

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

***INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
“IGNACIO CHAVEZ”***

**EVALUACION DEL TRATAMIENTO
ANTICOAGULANTE EN PACIENTES CON PROTESIS
VALVULARES CARDIACAS EN UN HOSPITAL
GENERAL DEL IMSS**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER:
LA ESPECIALIDAD EN**

CARDIOLOGÍA.

PRESENTA: *DR. ALEJANDRO GÓMEZ JIMÉNEZ*



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dr. José Fernando Guadalajara Boo

Director de Enseñanza

Dra. Laura Leticia Rodríguez Chávez

Medico adscrito a la consulta externa

Asesor de tesis

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

***INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
“IGNACIO CHAVEZ”***

TESIS

**EVALUACION DEL TRATAMIENTO
ANTICOAGULANTE EN PACIENTES CON PROTESIS
VALVULARES CARDIACAS EN UN HOSPITAL
GENERAL DEL IMSS**

AUTOR:

Dr. Alejandro Gómez Jiménez

Asesor de tesis:

Dra. Laura Leticia Rodríguez Chávez

DEDICATORIAS

A mis padres por haberme impulsado para realizar mis estudios

A mi esposa por el apoyo que recibí durante todo este tiempo.

A mis hijos por su invaluable amor

Al Instituto Nacional de Cardiología por haberme preparado en la especialidad.

INDICE

	Página
1. ANTECEDENTES	6
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
3. JUSTIFICACIÓN	9
4. HIPÓTESIS	9
5. OBJETIVOS	10
6. DISEÑO	10
7. CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION	11
8. METODOS Y ANALISIS ESTADISTICO	11
9. RESULTADOS	12
10. TABLAS Y FIGURAS	13
11. DISCUSIÓN	17
12. CONCLUSIONES	18
13. BIBLIOGRAFÍA	19

ANTECEDENTES

La anticoagulación oral en cardiología se prescribe principalmente en pacientes con prótesis valvulares cardíacas. ⁽¹⁾ Ningún anticoagulante oral reúne las condiciones óptimas para una anticoagulación ideal ⁽²⁾ ya que presentan una variabilidad dosis efecto, de la que se deriva una variabilidad dosis individual incluso en el mismo paciente causando frecuentes fluctuaciones en la acción anticoagulante. De este modo, la relación dosis respuesta es impredecible para un individuo concreto y puede ser inestable a lo largo de tratamientos prolongados. ^(3,4) Por lo anterior es necesario el control estricto de la terapia anticoagulante, constituyéndose en una auténtica actuación médica de asistencia, prevención, ayuda y consejo del paciente. ⁽⁵⁾ Son temidas las complicaciones de una mala anticoagulación como trombosis, embolias y hemorragias y las consecuencias que estas conllevan. ⁽⁶⁾ Es bien conocido que una elevada intensidad del anticoagulante se relaciona con un riesgo mayor de hemorragia y una anticoagulación baja se relaciona con un riesgo elevado de tromboembolias. ^(7,8)

El embolismo sistémico sigue siendo una complicación grave ⁽⁹⁾ y depende de 3 factores: a) la localización: mayor para la posición mitral que para la aorta, b) el tiempo transcurrido después de la sustitución: mayor la incidencia durante los primeros 3 meses, y c) los factores de riesgo asociados: fibrilación auricular (FA), disfunción ventricular izquierda con fracción de expulsión (FE) \leq de 30%, tamaño de la aurícula izquierda (\geq 55mm) y trombofilia ^(10, 11) Con la utilización de los anticoagulantes, la frecuencia de embolismo sistémico ha disminuido de ser del 5 al 50% ^(10,11) hasta ser de 1 a 3% por año. ^(12, 13,14)

Prótesis biológicas

El desarrollo de las prótesis de tejido resultó en una importante reducción de la trombogenicidad después de la sustitución de una válvula cardíaca, a pesar de que aún existe controversia en relación con la necesidad de utilizar anticoagulantes en el postoperatorio de estos pacientes. ^(15,16)

Aunque el riesgo de tromboembolismo sistémico es bajo después de la sustitución por prótesis biológicas, ⁽¹⁷⁾ la incidencia durante los 3 primeros meses es alta por lo que se recomienda la anticoagulación durante 3 a 6 meses para todos los pacientes con sustitución de válvula mitral, aórtica o sustitución de múltiples válvulas, para cubrir el periodo de más alto riesgo. ^(18, 19) Los pacientes con prótesis biológicas deberán continuar con anticoagulación si presentan algunos de los factores de riesgo previamente citados con un INR de 2 a 3 ^(20, 21)

