

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE
ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
“IGNACIO CHAVEZ”**

**ANTICOAGULACION EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA. UN
ESTUDIO SOBRE RIESGO - BENEFICIO**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN
CARDIOLOGÍA**

PRESENTA:

Dr. José Alfredo Lizalde Moreno

México, Distrito Federal

Agosto de 2011



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
Jefe de Enseñanza del
Instituto Nacional de Cardiología

Dr. Raúl Izaguirre Ávila
Asesor de Tesis

ADRIANA, REGINA Y LUISA

Esto es algo que escribí para ustedes, en un momento de desesperación cuando estuvimos separados:

Recuerda:

“Ellas son tu vida, son tu tesoro; por ellas estas en donde estas y por ellas tienes que ser el mejor; el mejor esposo, el mejor papá y el mejor cardiólogo. “

Gracias por el amor y el apoyo incondicional.

AGRADECIMIENTOS

A MI ASESOR DE TESIS

Dr. Raúl Abdón Izaguirre Ávila:

Gracias por el tiempo invertido, la enseñanza desinteresada y la tolerancia hacia mi persona es usted un gran maestro.

QFB Evelyn Cortina De la Rosa:

Gracias por el apoyo, la enseñanza y sobretodo la paciencia que siempre mostraste; eres un ejemplo de servicio y amistad.

INDICE

INTRODUCCIÓN.....	6
MARCO TEÓRICO.....	8
JUSTIFICACIÓN.....	35
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN E HIPÓTESIS	37
OBJETIVOS.....	38
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	39
MATERIAL Y MÉTODOS.....	40
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	46
RESULTADOS.....	47
DISCUSIÓN.....	55
CONCLUSIONES.....	60
BIBLIOGRAFÍA.....	62

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de la insuficiencia cardiaca está incrementando debido al envejecimiento de la población, una mayor supervivencia de los pacientes que sufren eventos coronarios y la eficacia de la prevención; de esta forma se retrasa la aparición de eventos coronarios en los pacientes de alto riesgo y que han sobrevivido a un primer evento. La mortalidad de la insuficiencia cardiaca ha disminuido gracias a nuevas estrategias de tratamiento como: beta bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de la aldosterona. Aunque la disminución de la mortalidad es uno de los principales objetivos del tratamiento, para el paciente y para el médico son importantes también la calidad de vida y la capacidad funcional; es por esto que se encuentran numerosos fármacos en investigación y desarrollo para complementar el tratamiento de la insuficiencia cardiaca.

Dentro de las principales complicaciones de la insuficiencia cardiaca se encuentra la embolia de origen cardiaco (evento vascular cerebral isquémico, embolia sistémica), una entidad de la que no se comprende aún del todo su fisiopatología (mayor trombogenicidad, estasis sanguínea, turbulencia circulatoria, etc.); sin embargo, se sabe que compromete de forma importante la calidad de vida y la capacidad funcional de los pacientes. Los anticoagulantes orales son fármacos que pudieran prevenir la formación de trombos dentro de las cavidades cardiacas y de esta forma evitar la embolia cardiogénica y todas las consecuencias de esta complicación; existen estudios que han demostrado una disminución en la incidencia de embolia sistémica con el uso de estos

fármacos en pacientes con insuficiencia cardiaca; sin modificar la mortalidad de los pacientes. Probablemente estos fármacos puedan pertenecer al grupo de fármacos que mejoran la calidad de vida de los pacientes (digoxina, diuréticos de asa) al prevenir la discapacidad que produce un evento vascular cerebral isquémico.

Con el presente trabajo se pretende demostrar que la prevención primaria con anticoagulantes orales en pacientes con insuficiencia cardiaca, puede evitar de forma significativa la incidencia de embolia de origen cardiogénico y disminuir la morbilidad asociada a esta patología. Esto evitaría el deterioro funcional de los pacientes y de su calidad de vida; sabemos que es difícil que estos fármacos puedan llegar a modificar la mortalidad de la insuficiencia cardiaca, ya que no tiene efectos sobre el sistema neurohormonal; sin embargo algunos casos de muerte súbita en la insuficiencia cardiaca pudieran estar relacionados con eventos embólicos coronarios o eventos vasculares cerebrales isquémicos masivos más que con arritmias mortales.

MARCO TEORICO

CARACTERÍSTICAS Y GENERALIDADES SOBRE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

La insuficiencia cardiaca es la incapacidad del corazón como bomba muscular de generar presión y desplazar volumen para abastecer de sangre oxigenada a los tejidos del organismo; es una de las principales causas de hospitalización en las unidades de cuidados coronarios, sobretodo, una de las principales causas de morbilidad de la población conforme ésta envejece⁽¹⁾. Los avances en la medicina han mejorado la supervivencia en los pacientes con cardiopatía isquémica y como resultado de esto se ha incrementado la prevalencia de pacientes con insuficiencia cardiaca.

El diagnóstico de insuficiencia cardiaca es sencillo, al entender sus mecanismos fisiopatológicos y efectos sobre la economía del organismo. La presencia de una fracción de expulsión menor del 50% acompañada de la dilatación del ventrículo izquierdo (diámetro diastólico mayor de 60mm) por incremento de la precarga (volumen diastólico final) es una característica exclusiva de la insuficiencia cardiaca. Este aumento de la precarga aumenta el gasto cardiaco aun cuando la función ventricular se encuentre deprimida⁽¹⁾.

La reserva cardiaca es la capacidad del corazón para aumentar el gasto cardiaco mediante diversos mecanismos: la *reserva cronotrópica* es la capacidad del corazón para aumentar

el gasto cardiaco al aumentar la frecuencia cardiaca; la *reserva diastólica* es la capacidad del corazón para aumentar el gasto cardiaco a través del mecanismo de Frank-Starling, cuyo límite es el edema pulmonar; la *reserva sistólica* es la capacidad del corazón de incrementar el gasto cardiaco a través de incrementar su contractilidad, lo cual depende de la integridad anatomofuncional de la miofibrilla⁽¹⁾.

El tratamiento de la insuficiencia cardiaca está encaminado a disminuir los síntomas ocasionados por los mecanismos compensadores de la insuficiencia cardiaca y de esta manera mejorar la clase funcional del paciente y primordialmente mejorar la sobrevida. Estos dos objetivos primarios se llevan a cabo mediante el tratamiento farmacológico y más recientemente mediante el uso de dispositivos de asistencia cardiaca y el transplante cardiaco. El tratamiento farmacológico de los pacientes con insuficiencia cardiaca ha evolucionado de forma dramática debido a que en los países subdesarrollados las posibilidades para el implante e dispositivos de asistencia cardiaca y transplante cardiaco son muy pocas; de esta forma, los esquemas de tratamiento cada vez son más complejos y de la misma forma más eficientes. Entre los fármacos que han logrado mejorar la sobrevida en los pacientes con insuficiencia cardiaca se encuentran los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los antagonistas de la aldosterona y los beta bloqueadores; de los fármacos para disminuir los síntomas de la insuficiencia cardiaca los diuréticos y la digital son los más utilizados⁽²⁾; sin embargo y a pesar de toda la evidencia existente en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca no existe actualmente evidencia suficiente que sustente la anticoagulación a largo plazo en estos pacientes a menos que exista previamente fibrilación auricular asociada o eventos cardioembólicos demostrados.

CAMBIOS HEMODINÁMICOS Y HEMORREOLÓGICOS EN LA FALLA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO.

Los estudios en pacientes con miocardiopatía dilatada han demostrado un incremento de eventos embólicos en comparación con pacientes con fracción de expulsión normal. La presencia de trombos en las cavidades izquierdas del corazón pueden ocasionar émbolos periféricos, mientras aquellos en las cavidades derechas del corazón ocasionan embolias pulmonares. El bajo gasto cardiaco, la inactividad del paciente y el edema periférico son determinantes en la formación de trombos de estos pacientes⁽⁶⁾.

Las alteraciones del flujo sanguíneo en los pacientes con disfunción ventricular izquierda incrementan de forma sustancial las probabilidades de trombosis vascular; el suministro de inhibidores de la coagulación como la antitrombina y la proteína C esta disminuida en las áreas de lesión endotelial y los factores procoagulantes activados, así como las plaquetas activadas se acumulan en el sitio de lesión en lugar de fluir y ser eliminados del sitio de lesión⁽⁶⁾.

El riesgo de eventos embólicos en la insuficiencia cardiaca (evento vascular cerebral isquémico, embolia pulmonar, embolia periféricos) no está del todo bien definido, sin embargo se ha demostrado que los pacientes con insuficiencia cardiaca tienen una mayor incidencia de estas complicaciones, lo que provoca indudablemente un mayor deterioro funcional de estos pacientes, así como mayores costos en la atención de los mismos. La

fisiopatología de la trombosis en los síndromes de insuficiencia cardiaca es compleja, sin embargo existen factores predisponentes para trombosis bien reconocidos en esta enfermedad, entre los que se encuentran un estado procoagulante, flujo sanguíneo disminuido y anormalidades vasculares⁽⁶⁾. La dilatación de las cámaras cardiacas en la insuficiencia cardiaca y la pobre contractilidad de las mismas ocasionan estasis sanguínea y un estado de bajo flujo. Esto predispone a la formación de trombos dentro de las cavidades cardiacas. Se ha demostrado que la disfunción endotelial en la insuficiencia cardiaca altera los valores circulantes del factor de Von Willebrand (vWf) y aumenta los niveles de agregados plaquetarios circulantes en sangre, comparados con controles sanos⁽⁷⁾.

Con la disminución de la fracción de expulsión, la clase funcional de los pacientes disminuye considerablemente, lo que disminuye la capacidad del paciente para trasladarse generando inmovilidad un factor de riesgo independiente para trombosis venosa profunda. La estasis dentro de las cavidades cardiacas es importante como factor protrombótico ya que se ha demostrado que existe una hiperviscosidad de la sangre en los pacientes con insuficiencia cardiaca comparados con controles sanos⁽⁷⁾.

ALTERACIONES HEMOSTÁTICAS EN LA FALLA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO.

Los factores predisponentes en la fisiopatología de la trombosis son: estado hipercoagulable, estasis y lesión vascular. El estado de hipercoaguabilidad en la

insuficiencia cardiaca 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 (beta-TBG) y de noradrenalina, la cual se libera por la activación neurohormonal en la insuficiencia cardiaca, se han correlacionado con el estado de hipercoagulabilidad. Las catecolaminas y la angiotensina II causan una liberación directa de vWf , factor de necrosis tumoral y citocinas proinflamatorias que activan el sistema de la coagulación. La disminución de la liberación de óxido nítrico (ON) en la disfunción endotelial de la insuficiencia cardiaca se ha relacionado con aumento de la adhesión plaquetaria⁽⁶⁾.

