

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS  
DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA

“IGNACIO CHÁVEZ”

MARCADORES DE ACTIVACIÓN HEMOSTÁTICA EN ENFERMOS CON  
INSUFICIENCIA CARDIACA.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN CARDIOLOGÍA

PRESENTA:

Dr. Carlos Alberto Becerra Laguna

México, Distrito Federal

Agosto de 2012



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

Dr. José Fernando Guadalajara Boo  
Director de Enseñanza del  
Instituto Nacional de Cardiología  
“Ignacio Chávez”

---

Dr. Raúl Izaguirre Ávila  
Asesor de Tesis

# DEDICATORIA

## A DIOS

Por ser mi fortaleza en los momentos más difíciles.

## A MIS PADRES

Héctor y Delfina, por brindarme el apoyo desmedido para terminar este proyecto de vida, soy reflejo de ustedes.

## A MIS HERMANOS

Héctor, Maryjo y Lauris, que a pesar de la distancia, siempre estuvimos unidos del corazón.

## A MI MUJER

Rosario, por darme la oportunidad de ser papá, contigo soy mejor persona.

# AGRADECIMIENTOS

A MI ASESOR DE TESIS

Dr. Raúl Abdón Izaguirre Ávila:

Gracias por haberme guiado durante el desarrollo de esta tesis, por compartir sus ideas y conocimientos, por las exigencias y observaciones que sin duda alguna me ayudo a trabajar con disciplina.

QFB Evelyn Cortina De la Rosa:

Gracias por tu valiosa ayuda desinteresada, constantes aportes y siempre sabio consejo en la realización de este trabajo.

# ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	6
MARCO TEÓRICO.....	9
JUSTIFICACIÓN.....	30
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN E HIPÓTESIS.....	32
OBJETIVOS.....	34
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	35
MATERIAL Y MÉTODOS.....	41
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	46
RESULTADOS.....	47
DISCUSIÓN.....	60
CONCLUSIONES.....	70
ANEXOS.....	71
BIBLIOGRAFÍA.....	77

## **MARCADORES DE ACTIVACIÓN HEMOSTÁTICA EN ENFERMOS CON INSUFICIENCIA CARDIACA.**

### **INTRODUCCIÓN.**

La insuficiencia cardiaca crónica (ICC) representa uno de los trastornos cardiovasculares con mayor prevalencia en el mundo. En la población general mayor de 40 años, aproximadamente el 1% presenta ICC y la prevalencia se incrementa al doble por cada 10 años, situándose alrededor del 10% en sujetos mayores de 70 años. Esta situación se explica debido al envejecimiento de la población, a la mayor sobrevivencia de los pacientes que sufren eventos coronarios agudos y a la eficacia de las medidas preventivas aplicadas a la población de alto riesgo. En cuanto a la etiología, en nuestro medio, la enfermedad arterial coronaria ocupa la primera causa, la cual representa hasta el 60% de los casos. Otras causas frecuentes de ICC son aquellas secundarias a hipertensión arterial (HAS) o taquiarritmias como la fibrilación auricular (FA). La enfermedad valvular y las miocardiopatías ocupan cerca del 10% de los casos respectivamente. En general, el pronóstico de esta entidad clínica es malo, y se relaciona con limitación importante de la capacidad funcional; asimismo repercute sustancialmente en la calidad de vida. Del total de enfermos, aproximadamente el 50% muere a los 5 años, por lo que se estima que la mortalidad varía del 30% al 50% por año. En términos de hospitalización, el 40% de los pacientes ingresados por ICC, fallece o reingresa durante el primer año posterior al diagnóstico.

Se piensa que la ICC se relaciona con el aumento en la incidencia de complicaciones tromboembólicas (evento vascular cerebral, tromboembolia

pulmonar o periférica), siendo la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) el factor predictivo independiente más importante. En varias series se ha encontrado una incidencia del 2 al 3%, pero puede alcanzar una frecuencia mayor, ya que muchos episodios pasan desapercibidos. Sin embargo, a pesar de múltiples publicaciones, los datos epidemiológicos sobre este tema en específico son muy limitados, ya que la mayoría de los estudios han incluido pacientes portadores de FA u otras condiciones asociadas, tales como valvulopatías.

Dentro de la compleja fisiopatología de la ICC se considera que los siguientes factores son los predisponentes más importantes para la trombosis: hipercoagulabilidad de la sangre, incremento de la activación neuroendocrina, daño oxidativo crónico, inflamación, disfunción endotelial y alteración del flujo sanguíneo. Parece claro que los pacientes con dilatación de las cámaras cardiacas, así como aquellos que presentan de manera concomitante disminución de la contractilidad, condicionan tanto la éstasis sanguínea, como las alteraciones en el flujo. Recientemente se ha demostrado que los estados de hipercoagulabilidad e inflamación presentes en estos pacientes, se relacionan de forma proporcional con la gravedad de la ICC, así como con el grado de disfunción ventricular evaluada por ecocardiografía. Diversos autores han investigado diferentes biomarcadores plasmáticos involucrados en la fisiopatología de la trombosis de la ICC; además, se han cuantificado concentraciones de citocinas, hormonas, compuestos secretados de las plaquetas y marcadores de daño endotelial, entre otros. Se ha observado que se encuentran niveles significativamente más elevados en esta población.



Esto plantea la posibilidad de que estos pacientes formen un grupo de alto riesgo embólico. Mientras que ha sido demostrada la importancia del tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y de la espironolactona en el pronóstico de estos enfermos, principalmente aquellos con dilatación del ventrículo izquierdo y con disfunción sistólica, apenas se ha incidido en la necesidad del tratamiento anticoagulante, ya que esta modalidad de tratamiento no tiene impacto sobre la mortalidad. Hasta la fecha no existe ningún ensayo clínico publicado que ponga de manifiesto la utilidad de anticoagular o no a este grupo de pacientes.

El objetivo de este trabajo tiene la finalidad de investigar el estado protrombótico presente en pacientes con disfunción sistólica de cualquier índole (excepto miocardiopatía por Chagas o cardiopatía isquémica), que se encuentren en ritmo sinusal, sin tratamiento antiagregante plaquetario o anticoagulante previo, mediante la medición de diferentes marcadores de activación hemostática plasmáticos. En base a los hallazgos se pretende también establecer nueva evidencia acerca del beneficio que pudiera tener la terapia anticoagulante en este tipo de pacientes, logrando asimismo evitar en un futuro las complicaciones tromboembólicas, impidiendo el deterioro funcional e impactando en la calidad de vida de estos enfermos.

## **MARCO TEÓRICO.**

### **GENERALIDADES DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA.**

#### **DEFINICIÓN.**

Durante las últimas cinco décadas se ha intentado llegar a un consenso acerca de la definición de este complejo síndrome, sin embargo, debido a la falta de comprensión de su fisiopatología, no se ha podido llevar a cabo. Inicialmente sólo se utilizaban criterios clínicos relativamente inespecíficos, por lo que se subestimaba la disfunción ventricular. A la fecha existen varias enunciaciones al respecto y en resumen se puede decir que la ICC es un estado en el que el daño estructural o funcional difuso de la miofibrilla o bien debido a una sobrecarga hemodinámica importante, existe disminución de la contractilidad, disminuyendo por consiguiente la función ventricular izquierda. En términos generales, la ICC es la incapacidad del corazón como bomba de generar presión y desplazar volumen para abastecer de sangre oxigenada a los tejidos del organismo<sup>1</sup>.

#### **EPIDEMIOLOGÍA.**

Se sabe que aproximadamente el 1% de la población mayor de 40 años padece ICC y la prevalencia en sujetos mayores de 70 años, se incrementa hasta 10% y se duplica con cada década de edad. Este fenómeno se debe en parte al aumento del número de personas ancianas, a la mayor sobrevivencia de los pacientes con infarto agudo del miocardio y de los hipertensos, las cuales son las dos principales

causas de ICC, y por último, debido al mejoramiento de los tratamientos y cuidados que reciben estos enfermos<sup>2</sup>.

En relación a la incidencia de la ICC, se conoce de acuerdo al estudio de Framingham, que aumenta con la edad y alcanza el 1% al año en las personas mayores de 65 años. La incidencia es 2 veces mayor en los pacientes hipertensos que en los normotensos y 5 veces mayor en los que han padecido un infarto del miocardio que en los que no lo han tenido<sup>3</sup>.

El pronóstico de esta enfermedad es en general malo, ya que limita la capacidad funcional del paciente y disminuye la calidad de vida. Se estima que el 50% de los enfermos muere a los 5 años del diagnóstico. En términos de mortalidad, la ICC es la tercera causa de muerte, detrás de la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular, aunque en las últimas décadas, la mortalidad ha descendido progresivamente, debido, como se mencionó anteriormente, al incremento del tamaño de la población y a su envejecimiento progresivo. Sin embargo, la mortalidad se ha estabilizado en las personas de 85 años o más y en las mujeres se ha observado un aumento de la mortalidad, así como en el número de hospitalizaciones. De acuerdo a la bibliografía actual, se dice que el aumento de la prevalencia y del número de hospitalizaciones por ICC, hace de este síndrome una de las epidemias cardiovasculares del siglo XXI, de aquí la importancia de la prevención de los principales factores de riesgo<sup>4</sup>.

## **RIESGO DE TROMBOEMBOLIA EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA.**

En estudios de autopsias de pacientes con ICC se ha encontrado una incidencia del 3% de eventos tromboembólicos, tanto arteriales como venosos, incluyendo el cerebral, sistémico y pulmonar; sin embargo, se piensa que sea mayor, ya que la mayoría de ellos pasan desapercibidos. Aún así, la información es muy limitada al respecto, ya que los estudios a la fecha sólo incluyen a pacientes que tienen FA o valvulopatías. En los pacientes con ICC se ha demostrado la presencia de éstasis sanguínea en las cámaras cardiacas dilatadas e hipocinéticas, así como hipercoagulabilidad, activación aumentada del sistema neuroendocrino, daño oxidativo crónico, inflamación y disfunción endotelial, que son los factores predisponentes para la formación de trombos ricos en fibrina; sin embargo, la FEVI deprimida continua siendo el factor predictivo independiente más importante. Todo ello sugiere que existe un estado hipercoagulable en los pacientes con ICC<sup>5</sup>.

Las alteraciones del flujo sanguíneo en estos pacientes incrementan de manera sustancial las probabilidades de trombosis; los factores procoagulantes se encuentran activados y la función de los inhibidores de la coagulación, como la antitrombina y la proteína C, está disminuida en las áreas de lesión endotelial. Asimismo, las plaquetas activadas se acumulan en el sitio de lesión, en lugar de fluir y ser eliminadas<sup>6</sup>.

De acuerdo a diversos estudios, se conocen algunos factores de riesgo para tromboembolia en pacientes con ICC. Entre ellos la FA, que incrementa 6 veces el riesgo de embolia cerebral, en comparación con los pacientes que no la

presentan, con lo que esta arritmia confiere un riesgo elevado. Se estima que el riesgo de embolia cerebral en estos pacientes es del 8 al 12% por año y se ha encontrado que disminuye de manera sustancial hasta en un 68% con el uso de anticoagulantes orales. Otro factor de riesgo asociado es el género, donde se ha demostrado que las mujeres con disfunción ventricular izquierda tienen mayor incidencia de eventos embólicos. La tasa anual de eventos embólicos para este grupo de pacientes fue del 2.4% y predominó la tromboembolia pulmonar (TEP). Los pacientes con diagnóstico de miocardiopatía dilatada idiopática tienen mayor riesgo de padecer eventos tromboembólicos en comparación con aquellos que tienen miocardiopatía dilatada de origen isquémico. Los pacientes que tienen síntomas más graves de ICC, tales como aquellos con poca tolerancia al ejercicio o los pacientes en clase funcional III o IV de la New York Heart Association (NYHA), también tienen mayores probabilidades de sufrir un evento embólico. Otro factor de riesgo de tromboembolia es la FEVI deteriorada. Se ha demostrado que una FEVI del 28% o menor, incrementa al doble el riesgo de infarto cerebral, comparado con aquellos pacientes con una FEVI mayor. En el estudio SAVE se informó una relación inversa entre el evento vascular cerebral isquémico y la FEVI, con incremento del 18% en esta complicación cuando la FEVI disminuye un 5%. La trombosis intraventricular ocurre como complicación de un infarto del miocardio o por un aneurisma del ventrículo izquierdo en presencia de disfunción ventricular; este fenómeno aumenta también la incidencia de complicaciones tromboembólicas. Por último, la historia de eventos embólicos previos incrementa el riesgo de nuevos episodios de tromboembolia<sup>7</sup>.

En un estudio se observaron eventos tromboembólicos en 6 pacientes de 224 pacientes (3%) que se encontraban en espera de transplante cardiaco, cuya función ventricular oscilaba entre el  $20 \pm 7\%$ , cuatro fueron a sistema nervioso central y dos fueron embolias arteriales periféricas. Ochenta y dos pacientes estaban recibiendo warfarina para FA, trombo mural o embolia previa. Uno de los seis pacientes que sufrieron eventos embólicos, se encontraba tomando warfarina<sup>8</sup>. En otro estudio de 164 pacientes, también en lista de espera para transplante cardiaco y con función ventricular del 20%, pero sin evidencia de FA o evento vascular cerebral previo, 34% de ellos presentaron un infarto cerebral sintomático o diagnosticado por imagen<sup>9</sup>.

Una de las manifestaciones clínicas más importantes del estado protrombótico en los pacientes con ICC, es sin duda alguna el evento vascular cerebral isquémico, que es una complicación mayor y tiene una incidencia anual de aproximadamente 1.5%, en comparación con menos del 0.5% en la población general. En los pacientes en clase funcional III o IV de la NYHA la incidencia de esta complicación se duplica<sup>10</sup>.

La tromboembolia venosa es una causa importante de morbi mortalidad. En un estudio de 198 pacientes que fueron admitidos a la unidad de cuidados coronarios, con diagnóstico de ICC descompensada, se encontró que el 9.1% tuvieron TEP a pesar de encontrarse recibiendo enoxaparina a dosis profilácticas<sup>11</sup>. En conclusión, es indudable el mayor riesgo tromboembólico en este grupo de pacientes y, sin duda alguna, el mejor marcador de riesgo, es el grado de disfunción ventricular izquierda, motivo por el cual es uno de los principales

parámetros para indicar el tratamiento anticoagulante en estos enfermos. La evidencia acumulada al momento sugiere que se requiere una terapia anticoagulante más intensa en los pacientes con ICC.

