



Terapéutica antitrombótica en la falla cardiaca con ritmo sinusal

Héctor Luciardi^{a,*}, Sofía Berman^a, Lilia Luz Lobo Márquez^b y Juan Muntaner^c

^a Universidad Nacional de Tucumán, Facultad de Medicina, Federación Argentina de Cardiología, Tucumán, Argentina

^b Instituto de Cardiología. Federación Argentina de Cardiología. Tucumán, Argentina

^c Centro Modelo de Cardiología. Federación Argentina de Cardiología. Tucumán, Argentina

PALABRAS CLAVE

Falla cardiaca; Ritmo sinusal; Tratamiento anticoagulante; Aspirina; Argentina.

Resumen No cabe duda del beneficio de una adecuada anticoagulación en los pacientes con insuficiencia cardiaca y fibrilación auricular concomitante, pero no hay pruebas suficientes para sostener el uso rutinario de la anticoagulación en los pacientes con insuficiencia cardiaca y ritmo sinusal. El beneficio de los anticoagulantes orales en comparación con aspirina, en esta población, aún no se ha aclarado.

Los primeros estudios mostraron que la anticoagulación reduce la tasa de eventos embólicos y muerte. Posteriores análisis retrospectivos de datos de grandes ensayos, que incluyeron pacientes con disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda, han mostrado resultados contradictorios y estudios prospectivos que compararon anticoagulantes orales con aspirina fueron demasiado pequeños como para proporcionar evidencia concluyente de la superioridad de cualquiera de los agentes.

Estudios más recientes carecieron de poder estadístico para poner en evidencia si la warfarina es la mejor opción terapéutica para los pacientes con deterioro de la función ventricular que están en ritmo sinusal, o si la incidencia de hemorragia mayor supera el beneficio. La evaluación del riesgo de hemorragia será sin duda de utilidad.

No existe evidencia suficiente que sostenga la recomendación del empleo de warfarina o aspirina en estos pacientes, y no hay ninguna razón de peso para utilizar warfarina en lugar de aspirina en pacientes con deterioro de la función ventricular en ritmo sinusal.

La 9ª edición de la Conferencia de Consenso del *American College of Chest Physicians*, basada en la evidencia, sugirió las recomendaciones actuales sobre el tratamiento antitrombótico y prevención de la trombosis, en las Guías de Práctica Clínica.

KEYWORDS

Heart failure; Sinus rhythm; Anticoagulation therapy; Aspirin;

Antithrombotic therapy in heart failure with sinus rhythm

Abstract The benefits of adequate anticoagulation are of no doubt in those patients with heart failure with concomitant atrial fibrillation, but there is not enough evidence to advocate routine use of anticoagulation therapy for patients with heart failure in sinus rhythm.

*Autor por correspondencia: Corrientes 415. 2º Piso. Dpto. 4. San Miguel de Tucumán (4000). Tucumán, Argentina. Fax: 54-381-430.6518. Correo electrónico: hectorlucasluciardi@gmail.com

Argentina.

It is unknown whether warfarin or aspirin therapy is superior for patients with heart failure who are in sinus rhythm. The role of oral anticoagulants as compared with aspirin has not been clarified in patients with chronic heart failure.

Early studies showed that anticoagulation reduced the rates of embolic events and death. Retrospective analyses of data from large trials involving patients with a reduced left ventricular ejection fraction have reported conflicting results.

Several prospective studies comparing oral anticoagulants with aspirin were too small to provide conclusive evidence for the superiority of either agent.

Most recent studies lacked of statistical power to adequately address whether warfarin or aspirin is a better treatment for patients with a reduced Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) who are in sinus rhythm, or the benefit was offset by the increase in the incidence of major bleeding. Assessment of bleeding risk would surely be useful.

As a result, there has been insufficient evidence to support any strong treatment recommendations regarding the use of warfarin or aspirin in these patients, and there is no compelling reason to use warfarin rather than aspirin in patients with a reduced LVEF who are in sinus rhythm. The 9th edition of the American College of Chest Physicians, Evidence-Based, Clinical Practice Guidelines on Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis gave the current recommendations.

1405-9940 © 2014 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

No se dispone actualmente de evidencia suficiente que sostenga la indicación rutinaria de anticoagulación para los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) en ritmo sinusal¹.

Entonces ¿Por qué anticoagular?

La disfunción sistólica grave del ventrículo izquierdo, implica disfunción endotelial, estasis sanguínea 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 tromboembolia².

¿Qué muestra la evidencia?