La incidencia clínica de tromboembolia en pacientes con insuficiencia cardiaca es de 1.6 a 2.5 eventos por cada 100 pacientes/año, sin embargo, se ha demostrado una incidencia del 4% en pacientes con insuficiencia cardiaca clase IV de la NYHA⁽⁶⁾. Algunos estudios sugieren que la muerte súbita en la insuficiencia cardiaca se debe a eventos embólicos sistémicos fatales o trombosis intracoronaria que produce un infarto agudo al miocardio y eventualmente a la aparición de arritmias. En estudios de autopsias de pacientes con insuficiencia cardiaca se ha demostrado una incidencia de tromboembolia pulmonar o sistémica de 50 - 60%⁽⁸⁾. Se sabe ahora que la mayoría de los trombos en la insuficiencia cardiaca se forman en el ápex cardiaco; algunos estudios han demostrado que en los pacientes con fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) < 28% tiene un riesgo de evento vascular cerebral (EVC) isquémico de 1.86 (RR) comparado con los pacientes con FEVI >35%, lo que indica que la FEVI es un factor de riesgo independiente para EVC isquémico^(8,9). La presencia de un trombo intraventricular en los pacientes

post-infarto el cual ha sido reciente es un factor predictor de riesgo embólico más alto que aquellos pacientes con trombo intraventricular en infartos antiguos⁽⁴⁾. A pesar de que el tratamiento anticoagulante con heparina y la terapia trombolítica en las primeras horas posteriores a un infarto agudo al miocardio reducen sustancialmente el desarrollo de un trombo intraventricular. La presencia de esta complicación sigue siendo significativa (8 al 27%). Algunos trombos intraventriculares post-infarto resuelven espontáneamente sin tratamiento anticoagulante (47%), pero incrementa de forma importante la resolución de estos al utilizar el tratamiento anticoagulante (72%)⁽⁹⁾.

La prevalencia de trombos intraventriculares posterior a un infarto al miocardio fue estudiada por Keissl et al. Este grupo estudió a 1,071 pacientes en el periodo post-infarto tardío (después de un mes del evento), 13% de los pacientes (137/1,071) tenían un trombo intraventricular con un infarto anterior y sólo el 0.6% de los pacientes tenían trombo intraventricular con un infarto inferior. El otro grupo de pacientes que pueden desarrollar trombos intraventriculares y por lo tanto fenómenos cardioembólicos son los pacientes con miocardiopatía dilatada, la prevalencia de trombosis intraventricular en pacientes con miocardiopatía dilatada de origen no isquémico varía en diversos estudios desde el 0% hasta el 60%. En un estudio, Falk et al. encontraron que el 60% de los pacientes tenían trombosis intraventricular en algún momento de los 22 meses de seguimiento. Yokota et al. encontraron una prevalencia de trombos intraventriculares del 35% en los pacientes con miocardiopatía dilatada sin tratamiento anticoagulante, entre los pacientes anticoagulados la prevalencia fue de 14%; no se presentaron eventos embólicos en aquellos pacientes anticoagulados y en los no anticoagulados se evidenció un 15% de

eventos embólicos⁽⁹⁾.

Entre los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva el riesgo embólico es del 1.5 al 3% por año⁽⁹⁾. Además de la presencia de trombo intraventricular, otros factores se han relacionado con un incremento del riesgo de eventos embólicos como la fibrilación auricular, la FEVI baja, menor capacidad de ejercicio y el género femenino. Entre los pacientes con miocardiopatía dilatada de origen isquémico y no isquémico no existen estudios aleatorizados para determinar si la anticoagulación reduce el riesgo embólico.

ALTERACIONES DE LA FIBRINOLISIS EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA.

La fibrinólisis puede sufrir alteraciones importantes en los pacientes con insuficiencia cardíaca. Estas alteraciones contribuyen a la trombosis de los pacientes con falla ventricular izquierda. El inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), un inhibidor de la fibrinólisis secretada por las células endoteliales es el inhibidor endógeno más importante del activador tisular del plasminógeno; los niveles altos de este inhibidor disminuyen la efectividad de la fibrinólisis lo que predispone a la trombosis. Los niveles elevados de PAI-1 han sido asociados con un aumento en el riesgo de infarto al miocardio en individuos jóvenes. Un alelo en específico (4G) en uno de los polimorfismos más comunes en el promotor del gen del PAI-1 (4G/5G) se ha asociado con una mayor actividad del PAI-1; ciertos estudios sugieren un incremento en el riesgo cardiovascular en estos pacientes.

MODIFICACIONES DE LA FUNCIÓN PLAQUETARIA EN LAS CAVIDADES CARDIACAS DILATADAS.

Existe la hipótesis de que en los pacientes con insuficiencia cardiaca se presenta una hiperreactividad plaquetaria, lo que contribuye a un estado de trombosis arterial aumentada. Esta hipótesis ha sido difícil de comprobar debido a la falta de pruebas de laboratorio lo suficientemente sensibles y específicas para determinar la actividad plaquetaria. En los pacientes con aterosclerosis periférica extensa e insuficiencia cardiaca de etiología isquémica, se tiene evidencia de un aumento en la interacción entre las plaquetas y los vasos sanguíneos basados en la excreción de metabolitos activos de las prostaglandinas plaquetarias y vasculares. Un incremento marcado aunque transitorio en la reactividad plaquetaria se puede observar después del tratamiento fibrinolítico de los síndromes coronarios agudos.

Recientemente se ha demostrado que las mediciones de P-selectina en la superficie de las plaquetas por citometría de flujo correlaciona como un marcador de activación plaquetaria. Algunos otros estudios han demostrado que el plasma de los pacientes con infarto o insuficiencia cardiaca el aumento de la agregación plaquetaria esta mediada por el factor de Von Willebrand. Los pacientes con insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular y enfermedad valvular reumática, tienen niveles elevados de proteínas específicas de las plaquetas (factor plaquetario tipo 4, trombomodulina) que reflejan activación plaquetaria.

FISIOLOGÍA DE LA HEMOSTASIA

Ante una lesión, la hemostasia se activa para detener la hemorragia. Esta tiene dos fases: la hemostasia primaria, la cual controla la hemorragia mediante vasoconstricción y activación plaquetaria; ésta es temporal. Al fenómeno de la formación de la fibrina se le denomina hemostasia secundaria y su función es reforzar el tapón hemostático. El endotelio controla todo el sistema y éste se transforma de ser antihemostático a prohemostático al momento de la lesión endotelial, secretando factor tisular y generando trombina, lo que permite la adhesión plaquetaria y produce activadores de plaquetas, leucocitos y monocitos⁽⁵⁾.

Las plaquetas tienen gránulos que contienen múltiples factores hemostáticos e inflamatorios, así como actina que retrae el coágulo y permite el cambio de forma y contracción de la plaquetas. La formación del tapón hemostático plaquetario tiene varias etapas; primero se adhieren al subendotelio expuesto a la sangre, se unen al colágeno vascular y luego se convierten en esferas con pseudópodos; después inicia la secreción de sustancias que aceleran la formación del coágulo y la reparación tisular. Los agonistas se unen a sus receptores plaquetarios y permiten a unión de otras plaquetas haciendo crecer el coágulo (agregación). El fibrinógeno y su receptor, la glucoproteína IIb/IIIa, son necesarios para la agregación. Las plaquetas activas aceleran la formación de fibrina al proveer los fosfolípidos de las reacciones de la fase fluida. La membrana activada expone fosfolípidos negativos, expresa ligandos para los factores Va, VIIIa, IX, IXa, Xa y ofrece una superficie ideal para las reacciones hemostáticas⁽³⁾.

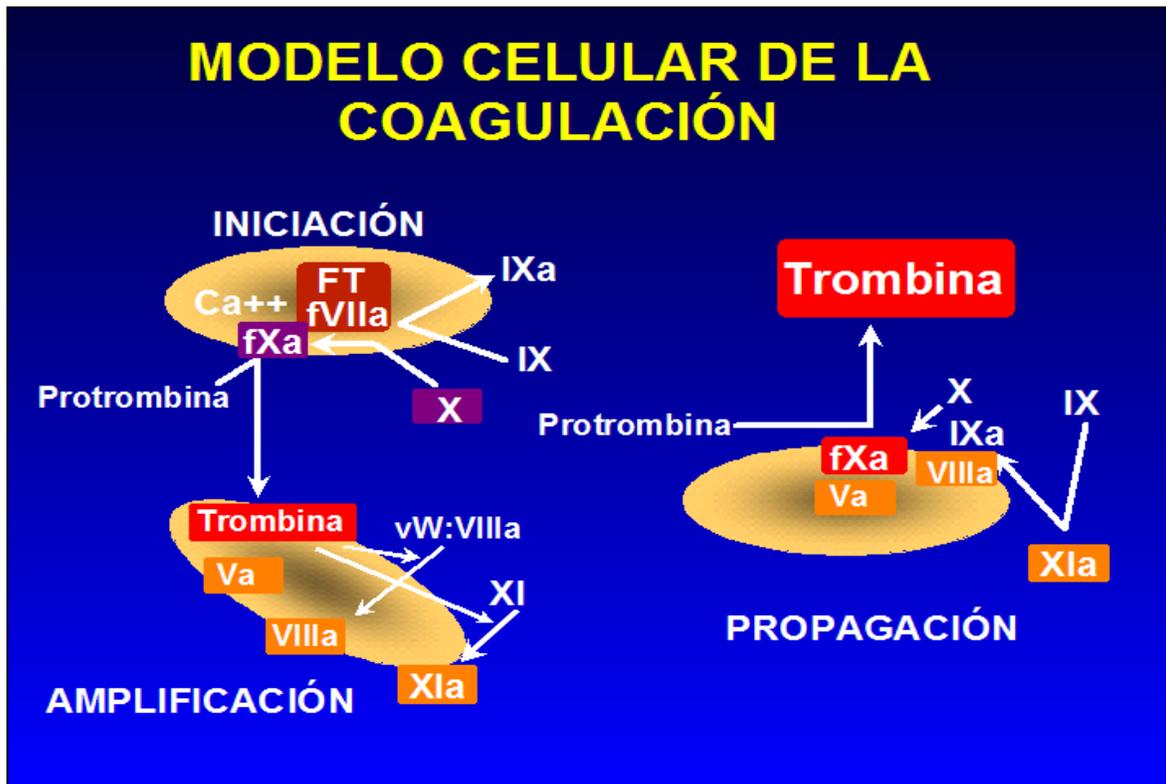


Fig 1: Nuevo modelo celular de la coagulación.

Durante la fase fluida de la hemostasia, el factor tisular extravascular se activa al contacto con la sangre. Los factores II, VII, IX y X, dependientes de vitamina K se unen al calcio, puente entre los factores y la superficie de fosfolípidos. El objetivo de la fase fluida es convertir una proteína plasmática soluble, el fibrinógeno en otra insoluble, la fibrina. Esta conversión depende de la trombina, a su vez la formación de trombina depende de dos vías o cascadas, una denominada extrínseca y otra intrínseca. La vía extrínseca se activa cuando la sangre se pone en contacto con los tejidos, ya que el único factor que se encuentra fuera de la circulación es el factor tisular. La vía intrínseca se llama así porque todos sus factores se encuentran en la sangre; se inicia al contacto del factor XII con superficies extrañas. Estas vías difieren en la forma de activar al factor X, ya que

comparten una vía común después de activarlo. En la fase fluida los zimógenos se convierten en enzimas y esta enzima activa al zimógeno siguiente en la cascada y así hasta la trombina. El fibrinógeno activado o monómero de fibrina se polimeriza y forma fibrillas que se degradan fácilmente por la plasmina. El factor II se convierte en trombina al final de la fase fluida. La conversión de este factor depende del complejo de protrombinasa (Xa, Va, fosfolípidos y calcio). La trombina cumple varias funciones hemostáticas ya que rompe el fibrinógeno y produce fibrina, activa a los factores XIII, V, VIII, XI así como a las plaquetas. Realmente la fase fluida se inicia por la vía extrínseca,, sin embargo, la intrínseca se requiere para mantener y amplificar la formación de fibrina. Luego de una lesión, el factor tisular se pone en contacto con la sangre en donde se une inmediatamente con el factor VII convirtiéndolo en factor VIIa. Este complejo (factor tisular – factor VIIa) inicia la vía extrínseca que activa al factor X y IX. En el factor X convergen ambas vías, la vía intrínseca activa a este factor mediante el complejo de diezasa (VIIIa, fosfolípidos y calcio)⁽³⁾.

