

# Anticoagulación oral en pacientes con Insuficiencia Cardíaca Crónica con fracción de eyección reducida, experiencia en el centro Médico Quirúrgico Boliviano-Belga

Oral anticoagulation on patients with chronic hearth failure with reduced ejection fraction, experience at Centro Médico Quirúrgico Boliviano Belga

Alejandra Maldonado Villegas<sup>1,a</sup>, Luis Mercado Maldonado<sup>1,b</sup>

## Resumen

**Objetivos:** describir la experiencia de la anticoagulación oral con warfarina en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección disminuida (ICC-FER) y la incidencia de ictus y mortalidad en el Centro Médico Quirúrgico Boliviano Belga durante los años 2004 – 2011. **Métodos:** estudio descriptivo, transversal en >18 años con ICC-FER sintomática, dividiéndolos en los que presentan ritmo sinusal y fibrilación auricular no valvular (FANV), excluyendo quienes tienen trombos intracavitarios, tromboembolia reciente, prótesis valvular y los que requirieron su implante durante el estudio. **Resultados:** 46 pacientes con ritmo sinusal y 18 con FANV, con fracción de eyección severamente reducida en ambos grupos (29% y 30% respectivamente), todos con tratamiento diurético y modificadores de enfermedad. Todos los pacientes con FANV recibieron tratamiento antitrombótico (anticoagulantes y/o antiagregantes plaquetarios), el 94% con indicación de anticoagulación según CHA2DS2 VASc, estaban medicados con warfarina. El 67% de los pacientes con ritmo sinusal fue anticoagulado y el 6,5% no. La incidencia de ictus fue de 0,11 en FANV y 0,15 en ritmo sinusal en 3 años de seguimiento, mientras que la mortalidad alcanzó el 40% y el 42% respectivamente en un periodo promedio de 4 años ( $\pm 1,2$ ). **Conclusiones:** en ICC-FER, se anticoagula a la mayoría de pacientes con FANV, que en este grupo, el riesgo embólico alto. La anticoagulación oral con warfarina en insuficiencia cardíaca crónica con FE severamente comprometida ( $\leq 30\%$ ) en ritmo sinusal es frecuente, sin reportar complicaciones mayores. La incidencia de ictus fue baja y la mortalidad global fue elevada.

**Palabras claves:** insuficiencia cardíaca; anticoagulantes; fibrilación auricular.

## Abstract

**Objectives:** to describe warfarin use and the incidence of stroke and mortality in chronic hearth failure with reduced ejection fraction (HFrEF) at Centro Médico Quirúrgico Boliviano Belga between 2004 and 2011. **Methods:** descriptive and transversal study in > 18 years with symptomatic ICC-FER, dividing them into those with sinus rhythm and non-valvular atrial fibrillation (NVAf), excluding those with intracavitary thrombus, recent thromboembolism, prosthetic valve and requiring the implant during the study. **Results:** 46 patients with sinus rhythm and 18 with NVAf. 46 patients with sinus rhythm and 18 with NVAf with severely reduced ejection fraction in both groups (29% and 30% respectively), all with diuretics and disease modifiers. All NVAf patients received antithrombotic therapy (anticoagulant and/or antiplatelet agents), 94% indicating anticoagulation as VASc CHA2DS2 VASc, they were medicated with warfarin. 67% of patients with sinus rhythm were anticoagulated whilst 6,5% were not. The stroke incidence were of 0,11 in NVAf and 0,15 in sinus rhythm during a 3 year monitoring period, whilst mortality reached 40% and 42% respectively in an average period of 4 years ( $\pm 1,2$ ). **Conclusions:** in HFrEF and NVFA most patients where receiving warfarin, that in this group had high embolic risk. Oral anticoagulation with warfarin in chronic heart failure with severely compromised FE ( $\leq 30\%$ ) in sinus rhythm often, without reporting major complications. The incidence of stroke was low and the overall mortality was high.

