
Expertos Invitados

INFECCIONES BACTERIANAS Y MICOTICAS EN PACIENTES CON CANCER TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA

Columnista Experto de SIIC

Dr. Sandro Vento

Associate Professor of Infectious Diseases, Section of Infectious Diseases, Verona, Italia

Introducción

La quimioterapia citotóxica ejerce efectos potentes tanto sobre la inmunidad celular como sobre la humoral y daña los mecanismos de defensa del huésped, lo que provoca que los pacientes con cáncer sean más susceptibles a casi cualquier tipo de infección. Los regímenes citotóxicos empleados para el tratamiento de linfomas y de tumores sólidos de mama, pulmón, de células germinales o el cáncer del aparato genitourinario se emplean con mayor frecuencia en forma cíclica y durante semanas a meses.¹ El tipo de terapia citotóxica y el número de dosis administradas influyen en el riesgo de infecciones, el cual es particularmente elevado cuando el paciente se vuelve neutropénico.^{2,3}

En 2003, revisamos el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de infecciones micóticas y bacterianas,⁴ por lejos las infecciones más frecuentemente halladas en los pacientes con cáncer. Aquí reevaluamos el tema e incluimos los adelantos más recientes.

La aparición de fiebre con neutropenia es la primera manifestación de una infección bacteriana con riesgo potencial de poner en peligro la vida del paciente. La internación rápida de aquellos casos que presentan estas características y el inicio de terapéutica empírica intravenosa son las intervenciones estándar, aunque en más del 50% de los casos no se detecta una fuente infecciosa.⁵

El recuento de neutrófilos por debajo de $0.5 \times 10^9/l$ durante más de 10 días es, en la actualidad, considerado como un umbral general para la presencia de infecciones más frecuentes y graves, pero la definición de los criterios para la fiebre relacionada con la infección es de fundamental importancia para evitar el empleo inapropiado de agentes antimicrobianos.

Numerosos estudios sugirieron que los pacientes con cáncer que presentan fiebre y neutropenia pueden dividirse en grupos de bajo y de alto riesgo.⁶⁻⁹ Se propuso una clasificación posterior basada en la enfermedad de base.¹⁰ Los pacientes con leucemia y con linfomas en estadios III o IV deberían considerarse con riesgo más elevado que aquellos que presentan tumores sólidos y linfomas en estadio I o II.

Etiología

Entre la década de 1960 y principios de la de 1980 los bacilos aeróbicos gramnegativos (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. y *Pseudomonas aeruginosa*) fueron los agentes causantes predominantes de las infecciones bacterianas, y *Pseudomonas aeruginosa* fue el aislamiento principal en todos los centros.¹¹ A mediados de la década de 1980 se pudo apreciar un incremento sostenido de infecciones por bacterias grampositivas, lo que provocó que entre el 60% y el 70% de las bacteriemias provocadas por un solo microorganismo fueran causadas por cocos grampositivos (principalmente estafilococos coagulasa negativos, *Streptococcus viridans* y *Staphylococcus aureus*).¹² Sin embargo, en los últimos años, las bacteriemias por gérmenes gramnegativos están nuevamente en aumento.^{13,14} El aislamiento actual de bacterias grampositivas incluye *Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulasa negativos, *Enterococcus* spp. y *Streptococcus viridans*. Entre los enterococos, *E. faecium* sobrepasó a *E. faecalis* como el organismo principal, y

las bacterias resistentes a la vancomicina se han visto involucradas en brotes o epidemias,^{15,16} con una tasa de mortalidad superior al 70%.

La incidencia de infecciones micóticas invasivas se incrementó de manera considerable en los últimos 30 años,^{17,18} y hasta el 50% de los pacientes con neoplasias hematológicas tienen signos o indicios de dichas infecciones durante la realización de la autopsia.^{19,20}

Aunque la mayoría de las infecciones por levaduras se deben a *Candida albicans*, el aislamiento de otras especies como *Candida tropicalis*, *Candida glabrata* y *Candida parapsilosis* se halla en aumento. *Candida krusei* es un patógeno importante, casi con exclusividad en aquellos centros en donde el fluconazol se utilizó de forma amplia como agente profiláctico.²¹

La aspergilosis es por lo general provocada por *Aspergillus fumigatus* o *A. flavus* y se adquiere, de manera invariable, a través del aparato respiratorio; las infecciones pueden provenir de la colonización de los equipos de aire acondicionado o los sitios en construcción²² o pueden originarse de los conidios que colonizan el tracto respiratorio, en especial en pacientes fumadores o con compromiso de las vías aéreas.²³ La manifestación clínica más frecuente de la aspergilosis es la neumonía.

Los hongos emergentes que en raras oportunidades son responsables de infecciones sistémicas incluyen las especies de los géneros *Fusarium*, *Cryptococcus*, *Trichosporon*, *Rhizopus* y *Rhizomucor*. Debe destacarse que, recientemente, se informó un incremento en la incidencia de zygomicosis (infecciones por *Rhizopus* y *Rhizomucor*) en pacientes con leucemia que reciben profilaxis con voriconazol para las infecciones micóticas.²⁴

Diagnóstico

Es fundamental no comenzar el tratamiento antibiótico sin haber realizado hemocultivos, al menos uno de los cuales debe obtenerse a partir de una venopuntura percutánea. No resulta de utilidad obtener más de dos hemocultivos de 15 ml, pero en los adultos se debe cultivar un volumen total de sangre adecuado (al menos 20 ml) para aumentar al máximo las posibilidades de detectar una infección en el torrente sanguíneo. Es probable que los hemocultivos obtenidos a través de accesos venosos centrales estén contaminados (en especial con estafilococos coagulasa negativos), lo que provoca que la terapia antibiótica sea innecesaria o inadecuada.^{25,26} La remoción del dispositivo intravenoso y el cultivo de la punta del catéter fueron considerados durante mucho tiempo como el método de referencia para el diagnóstico de las infecciones de la sangre relacionadas con los catéteres; sin embargo, dicha remoción es un problema importante en pacientes con dispositivos intravenosos de larga permanencia. Más aun, un estudio prospectivo demostró que la mayoría de los episodios de sepsis en pacientes con estos dispositivos no son atribuibles al dispositivo en sí mismo.²⁷ Tres métodos pueden ayudar a la detección de las infecciones de la sangre debidas a estos dispositivos permanentes sin retirarlos: a) las muestras de sangre obtenidas a través del catéter en las que se observa desarrollo de organismos a una concentración de 5 a 10 veces mayor al mismo agente en comparación con una muestra de sangre obtenida simultáneamente de una vena periférica;²⁸ b) un único cultivo cuantitativo de una muestra obtenida a partir de un catéter en el que se aíslan más de 100 unidades formadoras de colonias por ml;²⁹ c) el empleo de una tinción con naranja de acridina de los leucocitos combinada con la tinción por el método de Gram de una muestra de sangre lisada y centrifugada proveniente del catéter.³⁰

El diagnóstico de infecciones micóticas es muy dificultoso debido a la falta de especificidad de los síntomas, la dificultad para el aislamiento de los hongos de las muestras, el frecuente requerimiento de procedimientos invasivos y los problemas en la diferenciación entre la colonización y los agentes causantes cuando los hongos se aíslan de una muestra clínica.³¹ Los hemocultivos con frecuencia fracasan para detectar las infecciones candidiásicas diseminadas,³² aunque el sistema por lisis y centrifugación y el *BacTec Alert* parecen detectar la candidemia de forma más temprana y con mayor frecuencia que los sistemas convencionales.³³ Se desarrollaron diversos métodos de detección antigénica por ELISA y parecen promisorios para el diagnóstico de infecciones micóticas sistémicas provocadas por *Cryptococcus neoformans* y *Aspergillus* spp. Sin embargo, no resulta claro si la antigenemia puede detectarse antes de la sospecha clínica de aspergilosis invasiva, ya que los resultados de los estudios de un grupo apoyan esta posibilidad,^{34,35} mientras que otro trabajo fracasó en confirmar la probabilidad de resultados positivos en las pruebas antes de que aparezcan signos clínicos o radiológicos sugestivos de aspergilosis invasiva.³⁶ Otras herramientas diagnósticas desarrolladas recientemente incluyen métodos bioquímicos y métodos por biología molecular, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).^{37,38} Estos últimos métodos son todavía propensos a los errores y no son apropiados para el uso rutinario y generalizado.

Profilaxis

Debido a que la resistencia a los antibióticos permaneció estable en aquellos centros que no emplearon profilaxis con dichos agentes,³⁹ y a que su uso con fines profilácticos no reduce la mortalidad, su aplicación rutinaria debe evitarse.

