

Falla cardíaca y tratamiento antitrombótico

Ángel María Chaves Neira, MD.

Para 1999, cuando se edita el libro de "Cardiología" de la Sociedad Colombiana de Cardiología, se reconoce que los pacientes con falla cardíaca crónica tienen un riesgo elevado de sufrir eventos tromboembólicos, atribuidos a la estasis de la sangre y a un incremento en la actividad de los factores procoagulantes. Sin embargo, se reconoce un riesgo bajo (1% al 3% por año) aun en pacientes con fracción de expulsión muy deprimida.

Para esa época no se refieren estudios controlados con warfarina u otro anticoagulante y no es claro que los anticoagulantes deberían ser formulados en pacientes en falla cardíaca, a excepción de aquellos que hayan experimentado un evento embólico previo o quienes estén en fibrilación auricular (1).

Para 1997, la Sociedad Europea de Cardiología publicaba cómo el ácido acetil-salicílico se utilizaba habitualmente en pacientes con cardiopatía coronaria; la causa subyacente más frecuente era la insuficiencia cardíaca. No había datos que desvirtuaran un efecto sobre la mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con ácido acetil-salicílico en forma prolongada. La anticoagulación oral según la misma sociedad, se indica en pacientes con insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular, así como en aquellos con antecedentes de embolia sistémica o pulmonar o con trombos endocárdicos. Se carecía de datos concluyentes sobre el beneficio de la anticoagulación en pacientes con insuficiencia cardíaca y ritmo sinusal (2). La heparina subcutánea se indicaba en la profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes con insuficiencia cardíaca que permanecían en cama durante períodos breves (2).

Una revisión sistemática de Cochrane hecha por Lip y Gibbs (3), pretendió determinar si la anticoagulación oral por largo tiempo, reducía la mortalidad y los eventos tromboembólicos en pacientes con insuficiencia cardíaca. Se revisaron los trabajos sobre el tema en MEDLINE, EMBASE, DARE y en resúmenes de congresos nacionales e internacionales. Se seleccionaron estudios aleatorizados, controlados, de más de un mes de tratamiento. Se hizo referencia a un estudio aleatorizado, controlado (RCT) que comparaba warfarina, ácido acetil-salicílico y no terapia, pero los resultados no habían sido publicados para esa época. En tres pequeños estudios de warfarina en insuficiencia cardíaca, pero en mayores de 50 años y metodología no reproducible, la anticoagula-

ción fue más eficaz que el control en reducir muertes por toda causa (OR 0,64; 95% IC 0,45-0,90) y eventos cardiovasculares (OR de 0,26; 95% IC 0,16-0,43). Cuatro estudios retrospectivos de cohortes, no aleatorizados, y tres pequeños estudios observacionales de anticoagulación oral e insuficiencia cardíaca, incluyeron diferentes poblaciones de pacientes en falla y los resultados fueron contradictorios: concluyeron que hay evidencia limitada para estudios aleatorizados y observacionales, y encontraron una reducción en la mortalidad y en los eventos cardiovasculares en pacientes que tomaban anticoagulantes comparados contra controles. Esta evidencia debe ser evaluada con precaución. Aunque la anticoagulación oral está indicada en ciertos grupos como en aquellos con fibrilación auricular, los datos disponibles no soportan el uso rutinario en pacientes que permanecen en ritmo sinusal.

Se hizo una revisión sistemática similar para Cochrane de los autores Lib y Gibbs, buscando comparar terapia antiplaquetaria vs. control o anticoagulación (4). Partieron del supuesto que la insuficiencia cardíaca predispone a accidente vascular cerebral y a tromboembolismo. Hicieron una revisión sistemática de estudios aleatorizados a placebo o controles comparando terapia antiplaquetaria y anticoagulante en pacientes con insuficiencia cardíaca y ritmo sinusal. Encontraron un estudio controlado de warfarina vs. ácido acetil-salicílico vs. terapia no antitrombótica aún no publicado para esa fecha (WASH); tres estudios retrospectivos no aleatorizados, de cohortes, hechos para estudiar el papel de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina: SOLVD (5) SAVE (6) y V-HeFT (7) cuyos resultados fueron conflictivos. Una posible interacción con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina puede reducir la eficacia del ácido acetil-salicílico, aunque esta evidencia es de análisis retrospectivo de estudios de cohorte. Concluyeron que hasta esa fecha no había evidencia para recomendar el uso del ácido acetil-salicílico, para prevenir tromboembolismos en pacientes con insuficiencia cardíaca en ritmo sinusal. No había evidencia para indicar efectos superiores de la anticoagulación oral comparada contra ácido acetil-salicílico, en los mismos pacientes.