**Keywords:** heart failure; anticoagulants; atrial fibrillation.

A nivel mundial, la insuficiencia cardíaca tuvo un importante incremento en su incidencia y prevalencia en los últimos años, alcanzando tasas de mortalidad de hasta 30% en pacientes con síntomas graves: estado funcional III-IV de la *New York Heart Association* (NYHA), asociada con fracción de eyección (FE) reducida incrementa de forma independiente la mortalidad y el riesgo de eventos tromboembólicos<sup>1-3</sup>. La severidad de la alteración de la FE se clasifica, según la Sociedad Americana de Ecocardiografía, en levemente comprometida 45 a 55%, moderadamente comprometida 30 a 44% y severamente comprometida  $<30\%$ ; presentando un riesgo anual de presentar Accidentes Cerebro Vasculares (ACV) del 1,5% en disfunción leve, frente al 4% en pacientes con severo compromiso de la FE<sup>1,3</sup>.

La anticoagulación oral en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (ICC) con FE reducida está indicada en fibrilación auricular, trombos intracavitarios o historia reciente de tromboembolia; sin embargo, su utilidad en pacientes con severo compromiso de FE en ritmo sinusal sigue siendo controvertida<sup>1,3,4</sup>. Se han realizado varios ensayos clínicos aleatorizados como el estudio WASH (*Warfarin/Aspirin Study in Heart Failure*), WATCH (*Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure*) y HELAS (*Efficacy of antithrombotic therapy in chronic heart failure*), sin encontrar diferencias significativas entre los grupos de estudio como para recomendar anticoagulación en ICC con FE reducida en ritmo sinusal<sup>5-7</sup>.

En el ensayo WARCEF (*Warfarin versus Aspirin in patients with Reduced Cardiac Ejection Fraction*), tampoco se encontró diferencias significativas entre ambos grupos respecto a los objetivos primarios, sin embargo, se vio un beneficio progresivo del uso de la warfarina respecto al desarrollo de ACV, significativo a los 4 años de seguimiento<sup>8</sup>.

En pacientes con fibrilación auricular, el riesgo embólico

<sup>1</sup>Centro Médico Quirúrgico Boliviano Belga, Cochabamba, Bolivia.

<sup>a</sup>Residente de Medicina Interna; <sup>b</sup>Jefe del servicio de Cardiología

\*Correspondencia a: Alejandra Maldonado Villegas.

Correo electrónico: dra.amv@hotmail.com

Recibido el 8 de noviembre de 2013. Aceptado el 25 noviembre de 2013

absoluto es de cinco veces mayor en fibrilación auricular no valvular (FANV) y 17 veces más en fibrilación auricular valvular<sup>2,3</sup>, siendo necesaria su prevención con antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes oral es de acuerdo a la estratificación del riesgo embólico y hemorrágico, utilizando las dos escalas recomendadas actualmente, CHA2DS2-VASc y HAS-BLED respectivamente. La anticoagulación oral crónica se recomienda con puntaje  $\geq 2$  en la escala CHA2DS2-VASc ajustada a INR entre 2,0 a 3,0 en caso de utilizar warfarina, con la recomendación de realizar un control laboratorial más cercano y estricto después de iniciar el tratamiento antitrombótico si presenta un Riesgo Alto de Sangrado (puntuación  $\geq 3$  en escala HAS-BLED)<sup>2,3,9,10</sup>.

El presente estudio describe la experiencia de la anticoagulación oral con warfarina sódica en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con FE moderada y severamente disminuida, la incidencia de ictus y mortalidad en el Centro Médico Quirúrgico Boliviano Belga (CMQBB) durante un periodo de 7 años (2004 al 2011). Como objetivo secundario se evalúa el riesgo embólico y hemorrágico de los pacientes con FANV en relación con el tratamiento antitrombótico empleado.

