



11205

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
"IGNACIO CHÁVEZ"

"FACTORES DE RIESGO TROMBOGÉNICOS EN
PACIENTES CON EMBOLIA CARDIOGÉNICA
Y/O ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA
VENOSA DURANTE EL TRATAMIENTO CON
ANTICOAGULANTES ORALES"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN
LA ESPECIALIDAD DE CARDIOLOGÍA
P R E S E N T A

DR. PEDRO MIGUEL MENDOZA DÍAZ

Tutor: Dr. Raúl Izaguirre Avila
Jefe del Departamento de Hematología
Instituto Nacional de Cardiología
"Ignacio Chávez"

Colaboradora: QFB. Evelyn Cortina de la Rosa



México, D.F. Septiembre, 2005.

0350819



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO.

SECRETARÍA DE SALUD.

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHÁVEZ".

**"FACTORES DE RIESGO TROMBOGÉNICOS EN PACIENTES CON EMBOLIA
CARDIOGÉNICA Y/O ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA
DURANTE EL TRATAMIENTO CON ANTICOAGULANTES ORALES".**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA.

Autor: Dr. Pedro Miguel Mendoza Díaz.

Tutor: Dr. Raúl Izaguirre Avila .

Colaboradores: QFB. Evelyn Cortina de la Rosa.

Dr. José Fernando Guadalajara Boo.



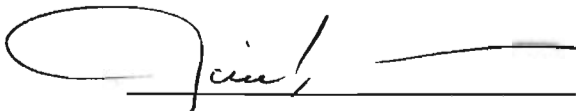
Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".



Raúl Izaguirre Avila
SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

Dr. Raúl Izaguirre Avila.



Tutor de Tesis

Jefe del Departamento de Hematología.

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

AGRADECIMIENTOS.

Mi más sincero reconocimiento y agradecimiento al Dr. Raúl Izaguirre Avila cuyos amplios conocimientos en el área de la investigación y de la medicina, su dedicación, su enseñanza y paciencia han hecho posible la realización de este trabajo de investigación.

Agradezco profundamente a la QFB. Evelyn Cortina de la Rosa su gran dedicación y valiosa colaboración en la realización de este trabajo.

Quiero agradecer a todos mis compañeros de residencia por su amistad, apoyo y compañía brindada durante este viaje por el maravilloso mundo de la cardiología que empezamos juntos hace 3 años y que al fin culmina en forma satisfactoria y esperando para cada uno de nosotros en cada nueva aventura que emprendamos siempre nos acompañe el éxito como hasta ahora ha sido.

DEDICATORIA.

Es mi deseo dedicar el presente trabajo de tesis cuya realización significa la culminación de un largo y gran esfuerzo a través de la medicina; en primer lugar a mi madre quien lamentablemente ya no se encuentra conmigo físicamente, sin embargo existe en espíritu y en mi mente, donde quiera que estés madre mía te dedico parte de este proyecto de vida, donde día a día fuente de inspiración para poder continuar con empeño y energía por este camino de la vida, procurando que siempre te sientas orgullosa de tú hijo.

Dedico con todo mi amor esta tesis a mi esposa Iris, quién durante todos estos años de estudio ha sido mi fiel compañera y me ha brindado su apoyo incondicional en todo momento, gracias mi amor yo se que sin tí no lo hubiera logrado.

También dedico este trabajo a mis suegros quienes me han brindado cariño y solidaridad durante mis años de residencia en forma incondicional tanto o más que a un verdadero hijo. A mis hermanos que siempre dieron apoyo moral, cariño y comprensión, impulsándome a seguir adelante.

Quiero dedicar y agradecer por su amistad, anécdotas y vivencias de las cuales también he sido parte durante esta residencia a Mizraym, Jesús, Maribel, Juan Edy, Mercedes, Hiram, Alejandro, Jorge, Amir, Fabiola, Miguel, Eric, Elezar, Héctor, Ricardo, Alfonso, Mauricio, Félix, Zuilma, Bernardo, Fredis, Jonathan, José Luis y en especial a Juan Carlos con quien he sido amigo y compañero de residencia desde hace ya 7 años en los cuales me ha demostrado su amistad.

Por eso y mucho más gracias a cada uno de los antes mencionados y si caso omito alguno y no figura con detalle, sólo es por cuestión de espacio y estén seguros que siempre formaran parte de mi vida.