En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica sin fibrilación auricular (FA), los grandes estudios de cohorte prospectivos aportan limitada evidencia de un mayor riesgo de eventos tromboembólicos (accidente cerebrovascular, tromboembolia pulmonar y periférico). Es probable que el impacto de la tromboembolia en la insuficiencia cardíaca haya sido subestimado, sólo el 1% de riesgo anual en el estudio AFFIRM³, dado que la muerte súbita cardíaca es un importante contribuyente a la mortalidad en poblaciones con IC. En el estudio ATLAS⁴, 27% de las muertes inicialmente clasificadas como IC congestiva progresiva son causadas por trombosis coronaria. El riesgo de tromboembolia podría ser particularmente elevado en los pacientes con grave depresión de la contractilidad miocárdica^{5,6}.

En un análisis de cohorte de pacientes con disfunción ventricular sistólica en el estudio SOLVD (*Studies of Left Ventricular Dysfunction*), el uso de warfarina se asoció con mejoría en supervivencia y menor morbilidad. Esta asociación se debió principalmente a una reducción de los eventos cardíacos, no limitada a algún subgrupo particular⁷.

En el estudio SAVE (*Survival and Ventricular Enlargement*), por ejemplo, el riesgo de accidente cerebrovascular

fue dos veces superior en los pacientes con fracción de eyección (FE) <28% en comparación con aquellos con FE ≥28%, y a su vez cada reducción del 5% en la fracción de eyección se asoció con un aumento del 18% en el riesgo de accidente cerebrovascular.

En el estudio SCD-HeFT (*Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial*)⁸, con exclusión de los pacientes con FA, la tasa a 4 años de eventos tromboembólicos fue 3.5% en aquellos con FE de 30 a 35%, 3.6% en aquellos con FE de 20 a 30%, y 4.6% en los pacientes con FE <20%, lo que equivale a tasas anuales del 0.9, 0.9 y 1.2%, respectivamente.

El estudio WASH (*Warfarin / Aspirin Study in Heart failure*)⁹, en el cual se incluyeron 279 pacientes, no aportó pruebas relacionadas con la eficacia y seguridad de la aspirina en pacientes con insuficiencia cardíaca, ni demostró el beneficio de warfarina en los sujetos con falla cardíaca en ritmo sinusal.

En el estudio HELAS (*Heart Failure Long-Term Antithrombotic Study*), 197 pacientes fueron asignados de forma aleatoria a warfarina, aspirina o placebo; no hubo diferencias significativas entre los grupos en la incidencia de eventos embólicos¹⁰.

El estudio clínico controlado de mayor dimensión publicado es el estudio WATCH (*Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure*)¹¹, en el cual se incluyeron de forma aleatoria pacientes con IC y FE <30% que recibieron: warfarina o aspirina o clopidogrel. Este estudio terminó prematuramente debido al lento ritmo de reclutamiento. A pesar del bajo poder estadístico, 1,600 vs 4,500 pacientes inicialmente programados, el estudio WATCH mostró una fuerte tendencia favorable a la warfarina sobre la aspirina para reducir el porcentaje de accidente cerebrovascular no fatal (0.7% vs 2.1%), pero con un aumento significativo en la tasa de hemorragia (5.5%) en comparación con la aspirina (3.6%) y clopidogrel (2.5%).

Mujib et al, en un análisis *post-hoc* del estudio BEST (*Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial*)¹² proporciona

evidencia adicional que la administración universal de anti-coagulación oral en pacientes con IC puede no ser benéfica.

En muchos pacientes con insuficiencia cardíaca, que suelen ser sujetos mayores con múltiples comorbilidades y polifarmacia, la evaluación del riesgo de hemorragia suele ser útil. Las recientes líneas directrices en fibrilación auricular han recomendado una escala de evaluación de riesgo de hemorragias HAS-BLED¹³ (hipertensión arterial, función hepática o renal anormal, accidente cerebrovascular, historia de hemorragias o predisposición al mismo, INR lábil, sujetos >65 años y consumo de alcohol o drogas) como una puntuación simple y práctica para evaluar el riesgo de hemorragias; sin embargo, esta escala de evaluación aún no ha sido validada en una cohorte de pacientes con IC. Más recientemente, en el estudio ATRIA¹⁴, una escala de evaluación de riesgo simple con 5 variables (anemia, enfermedad renal grave, edad >75, hemorragia previa e hipertensión arterial) fue eficaz para cuantificar el riesgo de hemorragia asociado a warfarina en una gran cohorte de pacientes con fibrilación auricular (FA).

Los resultados de un estudio aleatorizado de grandes dimensiones, el estudio WARCEF (*Warfarin Aspirin Reduced Cardiac Ejection Fraction*)¹⁵, que comparó aspirina vs Warfarina en 2,305 pacientes con insuficiencia cardíaca y baja fracción de eyección, no mostraron ninguna diferencia global en el análisis del punto final primario combinado de muerte, infarto cerebral, o hemorragia intracraneal entre los grupos de tratamiento.