## **CONTROVERSIAS DEL TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO EN LOS PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA.**

El tratamiento de los pacientes con disfunción ventricular izquierda está enfocado en disminuir los síntomas causados por los mecanismos compensadores de la ICC y de esta manera mejorar la clase funcional del paciente y por consiguiente influir en la sobrevida de estos enfermos. El tratamiento farmacológico de la ICC ha evolucionado de tal manera que los esquemas terapéuticos cada vez son más complejos y, de la misma forma, más eficientes. Además, existen otras alternativas de tratamiento, como los dispositivos de asistencia ventricular, la terapia de resincronización cardíaca y el trasplante cardíaco. Los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los antagonistas de la aldosterona y los beta bloqueadores son los fármacos que al momento han demostrado mejorar la sobrevida en los pacientes con ICC, sin embargo y a pesar de toda la evidencia actual, no existen publicaciones con el suficiente poder estadístico que sustente la anticoagulación a largo plazo en estos pacientes.

Las guías actualizadas 2009 de la AHA/ACC para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con ICC, recomiendan el uso de anticoagulantes orales en pacientes que han sufrido eventos embólicos previos o aquellos con FA paroxística o

persistente, así como en aquellos pacientes con enfermedades que predisponen a una mayor incidencia de eventos embólicos como la miocardiopatía no compactada o la amiloidosis cardíaca<sup>12</sup>.

La Sociedad Europea recomienda el uso de anticoagulantes orales en aquellos pacientes con ICC y FA o en aquellos pacientes en los que se ha documentado la presencia de un trombo intraventricular. En los pacientes con FA persistente, recomiendan el uso de anticoagulantes orales cuando existe historia de embolismo previo o presenten más de un factor de riesgo, tales como edad superior a 75 años, HAS, diabetes mellitus o FEVI menor del 35%<sup>13</sup>.

## ENSAYOS CLÍNICOS.

Los ensayos clínicos controlados realizados en la década de 1950 encontraron una reducción en la mortalidad con la anticoagulación oral (dicumarol), pero muchos de estos pacientes tenían enfermedad valvular o estaban en FA y muchos de los pacientes se mantuvieron en reposo en cama durante períodos prolongados. Estudios posteriores, sobre todo de observación, mostraron altas tasas de embolia arterial, pero de nuevo la FA era común. Los análisis retrospectivos sugieren que la anticoagulación puede ser beneficiosa en los pacientes con ICC, sin embargo, como se resaltó con anterioridad, no existen estudios prospectivos que confirmen la eficacia de este concepto, por lo que el papel de la anticoagulación en los pacientes con ICC continúa siendo controvertido. En base a lo anterior, se revisarán algunas publicaciones



relacionadas con el impacto de la anticoagulación y los antiplaquetarios orales, en el contexto de si están indicados rutinariamente en los pacientes con ICC.

#### DATOS DE LOS ESTUDIOS NO ALEATORIZADOS.

Hasta hace poco los datos clínicos sobre el uso de la terapia antitrombótica para la reducción de los episodios vasculares trombóticos en pacientes con ICC fueron en gran medida obtenidos de análisis retrospectivos. Muchos de estos estudios se han enfocado en evaluar otros tipos de tratamientos en los pacientes con ICC, incluso en algunos de ellos la anticoagulación no ha sido punto final de evaluación. Sin embargo, varios estudios prospectivos no aleatorizados se han publicado, aunque en su mayoría han incluido pacientes con enfermedad valvular. Estos estudios demostraron que la anticoagulación fue más eficaz que el control para la reducción de todas las causas mortalidad.

Un análisis retrospectivo de los datos del estudio SAVE (2231 pacientes después de un infarto agudo del miocardio con disfunción ventricular izquierda) se encontró una reducción de riesgo de embolia cerebral de 81% y 56% con la administración de warfarina y terapia antiplaquetaria respectivamente (RR 0.19, IC 95% 0.13-0.27 para la warfarina, RR 0.44, IC 95% 0.29-0.65 para el tratamiento antiagregante plaquetario)<sup>14</sup>.

Los resultados del estudio CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study), donde se incluyeron a 253 pacientes, indicó que la administración a largo plazo con warfarina a los pacientes con ICC severa se

asoció con un descenso del 40% en la tasa de mortalidad. Aunque la causa más común de muerte en este estudio fue la exacerbación de la falla cardiaca, en lugar de los episodios trombóticos vasculares<sup>15</sup>.

En el estudio V-HeFT (Veterans Affairs Vasodilator-Heart Failure Trials) I (n=642), ni el uso de warfarina o tratamiento antiplaquetario se asoció con una reducción significativa en la incidencia de episodios trombóticos vasculares, mientras que V-HeFT II (n=804), mostró incluso una incidencia aún mayor de eventos vasculares trombóticos asociados con warfarina en comparación con el grupo control (4.9 eventos por 100 pacientes frente a 2.1 eventos por 100 pacientes-año,  $p < 0.01$ ) y otra vez informó que no hubo efecto de la terapia antitrombótica en la tasa de eventos trombóticos. En ambos estudios la tasa global de eventos vasculares trombóticos fue reportada como baja y la presencia de FA no se asoció con el riesgo de eventos vasculares trombóticos<sup>16</sup>.

En el estudio SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) los pacientes asignados a tratamiento antiplaquetario tuvieron menor riesgo de muerte y de admisión hospitalaria hasta en un 18%. En este mismo estudio se demostró que existe una interacción entre la aspirina y el enalapril que disminuye la eficacia de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en estos pacientes. La reducción en la mortalidad del 18% se debió exclusivamente al grupo de aspirina + placebo (32% reducción de la mortalidad), ya que no tuvo un impacto en la mortalidad de los pacientes asignados al grupo de aspirina + enalapril. De la misma manera el enalapril redujo en un 23% la mortalidad de los pacientes a los que se les administró sin el uso concomitante de aspirina<sup>17</sup>.

## ESTUDIOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS PROSPECTIVOS.

Tres ensayos clínicos aleatorizados cumplen con los criterios para su revisión: El estudio WASH (The Warfarin / Aspirin Study in Heart Failure), el estudio HELAS (The Heart Failure Long-term Antithrombotic Study), y el estudio WATCH (The Warfarin and Antiplatelet Therapy in Heart Failure Trial).

El estudio WASH (The Warfarin / Aspirin Study in Heart Failure) fue un estudio multicéntrico, donde se aleatorizaron a 279 pacientes con ICC en clase funcional III y IV de la NYHA, cuya FEVI era menor al 35%. Se formaron 3 grupos: grupo placebo sin tratamiento antitrombótico, grupo con aspirina (300 mg) y grupo con warfarina (INR objetivo de 2.5). La media de seguimiento fue de 27 meses. El porcentaje de pacientes con FA fue relativamente bajo, con un 4% en el grupo placebo y el 7%, en los otros dos grupos. Este estudio no demostró diferencias significativas en los puntos finales primarios (muerte por cualquier causa, infarto del miocardio no mortal y evento vascular cerebral no fatal) entre los grupos de tratamiento, con un 26%, 32% y 26% de los pacientes aleatorizados que recibieron placebo, aspirina, y warfarina, respectivamente. Sin embargo, si hubo un número significativamente mayor de hospitalizaciones, especialmente por empeoramiento de la ICC, en el grupo de aspirina, aunque no estadísticamente significativa; los pacientes en el grupo de warfarina pasaron aproximadamente 200 días menos en el hospital en comparación con aquellos en el grupo placebo y aspirina<sup>18</sup>.

El estudio HELAS (The Heart Failure Long-term Antithrombotic Study) fue un estudio multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo, donde se incluyeron

197 pacientes con ICC en clase funcional II-IV de la NYHA, con FEVI menor a 35%. Los pacientes con cardiopatía isquémica fueron asignados al azar a dos grupos: de aspirina (325 mg) o warfarina (INR 2-3), y los pacientes con miocardiopatía dilatada fueron asignados al azar para recibir warfarina o placebo. Los pacientes con enfermedad de la válvula mitral, isquemia reversible, miocardiopatía hipertrófica, FA o trombo ventricular izquierdo, fueron excluidos del estudio. Los objetivos primarios fueron: accidente cerebrovascular no fatal, embolia periférica o pulmonar, infarto del miocardio, hospitalización, y la exacerbación de la ICC. Debido a que el estudio fue de bajo poder estadístico, las diferencias en la eficacia entre los grupos de tratamiento no pudieron ser evaluadas, a pesar de ello, el estudio demostró una tasa baja de embolia en general (2.2 por 100 pacientes-año). Sólo se registraron cinco embolias cerebrales y dos infartos del miocardio. No se encontró diferencia entre los grupos de aspirina y warfarina en el grupo de cardiopatía isquémica, pero se encontró una tendencia favorable hacia el grupo de warfarina en comparación con placebo en el grupo de miocardiopatía dilatada (8.9 eventos por 100 pacientes-año con warfarina frente a 14.8 eventos por 100 pacientes-año con placebo). Aun así, la hemorragia mayor ocurrió sólo en el grupo de warfarina a una tasa promedio del 4.6 por 100 pacientes-años<sup>19</sup>.

El último y más grande ensayo reportado hasta la fecha es el estudio WATCH (The Warfarin and Antiplatelet Therapy in Heart Failure Trial). Fue un ensayo prospectivo, multinacional, multicéntrico (142 centros) donde se asignaron al azar a 1587 pacientes con ICC, en clase funcional II-IV de la NYHA, con una FEVI

menor al 35% (media de 24%) para recibir warfarina (INR objetivo de 2,5 a 3,0), aspirina (162 mg) o clopidogrel (75 mg). Los pacientes fueron seguidos durante un promedio de 23 meses. Al igual que el estudio HELAS, el estudio WATCH sufrió de reducción de poder para distinguir las diferencias de tratamiento entre los grupos. Los puntos finales primarios fueron: mortalidad por cualquier causa, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular (20.5%, 19.8% y 21.8% para el grupo de aspirina, warfarina y clopidogrel, respectivamente). Se demostró una fuerte tendencia hacia el grupo de warfarina sobre la aspirina, respecto a la disminución de accidentes cerebrovasculares no mortales, y significativamente menos hospitalizaciones relacionadas con la ICC fue vista con la warfarina en comparación con la aspirina. Sin embargo, estos hallazgos favorables se vieron opacados por una incidencia considerablemente mayor de hemorragia en el grupo de warfarina (5.5%, 3.6% y 2.5% para la warfarina, la aspirina y clopidogrel, respectivamente)<sup>20</sup>.

Finalmente, se está llevando a cabo el estudio WARCEF (Warfarin versus Aspirin in Patients with Reduced Cardiac Ejection Fraction), el cual es un ensayo clínico con seguimiento de 3-5 años, para comparar el tratamiento con 325 mg de aspirina vs anticoagulación con warfarina (INR 2.5 – 3) en la incidencia de muerte, evento vascular cerebral de origen isquémico o hemorrágico en pacientes con FEVI menor del 35% en ritmo sinusal y sin prótesis valvular mecánica, el cual puede proporcionar una comprensión más clara respecto a esta discusión<sup>21</sup>.

De acuerdo a lo anterior se puede concluir que actualmente no existe evidencia suficiente ni ensayos clínicos que demuestren el beneficio de la aspirina para los

pacientes con ICC. Se ha observado que existe una reducción en la mortalidad y reinfarto, pero muy pocos pacientes con ICC han sido incluidos en estos estudios. La aspirina hasta el momento no está recomendada para los pacientes con ICC de origen no isquémico, sin embargo es una recomendación clase I para la prevención secundaria en pacientes con ICC de origen isquémico. En cuanto a la terapia con anticoagulantes orales, está claro que el uso rutinario no está justificado hasta el momento y que sólo los pacientes de alto riesgo (FA, evento trombotico previo, trombo en ventrículo izquierdo, FEVI menor al 35%) se benefician de esta terapia, además debe considerarse el potencial riesgo de sangrado.

## **LOS CAMBIOS DEL SISTEMA HEMOSTÁTICO EN LOS PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA.**

En la ICC y en la dilatación del ventrículo izquierdo, existe un estado protrombotico que predispone a eventos tromboembólicos. En la ICC se encuentra la tríada de Virchow, la cual conlleva a la trombogénesis. Entre los factores que predisponen a la formación de coágulos intraventriculares se han encontrado los siguientes: bajo gasto cardiaco, flujo turbulento generado por la dilatación de las cavidades y por la disfunción ventricular izquierda, anormalidades en los componentes sanguíneos, incluyendo la disfunción y activación plaquetaria, en donde se demuestran elevados niveles plasmáticos de P-selectina. Además, se presentan modificaciones en los mediadores hemostáticos, con niveles elevados, 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 ICC<sup>22</sup>. Por tal motivo se revisará la información publicada acerca de los cambios del sistema hemostático, los biomarcadores de inflamación y disfunción endotelial, así como los factores de coagulación plasmáticos y marcadores de fibrinólisis involucrados en la fisiopatología de la ICC.

#### FACTORES DE COAGULACIÓN DEL PLASMA Y MARCADORES DE FIBRINOLISIS.

Los estudios científicos se han enfocado con mucha atención a los marcadores de fibrinólisis y el papel de los factores de coagulación. Se ha encontrado que los pacientes con ICC tienen niveles significativamente mayores de estas moléculas.

En un estudio de 25 pacientes con ICC en clase funcional IV de la NYHA (10 de los cuales fueron llevados a trasplante cardiaco), se les cuantificaron niveles plasmáticos de los fragmentos 1 + 2 de protrombina (F 1 + 2), complejos trombina-antitrombina (TAT), activador tisular del plasminógeno (t-PA), inhibidor del activador tisular del plasminógeno 1 (PAI-1), dímero D, factor VII (FVII), fibrinógeno, factor de von Willebrand (FvW), factor de necrosis tumoral (TNF), interleucina 6 (IL-6), selectina endotelial (E-selectina) y trombomodulina, así como entre otros biomarcadores. Se demostró que los pacientes con ICC tenían niveles plasmáticos más elevados de TAT, dímero D, t-PA, fibrinógeno, FvW, TNF, IL-6 y trombomodulina. Entre los pacientes que se encontraban recibiendo

anticoagulantes orales, se observó que estas anomalías, eran más bajas. Además en los pacientes postransplantados se observó una disminución en los niveles de fibrinógeno, FvW, dímero D e IL-6. Por lo tanto se concluye que la ICC avanzada, se relaciona con activación de la coagulación<sup>23</sup>. En otro estudio de 59 pacientes con ICC, se encontraron también niveles plasmáticos más elevados de fibrinógeno<sup>24</sup>. En cuanto al fibrinopéptido A, Ikeda estudió a 17 pacientes portadores de miocardiopatía idiopática con ritmo sinusal y sin antecedentes tromboembólicos previos con parámetros de activación trombínica (fibrinopéptido A y complejos trombina-antitrombina) y plaquetaria (factor 4 y beta tromboglobulina), comparándolo con una población de individuos normales. La activación trombínica se demostró en los pacientes con miocardiopatía idiopática y además, está correlacionada positivamente con el volumen de fin de diástole del ventrículo izquierdo. Por otra parte, encontró que el patrón de actividad trombínica es similar a lo observado en la FA<sup>25</sup>. Otro marcador de fibrinólisis es el dímero D, el cual exhibe muchas propiedades interesantes como un marcador de trombosis. En un estudio donde se evaluaron a 458 pacientes ancianos con diagnóstico de ICC con una FEVI menor del 40%, se les cuantificaron niveles de dímero D. Se realizó un análisis estadístico para identificar el valor pronóstico de la concentración elevada de dímero D en plasma. Los resultados mostraron que, durante un seguimiento promedio de 5.5 años, 68 (14%) pacientes murieron de enfermedad cardiovascular. No se observó diferencia de género. Una concentración plasmática de dímero D mayor de 0.25 mg/L aumentaba el riesgo casi 4 veces. En conclusión, mencionan los autores que el dímero D es un factor



de riesgo independiente para mortalidad cardiovascular que puede ser utilizado para estratificar el riesgo en pacientes con ICC<sup>26</sup>.