Al lesionarse un vaso, se forma el coágulo que no se extiende a lo largo del lumen ni tampoco lo ocluye. La formación del coágulo ocurre y se mantiene sólo donde y cuando es necesario; con el tiempo, éste se remplaza por tejido conectivo. Dos fenómenos limitan la propagación del coágulo, el endotelio anticoagulante y la dependencia de hemostasia y fibrinólisis de una superficie celular; el movimiento de la sangre limpia el sitio de lesión del exceso de factores y plaquetas activados. Además de lo anterior, el plasma tiene agentes que inhiben la actividad de factores hemostáticos y fibrinolíticos, entre los que se encuentran la antitrombina, el cofactor II de la heparina, la a-2-antiplasmina, el inhibidor

de la proteína C activada y el inhibidor de la vía del factor tisular, los cuales limitan y localizan la hemostasia y la fibrinólisis⁽³⁷⁾.

La interacción entre las plaquetas y los vasos sanguíneos ocurre en la dinámica de los fluidos mientras circula la sangre. Durante la hemostasia, las plaquetas se adhieren a la matriz extracelular y unen proteínas de adhesión solubles para formar el trombo que sella el vaso lesionado y limita la pérdida de sangre después de la lesión tisular. Las fuerzas generadas por el flujo de la sangre influyen en todos los aspectos de la función plaquetaria, incluyendo el contacto inicial con sustratos reactivos, la activación y agregación que contribuyen al desarrollo del trombo⁽³⁷⁾.

Las plaquetas normalmente circulan en contacto con la superficie interna de los vasos sin adherirse a ésta, pero este equilibrio se pierde después de que las células endoteliales se activan o son expuestas las estructuras subendoteliales. En los vasos sanguíneos enfermos, las propiedades no trombogénicas del endotelio dejan de ser completamente efectivas, esto resulta en la adhesión de las plaquetas a las células endoteliales dañadas, aún sin que se expongan las estructuras trombogénicas subendoteliales. Los mecanismos no trombogénicos de las células endoteliales son las fuerzas de repulsión entre las membranas cargadas negativamente y atributos bioquímicos como la síntesis y liberación de inhibidores de la activación plaquetaria, entre los que se encuentran la prostaciclina y el óxido nítrico, que son expresados constitutivamente para actuar de forma local en las plaquetas que circulan cerca de las células endoteliales. Otro importante mecanismo es la eliminación de sustancias agonistas de la activación plaquetarias por las células

endoteliales, como ADP-asas y heparán sulfato, que participan en la activación de la trombina y trombomodulina.

En el curso de la patología vascular, las plaquetas participan en procesos fisiopatológicos que involucran a las células endoteliales que ha 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 factor de Von Willebrand (VWF)⁽³⁷⁾.

La membrana de las células endoteliales contiene múltiples receptores para las moléculas de adhesión, como integrinas, caderinas y selectinas. Los niveles de expresión de estas moléculas puede variar conforme la activación y estimulación de las células. Uno de los ejemplos mas conocidos de estas interacciones es cuando el fibrinógeno soluble sirve como un puente entre la $\alpha_{IIb}\beta_3$ activada de las plaquetas y la molécula-1 de adhesión intracelular en el endotelio. La expresión de P-selectina en las células endoteliales activadas, es el mediador de la interacción transitoria para el rodado de las plaquetas en una forma similar a la descrita para los leucocitos sobre el endotelio vascular.

La velocidad de la sangre que circula adyacente a la pared de las arterias es menor que en el centro de estas, lo que crea un efecto de rozamiento entre las diferentes capas

concéntricas que viajan a distintas velocidades. En los sitios de obstrucción de las arterias coronarias se desarrolla una mayor fuerza de rozamiento y de esta manera una mayor predisposición a la trombosis arterial.

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 factor de Von Willebrand y su receptor, la glucoproteína Iba (GPIIb). En general, el mecanismo responsable para iniciar la formación de trombos en los vasos sanguíneos siempre involucra al VWF y la GPIIb 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.

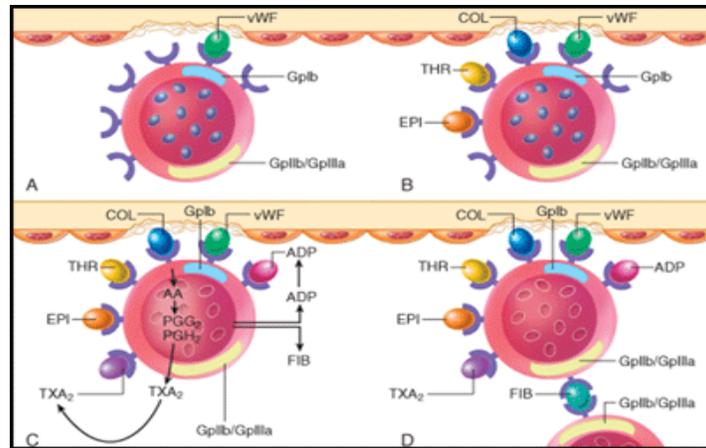


Fig 2: Receptores plaquetarios ADP: adenosina difosfato. THR: trombina. COL: colágeno. TXA₂: tromboxano A₂. FIB: fibrinógeno. VWF: factor de Von Willebrand. EPI: epinefrina.

ACTIVACION PLAQUETARIA DURANTE EL FLUJO TURBULENTO Y LA ESTASIS SANGUÍNEA

La cascada de la coagulación es un conjunto complejo de reacciones enzimáticas ligadas entre sí, que culminan en la formación de un trombo mural en el sitio de una lesión vascular. La formación de complejos enzimáticos depende de que las proteasas circulantes en la sangre sean llevadas a la pared vascular; bajo condiciones de flujo laminar, las proteasas alcanzan la pared vascular sólo a través de difusión radial. Al incrementar la velocidad del flujo, y de esta forma el estrés de la pared, se aumenta la cantidad de proteasa que se pone en contacto con la pared vascular. La producción de trombina es acelerada por el complejo de protrombinasa formado por el factor Xa y Va. El flujo turbulento, al incrementar el estrés sobre la pared vascular, incrementa la formación del complejo de protrombinasa al incrementar las cantidades de factor Xa que se ponen en contacto con la superficie vascular⁽³⁷⁾.

Las células endoteliales de los vasos sanguíneos constituyen una superficie no trombogénica en condiciones normales; sobre esta superficie circulan las plaquetas durante la homeostasis normal. Cuando se compromete la integridad del endotelio vascular después de una angioplastia, la ruptura de una placa aterosclerótica u otra lesión vascular, se forma un trombo mural por la exposición de los componentes trombogénicos de la matriz subendotelial. Las plaquetas son transportadas al sitio de lesión por arrastre. Si el transporte de plaquetas al sitio de la lesión endotelial fuera el único determinante del crecimiento del trombo mural, el aumento del flujo turbulento y el estrés de la pared

incrementaría el depósito de plaquetas en el trombo; sin embargo, se ha demostrado una relación inversa entre el estrés y el flujo turbulento y la cantidad de plaquetas existentes en el trombo mural. El mecanismo no se encuentra del todo bien definido, pero se ha descrito que la unión de las plaquetas con los componentes de la matriz subendotelial no es lo suficientemente fuerte para soportar el estrés del flujo o que no tienen un tiempo de contacto adecuado para la adhesión plaquetaria. Se ha descrito también que el incremento del estrés puede disminuir la afinidad de las plaquetas a sus receptores al modificar la estructura de los ligandos plaquetarios.

Durante condiciones de estrés aumentado y flujo turbulento, el factor de Von Willebrand (vWf) 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 factor de Von Willebrand 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 vWf 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 vWf 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 vWf 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 vWf a los receptores GPIb y GPIIb-IIIa. Se ha demostrado que la activación plaquetaria y la unión del GPIb-VWF preceden la unión del GPIIb-IIIa-vWf. La formación del complejo vWf-plaquetas es mínimo en ausencia de flujo turbulento y estrés vascular. Actualmente se desconoce si el flujo turbulento modifica la configuración del vWf o los complejos plaquetarios para aumentar la interacción de éstos.

DETERMINACIÓN DE RIESGO CARDIOEMBÓLICO EN EL ECOCARDIOGRAMA

Existen múltiples fuentes de embolia en las cavidades cardiacas que pueden ser detectadas a través del estudio ecocardiográfico. La presencia de trombos en la aurícula izquierda se asocia con fibrilación auricular y estenosis mitral reumática,

Para los trombos intraventriculares que se forman en el periodo post-infarto existen ciertos criterios de unanimidad asociados con la embolización distal. Prácticamente todos los estudios desarrollados han demostrado que la movilidad del trombo así como la protrusión del mismo están asociados con un riesgo embólico incrementado. De los estudios diversos, el trombo móvil está asociado a un 63% de prevalencia de eventos embólicos, comparado con un 11% en trombos no móviles. De forma similar para aquel trombo protruyente en la cavidad ventricular, la prevalencia de eventos embólicos es de

51% comparada con un 8% en aquellos trombos no protruyentes. Por lo tanto, la movilidad del trombo y la protrusión del mismo en la cavidad ventricular izquierda son factores de riesgo significativos para la predicción de eventos cardioembólicos. Los trombos intraventriculares agudos o crónicos pueden sufrir cambios en su morfología a través del tiempo. En una cohorte de 97 pacientes con trombosis ventricular izquierda causada por un infarto agudo al miocardio seguidos en un periodo de 39 meses el 34% de los pacientes tenían cambios en la morfología del trombo y 29% tenían cambios en la movilidad del mismo. Entre los pacientes con eventos embólicos el 98% sufrió cambios a través del tiempo mientras sólo el 28% de los pacientes que no tuvieron eventos embólicos sufrió cambios en la morfología y movilidad del trombo. En este estudio los cambios morfológicos en el trombo ventricular izquierdo fueron predictores significativos de eventos embólicos. Los cambios favorables observados durante el seguimiento de estos pacientes es la resolución del trombo que ocurrió en el 46% de los trombos agudos y en el 29% de los trombos crónicos.

Otra forma de evaluar el riesgo embólico de los pacientes, además de la morfología del trombo, es la utilización de plaquetas autólogas marcadas con indio-111. Esta técnica incluye el marcaje de plaquetas autólogas con indio-111 que se une a las plaquetas de forma irreversible y realizar estudios de imagen en una gamma cámara 2-3 días posteriores a la inyección. Esta técnica permite la detección de un trombo en 48-72 horas posteriores a la inyección de las plaquetas marcadas por el continuo depósito de las mismas a través del tiempo. Aproximadamente 50% al 66% de los trombos intraventriculares son positivos para esta técnica de imagen, lo que indica actividad

hematológica del trombo. En un estudio realizado por Stratton et al. se estudiaron a 58 pacientes con diagnóstico de trombo intraventricular por ecocardiograma y se les realizó estudio con plaquetas marcadas con indio-111. Los pacientes fueron divididos en 2 grupos de acuerdo si tenían el resultado del estudio positivo o negativo; las características en los pacientes fueron similares en ambos grupos. Los eventos embólicos ocurrieron en un 23% de los pacientes con un estudio de plaquetas marcadas positivo y sólo en el 4% de los pacientes con el resultado del estudio negativo, en un periodo de seguimiento de 38 meses. Sólo uno de los pacientes con trombo intraventricular izquierdo y estudio negativo para plaquetas marcadas presentó eventos embólicos.



