pues en estos casos se aumentan las dosis de las drogas mencionadas para disminuir la congestión, recurriendo en muchos casos al uso indiscriminado de diuréticos, exacerbando la hipotensión arterial y favoreciendo la hipoperfusión cerebral con posterior isquemia e hipoxia neuronal⁸, conduciendo a daños en la mayoría de los casos irreversibles, dejando secuelas invalidantes. Según consensos, la anticoagulación oral y el uso de antiagregantes plaquetarios es el tratamiento adecuado, ya que se considera que habría un aumento en la actividad protrombótica⁹, aunque permanecen las controversias acerca de qué pacientes deben recibir esta medicación. No olvidando las complicaciones hemorrágicas¹⁰ y los cuidados que requieren estos pacientes incluso en la alimentación. Es fundamental en estos pacientes mantener los parámetros clínicos, control diario del peso corporal, al igual que el manejo adecuado de las drogas en dosis adecuadas a cada paciente y sin realizar variaciones importantes de las dosis en etapas de congestión;

además, de mantener los valores de la tensión arterial para preservar la perfusión de órganos como el cerebro.

En mi escasa experiencia, muchos pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales (en rango de anticoagulación) presentaron ACV isquémico. La progresión de la enfermedad cerebrovascular produce discapacidad en los pacientes, empeorando su calidad de vida, aumentando la morbilidad y disminuyendo la sobrevida, siendo el infarto cerebral la causa de muerte en muchos pacientes con IC.

Referencias bibliográficas

1. Dunkman WB, Jonson CR, Carson PT, et al, for the V-HeFT VA cooperative studies group. Incident of thromboembolic events in congestive heart failure. *Circulation* 1993;87(suppl. VI):VI-94-VI-101.
2. Consensus Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987;316:1429-1435.
3. Brown A, Cleland JGF. Influence of concomitant disease on patterns of hospitalisation in patients with heart failure discharge from Scottish hospitals in 1995. *Eur Heart J* 1998;19:1063-1069.
4. Rodríguez Rueda JM, Polanco Rodríguez F, Olivera Bacallao LO, y col. Comportamiento de la enfermedad cerebrovascular en un período de dos años. *Rev Cub Med Mil* 2006;35:4:34-40.
5. 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.
6. Gibbs C, Blann A, Watson R, Lip G. Abnormalities of Hemorheological, Endothelial, and Platelet Function in patients with Chronic Heart Failure in Sinus Rhythm. *Circulation* 2001;103:1746.
7. Jiménez Navarro M, Díez Martínez J, Jiménez Delgado J, Crespo Leiro M. La insuficiencia cardíaca en el año 2005. *Rev Esp Cardiol* 2006;59:55-65.
8. Bart Van der Worp H, Van Gijn J. Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2007;357:572-9.
9. Perel C, Casey M. Trombosis y antitrombóticos en la insuficiencia cardíaca. *Rev Insuf Cardíaca* 2006;1:2:84-86.
10. Schulman S. Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy. *N Engl J Med* 2003;349:675-83.

Valentina M. Bichara*

* Médica Cardióloga. Sección Insuficiencia Cardíaca. Servicio de Cardiología. Instituto de Cardiología. San Miguel de Tucumán, Tucumán. República Argentina.

Correspondencia: Dra. Valentina M. Bichara.
Maipú 718. Piso 4° "B".
4000 - Tucumán. República Argentina.
E-mail: valentinabichara@hotmail.com

Respuesta

Como bien dice la Dra. Valentina Bichara, existe un consenso generalizado de que los pacientes con miocardiopatía dilatada e insuficiencia cardíaca crónica (ICC) tienen un riesgo tromboembólico (TE) incrementado, sostenido por la evidencia acumulada en ensayos clínicos con diuréticos o vasodilatadores en este contexto.

La fisiopatogenia 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 sanguíneo¹ con una deficiente actividad endotelial².

Ikedá³ estudió 17 pacientes portadores de cardiomiopatía idio-

pática en ritmo sinusal y sin antecedentes tromboembólicos previos con parámetros de activación trombínica (fibrinopéptido A y complejos T-AT) y plaquetaria (factor 4 y beta tromboglobulina), comparándolo con una población de individuos normales. Sólo la activación trombínica está presente en estos pacientes y además está correlacionada positivamente con el volumen de fin de diástole del ventrículo izquierdo (VI). Además, demostró que el patrón de actividad trombínica es similar al hallado en la fibrilación auricular.