#### MARCADORES DE INFLAMACIÓN Y LESIÓN ENDOTELIAL.

Varios autores han puesto de manifiesto que los niveles plasmáticos de marcadores inflamatorios están aumentados en la ICC y que también son indicadores subclínicos de falla cardíaca crónica en un futuro. Ahora está bien establecido que la ICC progresa debido a la activación de neurohormonas y citocinas proinflamatorias después de una lesión inicial y recientemente la aplicación de los biomarcadores de inflamación se extendió a la estratificación del riesgo en la ICC establecida. Por lo tanto se sabe que la inflamación esta estrictamente correlacionada con la activación de la coagulación. La elevación de las diferentes interleucinas participa en la fisiopatología del síndrome y correlaciona también con el pronóstico en forma independiente de otros marcadores.

La interleucina inflamatoria que se ha estudiado más es el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ). La concentración sérica de FNT- $\alpha$  está aumentada en pacientes con ICC y existe una correlación entre los niveles séricos y el grado de disfunción ventricular, síntomas, caquexia cardíaca y sobrevida. Estudios en animales han demostrado que la sobreexpresión o la infusión crónica de FNT- $\alpha$  conducen a miocarditis, hipertrofia y dilatación ventricular, disfunción sistólica, fibrosis miocárdica, apoptosis miocítica y aumento en mortalidad<sup>27</sup>.

En los pacientes con ICC, los niveles plasmáticos de IL-6 mostraron una fuerte correlación con los niveles elevados de factor tisular, el cual inicia la cascada de la

coagulación, generando un estado de hipercoagulabilidad en estos pacientes<sup>28</sup>. En un estudio de 214 sujetos con ICC, en clase funcional II-IV de la NYHA, se midieron marcadores de inflamación (IL-6 y proteína C reactiva) y de hipercoagulabilidad (dímero D y complejos TAT). Se realizó un seguimiento de 8.5 meses, 32 pacientes tuvieron un evento: 13 murieron y 19 fueron hospitalizados por empeoramiento de la falla cardiaca. Los niveles elevados de IL-6, dímero D y de complejos TAT, se asociaron significativamente con mayor riesgo de muerte<sup>29</sup>.

Para evaluar la asociación entre inflamación y disfunción endotelial en pacientes con ICC, se llevó a cabo un estudio en 42 pacientes de  $56 \pm 14$  años (80% hombres), en clase funcional II-III de la NYHA, con una FEVI menor a 40%. Los pacientes fueron clasificados según la presencia o ausencia de disfunción endotelial, evaluada por la vasodilatación reactiva medida por ecografía, después de la compresión de la arteria braquial. Se determinaron los niveles circulantes de proteína C reactiva altamente sensible (PCRus) y de TNF-  $\alpha$ , así como de IL-6. Un grupo de 15 sujetos sanos de edad similar, se estudiaron como controles. Se encontró que 67% de los pacientes tenían disfunción endotelial. En comparación con los sujetos control, los pacientes con ICC tenían mayores concentraciones de PCRus ( $0.58 \pm 0.4$  y  $4.9 \pm 7.1$  mg/dl, respectivamente,  $p < 0.01$ ) e IL-6 ( $1.38 \pm 0.06$  y  $3.1 \pm 1.7$  mg/dl, respectivamente,  $p < 0.01$ ). En comparación con los pacientes sin disfunción endotelial, los pacientes con falla cardiaca y disfunción endotelial tenían mayores niveles de PCRus ( $3.0 \pm 0.4$  y  $6.0 \pm 5.7$  mg/dl, respectivamente,  $p < 0.01$ ) y TNF-  $\alpha$  ( $0.31 \pm 0.26$  y  $1.0 \pm 1.1$  pg/ml,  $p=0.02$ )<sup>30</sup>.

Como se resaltó anteriormente, Cugno demostró que los pacientes con ICC tenían niveles plasmáticos más elevados de trombomodulina y selectina E. Otro estudio

donde se corroboraron tales hallazgos fue el realizado por Chong et al. Se estudiaron 35 pacientes con IC aguda, 40 pacientes con ICC y 32 controles sanos. Se encontró que el FvW ( $p=0.001$ ), trombomodulina soluble, E-selectina y péptido natriurético cerebral (todos  $p<0.0001$ ) fueron mayores en pacientes con IC aguda y crónica en comparación con los controles. Cuando los 2 grupos de IC fueron comparados, no se encontraron diferencias significativas en el FvW o E-selectina, pero la trombomodulina soluble fue significativamente mayor en el grupo de IC aguda<sup>31</sup>.

La progresión de la ICC se asocia con cambios intersticiales en el corazón. Se ha encontrado un aumento en la expresión de metaloproteinasas 2 y 9 y de los inhibidores tisulares de metaloproteinasas 1 y 2, en el tejido ventricular de pacientes con ICC. En un estudio de 51 pacientes con ICC, comparados con 52 sujetos control, se midieron niveles de metaloproteinasas 2 y 9 y de los inhibidores tisulares de metaloproteinasas 1 y 2. Los pacientes con ICC tuvieron niveles significativamente más elevados de estos marcadores. Entre los pacientes, el estado clínico y la clase funcional, no se correlacionó con las concentraciones de metaloproteinasas. Correlaciones positivas se encontraron con los volúmenes del ventrículo izquierdo, además correlaciones positivas se encontraron también con el número total de glóbulos blancos y neutrófilos metaloproteinasas 9<sup>32</sup>.

#### MARCADORES DE ACTIVACIÓN PLAQUETARIA.

El estado de hipercoaguabilidad en la ICC se demuestra por los niveles elevados de marcadores de actividad plaquetaria, activación del sistema de coagulación y la disfunción endotelial. Los niveles altos de beta-tromboglobulina, un marcador de

activación plaquetaria y de noradrenalina, la cual se libera por la activación neurohormonal en la ICC, se han correlacionado con el estado de hipercoagulabilidad. Las catecolaminas y la angiotensina II causan una liberación directa de FvW, FNT y citocinas proinflamatorias que activan el sistema de la coagulación. La disminución de la liberación de óxido nítrico en la disfunción endotelial de la ICC se ha relacionado con aumento de la adhesión plaquetaria<sup>33</sup>.

Recientemente se ha demostrado que las mediciones de P-selectina en la superficie de las plaquetas por citometría de flujo correlacionan como un marcador de activación plaquetaria. Algunos otros estudios han demostrado que el plasma de los pacientes con infarto o ICC, el aumento de la agregación plaquetaria esta mediada por el FvW. Los pacientes con ICC, FA y enfermedad valvular reumática, tienen niveles elevados de proteínas específicas de las plaquetas (factor plaquetario tipo 4, trombomodulina) que reflejan activación plaquetaria<sup>34</sup>.

En el curso de la patología vascular, las plaquetas participan en procesos fisiopatológicos que involucran a las células endoteliales que han perdido su capacidad para inhibir las respuestas trombogénicas, pero sin exponer las estructuras subendoteliales. Diferentes estímulos alteran la reactividad de las células endoteliales. La transformación de las células endoteliales por infecciones virales y bacterianas, con su consecuente respuesta inflamatoria e inmune, ocasionan el tipo de lesión vascular que incrementa la interacción del endotelio con las plaquetas, a través de una disminución en los niveles de prostaciclina y aumento en la producción de FvW.

Existen diferentes interacciones del tipo ligando-receptor para iniciar la trombosis en los sitios de lesión vascular, en base a la velocidad de la sangre y la fuerza de

rozamiento. Esta función depende, principalmente del FvW y su receptor, la glucoproteína Iba (GPIba). En general, el mecanismo responsable para iniciar la formación de trombos en los vasos sanguíneos siempre involucra al FvW y la GPIba como los responsables de la primera interacción en el rodamiento de las plaquetas y después en la estabilización de uniones con receptores de la familia de las integrinas. Durante condiciones de estrés aumentado y flujo turbulento, el FvW es el principal mediador para el inicio de la agregación plaquetaria a los componentes expuestos del subendotelio, aunque otras proteínas como el fibrinógeno pueden tener cierta participación. El FvW forma múltiples uniones plaquetarias estimulando y aumentando la fuerza de las uniones plaquetarias, lo que permite que las plaquetas puedan permanecer unidas a pesar de flujos turbulentos y aumento del estrés vascular. El FvW soluble liberado al torrente circulatorio desde los gránulos alfa de las plaquetas y los cuerpos de Weibel-Palade de las células endoteliales se vuelve rápidamente insoluble cuando es expuesta la matriz subendotelial. El receptor plaquetario GPIb/IX/V se une al FvW durante situaciones de flujo turbulento o estrés vascular aumentado, lo que promueve la adhesión plaquetaria al subendotelio; esto se ha demostrado en los vasos sanguíneos y las cámaras cardiacas. La agregación plaquetaria es a través del FvW con su receptor GPIb/IX/V y el fibrinógeno con el receptor GPIIb-IIIa.

En condiciones de estrés vascular aumentado y flujo turbulento se promueve la formación de agregados plaquetarios como consecuencia de la activación plaquetaria inducida por estrés vascular. La formación de agregados plaquetarios depende directamente de la unión del FvW a los receptores GPIb y GPIIb-IIIa. Se ha demostrado que la activación plaquetaria y la unión del GPIb-FvW preceden la

unión del GPIIb-IIIa-FvW. La formación del complejo FvW-plaquetas es mínimo en ausencia de flujo turbulento y estrés vascular. Actualmente se desconoce si el flujo turbulento modifica la configuración del FvW o los complejos plaquetarios para aumentar la interacción de éstos<sup>35</sup>.

## **JUSTIFICACIÓN.**

En décadas pasadas se encontró una reducción de la mortalidad con el uso de antitrombóticos en los pacientes con ICC, sin embargo la mayoría de los ensayos clínicos, incluían a pacientes con FA o enfermedad valvular. Hasta la actualidad no existe evidencia del uso rutinario de la anticoagulación oral en pacientes con ICC sin FA, para disminuir la incidencia de eventos tromboembólicos, por lo que el papel de la terapia antitrombótica en este caso en particular, ha sido sujeto de interés y debate durante muchos años.

Se ha empleado tanto aspirina como anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K. Los estudios han estado basados en observaciones clínicas y no tanto en el conocimiento de la fisiopatología o las alteraciones trombogénicas encontradas sobre las que debería incidir. Ello se debe a que existen pocos trabajos que hayan correlacionado las alteraciones trombogénicas específicas y la manera de atenuarlas o hacerlas desaparecer con medicamentos específicos. Como se ha mencionado anteriormente, se han descrito algunas alteraciones trombogénicas en pacientes con cardiomiopatía dilatada en ritmo sinusal.

En un estudio llevado a cabo en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, se encontró que los pacientes con FEVI baja en ritmo sinusal que no reciben tratamiento con anticoagulantes orales tienen mayor incidencia de eventos embólicos al sistema nervioso central. Por ello nos ha parecido apropiado estudiar cuales son las alteraciones hemostáticas en los pacientes con esta patología y si se modifican con el tratamiento anticoagulante o antiplaquetario, en un intento de encontrar justificación para cada una de las modalidades terapéuticas con los antitrombóticos. Si se encuentran mayores alteraciones en el sistema de

coagulación, cabría esperar que el tratamiento con anticoagulantes orales tuviera mayor utilidad. Por el contrario, si predominan los datos de activación plaquetaria, parecería razonable administrar antiagregantes plaquetarios. En un estudio reciente se encontró que, en términos de evolución clínica, no hay diferencia en la frecuencia de eventos embólicos distales con cada una de estas modalidades de tratamiento: warfarina vs aspirina<sup>36</sup>.



## **PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN.**

¿Los pacientes con ICC tienen marcadores de activación hemostática elevados (dímeros D)?

¿Se encuentran modificaciones en el sistema de coagulación plasmática (fibrinógeno, factor VIII, FvW y velocidad de polimerización de la fibrina) en los pacientes con esta patología?

¿Existen datos de activación plaquetaria (expresión del receptor de FvW: GP Ib/IX/V) que pudiesen ser atribuidos a la turbulencia de las cámaras cardíacas dilatadas?

## **HIPÓTESIS.**

**H1:** Los pacientes con ICC, en ritmo sinusal, tienen elevados algunos marcadores plasmáticos de riesgo trombogénico: fibrinógeno, factor VIII, dímeros D, FvW, velocidad de polimerización de la fibrina y activación plaquetaria.

**H2:** El tratamiento con antiagregantes plaquetarios disminuye la activación plaquetaria y no tiene efecto sobre el sistema de coagulación plasmática en este grupo de pacientes.

**H3:** El tratamiento con anticoagulantes orales no modifica los datos de activación plaquetaria ni tiene efecto sobre los factores de coagulación no dependientes de vitamina K.

## **OBJETIVO.**

Investigar, mediante la medición de marcadores bioquímicos, el estado protrombótico y la activación plaquetaria presentes en los pacientes con ICC de cualquier etiología, (excepto aquellos con enfermedad de Chagas o cardiopatía isquémica), que se encuentren en ritmo sinusal basal.

1. Conocer si existe activación plaquetaria dependiente de turbulencia, a través de la expresión de la GP Ib/IX/V (receptor del FvW).
2. Conocer si existen marcadores hemostáticos de riesgo trombótico: fibrinógeno, factor VIII, FvW, dímeros D y velocidad de polimerización de la fibrina.
3. Conocer cómo se modifican estas alteraciones en pacientes tratados con anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K o con aspirina en comparación con un grupo de enfermos sin tratamiento antitrombótico.

## **DISEÑO DEL ESTUDIO.**

Estudio descriptivo, transversal, de casos y controles.

Se estudiaron enfermos de la Clínica de Insuficiencia Cardíaca que cumplan con los criterios de inclusión.

Se formaron 3 grupos.