## Materiales y métodos

Estudio descriptivo y transversal, realizado en todos los pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca crónica descompensada en el CMQBB (que cuenta con 35 camas), durante el periodo comprendido entre enero de 2004 a enero de 2011. Se dividió a la población en 2 grupos de estudio: el Grupo 1 con fibrilación auricular no valvular (FANV), y el Grupo 2 con ritmo sinusal.

Se incluyeron en el estudio a pacientes mayores de 18 años con insuficiencia cardíaca crónica sintomática (estadio funcional III-IV de la NYHA), que presenten ecocardiograma con función sistólica global de ventrículo izquierdo moderadamente y severamente disminuida (FEVI  $\leq 44\%$ ), hospitalizados durante al menos 72 horas, con un seguimiento posterior de al menos un año.

Fueron excluidos los pacientes con trombos intracavitarios, ACV o Tromboembolia Pulmonar reciente (<6 meses), los portadores de prótesis valvular y los que requirieron su implante durante el estudio.

Se recolectó la población mediante el sistema estadístico hospitalario, seleccionando egresos por insuficiencia cardíaca, disfunción sistólica de ventrículo izquierdo o insuficiencia cardíaca refractaria. Se revisaron las historias clínicas electrónicas y se obtuvieron los datos en tabla ad hoc. Las variables respuesta ictus y mortalidad (desglosada en cardiovascular, muerte súbita o extracardiaca) se buscaron de forma prospectiva, confirmando mediante una encuesta telefónica la adherencia al tratamiento y la evolución.

Las variables clínicas incluyeron: etiología, fracción de eyección y tratamiento recibido. Las variables epidemiológicas: la edad y el sexo. Para la evaluación de la anticoagulación oral, se describió el tratamiento antitrombótico empleado en el Grupo 2 y en el Grupo 1, se calcularon las escalas CHA2DS2-VASc y HAS-BLED. En el caso de recibir warfarina, se calculó

la media de INR durante el seguimiento; si presentaron ACV isquémico o hemorrágico, se incluyó el INR de ingreso hospitalario y el tiempo de presentación del evento desde el inicio del tratamiento. Se mide la incidencia de ictus y mortalidad.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa G-STAT 2.01. Se describieron medidas de tendencia central y su variabilidad, donde las variables cuantitativas fueron analizadas como media  $\pm$  desviación estándar (DE) o mediana con intervalo, de acuerdo a la distribución de la población; las variables nominales y dicotómicas se expresaron como porcentajes.

## Resultados

La población diana incluyó a 251 casos, de los cuales 62 pacientes se encontraban en el Grupo 1 (FANV) y 189 en el Grupo 2 (ritmo sinusal). En el Grupo 1 se incluyeron 18 pacientes, debido a que 22 correspondían a fibrilación auricular valvular, diez casos a insuficiencia cardíaca aguda y 12 casos fueron excluyentes. En el Grupo 2, se incluyeron a 46 pacientes, excluyendo a 82 pacientes que desarrollaron fibrilación auricular, cinco por insuficiencia cardíaca aguda, dos por insuficiencia cardíaca derecha aislada, tres por flutter auricular y 51 casos por ser excluyentes.

Las características clínicas y demográficas se describen en la tabla 1. La severidad de la disminución de la fracción de eyección es similar en ambos grupos, en el grupo con FANV fue de  $30\% \pm 1$  DE; en tanto en el grupo con ritmo sinusal fue de  $29\% \pm 5$  DE. De acuerdo a la patología de base se observa que en ambos grupos, la miocardiopatía chagásica es la que tiene menor fracción de eyección (tabla 1).