Prótesis mecánicas

Existe el 2% anual de embolismo sistémico, que varía según los modelos, la localización de la prótesis, y el nivel de anticoagulación. ^(22,23)

En dos estudios aleatorios, se compararon valores diferentes de anticoagulación en enfermos a quienes se les implanto una prótesis mecánica de válvula cardíaca sin encontrar diferencia en la frecuencia de eventos embólicos mayores en pacientes con INR de 9.0 vs. un INR de 2.65 (4.0 vs. 4.7 episodios embólicos por 100 pacientes/año, respectivamente). ^(24,25)

INR: Razón normalizada internacional

En estos momentos, se recomienda administrar dicumarínicos con un INR de 2.5 a 3.5, durante los 3 primeros meses de la sustitución valvular.^(26, 27) Después de este tiempo, en los pacientes con prótesis aórtica moderna de doble hemidisco (St Jude o Medtronic Hall) y sin factores de riesgo asociados, el nivel de anticoagulación se debe disminuir a un INR de 2.0 a 3.0.^(28, 29) Para los otros modelos de prótesis de disco en posición mitral (independientemente del tipo de prótesis) y en aquellos con sustituciones múltiples y con factores de riesgo asociados, el INR recomendado es de 2.5 a 3.5.⁽²⁹⁾ inclusive para los modelos Starr Edwards o Björk Shilley, en los que anteriormente se mantenía un INR entre 3.0 y 4.5, con lo cual era frecuente la ocurrencia de hemorragias graves.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cual es la incidencia de complicaciones y los factores de riesgo en pacientes con anticoagulación oral y prótesis valvulares cardiacas?

JUSTIFICACION

Las recomendaciones internacionales sobre el INR a mantener en pacientes con prótesis cardiacas se basan fundamentalmente en poblaciones anglosajonas.

Se desconoce la epidemiología y las complicaciones en pacientes portadores de prótesis valvulares con ingesta de anticoagulantes orales en población mexicana.

HIPÓTESIS

La anticoagulación oral con dosis ajustadas, para mantener un INR de 2.5 a 3.5 en pacientes portadores de prótesis valvulares cardiacas, es seguro en población mexicana y se pueden evitar complicaciones hemorrágicas y tromboembolicas, independientemente del tipo de prótesis.

OBJETIVOS

1. Valorar la incidencia de complicaciones por anticoagulación oral en pacientes portadores de prótesis valvulares y su relación con el INR.
2. Valorar el porcentaje de pacientes que mantienen un INR 2.5 a 3.5 y el tipo de complicaciones definidas por hemorragias mayores (hemorragia cerebral, sangrado de tubo digestivo alto, otros sangrados que requieran hospitalización y transfusión sanguínea) y eventos tromboembólicos (tromboembolias cerebrales y/o a las extremidades, trombosis de las válvulas)
3. Identificar factores asociados a las complicaciones.

DISEÑO

Tipo de estudio

Observacional y prospectivo

Universo

La población incluyó pacientes portadores de prótesis valvulares cardiacas que recibían terapia anticoagulante de manera ambulatoria desde el mes de noviembre del año 2000 al mes de noviembre del año 2005 en el Hospital General de Zona N° 8 del IMSS.

Criterios de inclusión

Pacientes portadores de prótesis valvulares cardiacas con ingesta de anticoagulantes orales

Criterios de exclusión

1. Historia de complicaciones hemorrágicas o de trombo embolismo previo al inicio del estudio
2. Pacientes que recibieron anticoagulación oral por otra causa distinta a la de prótesis valvulares cardiacas.
3. Trombofilia o alteraciones inherentes de la coagulación.,
4. Contraindicación del uso de anticoagulantes.

MÉTODO

Se incluyeron a los pacientes de la consulta externa del servicio de Cardiología del Hospital General de zona N° 8 del IMSS, de la clínica de anticoagulación.

Se realizó una historia clínica completa para valorar el tipo de prótesis y terapia concomitante y se vigilaron cada 2 meses.

Se valoró la evolución clínica, se mantuvo el nivel de anticoagulación con un INR 2.5 a 3.5.

Se valoraron las complicaciones durante el seguimiento y su relación con las dosis del anticoagulante.

Análisis estadístico

Se analizaron las siguientes variables: edad, sexo, tipo de prótesis valvulares cardiacas, interacciones de la acenocumarina con otros medicamentos.

Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar y las variables cualitativas como proporciones (porcentajes).

La comparación entre proporciones mediante el test de X².

RESULTADOS

Se estudiaron 140 pacientes con una edad media de 54.8 años (rango de 23 a 72 años); 64% del sexo masculino y 36 del sexo femenino. Todos los pacientes recibieron acenocumarina. Tuvieron prótesis biológicas 4 (2.82%) pacientes, prótesis mecánicas 136 (97.8%) pacientes y de estos tenían modelo Starr Edwards 5 (3.7%) pacientes, prótesis tipo Sorin 19 (13.8%,) pacientes, prótesis St Jude 52 (38.2%) pacientes y prótesis Carbomedics 60 (44.1%) pacientes. (Tabla 1).

Durante el periodo de estudio se realizaron 2800 determinaciones de INR a los 140 pacientes que siguieron control periódico con un promedio de 20 visitas por paciente durante el estudio. El valor promedio del INR fue de 2.54 con un rango de 2.01 a 4.74. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los valores de INR entre los pacientes con válvulas cardiacas diferentes. (Figura 1).

Ocho pacientes presentaron complicaciones: hemorragia cerebrovascular 3 (2%) pacientes e infarto cerebral en 5 (3.57%) pacientes (Tabla 2 y figura 2). No se presentaron muertes durante el seguimiento de los pacientes.

El uso de medicamentos concomitantes que tomaron los pacientes además del anticoagulante fueron: antiinflamatorios no esteroideos (AINES), ranitidina, digoxina, furosemide, antibióticos y benzodiazepinas. (Tabla 2 y Figura 3).

Los pacientes sometidos a cirugía no cardiaca durante el periodo de seguimiento fueron 14, se realizaron 22 cirugías (tabla 3); se suspendió el uso de acenocumarina y se sustituyo por heparina intravenosa como lo recomiendan las guías internacionales¹¹⁻¹⁴ a

dosis de 12mg/kg. 48 hrs. previas al procedimiento quirúrgico suspendiéndose esta 4 hrs. previas, posteriormente se reinicio heparina después del procedimiento y se realizo el cambio a acenocumarina el mismo día si no había contraindicación y se ajustaba la dosis para mantener un nivel de INR de 2 a 3 con lo cual se pudieron evitar eventos mayores de sangrado y eventos tromboembolicos.

En cuanto a los pacientes que requirieron de cirugía de urgencia fueron 3 pacientes de los cuales 2 fueron por apendicitis y uno por coleditiasis. En el paciente operado de apendicetomía se reporto evento de sangrado mayor al habitual que requirió de transfusión de sangre. En los tres pacientes se ajusto el uso de warfarina posterior a la cirugía.

Durante el periodo de seguimiento en el estudio tuvimos 16 pacientes del sexo femenino en edad reproductiva, de las cuales hubo dos mujeres embarazadas y en ambos casos el tipo de prótesis era carbomedics; no se suspendió el uso de acenocumarina en el primer trimestre ya que no se diagnostico el embarazo y no acudieron a control durante el primer trimestres, por lo que se les dio seguimiento con el uso de acenocumarina la cual se ajusto para mantener un INR de 2 a 2.5. En el último mes del embarazo, se sustituyo por heparina a dosis de 5000 UI cada 12hrs y ajustándose la dosis para mantener el tiempo de tromboplastina parcial activado de 2 a 2.5 veces el control, ambas pacientes fueron remitidas al hospital de Ginecobstetricia para la atención del parto el cual se realizo por cesárea en ambos casos. No se presentaron complicaciones maternas ni infantiles en ambos casos, se continuó el uso de heparina hasta una semana posterior al término del embarazo y se sustituyo nuevamente por acenocumarina continuando su control periódicamente.

El análisis estadístico identificó como variables predictoras independiente de complicaciones a los pacientes portadores de prótesis valvular tipo Starr Edwards y el mal cumplimiento de la medicación prescrita.