- **Grupo 1 (sin tratamiento antitrombótico):** integrado por enfermos con ICC, en ritmo sinusal, sin tratamiento antiagregante plaquetario o anticoagulante.
- **Grupo 2 (tratamiento con aspirina):** integrado por enfermos con ICC, en ritmo sinusal, que estén ingiriendo aspirina en el momento del ingreso al estudio.
- **Grupo 3 (tratamiento con anticoagulantes orales):** integrado por enfermos con ICC, en ritmo sinusal, que estén ingiriendo un antagonista de la vitamina K en el momento del ingreso al estudio.

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

- Pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, que se encuentren bajo vigilancia en la Clínica de Insuficiencia Cardíaca del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.
- Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo menor del 50%, medida por ecocardiograma transtorácico mediante técnica monoplanar.
- Que se encuentren en ritmo sinusal.
- Pueden ingresar bajo tratamiento con aspirina, antagonistas de la vitamina K o sin tratamiento antitrombótico.

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.**

- Pacientes menores de 18 años.
- Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo mayor del 50%, medida por ecocardiograma transtorácico mediante la técnica monoplanar.
- Que se encuentren en fibrilación o flutter atrial.
- Pacientes con diagnóstico de enfermedad de Chagas o cardiopatía isquémica.

Se captaron enfermos que asisten a la Clínica de Insuficiencia Cardíaca del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, que cumplieran los criterios de diagnóstico clínico y ecocardiográfico de ICC con FEVI de menos del 50%. A cada enfermo se le solicitó el consentimiento informado (anexo 1) y, en caso de aceptar participar en el estudio, fueron citados al laboratorio de trombosis, fibrinólisis y

función plaquetaria para tomar una muestra de sangre venosa y determinar los marcadores de activación hemostática.

Las muestras fueron tomadas entre las 8 y 9 AM, habiendo mantenido un ayuno mínimo de 8 horas y con un reposo de 30 minutos antes de la extracción sanguínea. La determinación de las variables de laboratorio se practicó de acuerdo a las técnicas descritas en la sección de material y métodos.

## **DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES CLÍNICAS.**

**Edad:** Se midió en años cumplidos hasta el momento de la revisión del expediente clínico del paciente como una variable continua.

**Género:** Se clasificaron en masculino (M) o femenino (F) y se midieron en una escala de medición de tipo categórica nominal.

**Número de registro hospitalario:** Para la clasificación de los pacientes como un escala de tipo categórica nominal.

**Diagnóstico:** Se registró en una escala categórica nominal los diagnósticos de la miocardiopatía dilatada, (1) si fue de origen idiopático, (2) hipertensivo, (3) ocasionada por fármacos, (4) por miocarditis crónica, (5) posparto y (6) por diversas causas, se incluyen las cardiopatías congénitas (miocardiopatía no compactada).

**Diabetes mellitus tipo 2:** Si tuvo o no el diagnóstico, medido en escala categórica nominal.

**Hipertensión arterial sistémica:** Si tuvo o no el diagnóstico, medido en escala categórica nominal.

**Dislipidemia:** Si tuvo o no el diagnóstico, medido en escala categórica nominal.

**Obesidad:** De acuerdo a la clasificación actual de la Organización Mundial de la Salud, se registró en una escala categórica nominal si el paciente tuvo (0) índice de masa corporal normal, (1) preobeso, (2) obesidad grado I, (3) obesidad grado II, (4) obesidad grado III.

**Hiperuricemia:** Si tuvo o no el diagnóstico, medido en escala categórica nominal.

**Tabaquismo:** Se registró en una escala categórica nominal si el paciente tuvo el antecedente de tabaquismo actual (1), exfumador (2) o (3) si no tuvo el hábito tabáquico.

**Enfermedad pulmonar obstructiva crónica:** Si tuvo o no el diagnóstico, medido en escala categórica nominal.

**Etilismo:** Si tuvo o no el antecedente, medido en escala categórica nominal.

**Enfermedad renal crónica:** Si tuvo o no el diagnóstico, medido en escala categórica nominal.

**Clase funcional de la New York Heart Association:** Se registró en una escala categórica nominal si el paciente se encontró en clase funcional I (1), clase funcional II (2), clase funcional III (3) y finalmente clase funcional IV (4).

**Evento vascular cerebral:** Si tuvo o no el antecedente, de tenerlo, si este fue transitorio, isquémico o hemorrágico. Medido en escala categórica nominal.

**Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo:** Medida por ecocardiografía. Se midió mediante una escala de medición numérica continua de razón.

**Diámetro sistólico del ventrículo izquierdo:** Medida por ecocardiografía. Se midió mediante una escala de medición numérica continua de razón.

**Diámetro de la aurícula izquierda:** Medida por ecocardiografía. Se midió mediante una escala de medición numérica continua de razón.



**Contraste espontáneo:** Se midió por medio de una escala categórica nominal si es que el paciente tuvo descrito en el reporte ecocardiográfico la presencia o no de contraste espontáneo.

**Fracción de expulsión de ventrículo izquierdo:** Medida por ecocardiografía en método monoplanar. Se midió con una escala de medición numérica continua de razón.

## **MATERIAL Y MÉTODOS.**

**Población objetivo:** Pacientes con insuficiencia cardiaca sin tratamiento antiagregante plaquetario ni anticoagulante oral.

**Población elegible:** Pacientes que asisten a la Clínica de Insuficiencia Cardiaca del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, sin tratamiento a base de antiagregantes plaquetarios ni anticoagulantes orales, que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio.

## **TÉCNICA PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS.**

Se registraron los datos demográficos y características clínicas de los enfermos de acuerdo a la hoja de recolección de datos del anexo 2.

## **PRUEBAS DE LABORATORIO.**

Se realizaron las siguientes determinaciones:

- Biometría hemática. Cuenta total de leucocitos y neutrófilos. Cuenta total de plaquetas y volumen plaquetar medio. Velocidad de sedimentación globular (VSG).
- Dímero D (DD).
- Cuantificación de fibrinógeno (FG) por método coagulométrico de Clauss modificado.
- Tiempo de Protrombina (TP).
- Cálculo de INR.
- Tiempo de Tromboplastina Parcial activado (TTPa).
- Velocidad de polimerización de la fibrina (VPF).
- Dosificación de factor VIIIc (FVIIIc).
- Determinación de factor de von Willebrand (FvW) plasmático.
- Expresión de P-selectina.
- Expresión de glucoproteína Ib/IX/V en plaquetas.
- Expresión de proteína C reactiva (PCR).

## **DETERMINACIÓN DE BIOMETRÍA HEMÁTICA.**

Se recolectaron muestras de sangre preprandiales tomadas por venopunción en tubos de polipropileno que contienen EDTA como anticoagulante. Los conteos de las células hemáticas se realizaron en un equipo automatizado marca Coulter LH 750, que proporciona los valores de hemoglobina, hematócrito, número de eritrocitos, índices eritrocíticos y curva de amplitud de los eritrocitos, para la serie roja. La cuenta y examen diferencial de los leucocitos las hace el mismo equipo por una medición del flujo capilar y análisis del tamaño de las células y características del núcleo. El mismo equipo determina el número de plaquetas, el volumen plaquetar medio y el trombocrito.

La velocidad de sedimentación globular se realizó mediante el proceso de sedimentación de la sangre total, empleando tubos graduados de Wintrobe con lectura visual a los 60 minutos de colocada la muestra.

## **DETERMINACIÓN DE FACTORES DE LA COAGULACIÓN Y FIBRINOLISIS.**

Se recolectaron muestras de sangre preprandiales tomadas por venopunción en tubos de vidrio siliconizados que contenían citrato de sodio al 3.2% como anticoagulante, en una proporción 1:9. Las muestras fueron centrifugadas a 3500 rpm por 15 minutos. Después de la centrifugación, el plasma fue separado usando una pipeta de plástico y colocado en un tubo secundario de polipropileno. Para la determinación de FG, el plasma fue conservado a temperatura ambiente. Para la

determinación de la VPF, las muestras de plasma desprovisto de plaquetas fueron congeladas a  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  hasta el desarrollo de la prueba.

Dímeros D: se determinaron por un método antigénico cuantitativo empleando un equipo BCS-XP (Siemens®), su valor se expresa en  $\mu\text{g/mL}$ .

Fibrinógeno: se determinó mediante la técnica coagulométrica de Clauss modificada, que es un método funcional, empleando el equipo coagulométrico BCS-XP. Cuando la trombina se agrega a una muestra de plasma, el FG es convertido enzimáticamente a fibrina, que a su vez se polimeriza para formar una red insoluble. Los valores de FG en g/L se obtuvieron comparando los tiempos de coagulación de muestras de plasmas diluidas 1:10 en buffer de barbital de sodio, 0.028 M, pH 7.35 (Orwen's veronal buffer) con diluciones seriadas (1:5, 1:10, 1:20, 1:40) de un plasma de referencia con concentración conocida de FG coagulable. Los valores de referencia en población mexicana han sido establecidos previamente en el departamento de hematología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" (mujeres: 2.2 a 3.9 g/L y hombres: 2.0 a 3.6 g/L).

Tiempo de protrombina: se determinó por la técnica coagulométrica, empleando trombolastina de placenta humana (Tromborel S®), con un índice internacional de sensibilidad de 1.1.

Tiempo de trombolastina parcial activado: se determinó por la técnica coagulométrica empleando cefalina y sílica micronizada de la marca Pathromtin®.

Velocidad de polimerización de la fibrina: las muestras de plasma se descongelaron en bloques a  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$  para eliminar la variabilidad entre los grupos

interensayo, y fueron diluidas 1:9 con solución de cloruro de sodio a 0.154 M; 400  $\mu$ L de esta dilución fueron depositados en microceldas para lectura de densidad óptica; 200  $\mu$ L de trombina bovina (Baxter) fueron agregadas para una concentración final de 0.5 U/ml. La lectura se realizó mediante un espectrofotómetro a 350 nm, con un filtro de referencia a 650 nm. La VPF se determinó como la pendiente de la absorbancia contra el logaritmo del tiempo.

Factor VIIIc: para la determinación se empleó como reactivo plasma comercial deficiente de FVIII y se realizó por la técnica coagulométrica aceptada actualmente.

Factor de von Willebrand: se hizo por técnica de aglutinación y lectura nefelométrica automatizada en un equipo BCS-XP (Siemens®).

### **DETERMINACIÓN DE PRUEBAS DE ACTIVACIÓN PLAQUETARIA.**

Se recolectaron muestras de sangre preprandiales tomadas por venopunción en 3 tubos de vidrio siliconizados que contenían citrato de sodio al 3.2% como anticoagulante, en una proporción 1:9. Las muestras fueron centrifugadas a 1000 rpm por 5 minutos. Se obtuvo un plasma abundante en plaquetas que se aisló en un tubo de polipropileno usando una pipeta de plástico, el plasma abundante en plaquetas se centrifugó a 3500 rpm durante 15 minutos. Se decantó el plasma sobrenadante y se añadieron 2,000  $\mu$ L de buffer de fosfatos a pH de 7.2, se colocaron a 37 °C hasta que se resuspendieron las plaquetas sedimentadas. Se añadieron 200  $\mu$ L de para-formaldehído, se hicieron fracciones de 500  $\mu$ L y se

mezclaron con 5  $\mu$ L de los anticuerpos monoclonales anti-42b (PERCP), anti-42a (APC) y anti-P-selectina (Phyco): se lavaron dos veces con centrifugación a 14,000 rpm por 20 segundos con decantación intermedia y resuspensión final en 500  $\mu$ L de buffer de fosfatos. Se midió la fluorescencia total (FT) para la expresión de los receptores para FvW 42a, 42b y la expresión de P-selectina en las plaquetas. Se consideraron cuentas de 10,000 eventos para cada caso con blancos de células para cada muestra.

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Para las variables numéricas, se calculó el promedio y la desviación estándar (DE) o la mediana e intervalos. De acuerdo al tipo de distribución de las variables se realizaron pruebas paramétricas (ANOVA) y no paramétricas (Prueba U de Mann Whitney) para encontrar diferencias entre los grupos de estudio.

La diferencia en proporciones de variables categóricas se consideró de acuerdo a la prueba de  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher si fue necesario. Se calculó la OR y los intervalos de confianza al 95%.

Se consideró como estadísticamente significativo un valor de  $p < 0.05$ .

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 9.0 para Windows.

## RESULTADOS.

Se estudiaron 52 pacientes de la Clínica de Insuficiencia Cardíaca del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, con diagnóstico de ICC y FEVI menor del 50%. Se dividieron en 3 grupos de la siguiente manera: 22 fueron asignados al grupo 1 (pacientes sin tratamiento antitrombótico), 11 pacientes al grupo 2 (pacientes en tratamiento con antiagregantes plaquetarios) y 19 sujetos al grupo 3 (pacientes en tratamiento con antagonistas de la vitamina K). De los 52 pacientes, 23 pacientes fueron mujeres (44.2%) y 29 fueron hombres (55.8%). Las características basales se muestran en la tabla 1.

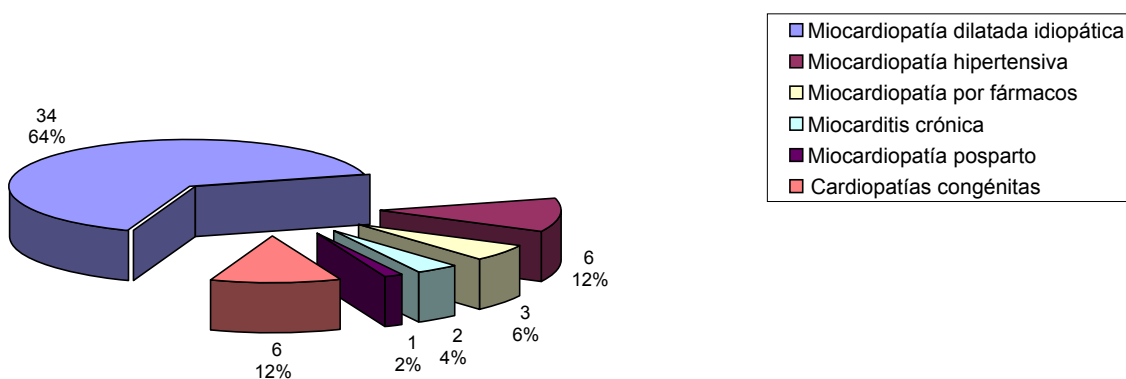
Variable	Total (n=52)	Grupo 1 (n=22)	Grupo 2 (n=11)	Grupo 3 (n=19)
Diabetes mellitus	13 (25%)	5 (22.7%)	5 (45.5%)	3 (15.8%)
Hipertensión arterial	17 (32.7%)	4 (18.2%)	7 (63.6%)	6 (31.6%)
Dislipidemia	13 (25%)	3 (13.6%)	5 (45.5%)	5 (26.3%)
Peso normal	15 (28.8%)	8 (36.4%)	1 (9.1%)	6 (31.6%)
Preobesidad	25 (48.1%)	9 (40.9%)	7 (63.6%)	9 (47.4%)
Obesidad grado I	9 (17.3%)	4 (18.2%)	3 (27.3%)	2 (10.5%)
Obesidad grado II	3 (5.8%)	1 (4.5%)	0	2 (10.5%)
Fumador actual	3 (5.8%)	2 (9.1%)	0	1 (5.3%)
Ex-fumador	15 (28.8%)	6 (27.3%)	3 (27.3%)	6 (31.6%)
No fumador	34 (65.4%)	14 (63.6%)	8 (72.7%)	12 (63.2%)
EPOC	4 (7.7%)	1 (4.5%)	1 (9.1%)	2 (10.5%)
Etilismo	8 (15.4%)	3 (13.6%)	1 (9.1%)	4 (21.1%)
Insuficiencia renal crónica	2 (3.8%)	1 (4.5%)	1 (9.1%)	0
Clase funcional I	20 (38.5%)	13 (59.1%)	2 (18.2%)	5 (26.3%)
Clase funcional II	32 (61.5%)	9 (40.9%)	9 (81.8%)	14 (73.7%)
EVC	7 (13.5%)	1 (4.5%)	2 (18.2%)**	4 (21.1%)*
Contraste espontáneo	3 (5.8%)	2 (9.1%)	0	1 (5.3%)

**Tabla 1.** Características basales de los grupos de estudio.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. \*EVC: evento vascular cerebral embólico previo a tratamiento con anticoagulantes orales, \*\* episodios transitorios de isquemia previos a tratamiento antiplaquetario.