Fig 3 contraste espontáneo en aurícula izquierda (ecocardiograma transesofágico).

Aproximadamente el 50% de los pacientes con aneurismas de la pared ventricular tiene trombosis intraventricular asociada. La prevalencia de eventos embólicos encontrada en

estudios retrospectivos es de 1 al 5% en estos pacientes. Por lo anterior se ha recomendado que en los pacientes con aneurisma ventricular izquierdo y trombo intraventricular no deben de ser anticoagulados.

El contraste espontáneo o llamado también “efecto humo” es el dato ecocardiográfico más frecuentemente encontrado en pacientes referidos a un estudio de ecocardiograma con el diagnóstico de sospecha de eventos cardioembólicos especialmente en los pacientes con dilatación del atrio izquierdo y fibrilación auricular. La presencia de contraste espontáneo se puede observar en pacientes con ritmo sinusal con una prevalencia del 2% aproximadamente y en el 13% de los pacientes con trombo intraventricular. Todos los pacientes con contraste espontáneo se asocian con dilatación de la aurícula izquierda y con una disminución en la velocidad de vaciamiento de la orejuela izquierda. Se puede observar también en pacientes con estenosis mitral y ritmo sinusal y se ha asociado con un estado hipercoagulable.

Se cree que el contraste espontáneo corresponde a agregados de eritrocitos en un estado de bajos índices de rozamiento; estos agregados de eritrocitos son mediados por proteínas plasmáticas, particularmente el fibrinógeno que promueve que las células rojas se unana entre sí al eliminar las fuerzas electrostáticas que resultan de las cargas negativas en la superficie de sus membranas celulares (que evitan su agregación). El contraste espontáneo también ha sido relacionado con niveles aumentados en las concentraciones de fibrinógeno ya que se han encontrado niveles elevados de fragmentos 1 y 2 del fibrinógeno (marcadores de actividad procoagulante) en la aurícula izquierda de pacientes

con estenosis mitral en ritmo sinusal.

COMPLICACIONES CARDIOEMBÓLICAS EN LOS PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA.

Dentro de las manifestaciones clínicas del estado protrombótico en la insuficiencia cardiaca, el evento vascular cerebral (EVC) isquémico es una complicación mayor en estos pacientes, con una incidencia anual de aproximadamente 1.5% en comparación con menos del 0.5% en la población general. En los pacientes con clase funcional III o IV de la New York Heart Association (NYHA) la incidencia de esta complicación se duplica. En el estudio SAVE se informa una relación inversa entre el EVC isquémico y la FEVI, con incrementos del 18% en esta complicación con la reducción de 5% en la FEVI⁽⁷⁾.

El EVC isquémico corresponde casi al 90% de los eventos vasculares cerebrales y es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad a nivel mundial. El sistema nervioso central recibe el 15-20% del gasto cardiaco y es muy sensible a los periodos de isquemia. Los émbolos cardiacos liberados a la circulación generalmente viajan a través de las arterias cervico-cefálicas. La composición de los émbolos generalmente es material trombótico el cual esta sujeto a fibrinólisis y por lo tanto a conversión hemorrágica del evento⁽⁷⁾.

Los eventos vasculares cerebrales isquémicos de origen cardioembólico tiene un peor pronóstico que otros tipos de EVC isquémico. Los ensayos clínicos acerca del uso de

anticoagulación temprana en estos pacientes no han demostrado beneficio y por el contrario de esto existe una mayor incidencia de conversión hemorrágica de los eventos cuando se comparan con el inicio temprano de antiplaquetarios. Las guías actuales no recomiendan la anticoagulación temprana en estos pacientes y si el uso temprano de agentes antiplaquetarios⁽¹⁴⁾. El EVC isquémico no es la única complicación cardioembólica asociada con la insuficiencia cardiaca. Se ha informado en la literatura casos de embolia mesentérica y en extremidades, sin embargo no existen registros que comprueben la incidencia exacta o por lo menos aproximada de estas complicaciones, aunque se sabe que son raras.

CONTROVERSIA DEL TRATAMIENTO CON ACO.

Las guías actualizadas 2009 de la AHA/ACC para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con insuficiencia cardiaca, no emiten una recomendación con suficiente evidencia acerca del uso de los anticoagulantes orales en la prevención de eventos embólicos en la insuficiencia cardiaca, ya que declaran que no está claro de qué forma deben de ser indicados éstos en la insuficiencia cardiaca. Recomiendan el uso de anticoagulantes orales en pacientes que han sufrido de eventos embólicos previos o aquellos con fibrilación auricular paroxística o persistente, así como en pacientes con enfermedades que predisponen a una mayor incidencia de eventos embólicos como la miocardiopatía no compacta o la amiloidosis cardiaca⁽¹³⁾.

Otros grupos recomiendan el uso de anticoagulantes orales en aquellos pacientes con

insuficiencia cardiaca y fibrilación auricular o en aquellos pacientes en ritmo sinusal que han presentado eventos embólicos, sin embargo refieren se debe de iniciar terapia anticoagulante como prevención primaria en pacientes con función cardiaca muy deprimida FEVI <35%, independientemente de la etiología de la insuficiencia cardiaca y en la presencia de trombo intraventricular⁽²⁾. Todos los pacientes a los que se les inicie tratamiento anticoagulante deben de tener un riesgo bajo de complicaciones hemorrágicas y un estado hemodinámico adecuado sin datos de bajo gasto ni de disfunción hepática. El INR establecido para el tratamiento de estos pacientes es de 1.8-2.5 en pacientes en ritmo sinusal para tratar de disminuir las complicaciones hemorrágicas.

Estas recomendaciones son establecidas por comités de expertos en el tema, sin embargo no existe la evidencia con el peso suficiente para estandarizar esta práctica ya que no se han realizado los estudios multicéntricos y aleatorizados que puedan confirmar dichas aseveraciones.

AGENTES ANTIPLAQUETARIOS EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA

En las consideraciones del tratamiento antiplaquetario de los pacientes con insuficiencia cardiaca, la mayoría de los expertos se han concentrado en el riesgo de eventos cardioembólicos; sin embargo, existen otras muchas razones para considerar el tratamiento de estos pacientes con agentes antiplaquetarios, ya que muchos de los eventos adversos fatales que incluyen la muerte súbita y la progresión de la insuficiencia cardiaca pueden representar eventos coronarios no diagnosticados. Tanto los antiplaquetarios

como los anticoagulantes orales han demostrado prevenir la recurrencia de eventos vasculares y la muerte en los pacientes con enfermedad arterial coronaria, la causa más frecuente de insuficiencia cardiaca^(2,13).

En el estudio SOLVD 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 (IECA) 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⁽⁹⁾.

Existen 2 estudios que evalúan el uso de aspirina en pacientes con insuficiencia cardiaca. En el estudio WASH el uso de aspirina se asoció con un mayor número de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca que en los pacientes con warfarina o placebo. Este hallazgo se confirmó en el estudio WACH, en donde la warfarina tuvo una disminución del 31% en las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca comparada con la aspirina⁽⁹⁾. Actualmente se cree que la explicación para estos hallazgos es la interacción entre la aspirina y las prostaglandinas, ya que ésta inhibe la síntesis de las prostaglandinas vasodilatadores en la insuficiencia cardiaca que es estimulada por los IECA y que juegan un rol principal en los efectos benéficos de estos. La aspirina y otros analgésicos

antiinflamatorios no esteroideos (AINE) reducen o previenen completamente la vasodilatación y otros efectos benéficos de los IECA⁽²⁾.

Actualmente no existe evidencia suficiente ni ensayos clínicos que demuestren un beneficio en el uso de aspirina para los pacientes con insuficiencia cardiaca. Por otra parte, la aspirina ha demostrado una reducción en la mortalidad y reinfarto pero muy pocos pacientes con insuficiencia cardiaca han sido incluidos en estos estudios. La aspirina no está recomendada actualmente en pacientes con insuficiencia cardiaca de origen no isquémico, sin embargo es una recomendación clase I para la prevención secundaria en pacientes con insuficiencia cardiaca de origen isquémico.

RESULTADOS CLÍNICOS DEL USO DE ACO EN PACIENTES CON FEVI BAJA.

Como se ha mencionado anteriormente, existe evidencia de un estado hipercogulable en los pacientes con insuficiencia cardiaca; estas anormalidades pueden disminuir con el tratamiento anticoagulante. Existe una gran controversia acerca de si la anticoagulación oral puede reducir la incidencia de eventos embólicos en los pacientes con insuficiencia cardiaca que están en ritmo sinusal y a pesar de que algunos estudios pequeños encontraron una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de eventos embólicos. Los grandes estudios SOLVD y V-HeFT no demostraron reducción en el riesgo embólico de pacientes que recibían tratamiento anticoagulante⁽⁸⁾.

En los últimos 50 años se han desarrollado varios estudios para evaluar si la anticoagulación oral puede prevenir los eventos embólicos en los paciente con insuficiencia cardiaca. Kyrle et al. observaron en un estudio de 38 pacientes con anticoagulación oral que estos no habían presentado eventos embólicos durante el seguimiento; estos mismos pacientes tenían una incidencia de eventos embólicos del 54% antes de iniciarles la anticoagulación oral. Existe evidencia de que los anticoagulantes orales previenen la incidencia de embolia en los pacientes con insuficiencia cardiaca. Sin embargo algunos estudios no han demostrado el beneficio en el uso de esta terapia. La anticoagulación en los pacientes con fibrilación auricular e insuficiencia cardiaca ha demostrado disminuir la mortalidad y la incidencia de EVC isquémico; sin embargo el papel de este tratamiento en los pacientes con insuficiencia cardiaca y ritmo sinusal no está claro. Muchos estudios prospectivos han intentado demostrar si es que la anticoagulación en los pacientes con insuficiencia cardiaca disminuye la incidencia de eventos embólicos y muerte.

En el estudio Warfarin Aspirin Study in Heart Failure de 279 pacientes aleatorizados a recibir aspirina 325 mg, warfarina (INR 2.5) y sin tratamiento con un seguimiento a 27 meses no se demostró diferencia en la mortalidad, infarto o EVC isquémico entre los tres grupos. El estudio Warfarin and antiplatelet in Heart Failure study 1587 pacientes con FEV < 30% fueron aleatorizados a recibir aspirina, warfarina o clopidogrel; hubo una tendencia a favorecer la warfarina contra aspirina y clopidogrel en la incidencia de EVC isquémico sin embargo no se alcanzó significancia estadística⁽⁸⁾.

El estudio WARCEF es un ensayo clínico con seguimiento de 3-5 años que se está llevando a cabo para comparar el tratamiento con 325 mg de aspirina vs anticoagulación con warfarina (INR 2.5 – 3) en la incidencia de muerte, EVC isquémico o hemorrágico en pacientes con FEVI < 35% en ritmo sinusal y sin prótesis valvular mecánica⁽¹⁰⁾.