Jung⁴ demostró que existe un incremento de la actividad trombínica directamente relacionado con el grado de disfunción del VI.

Sin embargo se ha demostrado un incremento de la actividad plaquetaria en pacientes con grado avanzado de disfunción del VI, probablemente reflejando esos dos tercios de coronariopatía⁵.

En conclusión, la activación trombínica es el parámetro fisiopatogénico más importante en estos pacientes, sumada a la hiperactividad plaquetaria, hallada en estadios avanzados y en todos aquellos con evidencias de coronariopatía.

En publicaciones tempranas se publicó una alta incidencia de complicaciones TE^{6,7} de hasta un 50%, dato probablemente relacionado 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 fisiopatogénico.

Fuster⁸, en una serie longitudinal de 107 pacientes con miocardiopatía dilatada, demostró una tasa embólica arterial anual de 3,2 eventos/100 pacientes anuales.

Natterson⁹ publicó una tasa embólica arterial de 3,2 eventos cada 100 pacientes en plan de trasplante.

En el año 2000 Sharma¹⁰ revisó la historia de 144 pacientes con severa disfunción del VI con respecto a su sobrevida y riesgo embólico. Se detectó un 12,5 % de embolismo arterial y en 5 pacientes se demostró un trombo en VI. El 55% de los que presentaron un evento embólico, comparado con el 15,9% de los que no lo presentaron, murieron o fueron trasplantados en ese periodo de seguimiento.

Es importante revisar la tasa tromboembólica reportada en otros ensayos de insuficiencia cardíaca. Así el ensayo V-HeFT¹¹ reportó una tasa de 2,2-2,5 de eventos / 100 pacientes anuales. Aquellos pacientes con mayor deterioro de la función del VI y con peor consumo de O₂ tuvieron una mayor tasa embólica.

El estudio SAVE¹² publicó una tasa de 1,5 eventos/100 pacientes anuales, el grado de disfunción del VI fue un marcador de riesgo, así aquellos con una FEV < 28% duplicaron el riesgo embólico y además por cada 5% de disminución de la FEV se documentó un 18% de incremento del riesgo embólico.

Los estudios SOLVD evidenciaron una tasa similar embólica, mayor en sexo femenino: 2,4 vs. 1,8 eventos / 100 pacientes anuales.

En el ensayo PROMISE¹⁴, a través de la utilización de milirone, se demostró la relación entre la FEV y el riesgo embólico, así aquellos con FEV < 20% presentaron una tasa embólica de 3,3% vs. 0,6% (p < 0,05) en aquellos > 20%.

En conclusión, es indudable el mayor riesgo tromboembólico de estos pacientes y sin duda el mejor marcador de riesgo sea el grado de disfunción del VI, probablemente el mejor parámetro

para indicar tratamiento anticoagulante en este grupo de pacientes.

En cuanto a la anticoagulación versus la aspirina, el ensayo V-HeFT I muestra que la tasa embólica de los pacientes que reciben anticoagulación es similar a aquellos que no la reciben: 2,9 vs. 2,7 eventos / 100 pacientes anuales, así también lo demuestra el estudio V-HeFT II¹⁴.

El ensayo SAVE demuestra en forma no randomizada una reducción del 81% del riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) y 56% respectivamente para anticoagulación o ácido acetilsalicílico (AAS)¹⁴.

Sin embargo en aquellos con disfunción sistólica (fracción de eyección ventricular -FEV- < 35%) el ensayo SOLVD demostró en el análisis multivariado¹⁵ que la warfarina reduce tanto el riesgo de muerte como la muerte (p = 0,0006) y rehospitalización por ICC (p=0,0002).

El ensayo PROMISE demostró que, la warfarina sólo reduce el riesgo de ACV en aquellos con FEV < 20%.

Las limitaciones de todos estos análisis son importantes y uno debe recurrir a las evidencias de ensayos randomizados para establecer algún grado de recomendación absoluta.

El ensayo WASH¹⁶ no demostró diferencias significativas en el evento primario con anticoagulación versus AAS pero si un exceso de reinternaciones por ICC en la rama AAS.

El ensayo WATCH, evaluando pacientes con FEV < 40% con una clase funcional (CF) de la *New York Heart Association* (NYHA) II-IV en 3 ramas: warfarina, AAS o clopidogrel, el estudio fue abruptamente interrumpido cuando se habían randomizado 1587 pacientes¹⁴ y no se encontraron diferencias significativas en lo que respecta al evento primario.