ÍNDICE.

1. INTRODUCCIÓN.....	6
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	45
3. JUSTIFICACIÓN.....	46
4. HIPÓTESIS.....	47
5. OBJETIVOS.....	48
6. POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	49
7. MATERIAL Y MÉTODOS.....	55
8. RESULTADOS.....	58
9. DISCUSIÓN.....	66
10. CONCLUSIONES.....	71
11. BIBLIOGRAFÍA.....	72

1. INTRODUCCIÓN.

1.1 FIEBRE REUMÁTICA Y VALVULOPATÍAS.

La fiebre reumática (FR) es un padecimiento inflamatorio de curso agudo o subagudo de carácter autoinmune que involucra las articulaciones, el corazón, el sistema nervioso central y el tejido celular subcutáneo. Es capaz de producir daño miocárdico con secuelas cicatriciales en el tejido específico de conducción (trastorno del ritmo), en el miocardio inespecífico (dilatación del corazón e insuficiencia cardíaca) y en las estructuras endocárdicas (valvulopatía reumática).

En la actualidad existen pruebas fehacientes de que el estreptococo B-hemolítico del grupo A de la clasificación de Lancefield, está definitivamente involucrado en la génesis de la fiebre reumática¹.

La incidencia actual de la FR se estima menor de 2 casos por 100 000 habitantes en países industrializados, en cambio en los países en vías de desarrollo la incidencia de FR aguda se aproxima o excede la cifra de 100 casos por cada 100 000 habitantes. La FR es la causa más frecuente de enfermedad cardíaca adquirida en la infancia y adolescencia en todo el mundo².

Los brotes demostrados de fiebre reumática se presentan preponderantemente en niños, entre 5 y 15 años de edad, sin preferencia de sexo; la FR predomina en países con clima templado, pero el factor que posiblemente influye en forma más importante es el estrato socioeconómico, ya que es claro que en los países altamente industrializados se ha logrado erradicar prácticamente la enfermedad. En contraposición la prevalencia de la enfermedad en países pobremente desarrollados todavía es considerable, por lo que las secuelas de la

enfermedad todavía están presentes en las regiones urbanas de los Estados Unidos, Israel, India, Grecia y parte central de México³.

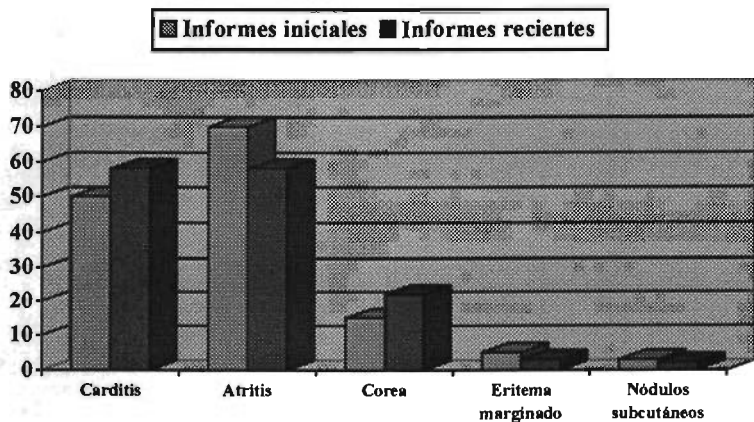
No hay un cuadro clínico, de laboratorio o de pruebas físicas, que pueda establecer el diagnóstico de la FR. En 1944 T. Duckett Jones expuso sus criterios para el diagnóstico de FR y estos son todavía útiles. La división de los hallazgos clínicos y de laboratorio entre manifestaciones mayores y menores se basa en la importancia diagnóstica de un hallazgo clínico (Tabla 1)⁴.

<i>Criterios mayores</i>	<i>Criterios menores</i>
<i>Carditis</i>	Hallazgos clínicos
<i>Poliartritis</i>	Artralgia
<i>Corea</i>	Fiebre
<i>Eritema marginado</i>	Hallazgos de laboratorio
<i>Nódulos subcutáneos</i>	Reactantes de fase aguda elevados
	VSE elevada
	Proteína C reactiva
	Intervalo PR prolongado
<i>Evidencia de infección estreptocócica</i>	
<i>Cultivo faríngeo positivo o test de antígeno estreptocócico positivo</i>	
<i>Nivel de anticuerpos elevados o levándose</i>	

Tabla 1. Criterios de Jones para fiebre reumática actualizados en 1997.