JUSTIFICACIÓN

Se ha demostrado que los pacientes con fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) menor del 35% tienen una mayor prevalencia de eventos trombóticos y cardioembólicos en comparación con los pacientes con una FEVI mayor de 50%. Ello ha motivado a los cardiólogos en contacto con estos pacientes a la práctica de iniciar tratamiento anticoagulante en este grupo de enfermos. Existen múltiples estudios y recomendaciones para justificar el tratamiento anticoagulante vía oral y a largo plazo en pacientes con fibrilación auricular, inclusive la combinación de fibrilación auricular y falla cardíaca se han descrito como un binomio de poder en la predicción de trombosis y embolia; sin embargo no existe actualmente evidencia suficiente para afirmar que el uso de anticoagulantes orales en la población con FEVI menor del 35% disminuya de forma significativa la prevalencia de complicaciones trombóticas y aún así que los beneficios de esta práctica no se vean opacados por las complicaciones hemorrágicas asociadas a ella.

Se debe por lo tanto estudiar en la población mexicana si es que los pacientes con FEVI menor del 35% en realidad tienen una mayor prevalencia de complicaciones trombóticas y cardioembólicas, así como las características de esta población. Además de que es de vital importancia conocer si la anticoagulación en este grupo de pacientes ha disminuido los episodios de trombosis sin incrementar las hemorragias. Por lo anterior :

- Se justifica conocer el estado que guarda la indicación de ACO en los enfermos del INC con FEVI menor del 35% en ritmo sinusal .
- Se requiere conocer la prevalencia de complicaciones cardioembólicas y las características demográficas de esta población.
- Se requiere saber si el paciente con FEVI menor del 35% sin profilaxis con ACO tiene más complicaciones cardioembólicas que los que no lo toman.
- Se requiere conocer los factores de riesgo de complicaciones embólicas y/o hemorrágicas en este grupo de enfermos.
- Es importante conocer si la anticoagulación en este grupo de pacientes ha disminuido los episodios cardioembólicos sin incrementar las hemorragias.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

- ¿Tienen los pacientes con insuficiencia cardiaca y FEVI menor de 35% mayor número de complicaciones embólicas?
- ¿Estos pacientes se benefician de la terapia anticoagulante oral?

HIPÓTESIS

H1: Los anticoagulantes orales previenen las complicaciones cardioembólicas en los enfermos con insuficiencia cardiaca y FEVI menor del 35%. Las complicaciones hemorrágicas del tratamiento con ACO no superan el beneficio que podría obtenerse en términos de prevención cardioembólica.

H0: Los anticoagulantes orales no previenen las complicaciones cardioembólicas en los enfermos con insuficiencia cardiaca y FEVI menor del 35%. Las complicaciones hemorrágicas del tratamiento con ACO superan el beneficio que podría obtenerse en términos de prevención cardioembólica.

OBJETIVOS

PRIMARIO

1.- Demostrar que los pacientes con fracción de expulsión menor del 35% en ritmo sinusal tiene menor prevalencia de complicaciones cardioembólicas al estar anticoagulados.

SECUNDARIOS

2.- Establecer si el riesgo / beneficio de la anticoagulación en los pacientes con fracción de expulsión menor del 35% justifica la anticoagulación.

3.- Establecer la prevalencia de complicaciones embólicas y hemorrágicas en los pacientes con fracción de expulsión menor del 35% anticoagulados y no anticoagulados en el Instituto Nacional de Cardiología de México.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio transversal, observacional, retrolectivo, retrospectivo de **Casos y Controles**.

Se estudiaron enfermos de las clínicas de anticoagulantes orales y de insuficiencia cardiaca que cumplan los criterios de inclusión anotados adelante.

Se formarán 2 grupos:

- Grupo I: **Casos**: integrado por enfermos con insuficiencia cardiaca (FEVI < 35%) en ritmo sinusal con tratamiento anticoagulante oral.
- Grupo II: **Controles**: Integrado por enfermos con insuficiencia cardiaca (FEVI < 35%) en ritmo sinusal sin tratamiento anticoagulante oral.

Se revisaron 750 expedientes de pacientes en la clínica de anticoagulantes e insuficiencia cardiaca de los cuales 169 sujetos cumplieron con los criterios de inclusión para el estudio. De los 169 pacientes, setenta y uno pacientes entraron en el grupo de pacientes anticoagulados con FEVI menor de 35% en ritmo sinusal y noventa y ocho pacientes entraron en el grupo de pacientes no anticoagulados con FEVI menor del 35% y ritmo sinusal.

Estos grupos se compararon en cuestión de las variables descritas a continuación.

MATERIALES Y MÉTODOS

POBLACIÓN OBJETIVO

- Pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de expulsión menor del 35% que tomen o no anticoagulantes orales y que no tengan una indicación para anticoagulación oral a parte de la fracción de expulsión baja.

POBLACIÓN ELEGIBLE

- Pacientes del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” que se encuentren bajo seguimiento en la clínica de anticoagulantes o de insuficiencia cardíaca.
- Pacientes con insuficiencia cardíaca y FEVI <35% que tengan los criterios de inclusión del estudio y no tengan los criterios de exclusión del mismo.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes mayores de 18 años de edad, de ambos sexos, que se encuentren bajo tratamiento y vigilancia en la Clínica de Insuficiencia Cardíaca y Clínica de Anticoagulantes del Instituto Nacional de Cardiología de México “Ignacio Chávez”.
- Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo menor del 35%, medida por ecocardiograma transtorácico mediante técnica monoplanar o resonancia nuclear magnética mediante las técnicas convencionales.
- Que se encuentren en ritmo sinusal.
- Que tomen o no anticoagulantes orales, para asignarlos a los grupos I y II.
- Tiempo de seguimiento en el Instituto Nacional de Cardiología mayor de un año.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Fibrilación auricular o Flutter atrial.
- Válvulas protésicas mecánicas en posición mitral, aórtica, tricúspide o pulmonar o válvulas biológicas.

- Menores de 18 años.
- Que no tengan determinación de la FEVI por ecocardiografía o resonancia magnética en el expediente.
- Enfermedad coronaria ectásica
- Cardiopatías congénitas
- Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C)
- Cáncer

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

Sexo: se clasificara en masculino (M) Femenino (F) y se medirá en una escala de medición de tipo categórica nominal.

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

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

Fracción de expulsión de ventrículo izquierdo: Medida por ecocardiografía en método monoplanar, por GATED – SPECT, resonancia nuclear magnética. Se medirá con una escala de medición numérica continua de razón.

Toma del anticoagulante: El paciente será categorizado en 2 grupos: si toma o no el anticoagulante medido en una escala categórica nominal.

Tipo de anticoagulante: Mediante escala categórica nominal se dividirá aquellos pacientes que toman acenocumarina o warfarina.

Evento vascular cerebral isquémico: Aparición súbita de un déficit neurológico encefálico focal, no convulsivo de origen isquémico con una duración mayor de 24 horas. Se medirá en una escala categórica nominal.

Ataque isquémico transitorio: Aparición súbita de un déficit neurológico encefálico focal, no convulsivo de origen isquémico con una duración menor de 24 horas. Se medirá en una escala categórica nominal.

Embolia periférica: Déficit súbito de pulso en una extremidad, acompañado de datos periféricos en la extremidad de llenado capilar retardado, hipotermia, cambios de

coloración, alteraciones de la sensibilidad.

Aneurisma ventricular: Se medirá por medio de una escala categórica nominal si es que el paciente tiene descrito en el reporte ecocardiográfico la presencia o no de un aneurisma ventricular

Trombo intracavitario: Se medirá por medio de una escala categórica nominal si es que el paciente tiene descrito en el reporte ecocardiográfico la presencia de trombo en el ventrículo izquierdo o atrio izquierdo.

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

Hemorragia mayor: Se define como la presencia de sangrado que requiera de la transfusión de más de 5 paquetes globulares y/o que ponga en peligro la vida del enfermo.

Hemorragia menor: Se define como la presencia de sangrado que requiera la transfusión de menos de 5 paquetes eritrocitarios y/o que no ponga en peligro la vida del paciente.

Diagnósticos: Se registrará en una escala categórica nominal los diagnósticos etiológicos de la insuficiencia cardiaca (isquémica, enfermedad de Chagas, idiopática, miocarditis) así como otros factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, Diabetes Mellitus, dislipidemia) y dispositivos implantados (desfibrilador automático implantable, resincronizador) registrados en el expediente clínico del paciente.

Uso de medicamentos antiplaquetarios: Se registrará mediante una escala categórica nominal si el paciente toma o no aspirina o clopidogrel.

Tiempo de seguimiento: Se registrará el tiempo de seguimiento ya sea por urgencias,

hospitalización y/o consulta externa del paciente en el Instituto Nacional de Cardiología.
Mediante una escala numérica de razón o proporción.

Hipocinesia de más de 2 segmentos: Se registrará mediante una escala categórica ordinal si el paciente tiene o no alteraciones segmentarias en el engrosamiento miocárdico. La hipocinesia generalizada no se incluirá ya que no es segmentaria.

Aurícula izquierda mayor de 45 mm: Mediante una escala categórica ordinal se registrará si el paciente tiene un atrio izquierdo dilatado de más de 45 mm ya que es un factor para trombosis intraauricular.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico, se utilizó el programa SPSS 9.0. En la parte descriptiva, para las variables continuas se realizaron pruebas de sesgo y curtosis para establecer el tipo de distribución de la población. Para las variables de distribución normal se utilizó como medida de tendencia central la media \pm desviación estándar, para las variables de distribución anormal, mediana e intervalos en las percentilas 5 y 95. La diferencia por grupos en variables normales se encontró por la prueba de ANOVA y para las variables de distribución anormal por la prueba U de Mann Whitney con una significancia estadística $<5.0\%$.

Para establecer la relación entre variables categóricas, se construyeron tablas de contingencia y se aplicó la prueba de independencia de Chi-cuadrada de Pearson. Para el cálculo de los riesgos se utilizó la razón de momios con intervalos de confianza al 95%.

Se realizaron análisis de regresión logística entre las variables que mostraron relación en el análisis divariado utilizando diferentes modelos.