Todos los pacientes neutropénicos necesitan asistencia meticulosa de los métodos de barrera para reducir el riesgo de infecciones micóticas. Las medidas específicas que pueden proteger contra patógenos micóticos individuales incluyen las prácticas estrictas de higiene como el lavado de manos por parte de las visitas y del personal de salud,⁴⁰ evitar la realización de trabajos de construcción cerca de las salas donde los pacientes se hallan internados, la filtración eficiente del aire, la presión del aire más elevada en las habitaciones que en los pasillos, el buen sellado de las habitaciones y, para los pacientes ambulatorios, evitar el contacto con plantas, flores, vegetales crudos, pimienta, utilización de aspiradoras en el hogar, y lugares contaminados con desechos de animales. La adhesión a estos procedimientos simples es el primer paso crítico hacia la profilaxis efectiva.

Aparte de estas medidas estándar de control de las infecciones, el tratamiento antifúngico empírico para los pacientes con cáncer y neutropenia prolongada y profunda (recuento absoluto de neutrófilos menor de $0.5 \times 10^9/l$ por más de 10 días) con fiebre persistente o recurrente a pesar del tratamiento con agentes antibacterianos de amplio espectro se convirtió en una forma estándar de terapéutica que se aplica tan pronto como sea posible, y para evitar una infección micótica invasiva secundaria asociada con la neutropenia prolongada o con un episodio posterior de neutropenia.⁴¹ La anfotericina B es considerada el tratamiento efectivo contra la cual otros compuestos deben ser probados en este contexto.^{42,43} Diversos ensayos posteriores y controvertidos compararon otras drogas con anfotericina B. Estos estudios demostraron menor toxicidad relacionada con la infusión y menor cantidad de infecciones micóticas invasivas nuevas en el grupo tratado con anfotericina B liposomal (1-3 mg/kg/día),^{44,45} y una eficacia equivalente para el itraconazol empleado por vía intravenosa durante 6 a 14 días, seguido por la formulación por vía oral⁴⁶ y por el fluconazol intravenoso en dosis de 400 mg diarios.⁴⁷ Sin embargo, es probable que los efectos tóxicos sean la clave para la diferencia en la eficacia entre la anfotericina B convencional y la liposomal; el fluconazol no es activo frente a infecciones por mohos (es decir, *Aspergillus*) y, en consecuencia, su uso podría ser inapropiado en pacientes de alto riesgo. Los autores de un ensayo reciente, de gran tamaño (más de 800 pacientes), de diseño abierto y aleatorizado, estratificado por el riesgo de infección micótica, concluyeron que el triazol de segunda generación voriconazol tuvo tasas de éxito comparables (sobre la base de los criterios de valoración compuestos) a las de la anfotericina B liposomal para la terapéutica antimicótica empírica con una menor documentación de infecciones fúngicas nuevas y menor nefrotoxicidad, aunque se lo vinculó con episodios más frecuentes de trastornos visuales transitorios y de alucinaciones.⁴⁸

Se puede realizar profilaxis efectiva de las infecciones provocadas por *Candida* spp. con el empleo de fluconazol (400 mg una vez al día⁴⁹ o con 200 mg en el mismo intervalo)⁵⁰ o con ciclodextrina de itraconazol (2.5 mg/kg dos veces diarias por vía oral).⁵¹ Un problema potencial de la profilaxis con antimicóticos triazólicos puede ser la selección de cepas de *Candida* resistentes a los azoles, ya que en una encuesta europea de considerable magnitud la profilaxis antifúngica con fluconazol en pacientes con neoplasias hematológicas se asoció de manera significativa con infecciones por especies de *Candida* no albicans, y en un estudio más reciente realizado en Houston se obtuvieron las mismas conclusiones.⁵³ En un trabajo en Seattle realizado sobre un gran número de pacientes que recibieron profilaxis con fluconazol luego del trasplante de médula ósea se observó, sin embargo, baja incidencia de candidemia nueva y baja mortalidad atribuible a dicha infección a pesar de la colonización frecuente con especies de *Candida* resistentes a fluconazol.⁵⁴ Si estos resultados pudiesen trasladarse también a los pacientes con cáncer, el problema de la resistencia a los azoles sería menos preocupante.

Para finalizar, es importante considerar las equinocandinas, activas contra la pared celular y rápidamente fungicidas contra la mayoría de las especies de *Candida* y fungistática contra muchas especies de *Aspergillus*⁵⁵ (desafortunadamente, su actividad contra *Fusarium* es limitada y son prácticamente inactivas contra *Cryptococcus neoformans*).

La caspofungina es la única equinocandina actualmente disponible para su comercialización y aprobada para el tratamiento de la aspergilosis refractaria y para los pacientes con intolerancia a las formulaciones de anfotericina B; se administra por vía parenteral una vez al día y parece tener toxicidad hepática limitada y menor toxicidad relacionada con su infusión. En un ensayo reciente, a

doble ciego y aleatorizado, sobre la terapéutica antimicótica empírica para los pacientes con neutropenia febril persistente, la caspofungina fue tan efectiva como la anfotericina B liposomal.⁵⁶

Tratamiento

Los aminoglucósidos y las penicilinas antiseudomónicas fueron la terapéutica estándar para la neutropenia febril hace 30 años. En la década siguiente, se probaron y utilizaron numerosos aminoglucósidos (gentamicina, amikacina, tobramicina, metilmicina), penicilinas antiseudomónicas (ticarcilina, piperacilina, mezocilina) y, con posterioridad, las combinaciones de betalactámicos con inhibidores de las betalactamasas (ticarcilina-ácido clavulánico, piperacilina-tazobactam). La principal desventaja de las terapias combinadas mencionadas más arriba fue la ototoxicidad y la nefrotoxicidad relacionadas con los aminoglucósidos, lo que hace que la observación cuidadosa del ajuste de la dosis y el análisis de sus niveles séricos sea obligatorio. En la década de 1980 y a principios de la de 1990 se dispuso de las cefalosporinas de tercera generación (ceftazidima, cefepima) y de los carbapenémicos (imipenem, meropenem), todos con potente actividad contra las bacterias aeróbicas gramnegativas (con inclusión de *Pseudomonas aeruginosa*, y con al menos alguna actividad contra muchas cepas de cocos grampositivos). La monoterapia con ceftazidima, ceftriaxona, cefepima o con un carbapenémico fue considerada adecuada, y todavía lo es.⁵⁷ Ya que la respuesta es mejor en los pacientes con infecciones documentadas por bacilos gramnegativos cuando se utiliza un aminoglucósido en combinación con ceftazidima,⁵⁸⁻⁶⁰ el concepto de una terapéutica con una "carga inicial" se ha establecido con el empleo de un aminoglucósido durante las primeras 72 horas de tratamiento, el cual se puede discontinuar si los cultivos iniciales son negativos para bacilos gramnegativos aerobios. Debería destacarse que, en contraste, la adición de un aminoglucósido no parece mejorar los resultados en presencia de una infección documentada por estos gérmenes cuando el antibiótico empleado es imipenem.⁵⁹ En conjunto, cefepima, imipenem-cilastatina y meropenem son superiores a la ceftazidima, debido a su excelente actividad frente a estreptococos viridans y neumococos; se halló que piperacilina-tazobactam es efectiva como monoterapia, en estudios europeos,^{61,62} pero su empleo fue menos estudiado. La ciprofloxacina nuevamente ha sido propuesta como una agente potencial para la monoterapia,⁶³ pero los datos hallados hasta el momento no apoyan su uso de manera contundente.

Algunos trabajos sembraron dudas acerca de los regímenes antibióticos empleados en la actualidad, debido al incremento en la resistencia de los estreptococos viridans a la penicilina y a algunas cefalosporinas de segunda y de tercera generación, aunque la ticarcilina, piperacilina, cefepima y los carbapenémicos mantienen una actividad excelente contra la mayoría de las cepas. Además, existe un aumento en la resistencia de los bacilos gramnegativos aerobios a los antibióticos frecuentemente utilizados en los últimos 12 años; en particular, la resistencia de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* a las cefalosporinas de tercera generación varía entre el 9% y el 12%, al imipenem en 8%, a la ciprofloxacina en 13%, mientras que las especies de *Enterobacter* tienen tasas de resistencia de entre el 10% y el 21% a ceftazidima y a piperacilina-tazobactam.⁶⁴ En algunos centros, la resistencia de los bacilos gramnegativos a la ciprofloxacina es superior al 25%, en especial si este agente fue empleado como profilaxis. Debe remarcarse la importancia de la observación de los patrones de sensibilidad y resistencia en cada unidad, ya que se informó que la resistencia a la ceftazidima y a la amikacina entre las bacterias gramnegativas es superior al 20% en una unidad de oncología pediátrica de Malasia.¹³ Finalmente, los enterococos resistentes a vancomicina/ampicilina son extremadamente difíciles de tratar, y aunque no existe tratamiento que garantice el éxito, la linezolidina o el quinopristin/dalfoprostin pueden ser de utilidad.

