

Editorial

Anticoagulación para pacientes con insuficiencia cardiaca en ritmo sinusal: habitual en la práctica clínica, pero aún no basada en la evidencia

Anticoagulation for Heart Failure Patients in Sinus Rhythm: Common in Clinical Practice But Still Not Evidence-based

Piotr Ponikowski* y Ewa A. Jankowska

Department of Heart Diseases, Wrocław Medical University, Wrocław; Centre for Heart Diseases, Military Hospital, Wrocław, Polonia

Historia del artículo:

On-line el 12 de junio de 2012

La insuficiencia cardiaca (IC) es un problema médico que sigue constituyendo un gran desafío, con un número cada vez mayor de casos y que encarece considerablemente los costes invertidos en atención médica. A pesar del irrefutable progreso obtenido en el manejo actual de pacientes con IC, tanto la mortalidad como la morbilidad debidas a esta dolencia son aún de magnitudes inaceptables, razón que justifica completamente la investigación en nuevas terapias. De forma paralela, algunos medicamentos ampliamente conocidos en la actualidad se utilizan en la práctica diaria a pesar de la falta de evidencia de ensayos clínicos a gran escala, con base en la firme convicción entre los facultativos de que pueden funcionar en pacientes con IC. Los anticoagulantes orales (ACO) son uno de los mejores ejemplos de tratamiento adyuvante en la IC, y su uso se remonta a hace más de 60 años. En los estudios observacionales europeos más recientes, se utilizaron ACO en el 43% de los pacientes con IC crónica estable¹ y en el 39% de los pacientes a los que se dio el alta tras un episodio de descompensación². De hecho, la afirmación hecha en 1950³ de que los pacientes con IC congestiva son más propensos a sufrir complicaciones tromboembólicas (TE) que aumentan la morbilidad y la mortalidad causadas por la enfermedad fue el detonante para la introducción entonces de los ACO en el tratamiento de pacientes con IC, afirmación que sigue siendo todavía de gran actualidad. Desde entonces, hemos acumulado pruebas firmes de estudios epidemiológicos y fisiopatológicos que vinculan el síndrome de IC a un riesgo mayor de eventos TE desde una perspectiva clínica amplia, como el accidente cerebrovascular isquémico, la embolia pulmonar y otras complicaciones TE venosas o arteriales como el infarto agudo de miocardio y la muerte súbita cardiaca^{4,5}.

Los estudios epidemiológicos confirman de manera bastante uniforme el riesgo cada vez mayor de accidentes cerebrovasculares entre los pacientes de IC si se los compara con la población general. Un metaanálisis reciente de 26 estudios describe una incidencia de accidente cerebrovascular isquémico en el primer año de diagnóstico de IC de 18/1.000 personas, que es de 47/1.000 personas a los 5 años⁶. Al parecer, otros estudios confirman

también un riesgo particularmente alto de accidente cerebrovascular durante la fase inicial tras el diagnóstico de IC⁴. Se estima que la IC ocupa el segundo lugar como causa de accidente cerebrovascular isquémico, después de la fibrilación auricular (FA), y causa más de 60.000 accidentes cerebrovasculares al año en Estados Unidos⁴. De acuerdo con la clasificación etiológica del accidente cerebral isquémico, tanto la IC sintomática con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) reducida como el infarto de miocardio previo con FEVI reducida y la cardiomiopatía dilatada se consideran comorbilidades asociadas a alto riesgo de accidente cerebrovascular embólico (con un riesgo anual > 2%)⁷. El accidente cerebrovascular siempre se asocia a un resultado nefasto en estas poblaciones y la IC también aumenta el riesgo de complicaciones TE venosas. La trombosis venosa profunda puede estar presente en una proporción que oscila entre el 10 y el 20% de los pacientes con IC hospitalizados que no reciben profilaxis. Los fallecimientos relacionados con la IC se deben a embolia pulmonar en hasta un 10% de los casos⁸. Cabe destacar que muchos de los fallecimientos por IC que se clasifican inicialmente como muerte súbita e inesperada pueden tener su causa en una nueva oclusión coronaria debida a TE. En el estudio ATLAS (*Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival*), se indica que el infarto de miocardio confirmado en autopsia fue la causa del 40% del total de los casos de muerte súbita⁹. Aunque el riesgo de complicaciones TE está vinculado a la gravedad de la IC (y en particular en el caso de la FEVI reducida), hay análisis recientes de ensayos clínicos que reclutaron un espectro completo de pacientes con IC que parecen indicar que el índice de mortalidad debida a accidente cerebrovascular y relacionada con accidente cerebrovascular podría no tener relación con la magnitud del deterioro de la FEVI¹⁰. Quedaría por establecer en futuros estudios si los pacientes con supuesta IC y FEVI conservada también tienen alto riesgo de sufrir complicaciones TE.