RESULTADOS

Se estudiaron 169 pacientes de la clínica de anticoagulantes orales e insuficiencia cardiaca del Instituto Nacional de Cardiología, con diagnóstico de insuficiencia cardiaca y FEVI < 35%. Se dividieron en 2 grupos, 71 recibían tratamiento anticoagulante oral y 98 no recibieron el tratamiento con ACO. De los 169 pacientes, 47 (28%) fueron mujeres y 122 (72%) hombres. Del total de hombres, el 37.7% recibía tratamiento ACO y el 63.3% no lo recibía. Del total de mujeres, el 53.1% recibía tratamiento con ACO y el 46.9% no lo recibía. En el grupo con tratamiento anticoagulante oral hubo 25 (36%) mujeres y 46 (64%) hombres; en el grupo sin tratamiento ACO hubo 22 (22%) mujeres y 76 (78%) hombres (tabla 1). La edad promedio de los pacientes en el grupo con ACO fue de 54.5 años y de 60 años en el grupo sin ACO con un valor de $p=0.025$. La fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) promedio en el grupo con ACO fue de 24.13% y en el grupo sin ACO de 26.97% con un valor de $p=0.005$. El tiempo promedio de seguimiento en los pacientes con ACO fue de 3.45 años y de 4.13 años en el grupo sin ACO, con un valor de $p=0.044$. Por lo anterior, las características basales de los 169 pacientes divididos en 2 grupos, el primero con tratamiento anticoagulante oral ($n= 71$) y el segundo grupo sin tratamiento anticoagulante ($n= 98$), son similares entre sí. En el grupo con tratamiento anticoagulante oral, el 19% de los pacientes tenían hipertensión arterial sistémica contra el 31% de los pacientes en el grupo sin tratamiento anticoagulante ($p =0 .11$). De los pacientes con tratamiento anticoagulante oral, el 8% tenían diagnóstico de diabetes mellitus contra el 19% en el grupo sin tratamiento anticoagulante oral ($p = 0.052$). El tratamiento con aspirina fue de 18% en pacientes con tratamiento anticoagulante y del 65% en pacientes sin tratamiento anticoagulante ($p=$

0.075). Las características basales de los pacientes se muestran en la tabla 2.

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES POR SEXO

N = 169	ACO n=71	NO ACO n=98	EVC Con ACO	EVC Sin ACO
Mujeres (n=47) 28%	25 (53.1%)	22 (46.9%)	0	2 (4.2%)
Hombres (n=122) 72%	46 (37.7%)	76 (63.3%)	2 (1.6%)	12 (9.8%)

Tabla 1: Características de los pacientes por sexo e incidencia de EVC por sexo y grupo.

De los 169 pacientes incluidos en el análisis estadístico, la etiología de insuficiencia cardiaca más frecuente fue la cardiopatía isquémica (45%), después la forma idiopática de la enfermedad (36%), enfermedad de Chagas (8%), miocardiopatía dilatada hipertensiva (3%), miocarditis (2%) y otras causas (5%): miocardiopatía periparto y miocardiopatía dilatada por el uso de antracíclicos (Gráfica 1).

De acuerdo con la etiología de la insuficiencia cardiaca, el tratamiento anticoagulante oral fue indicado más frecuentemente en pacientes que tenía insuficiencia cardiaca por miocardiopatía periparto y antracíclicos, en relación con el resto de las etiologías de insuficiencia cardiaca, ya que el 87.5% recibió ACO vs el 12.5% que no lo recibió. En los pacientes con cardiopatía isquémica, veintitres de ellos recibían anticoagulante oral (31.5%) y 53 (69.5%) no recibían anticoagulante.

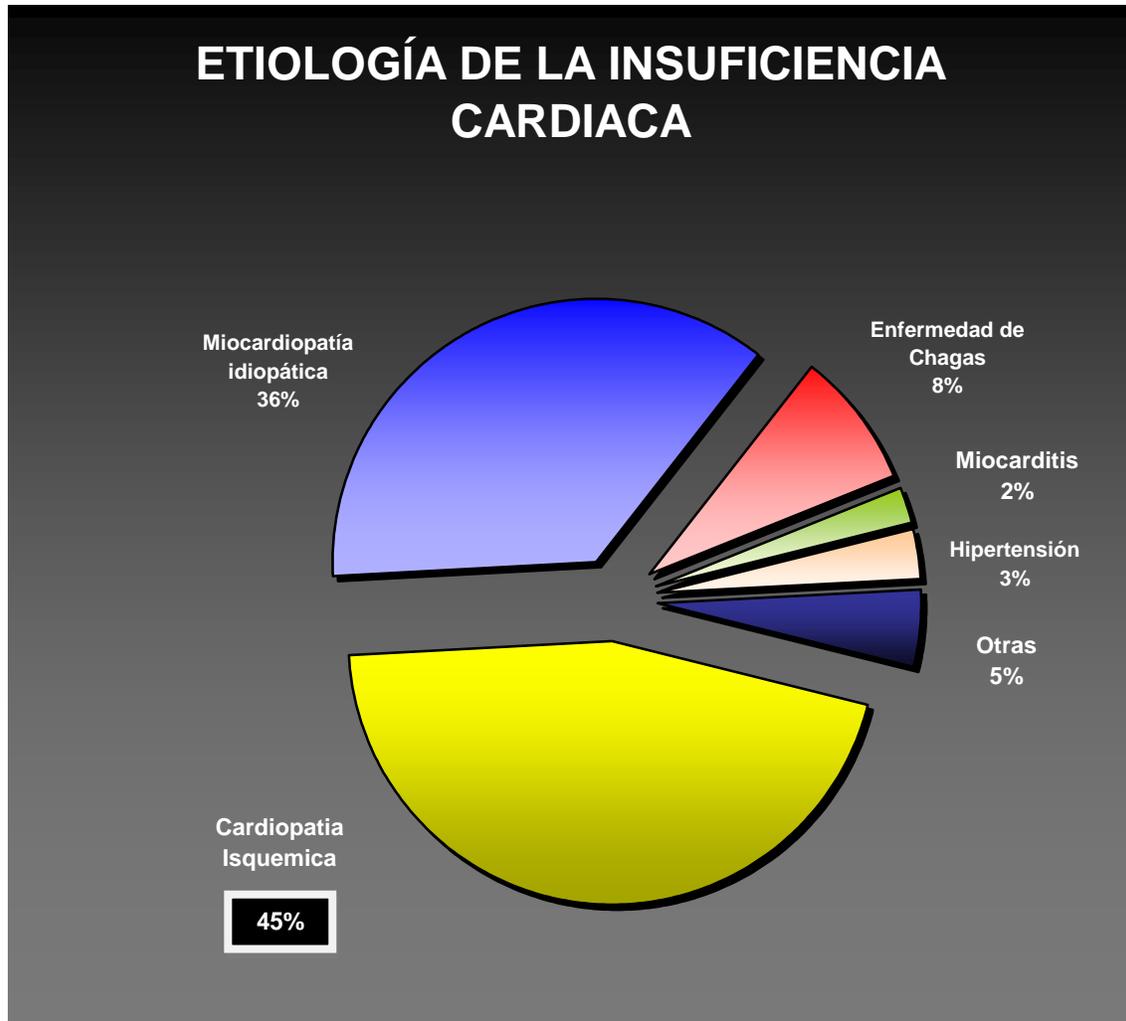
CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

	ACO n=71	NO ACO n=98	Valor de P
Edad	54.5 (+/- 13.9)	60 (+/- 16.7)	0.025
FEVI	24.13 (+/- 6.8)	26.97 (+/- 6.16)	0.055
Años de seguimiento	3.45 (+/- 2.03)	4.13 (+/- 2.24)	0.044
Hipertensión	14 (19.7%)	31 (31.6%)	0.11
Diabetes Mellitus	6 (8.4%)	19 (19.3%)	0.052
Hipocinesia Generalizada	47 (66.1%)	45 (45.9%)	
Aspirina	13 (18.3%)	64 (65.3%)	
Clopidogrel	4 (5.6%)	6 (6.1%)	
AI > 45 mm	48 (67.6%)	42 (42.8%)	
DTDVI > 65 mm	50 (70.4%)	56 (57.14%)	
Hipocinesia > 2 segmentos	24 (33.8%)	53 (54.08%)	
Contraste espontáneo	4 (5.6%)	10 (10.2%)	

Tabla 2: Características de los pacientes

De los pacientes con miocardiopatía dilatada de origen idiopático, veintinueve (47%) recibieron ACO, contra 32 (52%) pacientes que no lo recibieron; en la enfermedad de Chagas, siete pacientes (50%) recibieron tratamiento ACO y 7 pacientes (50%) no lo recibieron; de los pacientes con miocarditis, el 75% recibió tratamiento ACO y el 25% no lo recibió; de los pacientes con miocardiopatía dilatada por hipertensión en fase avanzada, el 33.3% recibió tratamiento con ACO y el 66.6% no recibió este tratamiento.

(Gráfica 2)

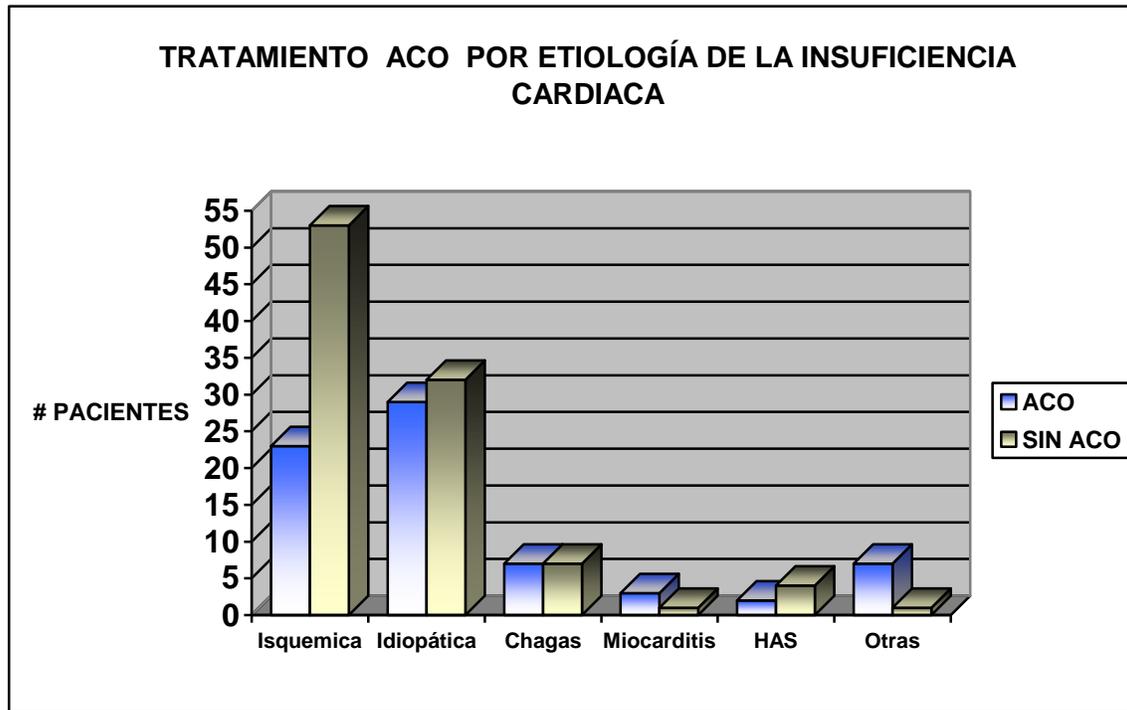


Gráfica 1: *Etiología de la insuficiencia cardiaca.*

De los 71 pacientes con tratamiento anticoagulante oral, dos pacientes (2.8%) presentaron un evento vascular cerebral de tipo isquémico vs 14 pacientes (14.3%) de los 98 pacientes no anticoagulados OR = 5.75 (1.2-26.1) p=0.012 (Gráfica 3).