En general, es imposible desarrollar guías aplicables a escala internacional o aun nacional para la terapéutica antibiótica para los pacientes con fiebre relacionada con la quimioterapia, debido a que las frecuencias locales de los diversos patógenos varían y también porque los patrones de sensibilidad y de resistencia locales y regionales son diferentes. Más aun, tanto los patrones de infecciones como los de resistencia cambian con el tiempo.

Se deben tener en cuenta y recordar dos aspectos muy importantes. El primero es que los cambios en los regímenes antibióticos no deberían realizarse durante los primeros cinco días de iniciado el tratamiento a menos que el estado clínico del paciente se deteriore considerablemente. Las observaciones de Etling y col., quienes hallaron que el tiempo promedio de respuesta de la neutropenia febril debida a infecciones bacterianas fue de 5 a 7 días luego de la instauración del tratamiento antibiótico, deben siempre estar presentes.⁶⁵ El segundo aspecto importante es la duración de la terapéutica; esto es particularmente problemático ya que la mayoría de los pacientes con neutropenia febril, al comienzo no tienen, y no tendrán con posterioridad, documentación microbiológica de la infección, lo que hace imposible decidir la duración sobre la

base de la esterilización de los cultivos o la presencia de un microorganismo específico. No puede ofrecerse un consejo definido, ya que las decisiones deben tomarse según cada caso en particular, y considerar el estado del paciente (estable o con deterioro), las características de las membranas mucosas y de la piel (intactas o no) y el proyecto de ciclos futuros o adicionales de quimioterapia o de procedimientos invasivos.

El tratamiento de la candidemia no complicada comprende el empleo de un agente antimicótico efectivo durante al menos 14 días y hasta la recuperación de los neutrófilos;⁶⁶ el fluconazol (en dosis diarias intravenosas de 400 a 800 mg) es el tratamiento de elección, debido a su perfil favorable (es decir, elevada eficacia y baja toxicidad). Se recomienda la remoción de los accesos venosos centrales. Sin embargo, cuando el fluconazol es empleado como agente profiláctico, es probable que las infecciones que surjan sean causadas por especies de *Candida* resistente a este agente, y aun por aislamientos resistentes de *Candida albicans*.

En consecuencia, en estos pacientes la anfotericina B es todavía el agente de elección. Las opciones para el tratamiento inicial de la aspergilosis invasiva son limitadas y por lo general se emplean dosis elevadas de desoxicolato de anfotericina B (1.0 a 1.5 mg/kg/d) o una formulación lipídica de anfotericina B (al menos 5 mg/kg/d).

El itraconazol parenteral y la caspofungina están indicados para casos de aspergilosis refractaria, resistente o con intolerancia al tratamiento inicial con las formulaciones de anfotericina B.⁶⁷

El desoxicolato de anfotericina B es un pilar del tratamiento antimicótico, ya que las excepciones a su espectro de acción incluyen *Candida lusitanae*, unas pocas especies de *Aspergillus*, la mayoría de las especies de *Fusarium* y *Trichosporon beigellii*.

De las dos formulaciones lipídicas más empleadas, la anfotericina B liposomal alcanza concentraciones plasmáticas⁶⁸ y en el sistema nervioso central⁶⁹ más elevadas que el complejo lipídico de anfotericina B y parece ser la menos nefrotóxica y la menos asociada con la toxicidad asociada con la infusión.

Estudios futuros, con una estratificación del riesgo más refinada podrían verificar la aplicabilidad de regímenes simplificados de tratamiento para pacientes de bajo riesgo, con inclusión de la terapéutica secuencial por vía intravenosa a oral en pacientes internados o, incluso, en el ámbito ambulatorio. Dos estudios aleatorizados y prospectivos que muestran la eficacia y la seguridad de la administración de ciprofloxacina por vía oral más amoxicilina-clavulanato en comparación con agentes parenterales en pacientes adultos hospitalizados^{70,71} muestran la factibilidad de este abordaje, y las nuevas fluoroquinolonas (de última generación) con aumento de su actividad frente a bacterias grampositivas ofrecen la posibilidad teórica de regímenes por vía oral con un solo agente.

Los autores "We have no conflict of interests in relation to this paper".

BIBLIOGRAFÍA

1. Chabner BA. Anticancer drugs. In: De Vita VT, Hellman S & Rosenberg SA, eds. Cancer: Principles and Practice of Oncology, 4th edn. Lippincott, Philadelphia, PA, 1996: 325-417.
2. Blay JY, Chauvin F, Le Cesne A, et al. Early lymphopenia after cytotoxic chemotherapy as a risk factor for febrile neutropenia. J Clin Oncol 1996; 14: 636-643.
3. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. Ann Intern Med 1966; 64: 328-340.
4. Vento S, Cainelli F. Infections in patients with cancer undergoing chemotherapy: aetiology, prevention and treatment. Lancet Oncology 2003; 4: 595-604.
5. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. N Engl J Med 1993; 328: 1323-1332.
6. Rubin MM, Hathorn JW, Pizzo PA. Controversies in the management of febrile neutropenic cancer patients. Cancer Invest 1988; 6: 167-184.
7. Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, Goldman L. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia: clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. Arch Intern Med 1988; 148: 2561-2568.
8. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. J Clin Oncol 1992; 10: 316-322.
9. Malik I, Abbas Z, Karim M. Randomised comparison of oral ofloxacin alone with combination of parenteral antibiotics in neutropenic febrile patients. Lancet 1992; 339: 1092-1096.
10. Petrilli AS, Cypriano M, Dantas LS, et al. Evaluation of ticarcillin/clavulanic acid versus ceftriaxone plus amikacin for fever and neutropenia in pediatric patients with leukemia and lymphoma. Braz J Infect Dis 2003; 7: 111-120.