Es preciso anotar que el efecto benéfico de las estatinas en pacientes con insuficiencia cardíaca para reducir morbilidad y mortalidad, se extiende a las propiedades antitrombóticas de las mismas, como lo refieren Rosenson y colaboradores (8).

La reducción en morbilidad, la disminución de las hospitalizaciones y, por consiguiente, de los costos, puede ser no solamente producto de las medicinas empleadas sino de la existencia concomitante de un programa de educación sobre falla cardíaca y autocuidado, como lo demuestran Cline y colaboradores (9-11) en un estudio hecho en Malmö-Suecia, en el que se observó una reducción en costos de 1300 US/año/paciente, así como una reducción en las rehospitalizaciones y en los días de estancia.

En un estudio publicado en 1999 por David Bello en el que se evaluaron las diferencias entre el manejo de la falla cardíaca por cardiólogos generales y por cardiólogos especializados en insuficiencia cardíaca, no se consideró el uso de terapia antiplaquetaria o anticoagulante dentro de las diferencias entre grupos, como sí ocurrió con el uso de diuréticos, digitálicos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, entre otros (12).

Un meta-análisis colaborativo europeo de estudios aleatorizados y terapia antiplaquetaria para prevenir muerte, infarto del miocardio y accidente vascular cerebral en pacientes de alto riesgo (13), recopiló 287 estudios en 135.000 pacientes en quienes se comparó terapia antiplaquetaria vs. control y 77.000 pacientes en quienes se compararon diferentes regímenes de antiplaquetarios. Se concluyó que el uso de antiplaquetarios disminuye en 1/4 los puntos finales combinados de cualquier evento vascular serio; el infarto no fatal se redujo en 1/3; el accidente vascular cerebral no fatal se redujo en 1/4 y la mortalidad vascular en 1/6. Sin embargo, el meta-análisis se hizo en pacientes con infarto del miocardio previo, infarto agudo del miocardio, accidente vascular cerebral previo y accidente vascular cerebral agudo, y en otros pacientes de alto riesgo con fibrilación auricular, enfermedad valvular o cirugía valvular.

En abril de 2004 apareció la publicación del trabajo WATCH (14), el cual utilizó warfarina y terapia antiplaquetaria para determinar el agente antitrombogénico ideal en pacientes en falla cardíaca. Fue un estudio prospectivo, en el cual pacientes en insuficiencia cardíaca con fracción de expulsión < 35 que tomaban inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y diuréticos, fueron aleatorizados a warfarina o terapia doble ciego, con ácido acetil-salicílico (162 mg) o clopidogrel (75 mg). Se hicieron

dos grandes comparaciones: warfarina vs. ácido acetil-salicílico y ácido acetil-salicílico vs. clopidogrel. El punto final fue muerte por todas las causas, infarto agudo del miocardio no fatal y accidente vascular cerebral no fatal. Los puntos finales secundarios incluyeron, además, hospitalizaciones por empeoramiento de la falla cardíaca, angina inestable y embolismos sistémicos o pulmonares. Adicionalmente, se incluyeron eventos por falla cardíaca, eventos coronarios y recursos utilizados.

Pese a que el trabajo fue diseñado para reclutar 4.500 pacientes, se limitó por dificultad en el reclutamiento y se hizo sobre 1.587 pacientes. En este primer trabajo se entregaron las características básicas de los pacientes y los grupos estudiados, mas no los resultados.

Si bien el análisis hecho a los estudios que precedieron al WATCH reconoce el beneficio de la anticoagulación incluyendo una reducción de eventos embólicos y muertes, infortunadamente incluye pacientes valvulares, así como pacientes en fibrilación auricular crónica.

En un estudio hecho en 19 países para determinar el uso de anticoagulación en falla cardíaca, se encontró un rango de uso del 25% al 54%, teniendo en cuenta todos los pacientes, y del 20% al 51% en aquellos en ritmo sinusal (15).

Aunque se percibió que los eventos embólicos fueron más frecuentes en pacientes con fracción de eyección muy baja, la evidencia es contradictoria (16), y la práctica es variable. Para 1998, las diferentes guías de manejo publicadas no recomiendan el uso rutinario de anticoagulación en pacientes en falla cardíaca y ritmo sinusal (17, 18).