Para motivos de este trabajo de tesis nos enfocaremos principalmente a la carditis la cual se considera con frecuencia la manifestación más específica de FR. Se evidencia hasta un 50% de los enfermos con FR aguda y consiste en una pancarditis que afecta al endocardio, al miocardio y pericardio en grado variable. La intensidad de la carditis es variable. En su forma más grave, puede acontecer la muerte por insuficiencia cardiaca. Comúnmente, la carditis es de menor intensidad, y el efecto predominante es la cicatrización de las válvulas cardiacas.

La valvulitis (o endocarditis) que afecta a la válvula mitral y aórtica, y a las cuerdas tendinosas de la válvula mitral, es el componente principal de la carditis reumática. La insuficiencia mitral es el signo más importante de esta carditis. La lesión de aórtica es menos frecuente y está siempre asociada a lesión mitral. Las válvulas pulmonar y tricuspídea se afectan muy raramente (Gráfica 1)⁵.



Gráfica 1. Frecuencia relativa de criterios mayores de la Fiebre Reumática.

Los estudios a largo plazo de la valvulitis reumática en el Instituto Nacional de Cardiología de México, han demostrado que con mayor frecuencia un solo brote de FR deja como secuela una insuficiencia mitral ligera con escasas o nula repercusión hemodinámica; mientras que, cuando el paciente ha padecido 2 o 3 brotes la secuela final es la doble lesión mitral y estenosis mitral pura que con mucha frecuencia culminan en la necesidad de tratamiento quirúrgico.

La válvula aórtica se afecta en menor frecuencia que la válvula mitral y sigue un mecanismo fisiopatológico semejante, es decir en la fase aguda se hace evidente la insuficiencia sigmoidea y la cicatrización paulatina va fusionando las comisuras valvulares hasta constituir una doble lesión aórtica y con menor frecuencia estenosis aórtica pura.

Aun cuando la valvulitis tricuspídea se observa en la clínica en menor proporción al ataque de las válvulas del corazón izquierdo, con el advenimiento del ecocardiograma, cada vez se reconoce, en mayor frecuencia las secuelas de una doble lesión tricuspídea o estenosis tricuspídea reumática.

Por último, la válvula pulmonar es atacada sólo por excepción en el brote reumático y sólo se encuentran informes aislados en la literatura de dicho suceso.

El seguimiento de los pacientes con carditis reumática por más de 20 años en el Instituto Nacional de Cardiología "Dr. Ignacio Chávez", ha demostrado que la valvulopatía mitral puede quedar como insuficiencia mitral pura (19%), doble lesión mitral (53%) o estenosis mitral pura (23%), una pequeña proporción de casos (5%) quedó sin secuela valvular, ya que no fue posible demostrar valvulopatía orgánica después de haber padecido carditis reumática. Se encontró que el número de brotes reconocidos clínicamente influye en el tipo de secuela valvular ya que la insuficiencia mitral pura apareció en el 31% de los pacientes con un solo brote, mientras que su presencia fue menor (8%) en los pacientes con

3 brotes reconocidos. Por el contrario, la estenosis mitral pura se encontró como secuela en el 15% de los pacientes con un solo brote de pancarditis, frecuencia que se duplicó (33%) en aquellos con 3 brotes clínicamente reconocidos. La doble lesión mitral queda como secuela en la mitad de los pacientes sin que ello influya en el número de brotes de actividad reumática. Estos hallazgos demuestran como la valvulitis reumática se manifiesta en la fase aguda como insuficiencia mitral en la fase aguda que puede quedar como tal en la fase crónica, especialmente si no ocurren nuevos brotes; pero con el tiempo puede progresar a la cicatrización y fusión de los velos valvulares y del aparato de sostén, lo que conduce a la doble lesión; ésta puede evolucionar a la estenosis predominante o pura lo cual es influido por los repetidos brotes de actividad reumática.

Con respecto a la valvulopatía aórtica, el 12% de los pacientes presentó afección durante la fase de carditis. Sin embargo, como secuela definitiva se encuentra en el 33% del grupo, lo cual quiere decir que la enfermedad valvular aórtica se instaló posteriormente al primer brote reumático de éstos, el 12% se manifiesta como insuficiencia sigmoidea pura, mientras que el 21% como doble lesión. En la mayoría de los casos, la valvulopatía aórtica se asocio a la mitral; sin embargo, la enfermedad valvular aórtica asilada se presentó en el 2%.