11. Schimpff SC, Satterlee W, Young VM, Serpick A. Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. *N Engl J Med* 1971; 204: 1061-1065.
12. Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 490-494.
13. Ariffin H, Navaratnam P, Lin HP. Surveillance study of bacteraemic episodes in febrile neutropenic children. *Int J Clin Pract* 2002; 56: 237-240.
14. Viscoli C, Castagnola E. Treatment of febrile neutropenia: what is new? *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15: 377-382.
15. Montecalvo MA, Horowitz H, Gedric C, et al. Outbreak of vancomycin-ampicillin and aminoglycoside-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia in an adult oncology unit. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 1363-1367.
16. Edmond MC, Ober JF, Weinbaum DL, et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia: risk factors for infection. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1126-1133.
17. Groll AH, Shah PM, Mentzel C, Schneider M, Just-Nubling G, Huebner K. Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. *J Infect* 1996; 33: 23-32.
18. Denning DW, Evans EGV, Kibbler CC, et al. Guidelines for the investigation of invasive fungal infections in haematological malignancy and solid organ transplantation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 424-436.
19. Meunier-Carpentier F. Symposium on infectious complications of neoplastic disease (Part II). Chemoprophylaxis of fungal infections. *Am J Med* 1984; 76: 652-656.
20. Bodey G, Bueltmann B, Duguid W, et al. Fungal infections in cancer patients: an international autopsy survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 99-109.
21. Wingard JR. Infections due to resistant *Candida* species in patients with cancer who are receiving chemotherapy. *Clin Infect Dis* 1994; 19 (Suppl) : S49- S53.
22. Lentino LR, Rosenkranz MA, Michaels JA, Kurup VP, Rose HD, Rytel MW. Nosocomial aspergillosis. A retrospective review of airborne disease secondary to road construction and contaminated air conditioners. *Am J Epidemiol* 1992; 116: 430-437.
23. Verweij PE, Meis JFGM, Vandenhurk P, De Pauw BE, Hoogkamp-Korstanje JAA, Melchers WJG. Polymerase chain reaction as a diagnostic tool for invasive aspergillosis: evaluation in bronchoalveolar lavage fluid from low risk patients. *Serodiagn Immunother Infect Dis* 1994; 6: 203-209.
24. Kontoyiannis DP, Iionakis MS, Lewis RE, et al. Zygomycosis in the era of *Aspergillus*-active antifungal therapy in a tertiary care cancer center: a case-control observational study of 27 recent cases. *J Infect Dis* 2005; 191: 1350-1360.
25. DesJarden J, Falagas M, Ruthazer R, et al. Clinical utility of blood cultures drawn from indwelling central venous catheters in hospitalised patients with cancer. *Ann Intern Med* 1999; 131: 641-647.
26. Blot F, Nitenberg G, Chachaty E, et al. Diagnosis of catheter-related bacteraemia: a prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral-blood cultures. *Lancet* 1999; 354: 1071-1077.
27. Tacconelli E, Tumbarello M, Pittiruti M, et al. Central venous catheter-related sepsis in a cohort of 366 hospitalised patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 203-209.
28. Douard MC, Arlet G, Longuet P, et al. Diagnosis of venous access port-related infections. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1197-1202.
29. Douard MC, Arlet G, Leverger G, et al. Quantitative blood cultures for diagnosis and management of catheter-related sepsis in pediatric haematology and oncology patients. *Intensive Care Med* 1991; 17: 30-35.
30. Kite P, Dobbins BM, Wilcox MH, McMahon MJ. Rapid diagnosis of central- venous-catheter-related bloodstream infection without catheter removal. *Lancet* 1999; 354: 1504-1507.
31. Jensen HE, Salonen J, Ekfors TO. The use of immunohistochemistry to improve sensitivity and specificity in the diagnosis of systemic mycoses in patients with haematological malignancies. *J Pathol* 1997; 181: 100-105.
32. Rodriguez LJ, Rex JH, Anaissie EJ. Update on invasive candidiasis. *Adv Pharmacol* 1997; 37: 349-400.
33. Walsh TJ, Chanock SJ. Diagnosis of invasive fungal infections: advances in nonculture systems. *Curr Clin Top Infect Dis* 1998; 18: 101-153.
34. Maertens J, Verhaegen J, Demuyneck H, et al. Autopsy-controlled prospective evaluation of serial screening for circulating galactomannan by a sandwich enzyme- linked immunosorbent assay for haematological patients at risk for invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 3223-3228.
35. Maertens J, Verhaegen J, Lagrou K, et al. Screening for circulating galactomannan as a non-invasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation. *Blood* 2001; 97: 1604-1610.
36. Ulusakarya A, Chachaty E, Vantelon JM, et al. Surveillance of *Aspergillus* galactomannan antigenemia for invasive aspergillosis by enzyme-linked immunosorbent assay in neutropenic patients treated for hematological malignancies. *Hematol J* 2000; 1: 111-116.
37. Einsele H, Hebart H, Roller G, et al. Detection and identification of fungal pathogens in blood by using molecular probes. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 1353-1360.
38. Brenier-Pinchart MP, Pelloux H, Lebeau B, Pinel C, Ambroise-Thomas P, Grillot R. Towards a molecular diagnosis of invasive aspergillosis? A review of the literature. *J Mycol Med* 1999; 9: 16-23.
39. Murphy M, Brown AE, Sepkowitz KA, Bernard EM, Kiehn TE, Armstrong D. Fluoroquinolone prophylaxis for the prevention of bacterial infections in patients with cancer: is it justified? *Clin Infect Dis* 1997; 25: 346-347.
40. Strausbaugh LJ, Sewell DL, Ward TT, Pfaller MA, Heitzman T, Tjoelker R. High frequency of yeast carriage on hands of hospital personnel. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 2299-2300.
41. Nuzzi M, Spector N, Bueno AP, et al. Risk factors and attributable mortality associated with superinfections in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 575-579.
42. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1982; 72: 101-111.
43. European Organisation for Research on Treatment of Cancer. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. *Am J Med* 1989; 86: 668-672.
44. Prentice HG, Hann IM, Herbrecht R, et al. A randomised comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. *Br J Haematol* 1997; 98: 711-718.

45. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 764-771.
46. Boogaerts M, Winston DJ, Bow EJ, et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy. *Ann Intern Med* 2001; 135: 412-422.
47. Winston DJ, Hathorn JW, Schuster MG, et al. A multicentre, randomised trial of fluconazole vs. amphotericin B for empirical antifungal therapy of febrile neutropenic patients with cancer. *Am J Med* 2000; 108: 282-289.
48. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002; 346: 225-234.
49. Rotstein C, Bow EJ, Laverdiere M, et al. Randomized placebo-controlled trial of fluconazole prophylaxis for neutropenic cancer patients: benefit based on purpose and intensity of cytotoxic therapy. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 331-340.
50. MacMillan ML, Goodman JL, DeFor TE, Weisdorf DJ. Fluconazole to prevent yeast infections in bone marrow transplantation patients: a randomized trial of high versus reduced dose, and determination of the value of maintenance therapy. *Am J Med* 2002; 112: 369-379.
51. Menichetti F, Del Favero A, Martino P, et al. Itraconazole oral solution as prophylaxis for fungal infections in neutropenic patients with hematologic malignancies: a randomised, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 250-255.
52. Viscoli C, Girmenia C, Marinus A, et al. Candidemia in cancer patients: a prospective, multicentre surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Clin Infect Dis* 1999; 28: 1071-1079.
53. Bodey GP, Mardani M, Hanna HA, et al. The epidemiology of *Candida glabrata* and *Candida albicans* fungemia in immunocompromised patients with cancer. *Am J Med* 2002; 112: 380-385.
54. Marr KA, Seidel K, White TC, Bowden RA. Candidemia in allogeneic blood and marrow transplant recipients: evolution of risk factors after the adoption of prophylactic fluconazole. *J Infect Dis* 2000; 181: 309-316.
55. Denning DW. Echinocandins and pneumocandins: a new antifungal class with a novel mode of action. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 611-614.
56. Walsh TJ, Tepler H, Donowitz GR, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in persistently febrile neutropenic patients. *N Engl J Med* 2004; 351: 1391-1402.
57. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 730-751.
58. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Ceftazidime combined with a short or long course of amikacin for empirical therapy of gram-negative bacteremia in cancer patients with granulocytopenia. *N Engl J Med* 1987; 317: 1692-1698.
59. Rolston KVI, Berkley P, Bodey GP, et al. A comparison of imipenem to ceftazidime with or without amikacin as empirical therapy in febrile neutropenic patients. *Arch Intern Med* 1992; 152: 283-291.
60. Leibovicz L, Paul M, Poznanski O, et al. Monotherapy versus β -lactam-aminoglycoside combination treatment for gram-negative bacteremia: a prospective, observational study. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1127-1133.
61. Bohme A, Shah PM, Stille W, et al. Piperacillin/tazobactam versus cefepime as initial empirical antimicrobial therapy in febrile neutropenia patients: a prospective randomised pilot study. *Eur J Med Res* 1998; 3: 324-330.
62. Del Favero A, Menichetti F, Martino P, et al. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing piperacillin-tazobactam with and without amikacin as empirical therapy for febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1295-1301.
63. Giamarellou H, Bassaris HP, Petrikos G, et al. Monotherapy with intravenous followed by oral high-dose ciprofloxacin versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as initial empirical therapy for granulocytopenic patients with fever. *Antimicrobial Agents Chemother* 2000; 44: 3264-3271.
64. Jones RN. Contemporary antimicrobial susceptibility patterns of bacterial pathogens commonly associated with febrile patients with neutropenia. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 495-502.
65. Elting LS, Rubenstein EB, Rolston K, et al. Time to clinical response: an outcome of antibiotic therapy of febrile neutropenia with implication for quality and cost of care. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3699-3706.
66. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 662-678.
67. Stevens DA, Kan VL, Judson MA, et al. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 696-709.
68. Hiemenz JW, Walsh TJ. Lipid formulations of amphotericin B: recent progress and future directions. *Clin Infect Dis* 1996; 22 (Suppl 2): S133-S144.
69. Groll AH, Giri N, Petraitis V, et al. Comparative efficacy and distribution of lipid formulations of amphotericin B in experimental *Candida albicans* infection of the central nervous system. *J Infect Dis* 2000; 182: 274-282.
70. Freifeld AG, Marchigiani D, Walsh T, et al. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341: 305-311.
71. Kern WV, Cometta A, de Bock R, et al. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341: 312-318.