De los 52 pacientes incluidos en el análisis estadístico, la etiología de insuficiencia cardiaca más frecuente, fue la miocardiopatía dilatada de origen idiopático (64%); después, la miocardiopatía hipertensiva, junto con las cardiopatías congénitas (12%), miocardiopatía por fármacos (6%), miocarditis crónica (4%) y miocardiopatía posparto (2%) (Gráfica 1).



**Gráfica 1.** Diagnósticos de insuficiencia cardiaca en los diferentes grupos de estudio.

Las variables analizadas se muestran en la tabla 2. Como se puede observar, en la mayoría de ellas no hay una diferencia estadísticamente significativa, pues la FEVI, los valores de la biometría hemática, la anisocitosis medida por el ancho de distribución eritrocitaria (ADE) y la cuenta de plaquetas, son similares en los 3 grupos. Tampoco hay diferencia en el número de leucocitos y neutrófilos totales ni en los marcadores de inflamación: VSG y PCR.

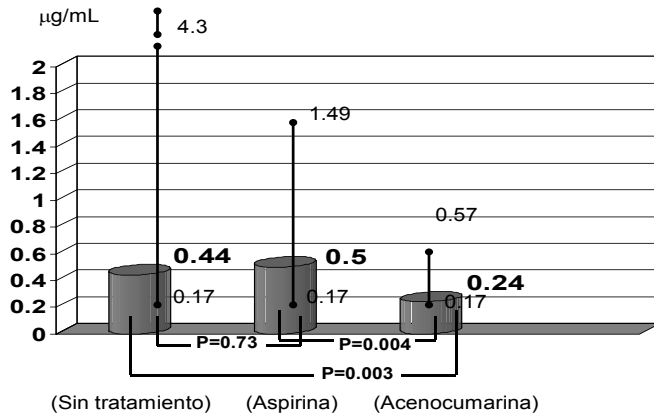
Variable	Grupo 1 (sin tratamiento) n=22	Grupo 2 (aspirina) n=11	Grupo 3 (anticoagulante) n=19	p
Edad (años)	45 (19-65.7)	62 (35-78)	52 (26-78)	0.007
FEVI (%)	31 (15-45)	25 (12-40)	26 (15-45)	0.237
Hemoglobina (g/L)	14.7 (11.3-17)	14.9 (13-15.9)	15.1 (9.7-17.6)	0.983
Hematócrito (%)	43.2 (33.3-50.6)	43.3 (38.9-47.1)	44.1 (30.8-52.4)	0.903
ADE (%)	14.4 (12.1-21.4)	14.6 (13.2-15.5)	14.3 (12.6-26.9)	0.589
Plaquetas (10 <sup>3</sup> /uL)	198.5 (97.1-328.1)	188 (127-339)	200 (154-330)	0.697
VPM (fL)	9.1 (6.9-13.2)	9 (0.9-11.2)	9.1 (6.5-11.6)	0.59
Leucocitos (10 <sup>3</sup> /uL)	6.3 (4.3-12.9)	6.3 (3.8-11.3)	6.1 (3.8-14.5)	0.88
Neutrófilos (10 <sup>3</sup> /uL)	3.9 (2.4-9.05)	4.1 (2.2-7.4)	3.9 (1.9-10.8)	0.94
VSG (mm/hr)	15 (1.2-47.9)	17 (2-43)	25 (0.0-54)	0.92
PCR (mg/L)	5.8 (0.27-90.4)	2.6 (0.2-9.4)	1.6 (0.4-30.9)	0.18
TP (seg)	11.2 (10.6-53.1)	11.2 (10.2-13.2)	24.2 (11.2-48.9)	0.001
TTP (seg)	33.2 (27.4-67.1)	29.3 (25.5-43.1)	46.8 (31.5-57.7)	0.001
FG (g/L)	3.7 (2-5.5)	3.3 (2-5.1)	2.9 (2.1-5.2)	0.293
DD (µg/mL)	0.44 (0.17-4.3)	0.5 (0.17-1.49)	0.24 (0.17-0.57)	0.032
FVIII (%)	148.3 (92.1-219.2)	133 (37-219.2)	154.4 (65.2-276.6)	0.772
FvW cori (%)	104.7 (64.5-204.2)	132.9 (61-185.6)	144.2 (47.5-200.7)	0.92
FvW42B (FT)	1110.7 (54.6-48490.2)	917.3 (132-11353.7)	1934.3 (100.8-56724.7)	0.405
FvW42A (FT)	81603.7 (102.2-201316.7)	4189.3 (500.7-208604.3)	110126.2 (54.1-512966.3)	0.022
P-selectina (FT)	140.5 (1.04-464.7)	83.2 (22.9-2368.1)	516.2 (1.2-10752.4)	0.192

**Tabla 2.** Variables clínicas y de laboratorio analizadas en los diferentes grupos de estudio.

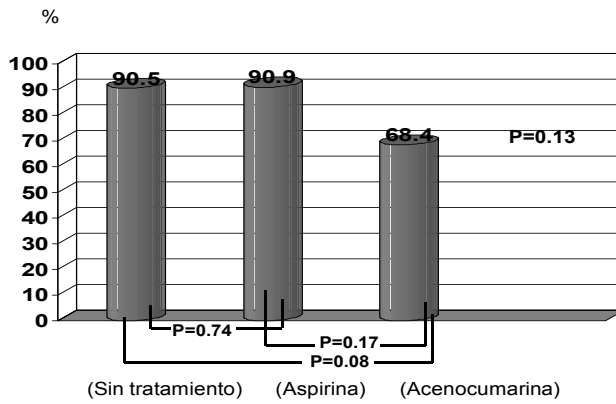
El grupo 2, que recibe tratamiento con aspirina, fue significativamente de mayor edad. Como era de esperarse, el TP y el TTPa se encontraron significativamente prolongados en el grupo 3, debido al tratamiento con acenocumarol, lo que no representa ningún fenómeno patogénico, sino la acción anticoagulante para prevenir cardioembolia.

### **Análisis de los marcadores de riesgo trombogénico.**

Los dímeros D se encontraron significativamente más elevados ( $0.44 \mu\text{g/mL}$ ) en el grupo 1 (sin tratamiento antitrombótico) y en el grupo 2 ( $0.5 \mu\text{g/mL}$ ) que recibe tratamiento con aspirina. Se puede observar que el grupo de enfermos tratados con anticoagulantes orales tiene los DD prácticamente normales ( $0.24 \mu\text{g/mL}$ ). La  $p$  entre el grupo con aspirina y el grupo con anticoagulantes orales fue de 0.004 y entre el grupo sin tratamiento y con anticoagulantes orales fue de 0.003. Eso significa que en los pacientes con miocardiopatía dilatada existe una activación de la coagulación que es suprimida, como era de esperarse, por los anticoagulantes orales y no por la aspirina (Gráfica 2). Este fenómeno se puede observar mejor al analizar el porcentaje de individuos con DD mayores de  $0.2 \mu\text{g/mL}$ , que se consideró como normal. Entre los pacientes sin tratamiento y los tratados con aspirina, la prevalencia de DD incrementados es de 90.5% y 90.9%, respectivamente, en comparación con el grupo que recibe acenocumarina, en el que el 68.4% son los que tienen este marcador de activación hemostática incrementado. La diferencia es significativa entre el grupo sin tratamiento y el grupo que recibe acenocumarol ( $p=0.08$ ) (Gráfica 3).



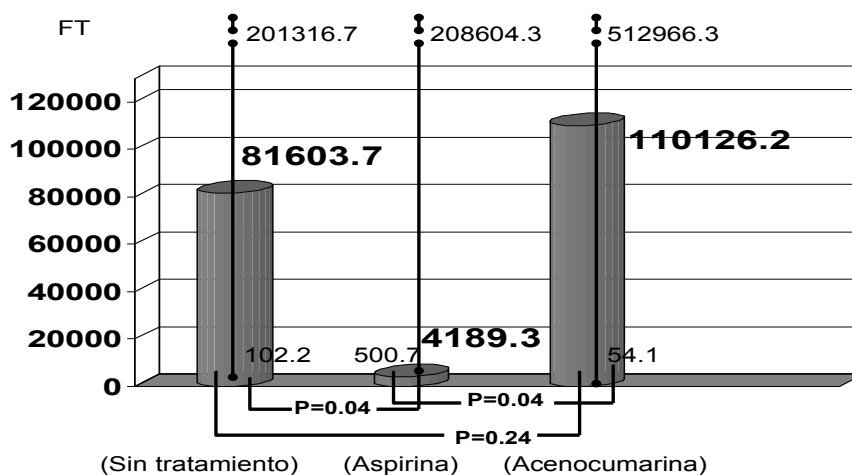
**Gráfica 2.** Mediana e intervalos de dímeros D por grupos de estudio.



**Gráfica 3.** Porcentaje de individuos con dímeros D > 0.2 µg/mL por grupos de estudio.

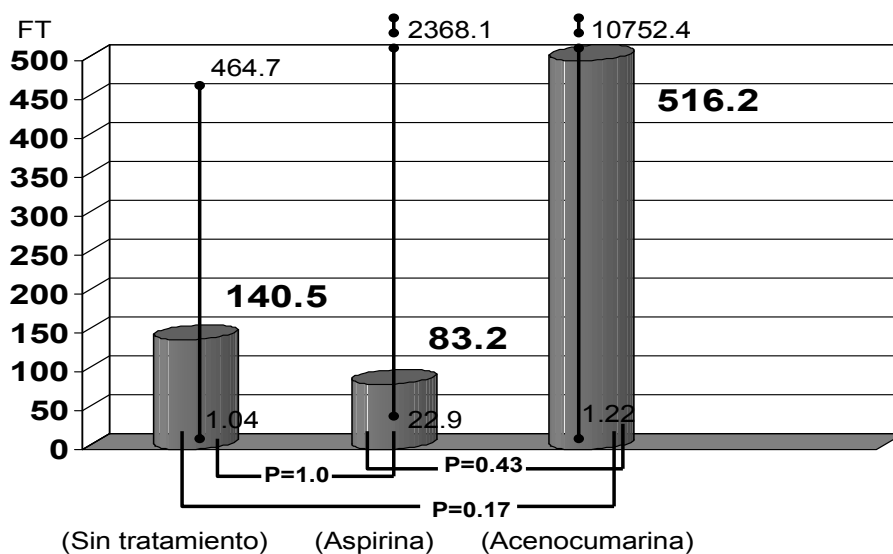
### **Análisis de activación plaquetaria por citometría de flujo.**

La expresión de la subunidad 42a del receptor plaquetario de von Willebrand que se evaluó por fluorescencia total (FT) cuantificada por citometría de flujo, se encontró significativamente disminuida en el grupo 2 (4,189.3 FT) (pacientes tratados con aspirina). Como se puede observar en la tabla 2 y en la gráfica 4, los pacientes de los grupos 1 y 3 tienen mayor expresión de este marcador de activación plaquetaria: 81,603.7 FT y 110,126.2 FT respectivamente. La p entre el grupo sin tratamiento antitrombótico y el grupo de aspirina fue de 0.04 y entre el grupo con aspirina y el de acenocumarol fue de 0.04. Estos resultados concuerdan con nuestra hipótesis de que la cardiomiopatía dilatada podría asociarse a activación plaquetaria debido al flujo turbulento de las cámaras cardiacas, y que este fenómeno fisiopatológico se puede inhibir con antiagregantes plaquetarios.



**Gráfica 4.** Mediana e intervalos de fluorescencia total. Expresión de FvW42a en cada uno de los grupos de estudio.

La P-selectina no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio. Sólo se encontró una tendencia a la mayor expresión de este marcador en el grupo de pacientes con tratamiento anticoagulante oral (Gráfica 5).



**Gráfica 5.** Mediana e intervalos de fluorescencia total. Expresión de P-selectina.

### **Análisis de los marcadores de inflamación.**

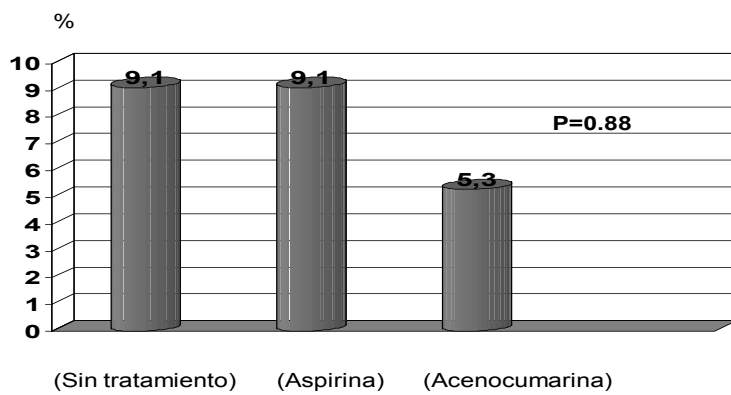
Se consideraron la cuenta de leucocitos, la cuenta de neutrófilos totales, la VSG y la PCR. No se observó diferencia de la mediana de estos marcadores entre los 3 grupos. Se analizó la prevalencia de leucocitosis, neutrofilia, incremento de la VSG mayor de 14 mm/hr e incremento de PCR por arriba de 1 mg/L. Como se puede observar en las gráficas 6, 7, 8 y 9, el grupo 3 tiene una prevalencia de 5.3% de leucocitosis contra 9.1% en cada uno de los grupos sin tratamiento y tratados con aspirina. La diferencia no resultó estadísticamente significativa (p=0.88).