La fisiopatología del aumento del riesgo de eventos TE en pacientes con IC se vincula tradicionalmente a tres elementos que constituyen la «tríada de Virchow»: anomalías en el flujo sanguíneo, en las paredes de los vasos sanguíneos y en los constituyentes sanguíneos⁵. La activación neuroendocrina típica del síndrome de IC puede contribuir también a alteraciones reológicas⁵. Recientemente se ha descrito una alta prevalencia de anemia y déficit de hierro entre los pacientes con IC¹¹, lo que además puede predisponer a la trombosis¹². Entre los mecanismos potenciales que subyacen a dicha asociación, los siguientes pueden

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2011.11.012>, Rev Esp Cardiol. 2012;65:705-12.

* Autor para correspondencia: Department of Heart Diseases, Wrocław Medical University, ul. Weigla 5, 50-981 Wrocław, Polonia.

Correo electrónico: piotrponikowski@4wsk.pl (P. Ponikowski).

desempeñar un papel importante en el síndrome de IC: la trombocitosis reactiva relacionada con déficit de hierro; el alto contenido de eritropoyetina presente a menudo en pacientes anémicos con IC y déficit de hierro, asociado a su vez al riesgo de trombosis, y el aumento de la agregación plaquetaria debido al estrés oxidativo y el estado de hipercoagulación asociado a la anemia¹². Teniendo en cuenta todo esto, podríamos plantear la hipótesis de que el alto riesgo de trombosis puede ser un factor adicional que explique la alta morbilidad entre los pacientes con IC con déficit de hierro, así como los efectos beneficiosos de la reposición de hierro en esta población¹³.

Se puede concluir que los eventos TE, con una tasa anual de un 1-4%, deberían considerarse complicaciones clínicas relevantes en pacientes con IC, ya que causan un número considerable de eventos mórbidos que pueden empeorar los resultados en los pacientes. Por eso, muchos facultativos están tentados a iniciar el tratamiento con ACO para prevenir tales eventos, incluso aunque no esté debidamente respaldado por los resultados obtenidos en ensayos clínicos.

Las recientes guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)¹⁴ sobre el manejo de la IC recomiendan la administración de ACO a pacientes con IC sin contraindicaciones para anticoagulación que tengan FA permanente, persistente o paroxística. De forma similar, la nueva guía de la ESC sobre el manejo de la FA considera que la presencia de IC y FEVI reducida supone un factor de riesgo de accidente cerebrovascular y tromboembolia, y la terapia con ACO está generalmente indicada cuando hay FA¹⁵. Sin embargo, en la evaluación inicial deberían utilizarse siempre las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED para establecer la relación riesgo-beneficio entre iniciar y no iniciar el tratamiento con ACO¹⁵. Por otro lado, en pacientes con ritmo sinusal, la decisión es a menudo difícil, y las guías recomiendan la administración de ACO sólo en el caso de trombo intracardiaco o evidencia de tromboembolia sistémica¹⁴. En la práctica clínica, sin embargo, los ACO se administran con mayor asiduidad: entre el 10 y el 30% de los pacientes con IC sin FA reciben este tratamiento¹⁶. Debido a las potenciales complicaciones relacionadas con la administración de ACO y la falta de datos concluyentes obtenidos en los ensayos clínicos publicados hasta el momento, cualquier intento de investigar el problema de la eficacia de los ACO es oportuno y clínicamente relevante.

El estudio realizado por Avellana et al¹⁷ es de especial interés en este caso, puesto que refleja la situación real de la práctica diaria. Los autores estudian una cohorte de gran tamaño de pacientes no seleccionados con IC y FEVI reducida, incluidos en una red de investigación bien organizada y adecuadamente controlados y tratados. El estudio muestra que, de los pacientes con ritmo sinusal y sin indicaciones convencionales que apuntaran a la necesidad de administrar ACO, el 26% se encontraba en tratamiento con ACO. Además, es importante prestar atención a diversos hallazgos del estudio.