ANTICOAGULACION EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA

Columnista Experto de SIIC

Dr. Ferruccio De Lorenzo

MD, PhD, CCST, Consultant Physician, Londres, Reino Unido

La insuficiencia cardíaca representa uno de los trastornos cardiovasculares mórbidos más prevalentes en el mundo.¹⁻¹³ Se estima que la mortalidad en los casos graves alcanza el 30% al 50% por año.¹⁴⁻²⁴ En el mundo occidental, la causa más frecuente de insuficiencia cardíaca es la enfermedad coronaria, la que representa hasta el 60% de los casos.⁷⁻¹⁰ La mayoría de los pacientes que sobreviven al infarto de miocardio desarrollan insuficiencia cardíaca o disfunción importante del ventrículo izquierdo en algún momento durante su evolución posterior.¹³⁻¹⁷ Además, diversas fuentes de información sugieren con firmeza que la prevalencia de la enfermedad aterosclerótica carotídea, renal y periférica es mayor en pacientes con insuficiencia cardíaca en comparación con los de la población general.²¹⁻²²

Se piensa que la insuficiencia cardíaca crónica (ICC) está asociada con el aumento en la incidencia de complicaciones tromboembólicas como accidente cerebrovascular (ACV) y los embolismos pulmonar, coronario y periférico.^{25,26} Sin embargo, los datos epidemiológicos sobre este tema son muy limitados. En pacientes con ICC no anticoagulados, se informó que la incidencia clínica de tromboembolismo puede variar desde 0.9 a 42.4 fenómenos por cada 100 pacientes por año.³⁶⁻³⁸ Los ensayos clínicos grandes (SOLVD, CONSENSUS-1, AIRE, SAVE) aportan cifras más exactas acerca de las complicaciones tromboembólicas asociadas con ICC. Estas cifras indican que la incidencia de fenómenos tromboembólicos en pacientes con insuficiencia cardíaca varía anualmente entre 1.6 a 2.5 casos por cada 100 pacientes.³⁹⁻⁴² La muerte súbita cardíaca –una de las causas más frecuentes de muerte en la ICC– está bien establecida y es resultado de la trombosis aguda de las arterias coronarias o del tromboembolismo sistémico mortal.^{43,47}

Dentro de la compleja fisiopatología de la insuficiencia cardíaca se considera que los siguientes factores son los predisponentes más importantes para la trombosis: hipercoagulabilidad de la sangre, incremento de la activación neuroendocrina, daño oxidativo crónico, inflamación de bajo grado, disfunción del endotelio y deterioro del flujo sanguíneo.⁴⁸⁻⁶³

Anticoagulación oral con warfarina

Aún no se estableció el lugar que ocupa la anticoagulación en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, a pesar de los debates y las discusiones prolongadas. De hecho, hasta la fecha se carece de pruebas firmes que sugieran que la anticoagulación oral con antagonistas de la vitamina K, como la warfarina, sean beneficiosos para los pacientes con insuficiencia cardíaca, a menos que presenten fibrilación auricular o múltiples factores de riesgo de tromboembolismo, como un episodio trombótico previo.⁶⁴ La mayoría de los estudios iniciales con warfarina, realizados en pacientes con miocardiopatía dilatada,^{37,38,53,55} sugirieron un papel positivo de la terapéutica anticoagulante en la ICC y mostraron que la warfarina disminuyó significativamente la incidencia de fenómenos embólicos en los pacientes tratados. Además, los estudios clínicos más grandes fueron más firmes en el establecimiento del papel de la anticoagulación en la prevención primaria del tromboembolismo en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) asociada con insuficiencia cardíaca o con disfunción del ventrículo izquierdo.^{63,66} Sin embargo, en estudios recientes realizados en pacientes con miocardiopatía isquémica y dilatada, no se observaron beneficios con el tratamiento con warfarina.^{57,58,67,68} En particular, el reciente estudio piloto WASH, en el cual el grupo de pacientes con insuficiencia cardíaca fue sometido a anticoagulación con warfarina por tiempos prolongados, no aportó indicios de que este agente fuese seguro o efectivo⁶⁹ en comparación con la aspirina o el placebo. Uno de los trabajos destinados a definir el enfoque óptimo para la terapéutica antitrombótica en el contexto de la insuficiencia cardíaca, WATCH, demostró que cuando los pacientes presentan ritmo sinusal no se observan diferencias entre los regímenes de warfarina contra aspirina y de aspirina contra clopidogrel en sus efectos sobre la mortalidad o el infarto de miocardio.⁷⁰

Ximelagatran

Aunque se comprobó que la warfarina evita los ACV isquémicos en pacientes con FANV, las hemorragias asociadas con su empleo, la necesidad del ajuste de las dosis y el control de los parámetros de laboratorio limitan notablemente su uso.

Recientemente estuvieron disponibles los resultados de dos ensayos clínicos aleatorizados (SPORTIF-III y SPORTIF-IV), que compararon la seguridad y la eficacia de la warfarina y el representante de una nueva clase de anticoagulantes – los inhibidores directos de la trombina–, ximelagatran, en el contexto de FANV.^{71,72} El ximelagatran se administró por vía oral a dosis fijas sin control de la coagulación. Los resultados de estos trabajos demostraron que la eficacia de este nuevo agente en la prevención del ACV y de los fenómenos de embolismo sistémico fue comparable a la del tratamiento con warfarina bien controlado en pacientes con FANV y con al menos un factor de riesgo para ACV. Las tasas combinadas de sangrados mayores y menores fueron significativamente más bajas con ximelagatran que con warfarina. Además, en los últimos años surgieron datos sobre su eficacia para la prevención y el tratamiento del tromboembolismo venoso en pacientes traumatológicos (estudios METHRO y EXPRESS).⁷³ Otro estudio reciente, el ESTEEM, informó una reducción alentadora en los fallecimientos, los fenómenos coronarios recurrentes y ACV con el uso de inhibidor oral en el tiempo posterior a la aparición del infarto de miocardio.⁷⁴ Aunque hasta el momento el ximelagatran no fue evaluado en pacientes con insuficiencia cardíaca, su eficacia, seguridad y las características de su administración podrían ser consideradas como beneficios potenciales en este ámbito, el cual requiere probablemente anticoagulación continua y prolongada.

Agentes antiplaquetarios

La eficacia de la aspirina en la prevención primaria⁷⁵ y secundaria de los ataques cardíacos y la muerte de origen cardiovascular en pacientes con angina inestable e infarto de miocardio está bien establecida.⁷⁶⁻⁸⁰ En casos con ataques isquémicos transitorios y con fibrilación auricular, la aspirina demostró reducir el riesgo de ACV mortales y no mortales.^{73,79} Sin embargo, el tratamiento con aspirina está asociado con un incremento en el riesgo (aunque dicho incremento es menor) de complicaciones hemorrágicas (cerca del 0.4%), en comparación con el placebo.^{77,81,82}

Ensayos clínicos aleatorizados recientes confirmaron la eficacia de una “alternativa de la aspirina” (un agente antiplaquetario del grupo tienopiridina –clopidogrel–) en la prevención secundaria de ACV, fenómenos coronarios recurrentes y muerte de origen cardiovascular en diversos grupos de pacientes con presentaciones clínicas diferentes de enfermedad aterosclerótica (enfermedad carotídea, coronaria, renal y periférica).⁷⁹

Por el contrario, hasta el momento no se establecieron los beneficios de otro agente antiplaquetario, el dipiridamol, para la prevención primaria o secundaria. Sin embargo, en un único estudio importante en pacientes con isquemia cerebral se halló que el tratamiento con dipiridamol evitó fenómenos vasculares futuros o adicionales⁸³ y, según indica el reciente análisis *post-hoc* del *European Stroke Prevention Study 2* (ESP

S-2), este agente, administrado solo o en combinación con aspirina, reduce la recurrencia de ACV en pacientes con patología cerebrovascular previa.⁸⁴

Se debe destacar que son limitados los datos que indican firmeza sobre los beneficios de la aspirina y de otros agentes antiplaquetarios en pacientes con ICC, debido principalmente a la falta de estudios apropiados en este ámbito. Sin embargo, datos surgidos de los ensayos V-eHFT I y II sugieren que la aspirina, el dipiridamol o ambos podrían reducir los fenómenos tromboembólicos en la insuficiencia cardíaca.⁸⁵ Además, el análisis retrospectivo del ensayo SAVE indica que la aspirina disminuye el riesgo de ACV en 56%.⁴² Más aun, el análisis de este estudio sugiere que la ausencia de la terapéutica con aspirina es un factor de riesgo independiente para la aparición de ACV nuevos. El efecto protector de la aspirina fue todavía más pronunciado en pacientes con disfunción ventricular izquierda (con fracción de eyección menor del 28%), en donde la reducción del riesgo de ACV alcanzó el 66%.⁵¹ Por otro lado, los ensayos SOLVD hallaron que el tratamiento antiplaquetario no evitó el tromboembolismo en los pacientes con insuficiencia cardíaca.³⁹

Heparinas de bajo peso molecular (HBPM) e inhibidores del factor Xa

Recomendadas en la actualidad como alternativas a la heparina no fraccionada en los síndromes coronarios agudos,^{86,87} las HBPM podrían considerarse hoy como una de las potenciales opciones de tratamiento antitrombótico para pacientes con insuficiencia cardíaca. Diversos ensayos realizados a gran escala y aleatorizados (FRISC, FRISC II, ESSENCE, TIMI IIB) evaluaron diferentes representantes de este grupo farmacológico para el tratamiento de los síndromes

coronarios agudos.⁸⁸⁻⁹⁴ Además, se demostró recientemente que las HBPM son alternativas razonables a la heparina no fraccionada en pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST que recibieron terapia trombolítica específica.⁹² Se vio que el tratamiento con HBPM o con heparinoides luego de un ACV agudo disminuye la presencia de trombosis venosa profunda en comparación con el uso de heparina estándar no fraccionada.