El tratamiento de sostén de la ICC con FE reducida y el tratamiento antitrombótico recibido, así como la evolución de los pacientes se describe en la tabla 2. Los fármacos más empleados fueron los diuréticos (en el 100% de los pacientes del Grupo 1, y en el 93% de los pacientes en el Grupo 2) y

**Tabla 1.** Características demográficas y clínicas de los pacientes con insuficiencia cardíaca y FE reducida.

Variables	Grupo 1 (n=18)	Grupo 2 (n=46)
Edad (DE)	70 $\pm$ 11	67 $\pm$ 13
Género, %		
Masculino	45%	68%
Femenino	55%	32%
Etiología, n (%)		
Miocardiopatía chagásica	8 (44,4%)	18 (39,1%)
Cardiopatía isquémica	3 (16,6%)	14 (30,4%)
Cardiopatía dilatada	7 (38,8%)	14 (30,4%)
Factores de riesgo, n (%)		
Hipertensión arterial	5 (27,7%)	12 (26%)
Diabetes mellitus	3 (16,6%)	9 (19,5%)
Arteriopatía*	1 (5,5%)	4 (8,7%)
Insuficiencia renal crónica	0	1 (2,17%)
Eventos tromboembólicos previos	5 (27,7%)	0
No presentan	4 (22,2%)	20 (43,4%)
Función sistólica de VI		
Función sistólica global, % (DE)	30 $\pm$ 1	29 $\pm$ 5
Moderadamente disminuida, n (%)	10 (55,5%)	23 (50%)
Severamente disminuida	8 (44,4%)	23 (50%)
Miocardiopatía chagásica % (RI)	27 (RI 11; R 18-40)	28 (RI 7; R 16-40)
Cardiopatía isquémica % (RI)	30 (RI 23; R 13-36)	34 (RI 12; R 21-40)
Cardiopatía dilatada % (RI)	32 (RI 9; R 25-38)	30 (RI 8; R 20-34)

DE: Desvío estándar; VI: Ventrículo izquierdo; RI: Rango intercuilítico.

**Tabla 2.** Tratamiento y evolución de los pacientes con insuficiencia cardiaca y FE reducida.

VARIABLES	Grupo 1 (n=18)	Grupo 2 (n=46)
<b>Tratamiento para insuficiencia cardiaca, n (%)</b>		
IECA/ ARA II	8 (44,4)	37 (80,4)
Betabloqueantes	11 (61,1)	27 (58,7)
Antagonistas aldosterona	18 (100)	45 (97,8)
Diuréticos	18 (100)	43 (93,4)
Digoxina	14 (77,7)	18 (39,1)
Amiodarona	1 (5,56)	4 (8,7)
Bloqueante cálcico	0	3 (6,52)
<b>Tratamiento antitrombótico, n (%)</b>		
Warfarina sódica sola o con antiagregantes	14 (77,7)	31 (67,3)
Antiagregantes plaquetarios	4 (22,2)	12 (26,3)
No recibió	0	3 (6,4)
<b>Mortalidad, n (%)</b>		
Cardiovascular	6 (33)	9 (22,5)
Muerte súbita	1 (5,56)	3 (7,5)
Extracardiaca	1 (5,56)	5 (12,5)
No ubicado (pérdidas)	0	6 (13,4)
Ictus, n (%)	2 (11,1)	6 (15)
Hemorragia mayor, n (%)	2 (11,7)	-

los antagonistas de la aldosterona (100% de los pacientes en ambos grupos, tomando en cuenta las pérdidas del grupo 2).

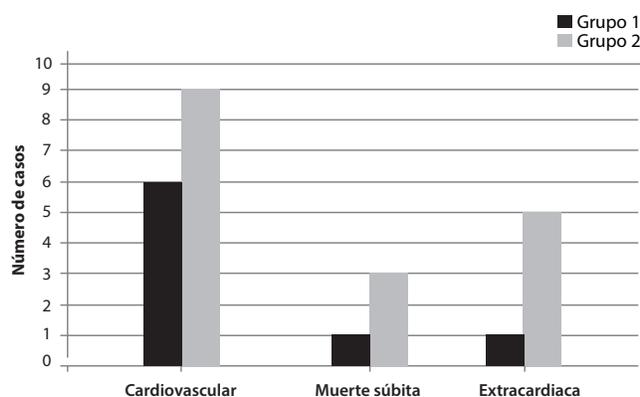
De los pacientes con ritmo sinusal (n=46), el 67% recibieron anticoagulación y el 6,4% no; la mediana de INR al año de seguimiento fue de 2,2 (RI: 0,4; R: 1,3 a 4,2). De los seis pacientes que presentaron ACV isquémico, cinco de ellos estaban bajo tratamiento con warfarina y el restante con aspirina; el INR al momento del evento fue en promedio de 1,6.