Tabla 1 Características de la población estudiada

Edad (años)	Rango 23 a 72	Media 54.8
Sexo	Número	Porcentaje
Masculino	89	64%
Femenino	51	36%
Prótesis		
Biológicas	4	2.82%
Mecánicas	136	97.8%
Starr Edwards	5	3.7%
Sorin	19	13.8%
St Jude	52	38.2%
Carbomedics	60	44.1%

Figura. 1 Relación del INR de acuerdo al tipo de prótesis

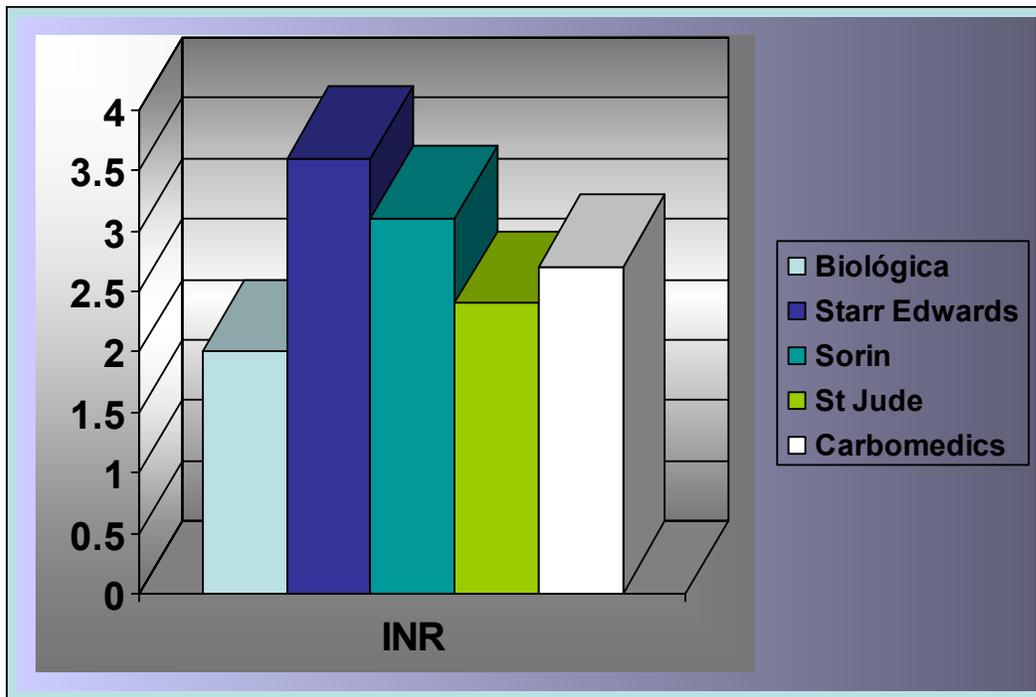


Tabla 2 Valores relacionados con los pacientes que presentaron complicaciones

Paciente	Edad	Prótesis	Fármacos concomitantes	Complicaciones	INR
1	68	Starr Edwards	AINES, digoxina, IECAs, furosemide	Infarto cerebral	2.3
2	57	Sorin	Digoxina, furosemide	Infarto cerebral	2.0
3	75	Starr Edwards	Antibiótico	Infarto cerebral	2.8
4	47	Starr Edwards	Digoxina, IECAs,	Infarto cerebral	3.3
5	63	Sorin	Digoxina, IECAs, ranitidina, furosemide	Infarto cerebral	2.7
6	36	Starr Edwards	Furosemide	Hemorragia cerebral	3.5
7	42	Sorin	Benzodiacepinas, AINES	Hemorragia cerebral	5.4
8	55	Starr Edwards	Digoxina, ranitidina, benzodiacepinas, difenilhidantoina	Hemorragia cerebral	4.6

AINES: Antinflamatorios no esteroideos

IECAs: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

Tabla 3 Procedimientos quirúrgicos no cardíacos realizados en pacientes portadores de prótesis cardíacas.

Cirugía/Prótesis	Biológica	Starr Edwards	Sorin	St Jude	Carbomedic
Extracción de catarata	2	0	1	0	3
septumplastía	0	0	0	1	2
colecistectomía	1	1	2	0	0
hernioplastía	5	0	1	0	2
Lipectomía abdominal	0	0	0	1	0