El ensayo MEDENOX, de diseño aleatorizado realizado en pacientes inmobilizados y críticos, demostró que la anticoagulación con enoxaparina fue superior a la heparina no fraccionada en cuanto a la mejoría de la supervivencia y a la reducción de la morbilidad en pacientes con trastornos "médicos" diversos y de larga evolución.⁹⁶ Al tomarse en conjunto estos resultados con los del informe del *Third American College of Chest Physician* en su Tercera Conferencia sobre el Consenso en Terapéutica Antitrombótica,⁹⁷ podrían sugerir que todos los pacientes con ICC podrían beneficiarse con la anticoagulación.

De Lorenzo y col. investigaron los efectos de la HBPM bemiparina sódica en una gama amplia de marcadores específicos de trombosis y coagulación.⁹⁸ La dosis profiláctica de este agente se comparó con placebo en 100 pacientes internados por deterioro de su insuficiencia cardíaca. Se halló que el tratamiento con esta HBPM provocó un descenso significativo de los niveles de dímero-D, de los complejos trombina-antitrombina, de los fragmentos 1+2 de protrombina y de la actividad del factor VII, y que se asoció con un aumento en las concentraciones plasmáticas de la proteína C, un anticoagulante natural. Este fue el primer estudio prospectivo y aleatorizado que mostró la supresión de los marcadores de hipercoagulabilidad en pacientes con insuficiencia cardíaca durante el tratamiento con dosis profilácticas de HBPM. En otro trabajo, De Lorenzo y col. demostraron un estado hipercoagulable en pacientes con enfermedad cardíaca con disfunción leve del ventrículo izquierdo, al detectar deterioro de la fibrinólisis e incremento de la actividad del fibrinógeno y del factor VII.⁹⁹⁻¹⁰⁰ Esta población de pacientes representa un subgrupo de alto riesgo que tendrá la probabilidad de "progresar" hacia la insuficiencia cardíaca manifiesta con un aumento en el riesgo de complicaciones tromboembólicas. Este subgrupo de casos podría beneficiarse ampliamente con una terapéutica antitrombótica debidamente ajustada. Las cuestiones sobre su inicio, duración e intensidad óptimas deberán ser establecidas en el futuro cercano.

Los primeros resultados promisorios con el empleo de inhibidores del factor Xa (fondaparinux sódico) surgieron hace poco tiempo, en el contexto del estudio de los síndromes coronarios agudos (estudios PENTUA y PENTALYSE).¹⁰¹⁻¹⁰³ En diversos ensayos grandes, se informó sobre la eficacia y seguridad de este agente para el tratamiento y la prevención de la trombosis venosa profunda y del tromboembolismo pulmonar agudo (estudios PENTATHLON, PENTAMAKS, EPHEBUS, PENTHIFRA y PENTHIFRA-Plus; proyecto Matisse).¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ Si bien se comprobó que es un agente antitrombótico más potente que la heparina estándar y las HBPM, incrementó el número de complicaciones hemorrágicas.¹⁰¹

Conclusiones

Hoy existe una fuerte tendencia que sugiere que la incidencia y la prevalencia de la insuficiencia cardíaca continuarán creciendo a escala mundial. Esta estadística surge en paralelo con la elevada prevalencia de enfermedad aterosclerótica en países occidentales –el principal factor causante o de trastorno comórbido del síndrome de insuficiencia cardíaca. Existe un riesgo aumentado de fenómenos tromboembólicos (principalmente accidentes cerebrovasculares) en pacientes con insuficiencia cardíaca, aunque, según lo indican los resultados de los ensayos, la principal causa de muerte de este trastorno, aparte del deterioro progresivo de la función cardíaca, es la muerte súbita (fenómenos isquémicos del corazón o arritmias mortales provocadas por trombosis aguda de las arterias coronarias). En consecuencia, debería apuntarse tanto a las "porciones" arterial y venosa de la trombosis en el contexto de la insuficiencia cardíaca como a fuentes potenciales de trombosis local y de complicaciones tromboembólicas.

Los datos reunidos hasta la fecha a través de estudios de observación y de ensayos controlados y aleatorizados referentes a la eficacia de la anticoagulación en pacientes con insuficiencia cardíaca que presentan fibrilación auricular señalan de manera decisiva la reducción en la mortalidad y en la morbilidad cardiovascular con el empleo de anticoagulantes en comparación con los controles. Sin embargo, en pacientes con ritmo sinusal los datos disponibles no avalan el empleo rutinario de la anticoagulación. Además, no existen argumentos firmes hasta el momento para recomendar el empleo de agentes antiplaquetarios (aspirina o clopidogrel) en la población de pacientes con insuficiencia cardíaca.

Cada vez existe mayor consenso en cuanto a que las medidas destinadas a la identificación de

pacientes con el riesgo más alto de trombosis puedan ayudar a guiar el tratamiento. En consecuencia, es necesario estudiar cuidadosamente las asociaciones entre los diferentes marcadores de trombosis/hipercoagulabilidad de la sangre y la gravedad de la insuficiencia cardíaca, la presencia y las características de la enfermedad coronaria, los antecedentes de fenómenos tromboembólicos y del establecimiento de estos marcadores en la predicción del curso futuro de la insuficiencia cardíaca.

Es necesario realizar ensayos clínicos prospectivos con diferentes regímenes antitrombóticos, como warfarina, HBPM y otros anticoagulantes disponibles para tratamientos por períodos cortos y prolongados (inhibidores de la trombina, pentasacáridos como los inhibidores del factor Xa) y de agentes antiplaquetarios (aspirina, clopidogrel) para lograr consensos sobre el lugar que debe ocupar la terapéutica antitrombótica en el manejo clínico de la insuficiencia cardíaca.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".