Los pacientes con fibrilación auricular (n=18), todos recibieron tratamiento antitrombótico, con una media de puntuación por la escala CHA2DS2 VASc de  $3 \pm 1,7$  DE, pertenecientes al grupo de alto riesgo embólico; 17 tenían indicación de anticoagulación oral, recibiendo warfarina solo 14 pacientes y el resto antiagregación. Los mismos 17 pacientes, tenían riesgo hemorrágico elevado según la escala HAS-BLED. El valor promedio de INR durante dos años de seguimiento fue de  $2,1 \pm 0,3$  D. Presentaron ACV isquémico solo dos casos (cuyo riesgo tromboembólico fue alto), ambos con niveles óptimos de anticoagulación (INR  $2,2 \pm 0,4$  DE); dos pacientes presentaron ACV hemorrágico, cuyo promedio de INR al ingreso fue 5,2.

La mortalidad global en el Grupo 1 fue de 8 pacientes (44%) y en el Grupo 2 (tomando en cuenta la pérdida de 6 pacientes) fue de 17 pacientes (42%), las causas correspondientes se describen en la figura 1.

## Discusión

La etiología y el menor grado de función sistólica son factores importantes que van a influir en la mortalidad. La miocardiopatía chagásica sigue siendo en nuestro medio la causa más frecuente de insuficiencia cardiaca, así como también la patología que presenta compromiso mas severo de la contractilidad miocárdica global (FEVI  $\leq 30\%$ ). En nuestro estudio, la mortalidad conjunta de causa cardiovascular más muerte súbita fue la más elevada en la miocardiopatía chagásica, con un total de 8 defunciones (40%) en toda la población estudiada, de las 20 registradas después de excluir las causas extracar-

**Figura 1.** Mortalidad en insuficiencia cardiaca crónica y fracción de eyección reducida.

días. Estos datos se correlacionan con resultados publicados por Pereira NM et al, donde estudiaron a una población de 287 pacientes con insuficiencia cardiaca secundaria a miocardiopatía dilatada, agrupando a los pacientes de acuerdo a la etiología chagásica e idiopática; se observó que la etiología de Chagas se asoció de manera independiente a un mal pronóstico con aumento en la mortalidad (RR 2,48; IC 95% 1,28 a 4,78;  $p=0,007$ )<sup>11</sup>.

En pacientes con FANV e ICC con FE reducida la recomendación de anticoagulación oral deriva de la escala de riesgo tromboembólico, tomando en cuenta además la severidad de la disfunción sistólica. En varias publicaciones, se evidencia que los pacientes de bajo riesgo son infravalorados con la escala CHA2DS2<sup>2,9,10,12</sup>, motivo por el cual, las últimas guías de manejo de fibrilación auricular recomiendan la implementación de la escala CHA2DS2-VASc para la estratificación de riesgo de eventos tromboembólicos junto con la valoración objetiva del riesgo de sangrado<sup>2</sup>. En nuestro estudio, 17 de los 18 casos con FANV tenían una puntuación  $\geq 3$  en la escala CHA2DS2-VASc, poniendo en evidencia que probablemente la mayoría de los pacientes de este grupo presentarán más de un factor de riesgo, motivo por el cual se debería implementar en todos la anticoagulación oral, sobre todo con FE severamente disminuida. En este caso, fueron cuatro los pacientes que recibieron antiagregantes plaquetarios debido a la imposibilidad de seguimiento de anticoagulación. Este hecho constituye una realidad en nuestro medio, ya que pocos centros a nivel nacional realizan de forma adecuada la prescripción de anticoagulación oral con warfarina sódica junto con el seguimiento de pacientes con patología cardiaca crónica y en algunos departamentos como Beni, Potosí o Pando, no se puede confiar en el seguimiento adecuado de acuerdo a controles laboratoriales periódicos y la adecuación de la dosis de warfarina para obtener el INR en parámetros adecuados.