En primer lugar, la prescripción de ACO variaba enormemente entre los centros que participaron en el registro (algunos abandonaron completamente los ACO y otros los usaron en más del 50% de los casos), lo que refleja de nuevo una gran variedad de opiniones entre los facultativos en activo respecto a una terapia que no está recomendada por la ESC.

En segundo lugar, los pacientes a los que se administró ACO tenían la enfermedad ligeramente más avanzada, pero, sorprendentemente, menor prevalencia de hipertensión y diabetes, factores vasculares ampliamente reconocidos y tradicionalmente vinculados al alto riesgo de TE. Esto, «paradójicamente», dio lugar a una puntuación inferior en la escala CHA₂DS₂-VASc en los pacientes a los que se administró ACO, lo que indicaría que esta escala no es aún un factor clave para decidir si se suministran o no anticoagulantes a los pacientes en la práctica clínica. Por otro lado, se debe recordar que las dos escalas recomendadas en la actualidad para respaldar la necesidad de ACO (CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASc) se

desarrollaron inicialmente para individuos con FA y nunca se han validado debidamente en pacientes con IC en ritmo sinusal. Puede ser que, para muchos facultativos, un ventrículo izquierdo dilatado que no se contrae debidamente, a menudo con un agrandamiento de la aurícula izquierda junto con síntomas de IC de moderada a grave, sea un indicio más importante para administrar anticoagulantes que otros factores vasculares debidamente establecidos. Con este fin, un estudio publicado recientemente por Pullicino et al¹⁸ evaluó cuál de los factores de riesgo vascular puede identificar a un subgrupo de pacientes con IC sin FA con una tasa de accidentes cerebrovasculares lo suficientemente alta para justificar la utilización de ACO. Los antecedentes de accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, diabetes y presión arterial sistólica alta (aunque no de hipertensión) se correlacionaron de manera independiente con una tasa elevada de accidentes cerebrovasculares, pero ni la edad ni el sexo parecían ser factores de riesgo¹⁸. La coincidencia de IC con accidente cerebrovascular/ataque isquémico transitorio y diabetes previos comportaba un incremento de 6 veces en el riesgo de accidente cerebrovascular, pero curiosamente la incidencia absoluta de accidente cerebrovascular en este subgrupo era de 2,4/100 pacientes-años, lo que en la opinión de los autores no justificaría totalmente el uso de anticoagulación¹⁸. Se necesitan más estudios para identificar prospectivamente los factores de riesgo de todas las complicaciones TE en pacientes con IC y así determinar de manera óptima un subgrupo que pueda beneficiarse de la administración de ACO.

Por último, cabe destacar por su primordial importancia que en este estudio los ACO no parecen tener ningún efecto favorable en la morbilidad. Aunque los pacientes en tratamiento con anticoagulantes tenían un riesgo menor de la variable compuesta de muerte cardiaca, trasplante cardiaco, revascularización coronaria y hospitalización cardiovascular, las tasas de mortalidad (incluida la tasa por muerte súbita) y accidente cerebrovascular fueron similares en pacientes con y sin tratamiento (tras utilizar la puntuación de propensión como covariable de ajuste)¹⁷. Los autores concluyen que sus resultados no respaldan la necesidad del uso generalizado de ACO en pacientes con IC y FEVI reducida en ritmo sinusal sin más indicaciones¹⁷. Estos resultados coinciden con los previamente publicados en tres ensayos clínicos aleatorizados: WASH (*Warfarin/Aspirin Study in Heart Failure*), WATCH (*Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure*) y HELAS (*Efficacy of antithrombotic therapy in chronic heart failure*)¹⁹⁻²¹. Ninguno de estos estudios indicaba resultados favorables a los ACO en pacientes con IC en ritmo sinusal, pero como se hicieron a pequeña escala (WASH, HELAS) o se interrumpieron prematuramente debido a un reclutamiento lento (WATCH)¹⁹⁻²¹, no se puede extraer conclusiones definitivas. En este contexto, los resultados del ensayo WARCEF (*Warfarin versus Aspirin in patients with Reduced Cardiac Ejection Fraction*), recientemente presentado, son de especial relevancia, por lo que procedemos a tratarlos brevemente²².