El porcentaje de neutrofilia fue de 9.1% en el grupo sin tratamiento y de 5.3% en el grupo tratado con acenocumarol. No se encontraron casos de neutrofilia en el grupo tratado con aspirina, sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p=0.56$ ).

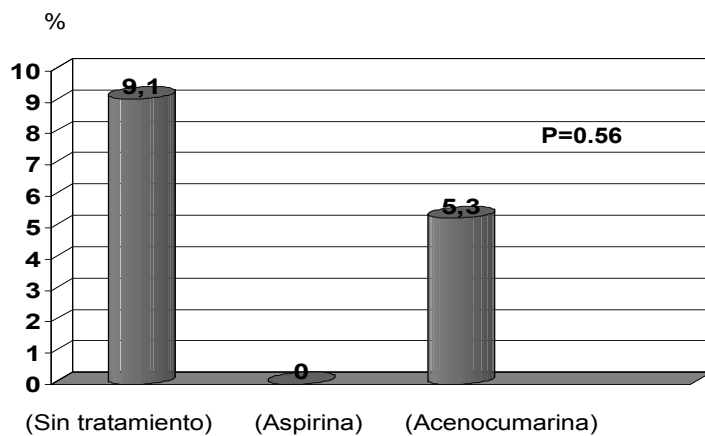
Más del 50% de los enfermos en cada grupo tuvieron incremento de la VSG y de la PCR, lo que indica una alta prevalencia de los marcadores de inflamación. La VSG mayor de 14 mm/hr se encontró en el 57.1% en el grupo sin tratamiento, 63.6% en el grupo tratado con aspirina y 73.3% en el grupo tratado con acenocumarol, pero la diferencia tampoco fue estadísticamente significativa ( $p=0.60$ ).

El incremento de la PCR se observó en el 85% de los enfermos sin tratamiento, 81.8% en el grupo con aspirina y 82.4% en el grupo con acenocumarol y la diferencia no fue estadísticamente significativa. Como se puede observar, la mayoría de los enfermos tienen inflamación detectada por PCR.

La VSG tuvo una relación inversa a la FEVI y esta diferencia fue estadísticamente significativa (coeficiente de correlación de Spearman). Tanto la cuenta de leucocitos como el número total de neutrófilos tuvieron un comportamiento similar con la FEVI, pues la relación también fue inversa y con significado estadístico. Los valores de  $p$  para cada una de estas variables fueron: 0.031, 0.008 y 0.003, respectivamente.

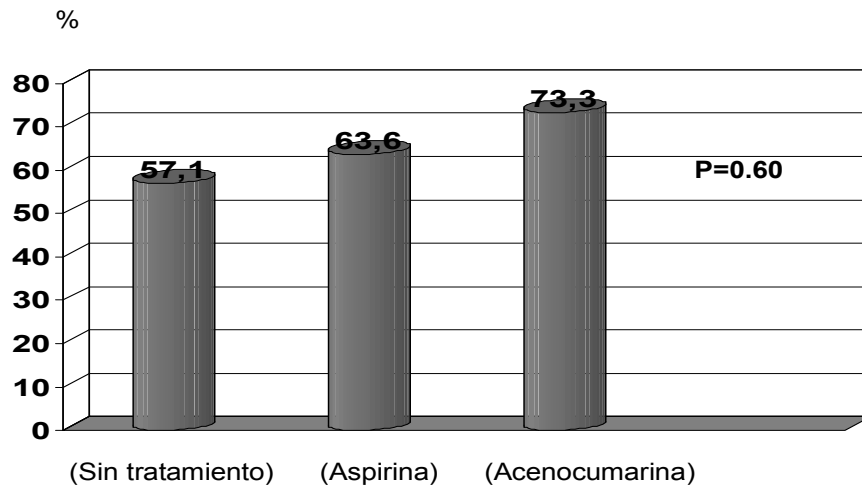


**Gráfica 6.** Porcentaje de individuos con leucocitosis  $>10,500 \text{ } 10^3/\text{uL}$ .

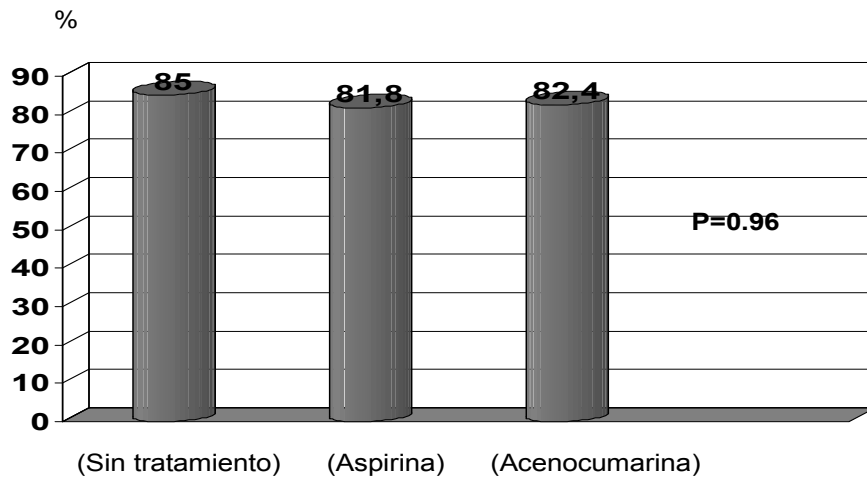


**Gráfica 7.** Porcentaje de individuos con neutrofilia  $>7,500 \text{ } 10^3/\text{uL}$ .





**Gráfica 8.** Porcentaje de individuos con VSG >14 mm/hr.

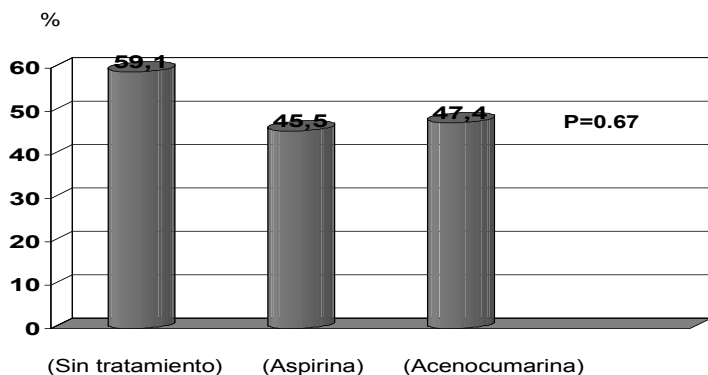


**Gráfica 9.** Porcentaje de individuos con PCR >1 mg/L.

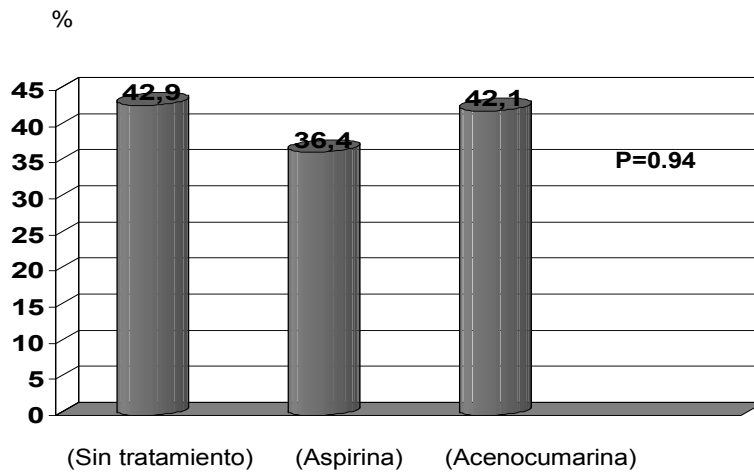
### **Análisis de los factores de coagulación y fibrinólisis.**

Se analizó la prevalencia de individuos con fibrinógeno mayor de 3.4 g/L. Este punto de corte ha sido establecido en trabajos anteriores como factor de riesgo trombogénico<sup>37</sup>. Como se puede observar en la gráfica 10, la distribución de hiperfibrinogenemia es similar en los 3 grupos: 59.1%, 45.5% y 47.4%, en los pacientes sin tratamiento, los tratados con aspirina y los tratados con acenocumarol, respectivamente. A pesar de que se observa una prevalencia discretamente menor en los grupos que reciben tratamiento antitrombótico en relación a los que no lo reciben, la diferencia no es estadísticamente significativa.

Se observó un resultado similar en el porcentaje de individuos con factor VIII por arriba de 160%, punto de corte que se ha establecido para considerarlo un factor de riesgo trombogénico (Gráfica 11).

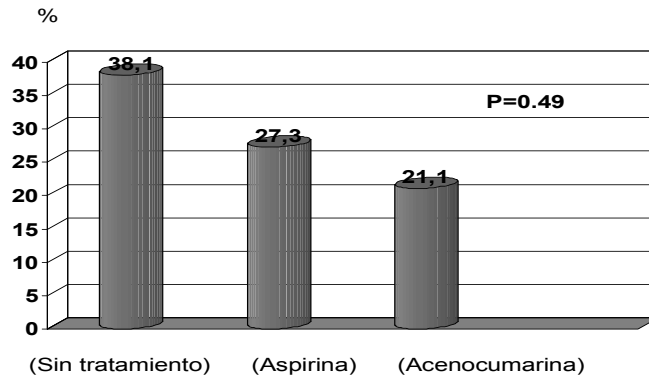


**Gráfica 10.** Porcentaje de individuos con fibrinógeno >3.4 g/L.



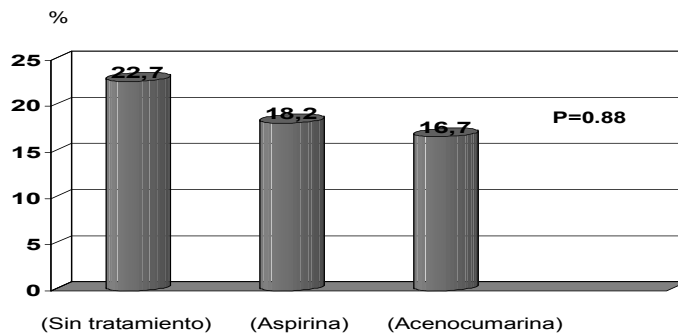
**Gráfica 11.** Porcentaje de individuos con FVIII >160%.

También se analizó la prevalencia de individuos con incremento del FvW cofactor de ristocetina >160% de actividad. La gráfica 12 muestra que entre los pacientes sin tratamiento antitrombótico, el 38% muestra este incremento vs el 27.3% en el grupo tratado con aspirina y 21.1% en el grupo tratado con acenocumarol. La tendencia a que este factor se encuentre elevado en mayor número de pacientes sin tratamiento es evidente, pero no se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa.



**Gráfica 12.** Porcentaje de individuos con FvW cofactor de ristocetina >160%.

También en el grupo 1 se encontraron más individuos (22.7%) con incremento en la VPF, en comparación con los que toman aspirina (18.2%) o acenocumarol (16.7%), pero la diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p=0.88$ ) (Gráfica 13).



**Gráfica 13.** Porcentaje de individuos con VPF elevada >0.292 min-1.

## **DISCUSIÓN.**

Los pacientes con miocardiopatía dilatada e ICC tienen un riesgo de tromboembolia incrementado. El papel de la anticoagulación oral en estos pacientes ha sido siempre de interés y gran controversia. Se sabe que la generación de trombina es uno de los parámetros fisiopatogénicos más importantes en estos pacientes, a lo que se suma la hiperreactividad plaquetaria encontrada en estadios más avanzados de la enfermedad, así como en los pacientes con cardiopatía isquémica. En la ICC se encuentra una predisposición a la formación de coágulos debido a bajo volumen, flujo turbulento y anormalidades en el sistema hemostático, entre ellas, la disfunción plaquetaria<sup>38</sup>.

En este trabajo hemos estudiado pacientes con ICC y FEVI deprimida, con el propósito de investigar las alteraciones trombogénicas que podrían incrementar el riesgo de formación de trombos intracavitarios y, eventualmente, embolia cardiogénica periférica. Una complicación grave de la dilatación de las cámaras cardíacas es la formación de trombos intracavitarios, en especial en las aurículas, pero también en el ventrículo acinético o con dilatación aneurismática. Los trombos intracavitarios tienen el potencial de desprenderse y migrar por la circulación arterial hacia la periferia, donde causan complicaciones devastadoras. La más grave es la embolia al sistema nervioso central, que puede causar la muerte inmediata o dejar graves secuelas neurológicas en los pacientes. También pueden ocurrir embolias sistémicas, en especial a las extremidades inferiores, con la consecuente necrosis de las extremidades. Otro territorio crucial es el visceral,

donde las embolias cardiogénicas pueden causar trombosis mesentérica que se asocia a una elevada mortalidad<sup>39</sup>.

La ICC ha llamado la atención de varios investigadores para buscar un estado de hipercoagulabilidad o hiperreactividad plaquetaria que favorece la formación de los trombos intracavitarios. En el caso de la FA no valvular, numerosos autores han descrito incremento en algunos marcadores de activación de la coagulación, como el fragmento 1+2 de protrombina, los complejos T:AT, el FG y el FvW, así como marcadores de activación plaquetaria, como la P-selectina<sup>40</sup>. En el caso de la ICC los resultados han sido contradictorios y no hay un acuerdo entre los diversos autores sobre el incremento de cada uno de los marcadores trombogénicos.

Otro aspecto controvertido en la ICC es el tipo de tratamiento antitrombótico, pues se carecen de recomendaciones específicas y en la literatura existen comunicados de tratamiento tanto con anticoagulantes orales como con antiagregantes plaquetarios. Un estudio reciente no mostró diferencia clínica entre los pacientes tratados con aspirina o los tratados con anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K<sup>41</sup>. Las decisiones de tratamiento con una o con otra modalidad se basan sobre todo en la observación de los fenómenos embólicos que ocurren con cada uno de ellos, pero no hay una base fisiopatológica que justifique más el tratamiento antiagregante plaquetario o el tratamiento con anticoagulantes orales.

Conocer la etiopatogenia de la trombosis intracavitaria ayudaría a seleccionar un tratamiento con mayor justificación. Por ejemplo, si se demostrara que la etiopatogenia predominantemente es la hipercoagulabilidad plasmática, habría

más apoyo para administrar anticoagulantes orales; y si predominara la hiperreactividad o la activación plaquetaria, deberíamos administrar antiagregantes plaquetarios. También se ha sugerido la administración de clopidogrel debido a su gran eficacia como antiagregante plaquetario<sup>42</sup>.