En cambio, la anticoagulación oral en pacientes con ritmo sinusal, sigue siendo controvertida, debe ser individualizada de acuerdo al caso. Varios estudios multicéntricos (WASH, WATCH, HELAS, WARCEF)<sup>5-8</sup> comparan la warfarina vs. antiagregantes plaquetarios, donde se obtuvieron resultados dispares, probablemente por las diferencias en el diseño me-

tológico de cada uno de ellos. En el estudio WATCH se obtuvo una reducción de los ictus no fatales con la warfarina, sin embargo, se tuvo que suspender el estudio prematuramente debido a un reclutamiento lento. En el estudio del análisis del registro de REDINSCOR<sup>4</sup>, se asoció una reducción de muerte cardíaca y trasplante cardíaco en los pacientes con etiología isquémica y el uso de warfarina (HR 0,47; IC95%, 0,25-0,90; p=0,002), sin evidencia estadísticamente significativa para el desarrollo de ictus entre aspirina y warfarina debido a la escasa incidencia de ictus. En el estudio WARCEF no hubo diferencia significativa en la tasa de eventos del objetivo principal, obteniendo para la warfarina (7,47%/año) y aspirina (7,93%/año) (*hazard ratio* [HR] = 0,93; IC95% 0,79-1,10; p=0,40). Sin embargo, la warfarina disminuyó significativamente el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico warfarina, (0,72%/año); aspirina, (1,36%/año); (HR=0,52; IC95% 0,33-0,82; p=0,005), el análisis del HR durante el seguimiento reveló el beneficio progresivo para la warfarina y no se encontró diferencia respecto a la tasa de mortalidad en ambos grupos<sup>8</sup>.

La incidencia de ACV isquémico en ICC con FE reducida con FANV fue del 11% en 3 años de seguimiento, observando que los dos casos reportados estaban en niveles óptimos de anticoagulación. Una vez más se debe recordar el elevado riesgo asociado de ambas comorbilidades y que probablemente otros factores también estén influyendo, como ser la lesión endotelial, el flujo sanguíneo anormal o la severidad de la disfunción sistólica.

La incidencia de ACV isquémico en ICC con FE reducida con ritmo sinusal fue del 15% en tres años de seguimiento, donde cinco de los 6 casos recibían anticoagulación oral con warfarina sódica, pero con niveles subóptimos de anticoagulación (INR promedio de 1,6).

El adecuado manejo de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida debe incluir los fármacos modificadores de la enfermedad y en caso de descompensación o estadios funcionales III/IV de la NYHA, a los diuréticos para disminuir congestión pulmonar y/o sistémica. Fue necesario

evaluar si nuestra población mantenía tratamiento óptimo con modificadores de la enfermedad asociados a diuréticos, para evitar que el sesgo de selección de pacientes influyera en los resultados de mortalidad; es decir, si la población de estudio no recibía modificadores de enfermedad y diuréticos de forma periódica por el tiempo de estudio, la progresión hacia el estadio terminal, la recurrencia de las descompensaciones y la rapidez del empeoramiento de la función sistólica estarían directamente influenciados por este hecho.

Se observó que el 100% de los pacientes en ambos grupos recibía diuréticos y que los tres fármacos modificadores de la enfermedad estuvieron presentes durante el periodo de estudio, como se observa en la tabla 2.

La mortalidad global en ambos grupos fue elevada, representando el 44% en pacientes con fibrilación auricular no valvular y el 42% en pacientes con ritmo sinusal en un periodo promedio de 4 años  $\pm$  1,2 DE.