Los 2 pacientes que presentaron EVC isquémico en el grupo de tratamiento anticoagulante oral, tenían un INR subóptimo al momento del evento (ambos < 1.3). De los pacientes con tratamiento ACO, sólo 1 paciente (1.4%) presentó un ataque isquémico

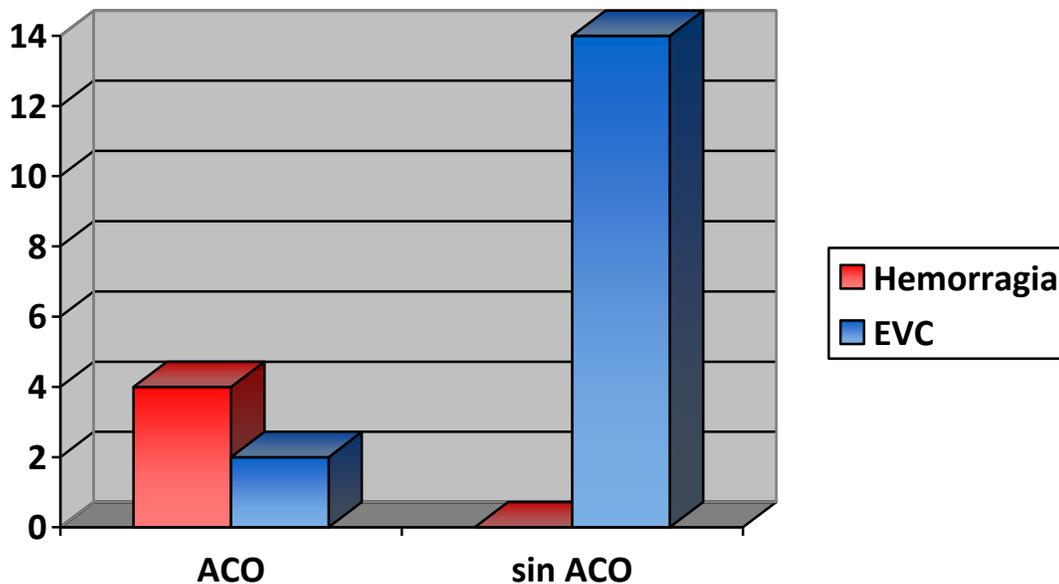
transitorio contra 3 pacientes (3.1%) de los no anticoagulados. Al realizar el análisis estadístico la diferencia no tuvo significancia estadística.



Gráfica 2: Tratamiento ACO en relación con la etiología de la ICC

La embolia periférica se presentó en 1 paciente sin tratamiento anticoagulante y en ninguno de los pacientes con tratamiento anticoagulante, lo cual no tuvo diferencia estadísticamente significativa.

Los eventos hemorrágicos se presentaron en 4 pacientes, dos (2.8%) eventos hemorrágicos mayores en pacientes con tratamiento anticoagulante oral y ninguno en pacientes sin tratamiento anticoagulante. Se presentaron dos (2.8%) eventos hemorrágicos menores en pacientes con tratamiento anticoagulante y ninguno en pacientes sin tratamiento anticoagulante (tabla 3).



Gráfica 3: *Eventos isquémicos y hemorrágicos en el grupo I y II*

COMPLICACIONES ISQUÉMICAS Y HEMORRÁGICAS DE ACUERDO CON EL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE				
	ACO	SIN ACO	NNT	Valor P
ISQUÉMICAS				
EVC	2	14	1 de cada 7	0.012
HEMORRÁGICAS				
MAYOR	2	0	1 de cada 34	No sign.
MENOR	2	0	1 de cada 34	No sign.

Tabla 3: *Riesgo – Beneficio del tratamiento ACO*

Esto significa que por cada 100 pacientes con tratamiento anticoagulante, se presentarán 3 episodios de hemorragia mayor; es decir, que por cada 33 pacientes tratados con ACO, uno presentará un episodio de hemorragia mayor y por cada 100 pacientes con FEVI < 35% sin tratamiento anticoagulante oral, se presentarán 15 eventos vasculares cerebrales

isquémicos. Dicho de otra forma, se presentará un evento vascular cerebral por cada 7 pacientes que no reciban tratamiento ACO (tabla 3). De las diversas variables del estudio registradas, se obtuvieron los siguientes resultados: se encontraron 90 pacientes con un diámetro de la aurícula izquierda mayor de 45 mm: 48 pacientes (67.6%) en el grupo con ACO, de los cuales cinco (5.5%) presentaron EVC y 42 pacientes (42.8%) en el grupo sin tratamiento ACO de los cuales 11 (13%) presentaron EVC. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa. En el análisis del diámetro telesistólico del VI (DTSVI), 106 pacientes tuvieron un DTDVI mayor de 65 mm, 50 pacientes (70.4%) en el grupo con ACO, de los cuales 9 (8.4%) presentaron EVC y 56 pacientes (57.1%) en el grupo sin este tratamiento, de los cuales 7 (11.1%) presentaron EVC. Estas diferencias no tuvieron significancia estadística. De los 71 pacientes en el grupo I (ACO) el 18.3% se encontraba con tratamiento con aspirina, contra el 65.3% de los pacientes en el grupo II (sin ACO). En el análisis estadístico el tratamiento con aspirina no tuvo diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de EVC. El uso de clopidogrel se registró en el 5.6% de los pacientes con ACO y el 6.1% de los pacientes sin ACO. De todos los pacientes con clopidogrel, ninguno presentó EVC, sin embargo el número total de pacientes con este tratamiento era sólo de 10 pacientes. La hipocinesia de más de 2 segmentos se encontró en el 33.8% de los pacientes del grupo I y el 54.08% de los pacientes del grupo II; no se observó diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de EVC. La presencia de contraste espontáneo se asoció a un mayor número de eventos vasculares cerebrales isquémicos, ya que de los 14 pacientes con contraste espontáneo, cinco (35.7%) tuvieron EVC contra 11 (7.1%) de los pacientes sin contraste espontáneo OR= 7.27 (2.07-25.4) $p < 0.001$. Después del análisis de regresión logística, la asociación entre contraste

espontáneo y EVC isquémico es independiente del estado de anticoagulación de los pacientes.

Al descartar la presencia de contraste espontáneo en el modelo de edad, FEVI, uso de ACO y tiempo de seguimiento, la asociación entre EVC isquémico y estado de anticoagulación presentó un OR= 9.3 (1.1-78.7).

DISCUSIÓN

En este estudio se demuestra una mayor prevalencia de complicaciones cardioembólicas en los pacientes con FEVI menor del 35% sin tratamiento anticoagulante oral (14%) en comparación con los registros realizados en otros estudios sobre la población general sin insuficiencia cardiaca, que se ha comunicado en un (4-8%).^{14, 32}

En este estudio encontramos que el tratamiento con ACO es más frecuente en las mujeres que en los hombres y que también las mujeres tienen una menor incidencia de EVC isquémico, inclusive en una menor proporción (proporción 6/1 H/M) que lo informado en la literatura mundial (proporción 1.3/ 1 H/M). De esto se infiere que estos resultados pueden asociarse al tratamiento protector con anticoagulantes orales, debido a que realmente no hubo diferencia estadísticamente significativa en otras de las características de los pacientes.

La causa más frecuente de insuficiencia cardiaca en nuestra población (45%), al igual que lo reportado en la literatura a nivel mundial, fue la cardiopatía isquémica. Sin embargo, contrario a lo encontrado, la hipertensión arterial sistémica correspondió sólo al 3% de los pacientes con insuficiencia cardiaca; la miocardiopatía dilatada idiopática (36%) se presentó en mayor porcentaje de lo esperado y muy probablemente en muchos de estos pacientes, la etiología de la insuficiencia cardiaca podría ser una cardiopatía hipertensiva en fase dilatada que no estuviera clasificada de esta forma en el expediente clínico. La afirmación anterior se basa, en que al menos el 23% de los pacientes con miocardiopatía

dilatada padecían de hipertensión arterial sistémica. De acuerdo con la etiología, el tratamiento anticoagulante oral fue más frecuente en los pacientes con miocardiopatía periparto y por antracíclicos. Incluso en los pacientes con enfermedad de Chagas, la proporción de tratamiento con ACO no fue nada despreciable ya que alcanzó un 50%. Sin embargo, en los pacientes con cardiopatía isquémica, que es la causa más frecuente de ICC, el porcentaje de pacientes con tratamiento ACO fue muy bajo (31.5%), probablemente debido a que existe la falsa idea de que el tratamiento con aspirina puede proteger a estos pacientes de eventos vasculares cerebrales. Nuestro estudio demostró que estos pacientes no tienen tal protección; otra de las posibilidades para el bajo número de pacientes con ACO en cardiopatía isquémica, es el temor del médico a las complicaciones hemorrágicas. Sin embargo, se encuentra bien descrito en la literatura que durante el tratamiento dual con antiagregante y anticoagulante, el INR se puede mantener en niveles discretamente menores para evitar este tipo de complicaciones.^{33,34,35} En nuestro estudio encontramos 18% de pacientes con terapia dual, de los cuales uno desarrolló hemorragia mayor.

De los pacientes con tratamiento anticoagulante oral, solamente dos presentaron un EVC. Durante los episodios tenían un INR subóptimo, por lo que el riesgo del evento se puede comparar con el de aquellos pacientes en el grupo sin tratamiento con ACO. Existe un riesgo relativo muy alto de EVC en aquellos pacientes sin tratamiento ACO; comparándolo con el riesgo de hemorragia para los pacientes con ACO, uno de cada 7 pacientes sin ACO presentará un EVC isquémico cardioembólico vs 1 de cada 33 pacientes con ACO que presentarán una hemorragia mayor. Esto significa que entre el

riesgo y el beneficio del tratamiento anticoagulante oral en los pacientes con FEVI < del 35% es muy importante y se perfila, sin la menor duda, a que el tratamiento anticoagulante oral debe ser una terapia con indicación precisa en la insuficiencia cardiaca. Esta afirmación se aplicaría por lo menos a los pacientes que tienen mayor riesgo de cardioembolia, por ejemplo aquellos con FEVI menor del 35%. Como se comentó, no se ha dilucidado si los pacientes con insuficiencia cardiaca deberían recibir tratamiento anticoagulante oral, ya que no ha demostrado una disminución en la mortalidad. Sin embargo, no todos los tratamientos de la insuficiencia cardiaca modifican la mortalidad de la enfermedad; es decir, existen excelentes medicamentos como la digital, que si bien no ha demostrado disminución en la mortalidad, muy probablemente por artilugios estadísticos en los diversos ensayos clínicos (administrada en pacientes con disfunción diastólica), es un excelente medicamento para el control de los síntomas y mejora la calidad de vida de los pacientes; En esta tesis se demuestra que el anticoagulante oral, a pesar de que no ha demostrado disminución en la mortalidad de la ICC en otros estudios, realmente disminuye las complicaciones cardioembólicas y de esta forma también disminuye la incapacidad, la inhabilidad y la dependencia así como seguramente los costos hospitalarios. En este estudio también hemos demostrado que durante el tratamiento con ACO no se incrementó significativamente el riesgo de hemorragia mayor. Esto implica que el riesgo de tromboembolia en los enfermos no anticoagulados, superó al riesgo de hemorragia, hallazgo que nos permite recomendar el empleo de ACO en el tratamiento preventivo de los pacientes con ICC, con el propósito de abatir el riesgo de incapacidad secundaria a eventos embólicos y evitar el deterioro de la calidad de vida.

El uso de aspirina en este estudio no representó un factor protector de EVC isquémico; como se ha demostrado en estudios previos, el tratamiento con aspirina disminuye los eventos vasculares cerebrales isquémicos de origen ateroscleroso. En nuestro estudio, la etiología y fisiopatología de los eventos isquémicos es totalmente diferente a aquella en donde la aspirina ha comprobado su eficacia, lo que explica que estos pacientes se encuentran desprotegidos contra las complicaciones cardioembólicas. Por lo anterior, se hace nuevamente énfasis en la terapia dual para los pacientes con cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca, siempre llevando un control estricto del INR en niveles más bajos de los habituales.