En este estudio dividimos los enfermos de acuerdo al tipo de tratamiento antitrombótico que recibían, antiplaquetarios (aspirina) o antagonistas de la vitamina K (acenocumarol) y fueron comparados con un grupo de enfermos sin tratamiento antitrombótico, con la hipótesis de que los individuos sin tratamiento tendrían marcadores de activación hemostática más evidentes y con mayor frecuencia que los que recibían algún tipo de tratamiento. Como se puede observar, la mayoría de los pacientes fueron del género masculino (55.8%) y no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las siguientes enfermedades asociadas: diabetes mellitus, hipertensión arterial y dislipidemia. Cabe aclarar que la totalidad de los pacientes se encontraban en una clase funcional I y II que nos permite pensar que tenían una adecuada compensación a pesar de la FEVI baja. Esto podría dar un sesgo al estudio porque las alteraciones cardiogénicas posiblemente se encuentren con más frecuencia en los pacientes con clase funcional III y IV. El contraste espontáneo, que es un marcador ecocardiográfico de riesgo trombótico, sólo se encontró en el 5.8% de la población estudiada. Aún así, podemos ver que hay una tendencia a mayor contraste espontáneo en el grupo de pacientes sin tratamiento (9.1%) en contra de los que reciben anticoagulantes orales (5.3%). En el grupo que recibía antiagregantes plaquetarios no se encontró ningún enfermo con contraste espontáneo. Ello

sugiere que el contraste espontáneo asociado a la ICC, podría depender de activación plaquetaria o agregados plaquetarios circulantes o posiblemente micropartículas originadas por la turbulencia, y que este fenómeno se suprime al administrar antiagregantes plaquetarios. Esto abre una línea de investigación para buscar otros datos de activación plaquetaria (beta tromboglobulina, factor 4 plaquetario), o buscar agregados plaquetarios circulantes o micropartículas derivadas de plaquetas.

En este trabajo hemos excluido a los enfermos con miocardiopatía dilatada asociada a cardiopatía isquémica, tratando de encontrar alteraciones trombogénicas asociadas sólo a la disfunción ventricular, ya que se sabe que la aterosclerosis se asocia a evidentes cambios trombogénicos como es hiperreactividad plaquetaria, disminución de la vida media de las plaquetas, hiperfibrinogenemia e hipofibrinólisis<sup>43</sup>.

No encontramos diferencias en los valores de la biometría hemática ni en la cuenta de plaquetas. Una idea atractiva era que la turbulencia pudiera ocasionar anisocitosis por daño eritrocítico, sin embargo no se logró demostrar al considerar la mediana del ADE en cada grupo. Al analizar la prevalencia de individuos con ADE mayor de 14%, encontramos que en los 3 grupos existe una elevada proporción de esta anomalía: 63.6%, 72.7% y 63.2%, en el grupo sin tratamiento, el grupo tratado con antiagregantes plaquetarios y el grupo tratado con anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K, respectivamente. La ADE expresa la diversidad de formas de los eritrocitos, fenómeno que se conoce como *anisocitosis*, que generalmente se produce por deficiencias nutricionales o por



alteraciones mecánicas del flujo sanguíneo. En nuestros pacientes podría deberse a la turbulencia del flujo que se presenta en las cavidades cardíacas dilatadas. Encontramos que la ADE incrementada correlaciona con el FG ( $r=0.426$ ,  $p=>0.002$ ), con el factor VIII ( $r=0.371$ ,  $p=>0.007$ ), con el FvW ( $r=0.326$ ,  $p=0.02$ ), con la VPF ( $r=0.281$ ,  $p=0.046$ ) y con la PCR ( $r=0.297$ ,  $p=0.041$ ).

Los demás parámetros de la biometría hemática, que incluyen la cuenta total de plaquetas, leucocitos, neutrófilos totales y volumen plaquetar medio, no mostraron diferencias significativas entre los tres grupos.

Uno de los fenómenos que se han descrito en la ICC es la inflamación. En nuestros pacientes encontramos que más de la mitad de cada grupo tienen una VSG incrementada. La prevalencia es de 57.1, 63.6 y 73.3% en los grupos sin tratamiento, tratados con aspirina o con anticoagulantes orales, pero la diferencia no es estadísticamente significativa. Esto nos indica que la inflamación está presente en nuestros enfermos con ICC y de manera más acentuada en los enfermos tratados con anticoagulantes orales y podría estar relacionada con la tendencia trombogénica. También la PCR se encontró incrementada en más del 80% de los pacientes en cada grupo, lo que confirma el estado inflamatorio. No se sabe muy bien la causa de la inflamación en la ICC y podría tener varios orígenes, desde la enfermedad subyacente que causa la falla miocárdica, hasta las alteraciones del endotelio. Varios trabajos han encontrado incremento de otros marcadores más específicos de inflamación, como las citocinas, el FNT- $\alpha$ , la IL-6 y la E-selectina, aunque los resultados no han mostrado una clara correlación con la FEVI<sup>44</sup>.

Encontramos, de manera similar a otros trabajos, datos de actividad hemostática. Los dímeros D se encontraron elevados en los pacientes sin tratamiento y en los que reciben aspirina, pero estuvieron significativamente más bajos, prácticamente en valores normales, en los pacientes tratados con anticoagulantes orales. Esto apoya la idea de que en la ICC existe activación de la coagulación y generación de fibrina, posiblemente en las cámaras cardíacas dilatadas, ya que los DD son el producto de la disolución de la fibrina. El hecho de que se encuentren incrementados en los pacientes tratados con aspirina de manera muy parecida a los que no reciben ningún tratamiento, apoya la idea de que la aspirina no disminuye la generación de fibrina. Es interesante el dato de que los pacientes tratados con anticoagulantes orales tienen los DD prácticamente normales, lo que se explica por la acción de los anticoagulantes orales para disminuir la generación de trombina y, en consecuencia, la producción de fibrina. En diversos estudios, los DD son un factor de mal pronóstico para la recurrencia de eventos tromboembólicos en general, en la FA y en la enfermedad tromboembólica venosa con anticoagulantes orales. Algunos estudios consideran que la presencia de DD durante la prevención secundaria de la trombosis venosa profunda o TEP, predicen recaídas y son un parámetro para tomar la decisión de prolongar el tratamiento con warfarina<sup>45, 46</sup>. En el caso de la ICC, el hecho de encontrar los DD prácticamente normales en nuestros pacientes tratados con acenocumarol, permite pensar que se ha logrado disminuir el riesgo de embolia cardiogénica. Se requieren más estudios prospectivos a largo plazo en los que se detecte el incremento de los DD en pacientes recién diagnosticados de falla ventricular izquierda y se les administre anticoagulantes orales, con el propósito de observar

el descenso o la normalización de los DD y su relación con los eventos cardioembólicos observados a largo plazo. En nuestros enfermos también encontramos que la prevalencia de DD incrementados es muy alta: entre los enfermos sin tratamiento el 90.5% tienen DD altos y esa proporción se reduce a 68.4% con el tratamiento anticoagulante a base de acenocumarol, lo que significa que los antagonistas de la vitamina K reducen hasta en 22.1% los individuos con actividad hemostática medida por DD. Sin embargo, esta fuerte tendencia no es estadísticamente significativa debido a lo escaso de la muestra.

En cuanto a los signos de activación plaquetaria, encontramos que los pacientes sin tratamiento muestran un incremento en la expresión del receptor del FvW detectado por citometría de flujo. Esto sugiere que la turbulencia de las cámaras cardiacas dilatadas podría activar las plaquetas. Se sabe que la glucoproteína Ib/IX/V, que es el receptor del FvW, se expone durante el flujo turbulento. La activación de la glucoproteína Ib/IX/V puede fijar FvW y formar agregados plaquetarios que favorecen la activación y exposición secundaria del receptor de FG que llevaría a la formación de trombos. En nuestros pacientes tratados con aspirina, encontramos significativamente disminuida la expresión del receptor del FvW en comparación con los pacientes sin tratamiento y los pacientes con anticoagulantes orales, lo que sugiere que la aspirina también es capaz de suprimir la expresión del receptor FvW, aparte de sus funciones bien conocidas para suprimir la producción del tromboxano A<sub>2</sub>. Nuestros resultados también sugieren que los anticoagulantes orales no logran atenuar la activación plaquetaria dependiente de turbulencia. No encontramos diferencia en los valores de P-

selectina, lo que también apoya la idea de que la activación plaquetaria en la ICC depende específicamente de la turbulencia.

Como se ha mencionado, aproximadamente la mitad de los pacientes tienen un valor de FG por arriba de 3.4 g/L, punto de corte que se ha establecido como factor de riesgo trombogénico. El FG es un reactante de fase aguda y nuestros datos sugieren que existe un estado inflamatorio en la mayoría de los pacientes estudiados. Los pacientes tratados con aspirina tienen menos hiperfibrinogenemia y PCR, fenómeno que podría relacionarse con las propiedades antiinflamatorias de este antiagregante plaquetario. En efecto, en este trabajo hemos encontrado que la menor prevalencia de hiperfibrinogenemia correlaciona directamente con un descenso de la PCR ( $r$  de spearman: 0.71;  $p=0.015$ ), con los leucocitos totales ( $r=0.79$ ;  $p=0.004$ ) y con los neutrófilos ( $r=0.75$ ;  $p=0.008$ ). El FG incrementado, sumado a la activación plaquetaria dependiente de flujo, contribuye a la formación de trombos intracavitarios.

El factor VIII ha sido considerado factor de riesgo cardiovascular y enfermedad tromboembólica venosa, sobre todo con una actividad superior al 160%. Existen algunos comunicados de pacientes con hemofilia A que han desarrollado diversos fenómenos trombóticos durante la infusión de grandes cantidades de factor VIII<sup>47</sup>,<sup>48</sup>. El papel del factor VIIIc no ha sido estudiado en la trombogénesis de la ICC. En este trabajo encontramos que la mediana de este factor es similar en los 3 grupos (148.3%, 133%, y 154.4% en el grupo sin tratamiento, los tratados con aspirina y los tratados con anticoagulantes orales, respectivamente), pero se encuentra francamente por arriba de 120%, valor considerado como límite superior en la

población normal. Más de la tercera parte de nuestros pacientes tienen factor VIIIc por arriba de 160% de actividad (42.9, 36.4 y 44.1% entre los no tratados, los que reciben aspirina y los que reciben anticoagulantes orales, respectivamente). No hay diferencia significativa en los 3 grupos, pero es evidente que más de la tercera parte de los pacientes con ICC tienen incremento del factor VIIIc como un marcador adicional de riesgo tromboembólico, que podría estar relacionado con la inflamación. Este hallazgo no ha sido comunicado hasta donde sabemos.

En resumen, en este trabajo hemos encontrado datos de activación hemostática que apoyan la hipercoagulabilidad de los pacientes con ICC. Hemos documentado tanto activación del receptor plaquetario de von Willebrand, como incremento del FG y del factor VIIIc y elevada prevalencia de los DD. Hemos observado que la aspirina disminuye la expresión del receptor de von Willebrand en las plaquetas y que el acenocumarol disminuye la cantidad de DD. Hemos logrado encontrar una correlación entre la diversidad del tamaño de los eritrocitos y los marcadores de hipercoagulabilidad, datos que podrían explicarse por el flujo anormal de la sangre a su paso por las cavidades cardiacas dilatadas. Nuestros resultados concuerdan con otros trabajos publicados en lo que respecta al FG y a los DD, pero aporta otros conocimientos que no hemos encontrado en la literatura, como son el incremento de la actividad del factor VIIIc en más de la tercera parte de los enfermos y el incremento en el marcador de activación plaquetaria dependiente de flujo. A pesar de lo reducido de la muestra, en este último punto se encontró un soporte estadístico. Una de las dificultades para demostrar ampliamente las alteraciones trombogénicas en los pacientes con ICC radica en el reducido

número de enfermos que llegan a esta grave condición por un mecanismo diferente al de la cardiopatía isquémica o fiebre reumática que, por sí solas, causan numerosas alteraciones trombogénicas. En el caso de la ICC secundaria a cardiopatía isquémica o secuelas de fiebre reumática, es difícil establecer que tanto, las alteraciones trombogénicas encontradas, se deben a la aterosclerosis o a la fiebre reumática, y que tanto se deben exclusivamente a la dilatación cardiaca con el consecuente flujo anormal. La inflamación es un fenómeno presente en cualquiera de estas entidades clínicas, pero encuentra poca explicación sólo por la dilatación cardiaca.

## CONCLUSIONES.

1. Los pacientes con ICC y FEVI menor del 50% tienen incremento de algunos marcadores de activación hemostática, tanto de activación de la coagulación como de activación plaquetaria.
2. Los pacientes con ICC sin tratamiento antitrombótico tienen niveles significativamente más elevados de DD.
3. Los pacientes con ICC tratados con acenocumarol tienen una reducción del 22.1% en los DD positivos.
4. Más de la tercera parte de los pacientes con ICC tienen incremento del factor VIIIc como un marcador adicional de riesgo tromboembólico, que podría estar relacionado con la inflamación.
5. Existe correlación inversa entre los valores de FEVI y los marcadores de inflamación (PCR, VSG, leucocitos y neutrófilos).
6. Las plaquetas de pacientes con ICC que no reciben tratamiento antitrombótico, expresan un incremento del receptor del FvW en la citometría de flujo que podría ser secundario a flujo turbulento en las cavidades cardíacas. La aspirina reduce este fenómeno.
7. Los pacientes tratados con aspirina tienen menos hiperfibrinogenemia, fenómeno que puede explicarse por las propiedades antiinflamatorias de este antiagregante plaquetario.
8. Existe una correlación directa de la ADE (anisocitosis) con FG, factor VIII, FvW, VPF y con la PCR.

## **ANEXO 1.**

### **Hoja de Información y Consentimiento Informado**

#### **Título del Estudio: Marcadores de Activación Hemostática en enfermos con Insuficiencia Cardíaca**

Se le está solicitando que participe en un estudio de investigación. Antes de decidir participar, es importante que entienda por qué se realiza la investigación, cómo se utilizará su información y lo que implicará el estudio. Tómese el tiempo que necesite para leer detenidamente la siguiente información. Si está participando en otro ensayo clínico, no puede participar en este.

#### **PROPOSITO DEL ESTUDIO**

Se incluirán a aquellos pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca los cuales sean mayores de 18 años, tengan estudio de imagen cardiovascular que corrobore el diagnóstico y no se encuentren bajo tratamiento médico a base de antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes orales. Se les realizará un interrogatorio básico de sus antecedentes y se les determinará a través de una muestra de laboratorio: Biometría hemática, plaquetas, pruebas especiales de fibrinólisis y coagulación.

#### **PARTICIPACIÓN/RETIRO VOLUNTARIO DEL ESTUDIO**

Es usted quien decide si desea participar o no en el estudio. Si decide no participar, no saldrá perjudicado y recibirá el tratamiento y la asistencia médica a los que tiene derecho. Si decide participar, se le pedirá que firme este consentimiento informado, aunque podrá retirarse del estudio en cualquier momento, sin necesidad de justificarse y sin que ello afecte la calidad de la atención que usted reciba.