El uso de antitrombóticos como efecto protector cardiovascular se demostró en estudios posteriores al SOLVD. Aquellos pacientes que toman antiplaquetarios disminuyen en 18% y 19% respectivamente el riesgo de muerte u hospitalización (principalmente ácido acetil-salicílico) (19). Igualmente, los que reciben anticoagulación disminuyen 24% y 18% respectivamente, el riesgo de muerte u hospitalización por falla cardíaca (20). Si bien ambas terapias bajaron el riesgo de muerte, sólo la warfarina se asoció con una importante disminución del riesgo de muerte por empeoramiento de la falla cardíaca.

El efecto adverso del ácido acetil-salicílico se desprendió de un subestudio del SOLVD (19). Si bien, teniendo en cuenta todos los pacientes, el ácido acetil-salicílico bajó la mortalidad en 18% y el enalapril la disminuyó en 23%, el ácido acetil-salicílico asociado a enalapril no sólo no tuvo impacto sobre la mortalidad, sino que hubo una tendencia al aumento de la misma y fue un importante predictor de mortalidad por todas las causas. Este efecto no ha sido demostrado en otros estudios en post-infarto reciente. Una revisión hecha por Teo y colaboradores (20) en la cual se evaluó el efecto a largo plazo de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en pacientes con y sin ácido acetil-salicílico, tomó los estudios SOLVD, SAVE, AIRE, TRACE y HOPE. Todos estos estudios a excepción del HOPE, tomaron pacientes en falla cardíaca con disfunción ventricular izquierda moderada a severa. La mayoría fueron pacientes postinfarto o con enfermedad coronaria. En todos ellos hubo una significativa disminución de la mortalidad. A excepción del SOLVD y el CONSENSUS II, hubo una disminución en mortalidad y eventos vasculares, tomando inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina con y sin ácido acetil-salicílico. Sin embargo, un menor beneficio en el grupo que tomaba ácido acetil-salicílico plantea la posibilidad de que un agente antitrombótico diferente a éste, pueda usarse en pacientes en falla cardíaca y disfunción ventricular izquierda.

El probable mecanismo de esta interacción se basa en que el ácido acetil-salicílico inhibe la síntesis de prostaglandinas-bradiquininas, la cual es estimulada por los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Esto no se ha visto con las ticlopidinas, las cuales actúan inhibiendo receptores de ADP más que por inhibición de la cicloxigenasa. Algunos estudios sugieren que el ácido acetil-salicílico a baja dosis, puede disminuir la agregación plaquetaria por inhibición de la síntesis de tromboxano sin interferir con el efecto vasodilatador de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Recientemente, se publicó el estudio warfarina/ácido acetil-salicílico en pacientes en falla cardíaca -WASH- (21), propuesto como un piloto de un gran estudio que en el futuro comparará estos dos antitrombóticos contra placebo. Este es un estudio prospectivo, aleatorizado, controlado, en el que se administraron 300 mg de ácido acetil-salicílico y warfarina (INR a 2,5), en pacientes con falla cardíaca, mala función ventricular y que requieran un diurético. Los puntos primarios fueron: muerte, infarto agudo

del miocardio no fatal y accidente vascular cerebral no fatal. Se estudiaron 279 pacientes los cuales se aleatorizaron a placebo, ácido acetil-salicílico o warfarina, y se siguieron durante 27 meses en promedio. Hubo una tendencia a empeorar los puntos finales secundarios, entre el grupo del ácido acetil-salicílico. En este grupo se hospitalizaron más pacientes por razones cardiovasculares, en especial por empeoramiento de la falla cardíaca. Los autores concluyen que no hay evidencia de que el ácido acetil-salicílico sea efectivo o seguro en pacientes en falla cardíaca, que aún no se ha establecido el beneficio de la warfarina para pacientes en falla cardíaca y ritmo sinusal y que la terapia antitrombótica en pacientes con falla cardíaca; no se basa en evidencias pero que comúnmente contribuye a la polifarmacia.