La única de las variables registradas que se asoció a un mayor riesgo de cardioembolia, fue la presencia de contraste espontáneo. Esto ya se había descrito y demostrado en la literatura. También sabemos que esta imagen ecocardiográfica tan característica de los estados protrombóticos, se observa en pacientes con dilatación de cavidades cardíacas (aurículas y ventrículos), así como en pacientes con grave hipocinesia del ventrículo izquierdo o disminución en la velocidad de vaciamiento de la orejuela izquierda. Lo interesante de este estudio es que no se sabe con certeza a que corresponde la imagen ecocardiográfica del contraste espontáneo; es decir, si son plaquetas; eritrocitos agregados o factores procoagulantes que se encuentran activados en este flujo turbulento de sangre. Por ello sería interesante hacer una investigación acerca del significado trombogénico que tiene el contraste espontáneo. Algunos estudios han sugerido que podría tratarse de incremento en los factores protrombóticos y aún de activación

plaquetaria dependiente de flujo turbulento. Se sabe que cuando se rebasa cierto nivel de las fuerzas de fricción por el flujo turbulento, en la superficie plaquetaria se expone el receptor de factor de Von Willebrand: la glucoproteína Ib/IX/V, con lo que se inicia la activación y agregación plaquetaria, no dependiente del receptor de fibrina.

Además de este estudio surge un nuevo estudio, con la necesidad de obtener un modelo de puntuación de riesgo cardioembólico para los pacientes con insuficiencia cardíaca, similar a lo que se ha hecho con las escalas CHADS2 o HAS-BLED descritas recientemente,^{38,39} los cuales son de gran utilidad para la clasificación y estratificación de los pacientes con FA, así como en la toma de decisiones. A pesar de que la mayoría de las variables en este estudio no representó un factor de riesgo para cardioembolia, el número de pacientes es pequeño para intentar generalizar los resultados. Sin embargo, es difícil encontrar estudios con un gran número de pacientes, ya que la insuficiencia cardíaca y la cardiomegalia se asocian muy frecuentemente a condiciones o indicaciones precisas de anticoagulación, como la fibrilación auricular, la hipertensión arterial pulmonar y las valvulopatías.

CONCLUSIONES

De este estudio podemos concluir que los pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de expulsión del ventrículo izquierdo menor de 35%, tienen una mayor prevalencia de complicaciones cardioembólicas (EVC) que los pacientes con fracción de expulsión normal, según lo informado en estudios de prevalencia de EVC en sujetos sin insuficiencia cardiaca.

La cardiopatía isquémica sigue siendo la causa número uno de insuficiencia cardiaca en nuestro medio. Es una enfermedad endémica y no aparenta ceder terreno en los próximos años, por lo que tenemos que buscar la forma de combatirla y disminuir sus complicaciones como la ICC y los EVC isquémicos asociados.

Los pacientes con insuficiencia cardiaca que tiene efecto de contraste espontáneo, deben recibir tratamiento anticoagulante, ya que disminuye la incidencia de eventos cardioembólicos. Estos resultados son independientes de los niveles en la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo.

Los pacientes con insuficiencia cardiaca que tienen FEVI menor de 35% se encuentran en un alto riesgo de cardioembolia y este estudio demuestra que se benefician con el tratamiento anticoagulante oral, al disminuir la incidencia de eventos vasculares cerebrales isquémicos sin incrementar de forma significativa las hemorragias que ponen en peligro la vida.

Los anticoagulantes orales no han demostrado en ningún estudio disminuir la mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardiaca, sin embargo existen otros puntos primarios como evitar el deterioro de la calidad de vida del paciente y su capacidad funcional, disminuir la morbilidad y protegerlos contra complicaciones graves de la enfermedad. En estos puntos, este estudio ha demostrado definitivamente la eficacia del ACO.

El tratamiento de la insuficiencia cardiaca secundaria a cardiopatía isquémica con aspirina no reciben una protección adecuada con aspirina para evitar eventos cerebrales isquémicos. Esto se debe a que la fisiopatología en la formación del trombo es diferente en la aterosclerosis de las arterias cerebrales y en la insuficiencia cardiaca. Por lo tanto estos pacientes deben de recibir doble terapia con tratamiento antiagregante y anticoagulante. El tratamiento dual, debe ser vigilado con el INR de forma estrecha, para disminuir las complicaciones hemorrágicas y conservar el beneficio de la protección contra eventos cardioembólicos.

Existen varias limitaciones para este estudio, entre ellas, el número de pacientes, aunque las series de mayor número de enfermos en este tema, han incluido de 200 a 300. Otra limitante es el tipo de estudio realizado, ya que depende fundamentalmente de la recolección de datos y de que todos los expedientes revisados cuenten con la información completa para poder recabar las principales variables del estudio con EVC y complicaciones hemorrágicas.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Guadalajara JF. *Entendiendo la insuficiencia cardiaca*. Archivos de Cardiología de México 2006;76:431-447.
- 2.- 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
- 3.- Frederickson BJ, Macintire LB. *Rheology of Thrombosis*. En: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, et al. Hemostasis and Thrombosis. Basic Principles and Clinical Practice, 4ta edición. Filadelfia. Lippincott Williams and Wilkins. 2001:625-638.
- 4.- Okuyan1 E, Okcun1 B, Dinçkal MH, et al. *Risk factors for development of left ventricular thrombus after first acute anterior myocardial infarction-association with anticardiolipin antibodies*. Thrombosis Journal 2010; 8:15.
- 5.- Aird WC. *Vascular bed-specific thrombosis*. J Thromb and Hemost. 2007;5: 283-291.
- 6.- De Lorenzo F, Saba N, Kakkar VV, et al. *Blood Coagulation in Patients with Chronic Heart Failure*. Drugs 2003;63:565-576.
- 7.- Amy M. *What do we know about anticoagulation in patients with heart failure?*. Curr Opin Cardiol 2008;23:228-232.
- 8.- Lauren S, Goldhaber S. *Anticoagulation in Dilated Cardiomyopathy*. JACC 1998;31:745-748.
- 9.- 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.
- 10.- 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.
- 11.- Wilbert S. *Effect of Warfarin Versus Aspirin on the incidence of New Thromboembolic Stroke in Older Persons With Chronic Atrial Fibrillation and Abnormal and Normal Left Ventricular Ejection Fraction*. The American Journal of Cardiology 2000;85:15-35.
- 12.- Ashraf S, Kemp R, Barham J, et al. *Dilated Cardiomyopathy and Role of Antithrombotic Therapy*. The American Journal of the Medical Sciences. 2010;339:310-316.

- 13.- 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.
- 14.- Adams H, Del Zoppo G, Alberts M, et al. *Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists*. Stroke, 2007;38:1655-1711.
- 12.- McMurray J, Petrie M, Murdoch D, et al. *Clinical Epidemiology of heart failure: public and private health burden*. Eur Heart J 1998;19:9-16
- 13.- McMurray J, Petrie M, Murdoch D, et al. *Clinical Epidemiology of heart failure: public and private health burden*. Eur Heart J 1998;19:9-16
- 14.- Lip G, Gibbs C. *Anticoagulation for heart failure in sinus rhythm: a Cochrane systematic review*. QJM 2002;95:451-459.
- 15.- Lip G, Gibbs C. *Antiplatelet agents versus control or anticoagulation for heart failure in sinus rhythm: a Cochrane systematic review*. QJM 2002;95:461-468.
- 16.- Chung I, Lip G. *Antithrombotic therapy for congestive heart failure*. Int J Clin Pract 2006;60:36-47.
- 17.- Uretsky B, Thygesen K, Armstrong P, et al. *Acute coronary findings at autopsy in heart failure patients with sudden death: results from the assessment of treatment with lisinopril and survival (ATLAS) trial*. Circulation 2000;102:611-616.
- 18.- Olav R, Gregory Y, Souverein P, et al. *Systolic Heart Failure: A prothrombotic State*. Semin Thromb Hemost 2009;35:497-504.
- 19.- 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.
- 20.- Al-Khadra A, Salem D, Rabd W, et al. *Warfarin anticoagulation and survival: a cohort analysis from the studies of left ventricular dysfunction*. J Am Coll Cardiol 1998;31:749-753.

- 21.- Lip G. *Is diastolic dysfunction associated with thrombogenesis? A study of circulating markers of a prothrombotic state in patients with coronary artery disease.* Heart 1997;77:395-396.
- 22.- Van der Meer F, Rosendaal F, Vandenbroucke J, et al. *Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors.* Arch Intern Med 1993;153:1557-1562.
- 23.- Lurie F, Kistner R, Eklof B, et al. *Mechanism of venous valve closure and role of the valve in circulation: a new concept.* J Vasc Surg 2003;38:955-961.
- 24.- Jafri S, Mammen E, Masura J, et al. *Effects of warfarin on markers of hypercoagulability in patients with heart failure.* Am Heart J 1997;134:27-36.
- 25.- Scardi S, Mazzone C. *Antithrombotic prophylaxis in patients with ventricular dysfunction: critical review of the literature and new perspectives.* Ital Heart J 2003;4:201-209.
- 26.- 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.
- 27.- Graham S. *Anticoagulation in heart failure.* Curr Cardiol Rep 2001;3:72-77.
- 28.- Ahnert A, Freudenberger R. *What do we know about anticoagulation in patients with heart failure?* Curr Opin Cardiol 2008;23:228-232.
- 29.- Shan N. *Does anticoagulation benefit patients with congestive heart failure (CHF) who have reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) and are in normal sinus rhythm?* J Okla State Med Assoc 2009;102:126-127.
- 30.- Edhery S. *Preventing cerebrovascular accidents during atrial fibrillation.* Presse Med 2005;34:1315-1324.
- 31.- Asinger R, Mikell F, Sharma B, et al. *Incidence of left-ventricular thrombosis after acute transmural myocardial infarction: serial evaluation by two-dimensional echocardiography.* N Engl J Med 1981;305:297-302.
- 32.- Cremades I, Sotillo C, Villanova M, et al. *El ictu isquemico. Manejo clásico y las nuevas perspectivas.* Emergencias y Catástrofes 2001;2:117-124.
- 33.- Laffort P, Roudant R, Roques X, et al. *Early and long term (one year) effects of the association of aspirin and oral anticoagulant on thrombosis and mortality after replacement of the mitral valve with the St Jude medical prosthesis: a clinical and transesophageal echocardiographic study.* J Am Coll Cardiol 2000;35:739-746.

- 34.- Turpie A, Gert M. *A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart valve replacement.* N Eng J Med 1993;329:524-529.
- 35.- Altman R, Rounier J. *Comparison of high dose with low dose aspirin in patients with mechanical heart valve replacement treated with oral anticoagulants.* Circulation 1996;94:2113-2116.
- 36.- Sorensen R, Hansen M, Steen Z, et al. *Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data.* Lancet 2009;374:1967-1974.
- 37.- 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.
- 38.- Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. *Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation.* Chest. 2010;137:263-72.
- 39.- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. *A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrialfibrillation patients: The Euro Heart Survey.* Chest 2010;138:1093-1100.