#### **¿QUE TENGO QUE HACER SI PARTICIPO?**

Si decide participar en el estudio, su médico le explicará el contenido de esta hoja de consentimiento y le pedirá que firme.

#### **¿CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS/ACCESO A LAS HISTORIAS CLINICAS**



Al firmar esta forma da su consentimiento a su médico del estudio y a su personal para recopilar y procesar sus datos personales. Estos datos incluyen su edad, sexo, y datos sobre su salud y estado físico.

Su consentimiento sobre el uso de los datos del estudio no tiene fecha específica de validez, pero usted podrá retirar su consentimiento en cualquier momento notificándose al médico del estudio.

¿CON QUIEN TENGO QUE CONTACTAR SI NECESITO MAS INFORMACIÓN?

En caso de necesitar información adicional, por favor contacte con:

Dr. Carlos Alberto Becerra Laguna

No de Teléfono: 55732911 ext 1254 Hematología

Dirección: Juan Badiano N 1 Tlalpan

#### DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

He recibido información verbal del estudio y he leído la información escrita adjunta a este documento. He tenido la oportunidad de comentar el estudio y realizar preguntas y mis preguntas han sido contestadas. Consiento en participar en el estudio y soy consciente de que mi participación es completamente voluntaria.

Entiendo que me puedo retirar del estudio en cualquier momento sin que afecte a mi atención médica futura.

Firmando este documento de información y consentimiento, acepto que mis datos personales, incluidos los datos relacionados con mi estado de salud se utilicen de la forma descrita en este documento.

Recibiré un duplicado de este documento de información y consentimiento.

**La siguiente información debe ser completada por el paciente**

---

Firma del Paciente

Fecha de la Firma

---

Nombre del Paciente

Huella digital en caso de no saber firmar

**La siguiente información debe ser completada por la persona que realiza la conducción de la discusión del consentimiento informado**

---

Firma de la persona que realiza la conducción

Fecha de la Firma

---

Nombre de la persona que realiza la conducción

**La firma del tutor debe agregarse si el paciente es incapaz de firmar por el mismo. La relación entre el paciente y el tutor se debe indicar**

---

Firma del Tutor

Fecha de la Firma

---

Nombre del Tutor

Relación del tutor con el paciente

**La siguiente información debe ser llenado por el Testigo imparcial 1**

---

Firma del Tutor 1

Fecha de la Firma

---

Nombre del Tutor 1

Relación con el paciente

**La siguiente información debe ser llenado por el Testigo imparcial 2**

---

Firma del Tutor 2

Fecha de la Firma

---

Nombre del Tutor 2

Relación con el paciente

## ANEXO 2.

### HOJA DE BASE DE DATOS:

Caso No.: \_\_\_\_

Grupo No. \_\_\_\_

#### DATOS GENERALES:

Apellido Paterno: \_\_\_\_\_ Apellido Materno: \_\_\_\_\_

Nombre(s): \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Género: (M) \_\_\_\_ (F) \_\_\_\_

Registro: \_\_\_\_\_ Fecha de nacimiento: Día \_\_\_\_ Mes \_\_\_\_ Año \_\_\_\_

Fecha de toma de muestra: Día \_\_\_\_ Mes \_\_\_\_ Año \_\_\_\_

Diagnóstico(s): Miocardiopatía dilatada idiopática \_\_\_\_ Miocardiopatía hipertensiva \_\_\_\_

Miocardiopatía por fármacos \_\_\_\_

Miocardiopatía dilatada posparto \_\_\_\_ Miocardiopatía por alcohol \_\_\_\_ Otras

\_\_\_\_\_

#### ANTECEDENTES DE IMPORTANCIA:

DM2: \_\_\_\_ HAS: \_\_\_\_ DLP: \_\_\_\_ Talla: \_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_

Obesidad: \_\_\_\_ Hiperuricemia: \_\_\_\_

Tabaquismo: \_\_\_\_ Ex fumador: \_\_\_\_ EPOC: \_\_\_\_ Etilismo: \_\_\_\_

IRC: \_\_\_\_ CF NYHA \_\_\_\_

EVC: \_\_\_\_ AIT: \_\_\_\_ Isquémico: \_\_\_\_ Hemorrágico: \_\_\_\_

Otros:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Medicamentos:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

#### MÉTODO DIAGNÓSTICO:

Electrocardiograma: Ritmo sinusal: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_ Otras alteraciones

\_\_\_\_\_

Ecocardiograma:

DDVI: \_\_\_\_ DSVI: \_\_\_\_ S: \_\_\_\_ PP: \_\_\_\_ FEVI: \_\_\_\_ Contraste espontáneo: \_\_\_\_

Otros hallazgos:

\_\_\_\_\_

Medicina nuclear:

IRM:

TAC:

Ventriculografía:

**PRUEBAS DE LABORATORIO:**

<b>BH</b>	<b>Valor</b>
Hemoglobina	
Hematócrito	
Leucocitos	
Neutrófilos	

<b>Plaquetas</b>	<b>Valor</b>
Cuenta total	
Vol plaq medio	
GP IIb/IIIa	
p-selectina	
GP Iba/Ib $\beta$	

<b>Fibrinolisis</b>	<b>Valor</b>
Dímero D	
Lisis de euglobulinas preoclusión	
Lisis de euglobulinas posoclusión	
PAI-1	
Fibrinógeno pre oclusión	
Fibrinógeno post oclusión	
TP pre oclusión	
TP post oclusión	
TTP pre oclusión	
TTP post oclusión	
INR	

<b>Coagulación</b>	<b>Valor</b>
VPF	
FVIIIc	
FVW	

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

---

- <sup>1</sup> Guadalajara JF. Entendiendo la insuficiencia cardiaca. Archivos de Cardiología de México 2006;76:431-447.
- <sup>2</sup> Cleland JGF, Khand A, Clark A. The heart failure epidemic: exactly how big is it? Eur Heart J 2001;22:623-6.
- <sup>3</sup> Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy DJ. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. J Am Coll Cardiol 1993;22(Suppl A):6-13.
- <sup>4</sup> Rodríguez-Artalejo F, et al. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca. Rev Esp Cardiol 2004;57(2):163-70.
- <sup>5</sup> Nair A, Sealove B, Halperin J, et al. Anticoagulation in patients with heart failure: who, when, and why? European Heart Journal Supplements (2006) 8 (Supplement E), E32–E38.
- <sup>6</sup> De Lorenzo F, Saba N, Kakkar VV, et al. Blood Coagulation in Patients with Chronic Heart Failure. Drugs 2003;63:565-576.
- <sup>7</sup> Diet F, Erdmann E. Tromboembolism in heart failure: who should be treated? European Journal of Heart Failure 2000:355-363.
- <sup>8</sup> Natterson PD, Stevenson WG, Saxon LA, Middlekauff HR, Stevenson LW. Risk of arterial embolization in 224 patients awaiting cardiac transplantation. Am Heart J 1995;129:564–570.
- <sup>9</sup> Siachos T, Vanbakel A, Feldman DS, Uber W, Simpson KN, Pereira NL. Silent strokes in patients with heart failure. J Card Fail 2005;11:485–489.

---

<sup>10</sup> Amy M. What do we know about anticoagulation in patients with heart failure?.  
Curr Opin Cardiol 2008;23:228-232.

<sup>11</sup> Darze ES, Latado AL, Guimaraes AG, Guedes RA, Santos AB, de Moura SS, Passos LC. Incidence and clinical predictors of pulmonary embolism in severe heart failure patients admitted to a coronary care unit. Chest 2005;128:2576–2580.

<sup>12</sup> Ann Hunt S, William T, Marshall H, et al. 2009 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. J. Am. Coll. Cardiol 2009;53:1-90.

<sup>13</sup> Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. Rev Esp Cardiol 2008;61:1329-1370.

<sup>14</sup> Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. N Engl J Med 1992 Sep 3;327:669-77.

<sup>15</sup> Swedberg K, for the CONSENSUS trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med 1987; 316: 1429–35.

- 
- <sup>16</sup> Dunkman WB, Johnson GR, Carson PE, et al. Incidence of thromboembolic events in congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993; 87: 94–101.
- <sup>17</sup> Thatai D, Ahooja V, Pullicino P, et al. Pharmacological Prevention of Thromboembolism in Patients with left Ventricular Dysfunction. *Am J Cardiovasc Drugs* 2006;6: 41-49.
- <sup>18</sup> Cleland J, 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.
- <sup>19</sup> Cokkinos D, Haralabopoulos G, Kostis J, et al. Efficacy of antithrombotic therapy in chronic heart failure: the HELAS study. *Eur J Heart Fail* 2006;8:428-432.
- <sup>20</sup> Massie BM, Collins JF, Ammon SE, et al. 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.
- <sup>21</sup> Pullicino P, Thompson J, Barton B, et al. Warfarin Versus Aspirin in Patients With Reduced Cardiac Ejection Fraction (WARCEF): Rationale, Objectives and Design. *Journal of Cardiac Failure* 2006;12:39-46.
- <sup>22</sup> Lip G, Gibbs C. Does Heart failures confer a hypercoagulable state? Virchow's triad revisited. *JACC* 1999;33:1424-1426.
- <sup>23</sup> Cugno M, Mari D, Meroni PL, et al. Haemostatic and inflammatory biomarkers in advanced chronic heart failure: role of oral anticoagulants and successful heart transplantation. *Br J Haematol* 2004;126:85-92.



- 
- <sup>24</sup> Vila V, Martinez-Sales V, Almenar L, et al. Inflammation, endothelial dysfunction and angiogenesis markers in chronic heart failure patients. *Int J Cardiol* 2008;130(2):276-7.
- <sup>25</sup> Ikeda U, Yamamoto K, Shimada K. Biochemical markers of coagulation activation in mitral stenosis, atrial fibrillation and cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 1997;20:7-10.
- <sup>26</sup> Urban A, Ulf D, Tomas L. Elevated D-dimer level is an independent risk factor for cardiovascular death in out-patients with symptoms compatible with heart failure. *Thromb Haemost* 2004;92:1250-8.
- <sup>27</sup> Kapadia S, Torre-Amione G, Yokohama T, et al. TNF binding proteins modulate the negative inotropic properties of TNF- $\alpha$  in vitro. *Am J Physiol* 1995; 268: H517-25.1.
- <sup>28</sup> Chin BS, Blann AD, Gibbs CR, Chung NA, Conway DG, Lip GY. Prognostic value of interleukin-6, plasma viscosity, fibrinogen, von Willebrand factor, tissue factor and vascular endothelial growth factor levels in congestive heart failure. *Eur J Clin Invest* 2003; 33:941–8.
- <sup>29</sup> Marcucci R, Gori A. M, Giannotti F, et al. Markers of hypercoagulability and inflammation predict mortality in patients with heart failure. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1017–22.
- <sup>30</sup> Greig D, Castro P, Gabrielli L, et al. Inflamación y disfunción endotelial en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica. *Rev Méd Chile* 2008; 136: 687-693.

- 
- <sup>31</sup> Chong AY, Freestone B, Patel J, Lim HS, Hughes E, Blann AD, et al. Endothelial activation, dysfunction and damage in congestive heart failure and the relation to brain natriuretic peptide and outcomes. *Am J Cardiol* 2006;97:671-5.
- <sup>32</sup> Altieri P, Brunelli C, Garibaldi S, et al. Metalloproteinases 2 and 9 are increased in plasma of patients with heart failure. *Eur J Clin Invest* 2003;33:648-56.
- <sup>33</sup> De Lorenzo F, Saba N, Kakkar VV, et al. Blood Coagulation in Patients with Chronic Heart Failure. *Drugs* 2003;63:565-576.
- <sup>34</sup> Chin BS, Gibs ChR, Blan AD, Lip GY. Neither carvedilol nor bisoprolol in maximally tolerated doses has any specific advantage in lowering chronic heart failure oxidant stress: implications for betablocker selection. *Clin Sci* 2003;105:507-12.
- <sup>35</sup> Ruggeri ZM. Platelet-Vessel Wall Interactions in Flowing Blood. En: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, et al. *Hemostasis and Thrombosis. Basic Principles and Clinical Practice*, 4ta edición. Filadelfia. Lippincott Williams and Wilkins. 2001:683-698.
- <sup>36</sup> Shunichi Homma, M.D., John L.P. Thompson, Ph.D., Patrick M. Pullicino, et al. Warfarin and Aspirin in Patients with Heart Failure and Sinus Rhythm. *N Engl J Med* 2012;366:1859-69.
- <sup>37</sup> Jeng M, Hennekens C, Ridker P, et al. A prospective study of fibrinogen and risk of myocardial infarction in the Physicians Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1347-52.

---

<sup>38</sup> Perel C, Casey M. Trombosis y antitromboticos en la insuficiencia cardiaca. *Insuf Cardiaca* 2006; (Vol 1) 2:84-86.

<sup>39</sup> Acosta S. Epidemiology of mesenteric vascular disease: clinical implications. *Semin Vasc Surg.* 2010 Mar;23(1):4-8.

<sup>40</sup> Hayashi M, Takeshita K, Inden Y, et al. Platelet activation and induction of tissue factor in acute and chronic atrial fibrillation: involvement of mononuclear cell-platelet interaction. *Thromb Res.* 2011 Dec;128(6):e113-8. Epub 2011 Aug 6.

<sup>41</sup> Homma S, Thompson J, Pullicino P, et al. Warfarin and Aspirin in Patients with Heart Failure and Sinus Rhythm. *N Engl J Med* 2012;366:1859-69.

<sup>42</sup> Malinin A, O'Connor C, Dzhanashvili A, et al. Platelet activation in patients with congestive heart failure: do we enough evidence to consider clopidogrel? *Am Heart J* 2003;28:307-17.

<sup>43</sup> Roldán V, Marín F, Pineda J, et al. Marcadores de hipercoagulabilidad y daño endotelial en pacientes con disfunción sistólica de origen isquémico. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:1155-1160.

<sup>44</sup> Aušra M, Kuršvietienė L, Kašauskas A. The coagulation system changes in patients with chronic heart failure. *Medicina (Kaunas)* 2010;46(9):642-7.

<sup>45</sup> Christiansen S, Cannegieter S, Koster T, et al. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA.* 2005 May 18;293(19):2352-61.

---

<sup>46</sup> Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet*. 2003 Aug 16;362(9383):523-6.

<sup>47</sup> Alsolaiman MM, Chang K, Arjomand H, Oza R, Costacurta G. Acute left anterior descending artery occlusion in a hemophiliac A patient during recombinant factor VIII infusion: treatment with coronary angioplasty. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2000 Aug;50(4):468-72.

<sup>48</sup> Girolami A, Ruzzon E, Fabris F, Varvarikis C, Sartori R, Girolami B. Myocardial infarction and other arterial occlusions in hemophilia a patients. A cardiological evaluation of all 42 cases reported in the literature. *Acta Haematol*. 2006;116(2):120-5.