En conclusión, los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección moderada y severamente reducida con fibrilación auricular no valvular, todos se mantienen bajo terapia antitrombótica, de los cuales el 77% están bajo tratamiento anticoagulante con warfarina sódica manteniendo rango de INR adecuado. Los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y fracción de eyección moderada y severamente disminuida con ritmo sinusal, en su mayoría (67%) reciben anticoagulación oral con warfarina sódica, sin reportar sangrados mayores; el 13% no recibe ningún tratamiento antitrombótico. La incidencia de ictus en ambos grupos fue baja, FANV (0,11) y ritmo sinusal (0,15) en 3 años de observación, requiriendo mantener la anticoagulación en niveles óptimos para disminuir el riesgo embólico.

La mortalidad global en ambos grupos en un periodo de 3 años fue elevada, con una incidencia de 44 % en pacientes con fibrilación auricular no valvular y 42 % en pacientes con ritmo sinusal, siendo la primera causa de muerte la cardiovascular.

**Conflictos de interés:** los autores declaramos que no existe conflicto de intereses.

## Referencias bibliográficas

1. Guía de la práctica Clínica de la ESC sobre diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica. Grupo de trabajo de diagnóstico y tratamiento de la Insuficiencia cardíaca aguda y crónica de la Sociedad Europea de Cardiología. *Rev Esp Cardiol*. 2012; 65 (10):938.e1-e59.
2. Guía de la práctica clínica para el manejo de la fibrilación auricular, 2da edición corregida 2011. Grupo de trabajo para el manejo de la fibrilación auricular de la Sociedad Europea de Cardiología. *Rev Esp Cardiol*. 2010; 63 (12):1483.e1-e83.
3. Executive Summary: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141: 7S-47S.
4. Avellana P, Segovia J, Ferrero A, Vázquez R, Brugada J, Borrás X, et al. Tratamiento anticoagulante en pacientes con insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica y ritmo sinusal: análisis del registro REDINSCOR. *Rev Esp Cardiol*. 2012; 65 (8): 705 - 712.
5. Cleland JG, Findlay I, Jafri S, Sutton G, Falk R, Bulpitt C, et al. The Warfarin/Aspirin Study in Heart failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with heart failure. *Am Heart J*. 2004;148: 157-64.
6. Massie BM, Collins JF, Ammon SE, Armstrong PW, Cleland JG, Ezekowitz M, et al, WATCH Trial Investigators. Randomized trial of warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with chronic heart failure: the Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure (WATCH) trial. *Circulation*. 2009; 119: 1616-24.
7. Cokkinos DV, Haralabopoulos GC, Kostis JB, Toutouzas PK, HELAS investigators. Efficacy of antithrombotic therapy in chronic heart failure: the HELAS study. *Eur J Heart Fail*. 2006; 8: 428-32.
8. Homma S, Thompson JL, Pullicino PM, Levin B, Freudenberger RS, Teerlink JR, et al, the WARCEF Investigators. Warfarin and aspirin in heart failure patients in sinus rhythm. *N Eng J Med*. 2012; 366: 1859-69.
9. Gersh B, Freedman J, Granger C. Tratamiento antiagregante plaquetario y anticoagulante para la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular: nuevos avances basados en la evidencia. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64 (4): 260 - 8.
10. A novel User-friendly score (HAS-BLED) to assess 1 year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation, The Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138 (5).
11. Pereira NM, Barbosa M, Ribeiro A, Amorim FL, Rocha M. Factores predictivos de la mortalidad en pacientes con miocardiopatía dilatada: importancia de la enfermedad de Chagas como etiología. *Rev Esp Cardiol*. 2010; 63 (7):788-97.
12. Lane DA, Lip GY. Use of the CHA2DS2 VASc and HAS-BLED scores to aid decision making for thromboprophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*, 2012; 126 (7):860-5.