Figura 2. Complicaciones por anticoagulación en relación al tipo de prótesis

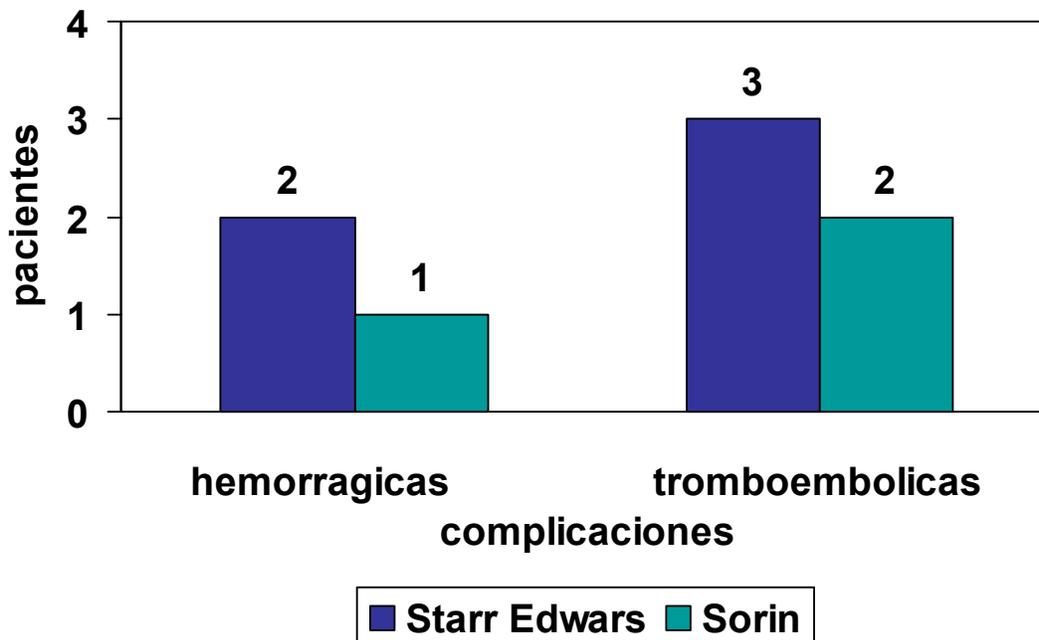
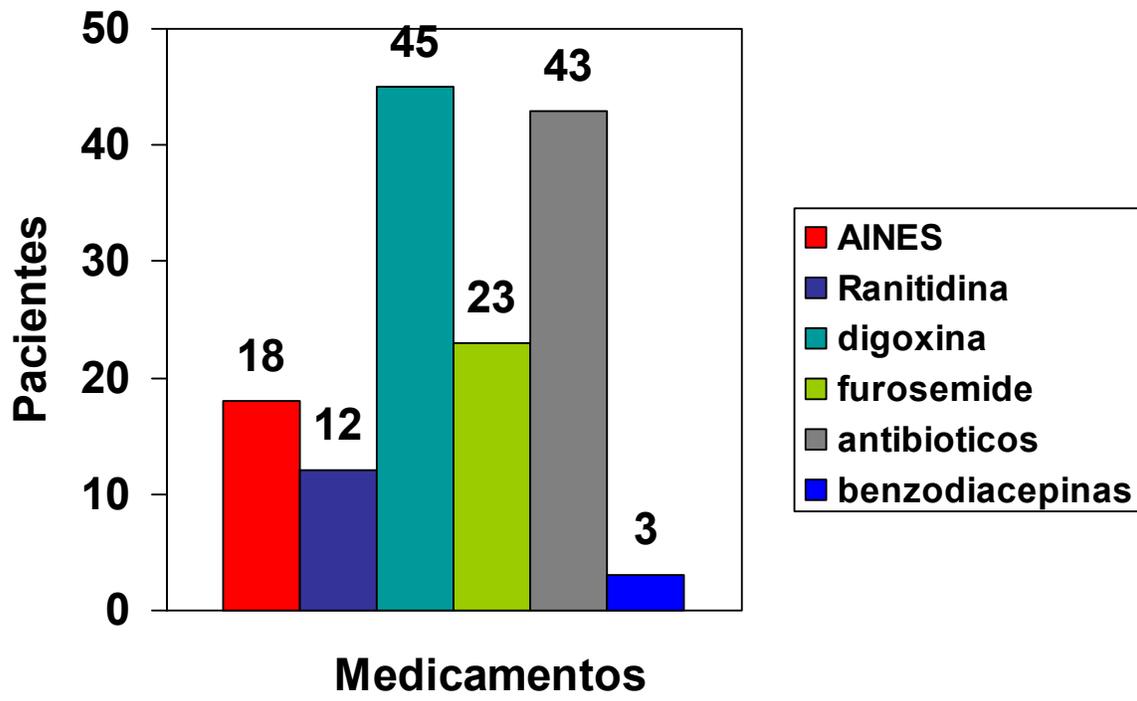


Figura 3. Relación de medicamentos que se asociaron con ingesta de anticoagulación