El objetivo del estudio WARCEF era comparar la eficacia de ácido acetilsalicílico (AAS) o la warfarina en cuanto al objetivo principal de muerte, accidente cerebrovascular isquémico o hemorragia intracerebral en pacientes con IC, FEVI < 35% y ritmo sinusal²². El estudio utilizó un diseño a doble ciego y con doble simulación. A todos los pacientes se les administró warfarina o AAS, además de placebo de AAS o warfarina. El AAS se administró diariamente en una dosis de 325 mg, y la dosis de warfarina se ajustó para mantener la razón internacional normalizada en 2-3,5. Un total de 2.305 pacientes participaron en el ensayo (media de edad, 61 años; el 80% varones, la mayoría en clase funcional II y III de la *New York Heart Association*; FEVI media del 25%). Se siguió a los pacientes durante un total de 4.045 pacientes-años en el grupo de la warfarina y 4.033 pacientes-años en el grupo del ácido acetilsalicílico. El seguimiento medio fue de 3,5 (1-6) años. Es importante destacar que los pacientes recibieron un tratamiento

farmacológico óptimo y casi todos recibieron inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina o antagonistas de los receptores de la angiotensina II y bloqueadores beta. No hubo diferencia significativa en la tasa de eventos del objetivo principal compuesto entre la warfarina (7,47%/año) y el AAS (7,93%/año) (*hazard ratio* [HR] = 0,93; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,79-1,10; $p = 0,40$)²². Sin embargo, un análisis de la HR durante el seguimiento reveló un beneficio progresivo para la warfarina, que llegó a ser significativo a los 4 años. No hubo diferencia en la mortalidad de los dos grupos, pero la warfarina disminuyó significativamente el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico (warfarina, 0,72%/año; AAA, 1,36%/año; HR = 0,52; IC95%, 0,33-0,82; $p = 0,005$). La tasa de hemorragia grave fue superior entre los sujetos a los que se administró warfarina, principalmente por complicaciones gastrointestinales, pero no hubo una diferencia significativa con respecto a las hemorragias intracerebrales o intracraneales²². En definitiva, parece que los resultados obtenidos en el ensayo WARCEF no justifican el uso generalizado de ACO en pacientes con IC en ritmo sinusal y FEVI muy deteriorada. Sin embargo, es prudente considerar que los ACO pueden ser beneficiosos para algunos subgrupos de pacientes con IC en particular. De cualquier manera, esperamos con gran interés posteriores análisis e informes sobre este trascendental ensayo.

La introducción en la práctica clínica de tres nuevos ACO (dabigatrán, un inhibidor directo de la trombina, y rivaroxabán y apixabán, inhibidores orales del factor X activado), que tienen perfil de seguridad y farmacocinética favorables y además no requieren sistemáticamente supervisión de la coagulación, parece dar paso a una nueva etapa en la prevención de complicaciones TE. Los ensayos clínicos aleatorizados a gran escala que se han llevado a cabo recientemente han suministrado pruebas concluyentes de que estos ACO no son inferiores (rivaroxabán) o incluso son superiores (dabigatrán, apixabán) a la warfarina en la prevención de accidentes cerebrovasculares y embolia sistémica en pacientes con FA, sin un riesgo excesivo de complicaciones hemorrágicas graves²³. Sin embargo, la experiencia acumulada con estos medicamentos en pacientes con IC todavía es muy escasa y se limita más que nada a pacientes con FA. Por otra parte, es necesario utilizarlos con cautela en pacientes con insuficiencia renal (especialmente en la población con IC) y hasta ahora no hay disponible ningún antídoto. Aunque parecen ofrecer una alternativa muy atractiva a los antagonistas de la vitamina K, antes de realizar recomendaciones se requiere la realización de estudios centrados en pacientes con IC.