BIBLIOGRAFÍA

1. Cleland JG. From left ventricular dysfunction to heart failure. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1996; 89(11):1397-402.
2. Hunink MG, Goldman L, Tosteson AN, et al. The recent decline in mortality from coronary heart disease, 1980-1990. The effect of secular trends in risk factors and treatment. *JAMA* 1997; 277(7):535-42.
3. Jackson R, Yee RL, Priest P, et al. Trends in coronary heart disease risk factors in Auckland, 1982-94. *N Z Med J* 1995; 108(1011):451-4.
4. Ghali JK, Cooper R, Ford E. Trends in hospitalization rates for heart failure in the United States, 1973-1986. Evidence for increasing population prevalence. *Arch Intern Med* 1990; 150(4):769-73.
5. McMurray J, McDonagh T, Morrison CE, et al. Trends in hospitalization for heart failure in Scotland 1980-1990. *Eur Heart J* 1993; 14(9):1158-62.
6. Bonow RO, Smaha LA, Smith SC Jr, et al. World Heart Day 2002: the international burden of cardiovascular disease: responding to the emerging global epidemic. *Circulation* 1994; 90:1118-23.
7. Eriksson H. Heart failure: a growing public health problem. *J Intern Med* 1995; 237(2):135-41.
8. Stewart S, MacIntyre K, MacLeod MM, Trends in hospitalization for heart failure in Scotland, 1990-1996. An epidemic that has reached its peak? *Eur Heart J.* 2001; 22(3):209-17.
9. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18(2):208-25.
10. Narang R, Cleland JG, Erhardt L, et al. Mode of death in chronic heart failure. A request and proposition for more accurate classification. *Eur Heart J.* 1996; 17(9):1390-403.
11. Massie BM, Shah NB. Evolving trends in the epidemiologic factors of heart failure: rationale for preventive strategies and comprehensive disease management. *Am Heart J* 1997; 133(6):703-2.
12. Kannel WB, Ho K, Thom T. Changing epidemiological features of cardiac failure. *Eur Heart J* 1994; 72 (2 Suppl):S3-9.
13. Horwich TB, Fonarow GC. Prevention of heart failure. *Curr Cardiol Rep* 2002; 4(3):194-9.
14. Ho KKL, Anderson KM, Kannel WB, et al. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1993; 8(1):107-15.
15. Velazquez EJ, Francis GS, Armstrong PW, et al. An international perspective on heart failure and left ventricular systolic dysfunction complicating myocardial infarction: the VALIANT registry. *Eur Heart J.* 2004; 25(21):1911-9.
16. Kober L, Torp-Pedersen C, Jorgensen S, et al. Changes in absolute and relative importance in the prognostic value of left ventricular systolic function and congestive heart failure after acute myocardial infarction. TRACE Study Group. Trandolapril Cardiac Evaluation. *Am J Cardiol.* 1998; 81(11):1292-7.
17. Cleland JG, Torabi A, Khan NK. Epidemiology and management of heart failure and left ventricular systolic dysfunction in the aftermath of a myocardial infarction. *Heart.* 2005; 91 Suppl 2:ii7-13.
18. Brophy JM, Deslauriers G, Rouleau JL. Long-term prognosis of patients presenting to the emergency room with decompensated congestive heart failure. *Can J Cardiol* 1994; 10(5):543-47.
19. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995; 273(18):1450-56.
20. Doughty, RN, Rodgers A, Sharpe N, et al. Effects of beta-blocker therapy on mortality in patients with heart failure. A systematic overview of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 1997; 18(4):560-65.
21. Yambe M, Tomiyama H, Hirayama Y, et al. Arterial stiffening as a possible risk factor for both atherosclerosis and diastolic heart failure. *Hypertens Res* 2004; 27(9):625-31.
22. Young JB. The global epidemiology of heart failure. *Med Clin North Am.* 2004; 88(5):1135-43.
23. Klein L, Gheorghiade M Coronary artery disease and prevention of heart failure. *Med Clin North Am* 2004; 88(5):1209-35.
24. Kannel WB. Lessons from curbing the coronary artery disease epidemic for confronting the impending epidemic of heart failure. *Med Clin North Am* 2004; 88(5):1129-33.
25. Nixon JV. Left ventricular mural thrombus. *Arch Intern Med* 1983; 143:1567- 71.
26. Griffith GC, Stragnell R, Levinson DC, et al. A study of the beneficial effects of anticoagulant therapy in congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1952; 37(5):867- 87.
27. Gibbs CR, Davis MK, Lip GYH. ABC of heart failure, BMJ Books, London, 2000.
28. Graham SP. To anticoagulate or not to anticoagulate patients with cardiomyopathy. *Cardiol Clin* 2001; 19(4):605-15.

29. Lip GYH, Lowe GD, Mercafe MJ, et al. Effects of warfarin therapy on plasma fibrinogen, von Willebrand factor, and fibrin D-dimer in left ventricular dysfunction secondary to coronary artery disease with and without aneurysms. *Am J Cardiol* 1995; 76(7):453-8.
30. Sbarouni E, Bradshaw AF, Tuddenham E, et al. Relationship between hemostatic abnormalities and neuroendocrine activity in heart failure. *Am Heart J* 1994; 127(3):607-12.
31. Jafri SM, Ozawa T, Mammen E, et al. Platelet function, thrombin and fibrinolytic activity in patients with heart failure. *Eur Heart J* 1993; 14(2):205-12.
32. Mehta J, Mehta P. Platelet function studies in heart disease. VI. Enhanced platelet aggregate formation activity in congestive heart failure: inhibition by sodium nitroprusside. *Circulation* 1979; 60(3):497-503.
33. Cugno M, Mari D, Meroni PL, et al. Haemostatic and inflammatory biomarkers in advanced chronic heart failure: role of oral anticoagulants and successful heart transplantation. *Br J Haematol* 2004; 126(1):85-92.
34. Stumpf C, Lehner C, Eskafi S, et al. Enhanced levels of CD154 (CD40 ligand) on platelets in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003; 5(5):629-37.
35. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986; 314 (24):1547-52.
36. Baker DW, Wright RF. Management of heart failure. IV. Anticoagulation for patients with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *JAMA* 1994; 272(20):1614-18.
37. Kyrle PA, Korninger C, Gossinger H, et al. Prevention of arterial and pulmonary embolism by oral anticoagulants in patients with dilated cardiomyopathy. *Thromb Haemost* 1985; 54(2):521-23.
38. Fuster V, Gersh B, Guillian E, et al. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1981; 47(3):525-31.
39. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991; 325(5):293-302.
40. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med* 1987; 316(23):1429-35.
41. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet* 1993; 342(8875):821-28.
42. Loh E, Sutton MS, Wun CC, et al. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336 (4):251-57.
43. Dries DL, Domanski MJ, Waclawiw MA, et al. Effect of antithrombotic therapy on risk of sudden coronary death in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1997; 79(7):909-13.
44. Roberts WC, Siegel RJ, McManus BM. Idiopathic dilated cardiomyopathy: analysis of 152 necropsy patients. *Am J Cardiol* 1987; 60(16):1340-55.
45. Bessenge E, Fink B, Skatchkov M, et al. Endothelium and platelet activity in heart failure. *J Cardiac Failure* 1996; 2(4 Suppl):S203-8.
46. Yusuf S, Pepine CJ, Garces C, et al. Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fractions. *Lancet* 1992; 340(8829):1173-78.
47. Ferrari R, Ceconi C, Curello S, et al. Cardioprotective effect of angiotensin- converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 1996; 10(Suppl 2):623-29.
48. Sosin MD, Bhatia G, Davis RC, et al. Congestive heart failure and Virchow's triad: a neglected association. *Wien Med Wochensh* 2003; 153(19-20):411-6.
49. Fuster V, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med* 1992; 326(5):242-50.
50. Jafri SM. Hypercoagulability in heart failure. *Sem Thromb & Haemostasis* 1997; 23(6):543-45.
51. Packer M J. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *Am Coll Cardiol* 1999; 20(1):248-54.
52. Eichhorn EJ, Briston MR. Medical therapy can improve the biological properties of the chronically failing heart. A new era in the treatment of heart failure. *Circulation* 1996; 94(9):2285-96.
53. Yokota Y, Kawanishi H, Hayakawa M, et al. Cardiac thrombus in dilated cardiomyopathy. Relationship between left ventricular pathophysiology and left ventricular thrombus. *Jpn Heart J* 1989; 39(1):1-11.
54. Maze SS, Kotler MN, Parry WR. Flow characteristics in the dilated left ventricle with thrombus: qualitative and quantitative Doppler analysis. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13(4):873-81.
55. Segal JP, Stapleton JF, McClellan J, et al. Idiopathic cardiomyopathy: clinical features, prognosis and therapy. *Curr Probl Cardiol* 1978; 3(6):1-49.
56. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: I. Clinical features of patients at risk. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Ann Intern Med* 1992; 116(1):1-5.
57. Dunkman WB, Johnson GR, Carson PE, et al. Incidence of thromboembolic events in congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993; 87(Suppl VI):VI94-VI101.
58. Cioffi G, Pozzoli M, Forni G, et al. Systemic thromboembolism in chronic heart failure. A prospective study in 406 patients. *Eur Heart J* 1996; 17(9):1381-89.
59. Falk RH, Foster E, Coats MH. Ventricular thrombi and thromboembolism in dilated cardiomyopathy: a prospective follow-up study. *Am Heart J* 1992; 123(1):136-42.
60. Gottdiener JS, Gay JA, VanVoorhees L, et al. Frequency and embolic potential of left ventricular thrombus in dilated cardiomyopathy: assessment by 2- dimensional echocardiography. *Am J Cardiol* 1983; 52(10):1281-85.
61. Lowe GD. The relationship between infection, inflammation, and cardiovascular disease: an overview. *Ann Periodontol* 2001; 6(1):1-8.
62. Cooper D, Stokes KY, Tailor A, et al. Oxidative stress promotes blood cell- endothelial cell interactions in the microcirculation. *Cardiovasc Toxicol* 2002; 2(3):165-80.
63. Tan KT, Watson SP, Lip GY. The endothelium and platelets in cardiovascular disease: potential targets for therapeutic intervention. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents* 2004; 2(2):169-78.