AINES: Antinflamatorios no esteroideos

DISCUSION

En este estudio se demostró que los pacientes que son portadores de prótesis valvulares cardiacas quienes llevan un régimen con anticoagulantes orales tuvieron complicaciones del 5.7% lo que es ligeramente mayor a lo observado en estudios previos en donde se reporta una frecuencia de 4.5%.^{17,31}

De las complicaciones tromboembolicas 2 pacientes con prótesis Starr Edwards tuvieron un INR inferior a 2.5 nivel por abajo de lo recomendado por las guías internacionales^{8,9,11}; En el estudio de Zabal y colaboradores³² en donde se analizan 155 pacientes pediátricos con válvulas protésicas implantadas en posición mitral encontraron que la incidencia de tromboembolismo sistémico fue mayor en pacientes portadores de prótesis Starr Edwards. De las complicaciones hemorrágicas se observo en un caso de prótesis Starr Edwards con un INR de 4.6 y un caso de prótesis Sorin con un INR de 5.4 valores que estuvieron por arriba de lo recomendado.

No se presentaron complicaciones en las prótesis tipo St. Jude y prótesis Carbomedics.

En nuestro estudio encontramos que los pacientes que tuvieron una mala anticoagulación se asociaban con la ingesta de otros medicamentos como es el caso de antibióticos y antiinflamatorios no esteroideos, se observo además que los pacientes que tomaron digoxina no se relaciono con una mala anticoagulación. Otros autores reportaron que las interacciones farmacológicas son un factor de riesgo para la mala anticoagulación de los pacientes en particular los antibióticos y antiinflamatorios no esteroideos. Se ha encontrado que ha mayor número de fármacos se encuentra mayor probabilidad de una mala anticoagulación.^{12,27}

En nuestro estudio que influyo en una mala anticoagulación la edad de los pacientes, ya que se encontró mayor tendencia a presentar complicaciones en pacientes ancianos, en el cual se encontró un mal apego al tratamiento lo que ocasiono mayor porcentaje de eventos tromboembolicos ya que de los 5 casos con infarto cerebral 3 pacientes eran mayores de 60 años. Algunos autores han encontrado una mayor tendencia a presentar complicaciones en pacientes ancianos ^{9, 21,22} lo cual fue atribuido a que los pacientes vivían solos, o no tenían supervisión en la toma del anticoagulante, aunque otros autores no encontraron que la edad de los pacientes influyera en una mala anticoagulación. El estatus socioeconómico, la agudeza visual y la movilidad tampoco influyeron en el nivel de anticoagulación en esto pacientes. ^{23,24}

En nuestro estudio tuvimos 2 casos de mujeres embarazadas durante el seguimiento, en ambos casos no se realizo el cambios a heparina en el primer trimestre por detectarse el embarazo después de este periodo de tiempo y únicamente se continuo la vigilancia con acenocumarina, sin que se hayan presentado complicaciones materno-infantiles. Se ha reportado que en mujeres embarazadas ^{33, 34, 35, 36} el uso de anticoagulantes en pacientes portadoras de prótesis cardiacas, como es el caso de Salazar e Izaguirre ⁴⁰ que siguieron 393 embarazo en 281 mujeres con prótesis mecánicas (236 mitrales, 46 aórticas, 3 tricuspídeas) y 112 en mujeres con prótesis biológicas (104 mitrales, 9 aórticas, una tricuspídea), donde la incidencia de abortos espontáneos fue de 26.7%, y la incidencia de mortinatos fue de 5.1% y de embriopatias fue de 4.1% cuando recibieron cumarínicos desde el primer trimestre del embarazo. Concluyen que la conducta terapéutica debería basarse en una estimación del riesgo beneficio para el binomio madre-producto. Recomiendan el uso de

heparina no fraccionada en el primer trimestre del embarazo a dosis altas 15000 a 20000 UI c/12hrs. y ajustar la dosis para mantener un TTP a más de 2 veces el control. Los cumarínicos deben usarse durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, sin embargo este régimen expone a la paciente a un periodo de mayor riesgo de trombosis y para evitar el parto de un producto anticoagulado recomiendan que la madre sea hospitalizada y sustituya el cumarínico por heparina intravenosa en dosis completas en las dos últimas semanas de embarazo así como practicar una cesárea electiva en la semana 38 de embarazo. En nuestro estudio la muestra de mujeres embarazadas no fue significativa para valorar la eficacia del uso de acenocumarina en este tipo de pacientes, por lo que no podemos concluir que el uso de acenocumarina en estas pacientes sea seguro y eficaz.