El estudio de Avellana et al¹⁷ es una contribución importante al problema clínicamente actual y relevante de cómo prevenir los eventos TE en pacientes con IC. No cabe la menor duda de que se debe administrar ACO a los pacientes con FA, pero encontrar una solución para pacientes en ritmo sinusal y sin antecedentes de FA ya es más complicado. En líneas generales, tomando como base la información actualmente disponible, no se puede aconsejar el uso generalizado de ACO, pero la decisión final siempre deberá ser individualizada, comparando cuidadosamente todos los beneficios y factores de riesgo de TE con el riesgo potencial de dicho tratamiento.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo se financió con la beca NN 519654340 del Centro Nacional para la Ciencia, Polonia.

CONFLICTO DE INTERESES

El Dr. Ponikowski ha sido miembro del Consejo de Bayer. El Dr. Ponikowski y la Dra. Jankowska han recibido retribuciones de Pfizer y Boehringer por su participación en conferencias.

BIBLIOGRAFÍA

- Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, et al; Heart Failure Association of ESC (HFA). EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2010;12:1076-84.
- Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, et al; EuroHeart Survey Investigators; Heart Failure Association. European Society of Cardiology. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J*. 2006;27:2725-36.
- Marple CD. The administration of anticoagulants. *Calif Med*. 1950;73:166-70.
- Pullicino P, Thompson JL, Mohr JP, Sacco RL, Freudenberger R, Levin B, et al. Oral anticoagulation in patients with cardiomyopathy or heart failure in sinus rhythm. *Cerebrovasc Dis*. 2008;26:322-7.
- Lip GYH, Gibbs CR. Does heart failure confer a hypercoagulable state? Virchow's triad revisited. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1424-6.
- Witt BJ, Gami AS, Ballman KV, Brown Jr RD, Meverden RA, Jacobsen SJ, et al. The incidence of ischemic stroke in chronic heart failure: a meta-analysis. *J Card Fail*. 2007;13:489-96.
- Ay H, Furie KL, Singhal A, Smith WS, Sorensen AG, Koroshetz WJ. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2005;58:688-97.
- Beemath A, Skaf E, Stein PD. Pulmonary embolism as a cause of death in adults who died with heart failure. *Am J Cardiol*. 2006;98:1073-5.
- Uretsky BF, Thygesen K, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, 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;102:611-6.
- Solomon SD, Wang D, Finn P, Skali H, Zornoff L, McMurray JJ, et al. Effect of candesartan on cause-specific mortality in heart failure patients: the Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation*. 2004;110:2180-3.
- Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2010;31:1872-80.
- Besarab A, Hörl WH, Silverberg D. Iron metabolism, iron deficiency, thrombocytosis, and the cardiorenal anemia syndrome. *Oncologist*. 2009;14 Suppl 1:22-33.
- Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al; FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*. 2009;361:2436-48.
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*. 2008;29:2388-442.
- European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31:2369-429.
- Bettari L, Fiuzat M, Becker R, Felker GM, Metra M, O'Connor CM. Thromboembolism and antithrombotic therapy in patients with heart failure in sinus rhythm: current status and future directions. *Circ Heart Fail*. 2011;4:361-8.
- Avellana P, Segovia J, Ferrero A, Vázquez R, Brugada J, Borrás X, et al. Tratamiento anticoagulante en pacientes con insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica y ritmo sinusal: análisis del registro REDINSCOR. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:705-12.
- Pullicino PM, McClure LA, Howard VJ, Wadley VG, Safford MM, Meschia JF, et al. Identifying a High Stroke Risk Subgroup in Individuals With Heart Failure. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2011. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.10.012>.
- Cleland JG, Findlay I, Jafri S, Sutton G, Falk R, Bulpitt C, 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.
- Massie BM, Collins JF, Ammon SE, Armstrong PW, Cleland JG, Ezekowitz M, 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;119:1616-24.
- Cokkinos DV, Haralabopoulos GC, Kostis JB, Toutouzas PK; HELAS investigators. Efficacy of antithrombotic therapy in chronic heart failure: the HELAS study. *Eur J Heart Fail*. 2006;8:428-32.
- Homma S, Thompson JL, Pullicino PM, Levin B, Freudenberger RS, Teerlink JR, et al; WARCEF Investigators. Warfarin and aspirin in heart failure patients in sinus rhythm. *N Engl J Med*. 2012;366:1859-69.
- Mavrakanas T, Bounameaux H. The potential role of new oral anticoagulants in the prevention and treatment of thromboembolism. *Pharmacol Ther*. 2011;130:46-58.