Un análisis de subgrupos del estudio WARCEF encontró que la warfarina se asoció con una reducción del 37% en el riesgo de muerte, accidente cerebrovascular o hemorragia intracraneana en comparación con aspirina en el grupo de edad más joven (<60 años)¹⁵, mientras que no se observó beneficio en sujetos de edad más avanzada. La warfarina se asoció también con mayor prevalencia de hemorragias menor en el grupo de edad más joven.

El estudio WARCEF aleatorizó casi el doble de pacientes que los estudios WASH, HELAS, y WATCH combinados. Estos 4 estudios en conjunto mostraron poco o ningún beneficio clínico y una duplicación del riesgo de hemorragia mayor con el empleo de warfarina vs aspirina.

¿Qué dicen las Guías?

Las recomendaciones basadas en la evidencia, de la 9ª edición de la Conferencia de Consenso del Colegio Americano de Médicos del Tórax (ACCP); Guías de Práctica Clínica sobre tratamiento antitrombótico y prevención de la trombosis son¹⁶:

Para pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda sin enfermedad coronaria establecida y sin trombo ventricular izquierdo, se sugiere no emplear terapia antiplaquetaria o warfarina (**Grado 2C**).

Para pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda sin enfermedad coronaria establecida, con una trombosis aguda ventricular izquierda (por ejemplo, miocardiomiopatía Takotsubo), se sugiere anticoagular a moderada intensidad con warfarina (INR 2.0-3.0) durante al menos 3 meses. (**Grado 2C**).

Para pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda y enfermedad coronaria establecida, definida ésta por "pacientes después de 1 año de haber presentado un síndrome

coronario agudo, o con revascularización previa, o con estenosis coronaria >50% por angiografía coronaria y/o evidencia de isquemia cardíaca en las pruebas diagnósticas (incluidos los pacientes después del primer año de un síndrome coronario agudo y/o con cirugía previa de revascularización arterial coronaria:

- Se recomienda terapia antiplaquetaria 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**)
- Se aconseja antiagregación plaquetaria simple sobre la antiagregación plaquetaria dual con aspirina más clopidogrel (**Grado 2B**).

El tratamiento antitrombótico en pacientes con insuficiencia cardíaca con ritmo sinusal no está basado en la evidencia. La elección entre warfarina y aspirina debe ser individualizada.

Financiamiento

Ninguno

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Bibliografía

1. Rietbrock S, Plumb JM, Gallagher, et al. How effective are dose-adjusted warfarin and aspirin for the prevention of stroke in patients with chronic atrial fibrillation? An analysis of the UK General Practice Research Database. *Thromb Haemost.* 2009;101:527-534.
2. Lip GY, Gibbs CR. Does heart failure confer a hypercoagulable state? Virchow's triad revisited. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:1424-1426.
3. Freudenberger RS, Wilson AC, Kostis JB. AFFIRM Investigators and Committees. Comparison of rate versus rhythm control for atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction (from the AFFIRM study). *Am J Cardiol.* 2007;100:247-252.
4. Uretsky BF, Thygesen K, Armstrong PW, et al. Acute coronary findings at autopsy in heart failure patients with sudden death: results from the assessment of treatment with lisinopril and survival (ATLAS) trial. *Circulation.* 2000;102:611-616.
5. Dries DL, Rosenberg YD, Waclawiw MA, et al. 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 trials. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:1074-1080.
6. Loh E, Sutton MS, Wun CC, et al. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1997;336:251-257.
7. Al-Khadra AS, Salem DN, Rand WM, et al. Warfarin anticoagulation and survival: a cohort analysis from the Studies of Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:749-753.
8. Johnson G, Mark DB, Lee KL, 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;115:2637-2641.
9. Cleland JG, 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;148:157-164.
10. Cokkinos DV, Haralabopoulos GC, Kostis JB, et al. HELAS investigators. Efficacy of antithrombotic therapy in chronic heart failure: the HELAS study. *Eur J Heart Fail.* 2006;8:428-432.
 11. Massie BM, Collins JF, Ammon SE, et al. WATCH Trial Investigators. Randomized trial of warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with chronic heart failure: the Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure (WATCH) trial. *Circulation.* 2009;119:1616-1624.
 12. Mujib M, Rahman AAZ, Desai RV, et al. Warfarin use and outcomes in patients with advanced chronic systolic heart failure without atrial fibrillation, prior thromboembolic events, or prosthetic valves. *Am J Cardiol.* 2010;107:552-557.
 13. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: the Euro Heart Survey. *Chest.* 2010;138:1093-1100.
 14. Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:395-401.
 15. Homma S. Warfarin versus aspirin in young patients with reduced cardiac ejection fraction (WARCEF) trial. Heart Failure Society of America 2012 Scientific Meeting; September 10, 2012. Seattle, Washington State, USA.
 16. Vandvik PO, Lincoff M, Gore JM, et al. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. *Chest.* 2012;141(2 suppl):e637S-e668S.