Sólo en el 2% de los casos se demostró la existencia de una valvulopatía tricuspídea orgánica y siempre acompañada con la afección de 2 válvulas del corazón izquierdo.

La valvulopatía pulmonar reumática sólo se ha encontrado por excepción, casi siempre en estudios de necropsia^{1,6}.

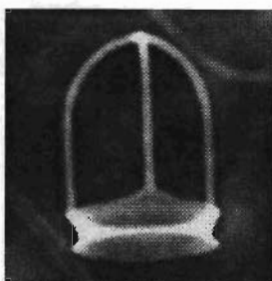
1.2 PRÓTESIS VALVULARES Y SUS TIPOS.

Desde 1950 se han desarrollado y utilizado más de 80 modelos de válvulas protésicas. En los Estados Unidos se realizan más de 60, 000 cambios valvulares al año. Las válvulas protésicas pueden ser mecánicas o biológicas. Las válvulas mecánicas están compuestas principalmente de metal o aleaciones de carbón; están clasificadas, de acuerdo a su estructura, como de caja y bola, disco oscilante sencillo y bi-valva o doble disco oscilante. Las prótesis biológicas pueden ser heterólogas, que están compuestas de tejido porcino o bovino (valvular o pericárdico) montado sobre un soporte de metal, u homólogas, como las válvulas humanas preservadas. Las prótesis valvulares más utilizadas se muestran en la Tabla 2 y Figura 1⁷.

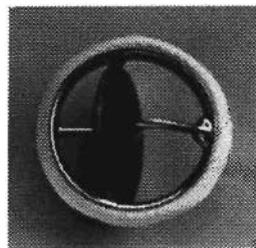
Tipo	Modelo
Mecánica	
Caja y bola	Starr-Edwards
Disco oscilante sencillo	Bjork-Shiley Medtronic-Hall Omnicarbon
Disco oscilante doble	St. Jude Medical Carbomedics Edwards-Duramedics
Biológicas	
Heterólogas	Hancock Carpentier-Edwards Ionescu-Shiley
Homólogas	

Tabla 2. Tipos de válvulas cardiacas protésicas ⁷.

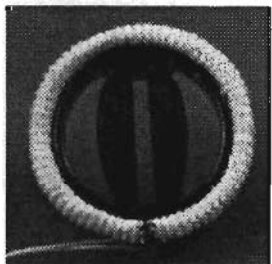
Caja y bola
(Starr-



Disco oscilante
sencillo (Medtronic-



Disco oscilante
doble (St. Jude



Bioprótesis Porcina
(Carpentier-

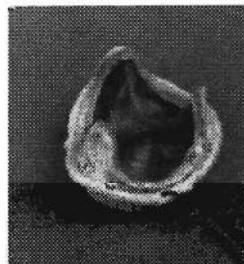


Fig. 2 Fotografías (panel superior) y radiografías (panel inferior) de las válvulas protésicas comúnmente usadas⁷.

1.3 CARACTERÍSTICAS DE LAS VÁLVULAS PROTÉSICAS.

Las prótesis valvulares difieren una de otra en una o varias características, incluyendo durabilidad, trombogenicidad y perfil hemodinámico (tabla 3). Con raras excepciones, las válvulas mecánicas son muy duraderas, en promedio 20-30 años contrastando con 10 a 20% de las prótesis biológicas homólogas y 30% de las heterólogas que fallan a los 10 a 15 años posteriores a su implantación y requieren de ser reemplazadas. Los enfermos alrededor de los 40 años de edad tienen una particular alta incidencia de falla prematura de las prótesis heterólogas.

Tipo de válvula	Durabilidad	Área valvular efectiva*		Trombogénicidad-
		Aórtica	Mitral	
		Cm 2		
<i>Caja y bola</i>	Excelente	1.2-1.6	1.4-3.1	++++
<i>Disco sencillo oscilante</i>	Buena a excelente	1.5-2.1	1.9-3.2	+++
<i>Disco doble oscilante</i>	Excelente	2.4-3.2	2.8-3.4	++
<i>Biológica heteróloga</i>	Mala	1.0-1.7	1.3-2.7	+ a ++
<i>Biológica homóloga</i>	Buena	3.0-4.0	no disponible	+

Tabla 3. Características de varias válvulas protésicas ⁷.