CONCLUSIONES

En nuestra población de pacientes portadores de prótesis valvulares cardiacas que recibieron tratamiento con anticoagulantes orales controlados ambulatoriamente se observó una tasa aceptable de complicaciones que difiere muy poco con la publicada en la literatura.

Se demostró que una anticoagulación con INR de 2.0 a 3.0 es eficaz para prevenir eventos tromboembólicos con un riesgo de sangrado significativamente menor, a excepción de los pacientes portadores de prótesis tipo Starr Edwards y Sorin quienes requieren niveles más altos de anticoagulación y vigilancia más estrecha en su seguimiento.

Se debe tener especial cuidado en el tratamiento con anticoagulación oral en los pacientes ancianos, pacientes con bajo nivel sociocultural y en aquellos pacientes que requieran uso de otros medicamentos que interfieran con el anticoagulante.

REFERENCIAS

1. Larsen GL, Alexander JA, Stanford W. Thromboembolic phenomena in patients with prosthetic aortic valve who did not receive anticoagulants. Ann Thorac Surg 1977; 23: 323-328
2. Limet R, Lepage G, Grondin CM. Thromboembolic complications with the cloth-covered Starr Edwards aortic prosthetic in patients not receiving anticoagulants. Ann Thorac Surg. 1977; 23: 529-533
3. Hull R, Hirsh J, Jay R. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal vein thrombosis. N Engl J. Med 1982; 307:1676-1681
4. Stein PD, Kantrowitz A. Antithrombotic therapy in mechanical and Biological prosthetic heart valves and saphenous vein by pass grafts. Chest 1989; 95:107S-117S
5. Bussey HI, Lyons RM. Controversies in antithrombotic therapy for patients with mechanical heart valves. Pharmacotherapy 1998; 18:451-455
6. Turpie AGG, Gunstensen J, Hirsh J. Randomized comparison of two intensities of oral anticoagulant therapy after tissue heart valve replacement. Lancet 1988; 1:1242-1245
7. Hirsh J, Dalen JE, Deykin D. Oral anticoagulants: Mechanisms of action, clinical effectiveness and optimal therapeutic range: Chest 1992; 102:312S-326S
8. Hirsh J, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy. Part 2 oral anticoagulants. Circulation 1994; 89:1469-1521

9. Hirsh J, Poller L, Deykin D. Optimal therapeutic range for oral anticoagulants. Chest 1989; 95:5S-11S
10. Turpie AGG. Prevención de tromboembolia en pacientes con válvulas cardíacas protésicas. Clin Cardiol Nort 1994;3:519-525
11. Heras M, Fernández A, Gómez JA, Iriarte JA, Lindón RM Pérez F, et al. Guías de actuación clínica de la sociedad española de cardiología. Recomendaciones para el uso de tratamiento antitrombótico en cardiología. Rev. Esp Cardiol 1999;52:801-820
12. Stein PD, Alpert JS, Dalen JE, Horstkotte D, Turpie AGG. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. Chest 1998;114:602S-610S
13. Bonow RO, Carabello B, Leon AC de, Edmunds LH, Fedderly BJ, Fredderly BJ, Freed MD, et al. Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. Circulation 1998;98:1949-1984
14. Gohlke Bärwolf C, Acar J, Burckhardt D, Oakley C, Butchart E, Krayenbühl P, et al. Guidelines for the prevention of thromboembolic events in valvular heart disease. Eur Heart J 1995;16:1320-1330
15. Eric Jamieson WR, Miyagishima RT, Tyers FO, Lichenstein SV, Ian Munro A, Burr LH. Bileaflet mechanical prostheses in mitral and multiples valves replacement on performance. Circulation 1997;96 (suppl 2) 134-140.
16. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ. Prevention of thromboembolism induced by prosthetic heart valves. Semin Thromb Hemost 1988; 14:50-58
17. Cáceres F, Pérez H, Hernández K. Tratamiento antitrombótico en pacientes con prótesis valvular cardíaca. Rev. Cubana Cardiol. 2000;14:61-67

18. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzer AR, Van Der Meer FJM, Vandenbroucker JP, Briet E. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. N Engl J Med 1995; 333:1-7
19. Pindur G, Mörsdorf S, Schenk J, Krischek B, Heinrich W, Wenzel E. The overdosed patients and bleeding with oral anticoagulation. Semin Thromb Hemoostas 1999;25:85-89
20. Shepherd AMM, Christopher LJ, Stevenson IH, Henney CR, Brown Y. A prospective study of the factors affecting anticoagulant control in a hospital out patient clinic. Postgrad Med J 1978;54:784-788
21. Casais P, Sánchez Lucero A, Meschengieser S, Fondevila C, Santarelli M, Lazzari M. Bleeding risk factors in chronic oral anticoagulation with acenocumarol. Am J Hematol 2000;63:192-196
22. Meschengieser S, Fondevila C, Fronthroth J, Santarelli M, Lazzari MA. Low intensity oral anticoagulation plus low dose aspirin versus high intensity oral anticoagulation alone: a randomized trial in patients with mechanical prosthetic heart valves. J Thorac Cardiovasc Surg 1997;113:910-916
23. Altman R, Rouvier J, Gurfinkel E, D'Ortencio O, Manzanel R, De La Fuente L, et al. Comparision of two levels of anticoagulant therapy in patients with substitute heart valves. J. Thorac Cardiovasc Sur 1991;101:427-431
24. Butchart E, Lewis P, Bethel J, Breckenridge IM. Adjusting anticoagulation to prosthesis thrombogenicity and patient risk factors. Circulation 1991;84:III61-III69
25. Steffensen F, Kristensen K, Ejlersen E, Dahlerup J, Sorensen H. Major haemorrhagic complication during oral anticoagulant

- therapy in a Danish population based cohort. J. Intern Med 1997;242:497-503
26. Fihn S, Mc Donnell M, Martin D, Hemikoff J, Vermes D, Kent D, et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation: a multicenter study. Ann Intern Med 1993;118:511-520
27. Gitter M, Jaeger T, Petterson T, Gersh B, Silverstein M. Bleeding and thromboembolism during anticoagulant therapy: A population base study in Rochester, Minnesota. Mayo Clin Proc 1995;70:725-733
28. Wickramasinghe L, Basu S, Bansal S. Long term oral anticoagulant therapy in elderly patients. Age Ageing 1988;17:388-396
29. Phillip W, Smith J, Greaves M, Preston F, Channer K. An evaluation and improvement program for inpatient anticoagulant control. Thromb Haemost 1997;77:283-288
30. British Society for Hematology. British Committee for Standards in Hematology. Haemostasis and Thrombosis Task Force. Guidelines on oral anticoagulation. 2nd ed. J Clin Pathol 1990;43:177-183
31. Freixa R, Blanch M, Ibernón M, Padró J, Delso J, et al. Identificación de factores responsables de anticoagulación oral excesiva en pacientes ambulatorios con cardiopatía. Rev Esp Cardiol 2003; 56(1):65-72.
32. Zabal C, Attie F, Barragán R, Buendía A, Peña Duque M. Resultado tardío del cambio valvular mitral en 155 sujetos menores de 16 años. Estudio comparativo con cuatro prótesis. Arch Inst Cardiol Méx. 1992; 62:333-338.

33. Attie F, Kuri J, Zanonianic C, Rentería V, Buendía A, et al. Mitral Valve replacement in children with rheumatic heart disease. Circulation 1981;64:812-817
34. Iturbe I, Fabrega JR. Terapia anticoagulante. Recomendaciones practicas para su uso. Arch Inst Cardiol Méx. 1984; 54:293-296.
35. Salazar E. Tratamiento anticoagulante durante el embarazo en pacientes con prótesis valvulares. Arch Inst Cardiol Méx. 1988; 58:387-388.
36. Astudillo SV, González M, Lara R, Farell J, Ariza H, et al. Experiencia medico-quirúrgica en la disfunción de prótesis valvulares cardiacas. Reporte de 55 casos. Arch Inst Cardiol Méx. 1991; 61:549-552.
37. Pacheco A, Navarro F, Trujillo G, Carrillo A, Corbala C, et al, Control de la terapia anticoagulante en prótesis valvulares cardiacas. Rev. Mex Patol clin. 1995; 45(2):111-115.
38. Salazar E, Espinola N, Román I, Casanova JM. Effect of pregnancy on the duration of bovine pericardial bioprostheses. Am Heart J 1999; 137:714-720.
39. Careaga G, Ramírez A, Argüero R, Disfunción de prótesis mitral mecánica en embarazadas. Informe de dos casos. Gac. Med Mex. 2001; 137(3):253-256.
40. Salazar E, Izaguirre R. Cardiopatía, anticoagulación y embarazo. Rev Esp Cardiol 2001; 54:8-16.