64. Smith P, Arnesen H, Holme I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990; 323(3):147-52.
65. Shivkumar K, Jafri SM, Gheorghiadu M. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: a review of randomized trials with special reference to the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II (SPAF II) Trial. *Prog Cardiovasc Dis* 1992; 38(4):337-44.
66. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: II. Echocardiographic features of patients at risk. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Ann Intern Med* 1992; 116:6-12.
67. Katz SD. Left ventricular thrombus and the incidence of thromboembolism in patients with congestive heart failure: can clinical factors identify patients at increased risk? *J Cardiovasc Risk* 1995; 2(2):97-102.
68. Natterson PD, Stevenson WG, Saxon LA, et al. Risk of arterial embolization in 224 patients awaiting cardiac transplantation. *Am Heart J* 1995; 129 (3):564-70.
69. Cleland JG, Findlay I, Jafri S, et al. The Warfarin/Aspirin Study in Heart failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with heart failure. *Am Heart J* 2004; 148(1):157-64.
70. Massie BM, Krol WF, Ammon SE, et al. The Warfarin and Antiplatelet Therapy in Heart Failure trial (WATCH): rationale, design, and baseline patient characteristics. *J Card Fail* 2004; 10(2):101-12.
71. Yamamoto K, Ikeda U, Furuhashi K, et al. The coagulation system is activated in idiopathic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25(7):1634-40.
72. Syed M, Jafri SM, Mammen EF, et al. Coronary artery aneurysm: a review. *Am Heart J* 1999; 134(1):27-36.
73. Guidelines for the evaluation and management of heart failure. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 1995; 26(5):1376-98.
74. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154 (13):1449-57.
75. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *N Engl J Med* 1989; 321(3):129-135.
76. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. The RISC Group. *Lancet* 1990; 336(8719):827-30.
77. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324(7329):71-86.
78. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation* 1991; 84(2):527-39.
79. Tran H, Anand SS. Oral antiplatelet therapy in cerebrovascular disease, coronary artery disease, and peripheral arterial disease. *JAMA* 2004; 292(15):1867-80.
80. Savi P, Herbert JM. Clopidogrel and Ticlopidine: P2Y₁₂ Adenosine Diphosphate- Receptor Antagonists for the Prevention of Atherothrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2005; 31(2):174-83.
81. Cleland JG, Bulpitt CJ, Falk RH, et al. Is aspirin safe for patients with heart failure? *Br Heart J* 1995; 74(3):215-19.
82. Cleland JG, Poole-Wilson P. Is aspirin safe in heart failure? more data. *Heart* 1996; 75(4):426-27.
83. De Schryver EL, Algra A, van Gijn J. Cochrane review: dipyridamole for preventing major vascular events in patients with vascular disease. *Stroke* 2003; 34(8):2072-80.
84. Sacco RL, Sivenius J, Diener HC. Efficacy of aspirin plus extended-release dipyridamole in preventing recurrent stroke in high-risk populations. *Arch Neurol*. 2005; 62(3):403-8.
85. Leonardi-Bee J, Bath PM, Bousser MG, et al. Dipyridamole for preventing recurrent ischemic stroke and other vascular events: a meta-analysis of individual patient data from randomized controlled trials. *Stroke* 2005; 36(1):162-8.
86. Levine B, Kalman J, Mayer L, et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1990; 323(4):236-41.
87. Hall D, Zeitler H, Rudolph W. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:1549-55.
88. Hall D, Zeitler H, Rudolph W. Counteraction of the vasodilator effects of enalapril by aspirin in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20(7):1549-55.
89. Cade JF, Buchanan MR, Boneu B, et al. A comparison of the antithrombotic and haemorrhagic effects of low molecular weight heparin fractions: the influence of the method of preparation. *Thromb Res* 1984; 35:613-25.
90. Messmore HL, Coyne E, Wehrmacher WH, et al. *Curr Pharm Des*. 2004; 10(9):1001-10.
91. Haas S. The present and future of heparin, low molecular weight heparins, pentasaccharide, and hirudin for venous thromboembolism and acute coronary syndromes. *Semin Vasc Med*. 2003; 3(2):139-46.
92. Kalus JS, Moser LR. Evolving role of low-molecular-weight heparins in ST-elevation myocardial infarction. *Ann Pharmacother*. 2005; 39(3):481-91.
93. Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med* 1997; 337(10):688-98.
94. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease, Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group. *Lancet* 1996; 347(9001):561-8.
95. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease. Investigators. *Lancet* 1999; 354 (9188):701-7.
96. Kontny F. Improving outcomes in acute coronary syndromes--the FRISC II trial. *Clin Cardiol* 2001; 24 (3 Suppl):13-7.
97. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med* 1997; 33 (7):447-52.
98. Goodman SG, Cohen M, Bionzi F, et al. Randomized trial of low molecular weight heparin (enoxaparin) versus unfractionated heparin for unstable coronary artery disease: one-year results of the ESSENCE Study. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q Wave Coronary Events. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(3):693-8.
99. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation*

- 1999; 100(15):1593-601.
100. Antman EM, Cohen M, Radley D, et al. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. TIMI 11B- ESSENCE meta-analysis. *Circulation* 1999; 100(15):1602-8.
 101. Sandercock P, Counsell C, Stobbs S. Low-molecular-weight heparins or heparinoids versus standard unfractionated heparin for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2):CD000119.
 102. Cohen AT, Zaw HM, Alikhan R. Benefits of deep-vein thrombosis prophylaxis in the nonsurgical patient: The MEDENOX trial. *Semin Hematol* 2001; 38(2 Suppl 5):31-8.
 103. Bergqvist, D. Enoxaparin: a pharmacoeconomic review of its use in the prevention and treatment of venous thromboembolism and in acute coronary syndromes. *Pharmacoeconomics* 2002; 20(4):225-43.
 104. Committee on evaluation and management of heart. Guidelines for the evaluation and management of heart failure. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 1995; 26(5):1376-98.
 105. De Lorenzo F, Newberry D, Scully M, et al. Low molecular weight heparin (bemiparin sodium) and the coagulation profile of patients with heart failure. *Am Heart J* 2002; 143(4):689.
 106. De Lorenzo F, Xiao H, Scully M, et al. Pre-thrombotic state and impaired fibrinolytic potential in coronary heart disease patients with left ventricular dysfunction. *Blood, Coagulation and Fibrinolysis* 2003; 14(1):67-75.
 107. De Lorenzo F, Xiao H, Scully M, et al. Risk of recurrent thrombotic events in patients with coronary heart disease and left ventricular dysfunction. *Int J Cardiol* 2003; 89(1):93-94.
 108. Viles-Gonzalez JF, Gaztanaga J, Zafar V, et al. Clinical and experimental experience with factor Xa inhibitors. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004; 4(6):379-84.
 109. Simoons ML, Bobbink IW, Boland J, et al. PENTUA Investigators. A dose-finding study of fondaparinux in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the Pentasaccharide in Unstable Angina (PENTUA) Study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(12):2183-90.
 110. Coussement PK, Bassand JP, Convens C, et al. A synthetic factor-Xa inhibitor (ORG31540/SR9017A) as an adjunct to fibrinolysis in acute myocardial infarction. The PENTALYSE study. *Eur Heart J* 2001; 22(18):1716-24.
 111. Reverter JC. Fondaparinux sodium. *Drugs Today (Barc)*. 2002; 38(3):185-94.
 112. Turpie AG. Setting a standard for venous thromboembolism prophylaxis. *Am J Health Syst Pharm* 2001; 58 Suppl 2:S18-23.
 113. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2004; 140(11):867-73.
 114. Albers GW, SPORTIF Investigators. Stroke prevention in atrial fibrillation: pooled analysis of SPORTIF III and V trials. *Am J Manag Care* 2004; 10(14 Suppl):S462-91.
 115. Albers GW, Diener HC, Frison L, et al. SPORTIF Executive Steering Committee for the SPORTIF V Investigators. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293(6):690-8.
 116. Lee WM, Larrey D, Olsson R, et al. Hepatic findings in long-term clinical trials of ximelagatran. *Drug Saf* 2005; 28(4):351-70.
 117. Reiffel JA. The potential for changing prescribing patterns from warfarin to oral direct thrombin inhibitors: clinical scenarios. *Rev Cardiovasc Med* 2004; 5 Suppl 5:S12-21.
 118. Eriksson B. Ximelagatran in orthopaedic surgery. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2005; 34 Suppl 1:10-7.
 119. Granger CB, Weaver WD. Reducing cardiac events after acute coronary syndromes. *Rev Cardiovasc Med* 2004; 5 Suppl 5:S39-46.