*área de orificio normal es de 3.0 a 4.0 cm² para válvula aórtica y 4.0 a 6.0 cm² para válvula mitral.
 - Una + sencilla denota trombogenicidad mínima, y cuatro o más + máxima trombogenicidad

Las válvulas mecánicas son trombogénicas y las personas que las tienen deben de recibir tratamiento anticoagulante en forma indefinida. El potencial trombogénico es alto en enfermos con prótesis de caja y bola, bajo en prótesis de doble disco, e intermedio en aquellos con válvulas de disco sencillo (tabla 2). Como resultado de lo anterior, los

pacientes con válvulas de caja y bola requieren de una terapia anticoagulante más intensiva que los pacientes con válvulas de disco oscilante. Las prótesis biológicas tienen un potencial tromboembólico bajo y la anticoagulación por largo tiempo no es necesaria en estos pacientes⁸.

Una vez implantadas, cada válvula tiene un perfil hemodinámico y un área de orificio efectiva. Para una válvula de determinado tamaño, las prótesis biológicas heterólogas y mecánicas de caja y bola tienen áreas efectivas de orificio valvular pequeñas, mientras que las prótesis biológicas homólogas son las más amplias, con un área efectiva de orificio valvular similar a las válvulas nativas (tabla 2).

Se prefiere colocar válvulas mecánicas a los pacientes jóvenes o con expectativa de vida mayor de 10 a 15 años, o aquellos que requieren de terapia anticoagulante por largo tiempo debido a otras razones (fibrilación auricular). Las prótesis biológicas se prefieren en personas de edad avanzada o con expectativa de vida menor de 10 a 15 años, o aquellos que no pueden ser candidatos a terapia anticoagulante por largo tiempo. Una válvula de doble disco oscilante o prótesis biológica homóloga es recomendable para pacientes con anillo valvular pequeño, en el que se desea colocar una prótesis con la mayor área efectiva de orificio valvular posible^{7, 9}.

1.4 RIESGOS, FACTORES Y MANEJO DE COMPLICACIONES TROMBOGÉNICAS.

1.4.1 TROMBOSIS VALVULAR.

La trombosis valvular protésica tiene una incidencia de 0.1 a 5.7 % paciente/año. Los factores de riesgo para la trombosis de una prótesis son múltiples y no en todos los casos es identificable. El factor más importante implicado es la terapia anticoagulante inadecuada y prótesis valvular en posición mitral. La anticoagulación reduce el riesgo de complicaciones tromboembólicas en estos pacientes, sin embargo, estas complicaciones pueden presentarse aún en pacientes con una intensidad de anticoagulación adecuada, pero sin factores de riesgo obvios.¹⁰ En estos casos la presencia de alteraciones de la coagulación pueden ser las responsables de las complicaciones tromboembólicas, tal es el caso de pacientes con mutación Leiden (3-6%), factor más comúnmente implicado con tromboembolia y trombo intracardiaco, parecido a los formados en la circulación venosa. La cuantificación del fragmento de protrombina F1+2, actualmente considerado uno de los marcadores de hipercoagulabilidad más importantes, refleja la actividad de protrombina y consecuentemente de los niveles de trombina formada. El incremento del fragmento F1+2 se ha observado en condiciones familiares protrombóticas; tal es el caso de la deficiencia de antitrombina III y de proteínas C y S, que pueden estar implicadas en la trombosis de prótesis valvulares mecánicas. Por tanto, en presencia de trombosis valvular mecánica que no pueda ser explicada por anticoagulación inadecuada, se deberán descartar causas congénitas o de trombofilia adquirida y si están presentes, el objetivo del tratamiento será una terapia anticoagulante de mayor intensidad o se deberá considerar la adición de terapia antiplaquetaria^{11,12}.

La trombosis valvular de prótesis en posición mitral y/o aórtica ocurre con similar frecuencia en pacientes con prótesis valvular biológica y en aquellos con válvulas mecánicas que reciben adecuada anticoagulación. En pacientes que reciben una adecuada terapia anticoagulante, la incidencia de trombosis valvular es similar tanto en pacientes con válvulas protésicas de caja y bola, disco oscilante sencillo y doble disco oscilante.