Para finalizar, un simple comentario con respecto a la interacción de la AAS y los inhibidores de la enzima convertidora, un subanálisis del ensayo SOLVD¹⁷ que demostró una interacción negativa entre ambos fármacos, sin embargo un análisis posterior de 4 ensayos no observó dicha interacción salvo en lo que respecta a un incremento en la tasa de infarto agudo de miocardio (IAM) (p = 0,01).

En conclusión, la insuficiencia cardíaca es una patología con claro riesgo tromboembólico debido a anomalías, tanto estructurales cardíacas, como a un perfil trombogénico definido principalmente por un incremento en la actividad trombínica y en aquellos pacientes con mayor deterioro funcional o patología coronaria asociada, siendo el grado de disfunción del VI el principal factor de riesgo tromboembólico.

Es difícil emitir recomendaciones absolutas para el uso de anticoagulantes orales o AAS en este grupo de pacientes en ausencia de la fibrilación auricular o la presencia de un trombo en el VI.

Se podría recomendar el uso de anticoagulación en los pacientes con peor CF o mayor deterioro del VI (FEV 20 - 30%), pero aun sin suficiente evidencia.

Referencias bibliográficas

- 1- Lip G. Does Heart failure confer a hypercoagulable state? Virchow triad revisited. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1424-1426.
- 2- Kubo S. Endothelium-dependent vasodilatation is attenuated in patients with heart failure. *Circulation* 1991;84:1589-96.
- 3- Ikeda U. Biochemical markers of coagulation activation in mitral ste-

- nosis, atrial fibrillation and cardiomyopathy. Clin Cardiol 1997;20:7-10.
- 4- Jung S. Thrombin activation in dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 1993;21:311A.
 - 5- O Connor C. Usefulness of soluble and surface bound P selection in detecting heightened platelet activity in patients with congestive heart failure. Am J Cardiol 1999;83:1345-99.
 - 6- Spodick D. Idiopathic myocardial hypertrophy. Am J Cardiol 1958;1:610-23.
 - 7- Roberts W, Siegal R, McManus B. Idiopathic dilated. Cardiomyopathy: analysis of 152 necropsies patients. Am J Cardiol. 1987;60:1340-55.
 - 8- Fuster V. The natural history of idiopathic dilated warfarin. Am J Cardiol 1981;47:525-530.
 - 9- Natterson P. Risk of arterial embolization in 224 patients awaiting cardiac transplantation. Am Heart J 1995;129:564-570.
 - 10- Sharma N. Left ventricular thrombus and subsequent thromboembolism in patients with severe systolic dysfunction. Chest 2000;117:314-320.
 - 11- Dunkman W. Incidence of thromboembolic events in congestive heart failure. Circulation 1993;87(suppl. 6):VI94-VII101.
 - 12- Pfeffer M. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 1992;327:699-77.
 - 13- Dries D. 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. J Am Coll Cardiol 1997;29:1074-1080.
 - 14- Sirajuddin R. Anticoagulation in patients with dilated cardiomyopathy and sinus rhythm: a critical literature review. Cardiac Failure 2002;8:48-53.
 - 15- Al-Khadra A. Warfarin anticoagulation and survival: a cohort analysis from studies of left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol 1998;31:749-53.
 - 16- Cleland J. 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- Theo K. Effects of long term treatment with angiotensin-converting-enzyme-inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. Lancet 2002;360:1037-1043.

Cecilia Perel*

* Médica cardióloga del Instituto Médico de Alta Complejidad. Buenos Aires. Rep. Argentina.

Correspondencia: **Dra. Cecilia Perel.**
Moreno 2950.
1209 - Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.
E-mail: perelos@gmail.com

I LATIN-AMERICAN CONGRESS OF HEART FAILURE IV VENEZUELAN CONGRESS OF HEART FAILURE



MARGARITA HILTON HOTEL
MARGARITA ISLAND
VENEZUELA 2008, JUNE 4th - 7th



INFORMATION

Dr. Gerardo Chazzim
President
Venezuelan Foundation of Heart Failure
Cel: 0416-6480747
Oficina: 0241- 8685717
gerardochazzim_funvic@yahoo.com

Dra. Eglee Castillo
VicePresident
Venezuelan Foundation of Heart Failure
Cel: 0416-6425142
0414-4189546
egleecastillo_funvic@yahoo.com

Dr. Carlos Delgado
Secretary
Venezuelan Foundation of Heart Failure
Cel: 0416-6473989
0414-4287049
Oficina: 0241-8255991
carlosdelgado_funvic@yahoo.com