Un reciente estudio de Pulerwitz (22) resume el estado del arte y las respectivas recomendaciones:

«Los pacientes en falla cardíaca tienen un aumento del riesgo de hacer tromboembolismo. Las guías clínicas soportan el uso de anticoagulación para pacientes con falla cardíaca sistólica y fibrilación auricular o eventos tromboembólicos previos, así como en los sobrevivientes de un infarto agudo con un trombo documentado en el ventrículo izquierdo o un extenso compromiso de la movilidad parietal. En ausencia de ensayos clínicos, la decisión para anticoagular a un paciente en ritmo sinusal con disfunción ventricular, está a discreción del médico tratante. Parece razonable prescribir warfarina (ajustando un INR entre 2 y 3) para pacientes con una fracción de eyección menor del 20%, o cuando se identifique un nuevo trombo intracavitario sobre todo si éste es móvil. Aunque las complicaciones por hemorragia pueden aumentar, el riesgo es justificable ante el beneficio de prevenir un accidente vascular cerebral fatal».

Bibliografía

- Gómez EA. Tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva. Sociedad Colombiana de Cardiología; Cardiología, Primera edición, Santa Fe de Bogotá: Panamericana; 1999. p. 709-730.
- Remme WJ. The European Society of Cardiology. Heart failure treatment. *Eur Heart J* 1997; 18: 736-753.
- Lip GY, Gibbs CR. Anticoagulation for heart failure in sinus rhythm: a Cochrane systematic review. *QJ Med* 2002; 95: 451-459.
- Lip GY, Gibbs CR. Antiplatelet agents vs. control or anticoagulation for heart failure in sinus rhythm: a Cochrane systematic review. *QJ Med* 2002; 95: 461-468.
- Al-Khadra AS, Salem DN, Ran WM, Udelson JE, Smith JJ, Konstam MA. Antiplatelet agents and survival: a cohort analysis from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trial. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 749-53.
- Loh E, Sutton MS, Wun CC, Rouleau JL, Flaker GC, Gottlieb SS, et al. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336: 251-7.
- Dunkman WB, Johnson GR, Carson PE, Bhat G, Farrell L, Cohn JN, for the V-HeFT VA Cooperative Studies Group. Incidence of thromboembolic events in congestive heart failure. *Circulation* 1993; 87 (Suppl. VI): VI 94-101.
- Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins. *JAMA* 1998; 279 (20): 1-10.
- Cline CMJ, Isrealsson BYA, Willenheimer RB, Broms K, Erhardt LR. Cost effective management programme for heart failure reduces hospitalization. *Heart* 1998; 80: 442-446.
- Stromberg A. Heart failure clinics (editorial). *Heart* 1998; 80: 426-427.
- Cline LEC. Heart failure clinics: a possible means of improving care (editorial). *Heart* 1998; 80: 428-429.
- Bello D, Shah MB, Edep ME, Tateo IM, Massie B. Self reported differences between cardiologists and heart failure specialists in the management of chronic heart failure. *Am Heart J* 1999; 138: 100-107.
- Colaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Antithrombotic Trialist Collaboration. BMJ* 2002; 321: 71-86.
- Massie BM, Hrol WF, Ammon SE et al. The Warfarin and Antiplatelet Therapy in Heart Failure Trial (WATCH): rationale, design, and baseline patient characteristics. *J Cardiac Failure* 2004; 10 (2): 101-112.
- Massie BM, Cleland JG, Armstrong PW, Packer M, Poole-Wilson PA, Ryden L. Regional differences in the characteristics and treatment of patients participating in an international heart failure trial. *J Cardiac Fail* 1998; 4: 3-8.
- Dries DL, Rosenberg YD, Waclawiw MA, Domanski MJ. Ejection fraction and the risk of thromboembolic events in patients with systolic dysfunction and sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1074-80.
- Garg RK, Gheoghiade M, Jafri SM. Antiplatelet and anticoagulant therapy in the prevention of thromboemboli in chronic heart failure. *Prog Cardiovas Dis* 1998; 41: 225-36.
- Baker DW, Wright RFL. Management of heart failure. Part IV. Anticoagulation for patient with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *JAMA* 1994; 272: 1614-8.
- Al-Khadra AS, Salem DN, Rand WM, Udelson JE, Smith JJ, Konstam MA. Antiplatelet agents and survival: a cohort analysis from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trial. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 419-25.
- Teo KK, Yusuf S, Pfeffer M, Kober L, Hall A, Pogue J et al. Effects of long-term treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors in the presence of absence of aspirin: a systematic review. *Lancet* 2002; 360: 1037-43.
- Cleland JGF, Findlay I, Jafri S 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 (1) 2: 157-164.
- Pulerwitz T, Rabbani LE, Pinney SP A Rationale for the use of anticoagulation in heart failure management. *J Thrombosis and Thrombolysis* 2004; 17 (2): 87-93.