La trombosis valvular se manifiesta clínicamente por edema agudo pulmonar, hipoperfusión periférica o embolia sistémica. La exploración física revela disminución de la intensidad de uno o ambos clics metálicos o la presencia de un nuevo soplo. La disminución del movimiento de apertura del disco es detectable por fluoroscopia o ecocardiografía, y se puede detectar con ecocardiografía Doppler o cateterismo cardiaco un incremento en el gradiente de presión transvalvular, reducción del orificio de área valvular o regurgitación valvular^{13, 14}.

Una vez que se ha establecido el diagnóstico de trombosis valvular se deberá iniciar terapia anticoagulante con heparina tan pronto como sea posible. Si el trombo es menor de 5 mm de diámetro en el ecocardiograma y no obstruye la válvula, el paciente deberá ser tratado solo con anticoagulación. La presencia de trombo de 5 mm de diámetro o más, se asocia usualmente a mayores complicaciones, por lo que deberá establecerse una terapia más agresiva (reemplazo valvular o trombolisis). La mortalidad asociada al procedimiento quirúrgico para la obstrucción valvular es de aproximadamente 15%, pero es sustancialmente más elevado (6 a 60%) para cirugías de urgencia en pacientes hemodinámicamente inestables. El reemplazo valvular es preferible a la trombectomía porque tiene menor incidencia de recurrencia de trombosis. En pacientes con trombosis de válvula protésica la terapia trombolítica tiene una eficacia del 70% y una mortalidad del 9 al 10 %. Es más efectiva para la trombosis valvular protésica en posición aórtica que para la

posición mitral y para pacientes con menos de 2 semanas de inicio de los síntomas. La terapia trombolítica tiene un alto riesgo de embolia sistémica (superior al 19%), por lo que se debe reservar para los pacientes en estado crítico con alto riesgo quirúrgico. No es recomendable para enfermos hemodinámicamente estables que tienen un riesgo relativamente bajo de mortalidad quirúrgica, estos pacientes deberán ser sometidos a reemplazo valvular^{15, 16, 17}.

1.4.2 EMBOLIA SISTÉMICA.

La incidencia de embolia en pacientes con prótesis mecánica valvular (resulta en muerte o déficit neurológico persistente) es cercana al 4% paciente/año en ausencia de terapia antitrombótica, 2% por paciente/año con terapia antiplaquetaria y 1% por paciente/año con terapia anticoagulante con warfarina; la mayoría de las embolias se manifiestan como accidente vascular cerebral. El riesgo de embolia sistémica se incrementa con válvulas protésicas en posición mitral, válvulas de caja y bola y múltiples válvulas protésicas. Otras variables que incrementan el riesgo de embolia sistémica en pacientes con prótesis valvular mecánica incluyen, fibrilación auricular, edad mayor de 70 años y disfunción ventricular sistólica grave. El riesgo de embolia sistémica en enfermos con prótesis valvulares es similar a aquellos enfermos con prótesis mecánicas que reciben una terapia de anticoagulación adecuada.

La anticoagulación debe ser suspendida en pacientes con embolia cerebral; si no hay evidencia de hemorragia cerebral, ésta se puede reanudar 72hrs más tarde. Si el enfermo tiene hemorragia cerebral, infarto cerebral extenso o hipertensión arterial sistémica

persistente, la terapia de anticoagulación se deberá suspender por 7 a 10 días. La embolia sistémica a otros órganos se trata con anticoagulación por tiempo prolongado^{18, 19}.

1.5 TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO.

Debido al riesgo de tromboembolia, los enfermos con prótesis mecánicas requieren de terapia anticoagulante por tiempo indefinido, esta debe iniciarse lo más pronto posible posterior al reemplazo valvular (preferiblemente 6 a 12 hrs).

Los anticoagulantes orales han sido utilizados ampliamente para disminuir la actividad de los factores dependientes de vitamina K, factores II, VII, IX y X, contribuyendo a la disminución del riesgo protombótico. Paradójicamente, el uso de anticoagulantes disminuye la actividad de los anticoagulantes naturales, proteína C y S, facilitando la hipercoagulabilidad. Este hecho ha incrementado la controversia de que el uso de anticoagulantes y sus efectos sobre el balance hemostático, protege o no a los pacientes con riesgo de tromboembolia²⁰.

La eficacia de la terapia anticoagulante en un inicio era vigilada con la utilización del tiempo de protrombina, pero existe variabilidad en la sensibilidad del reactivo de tromboplastina, de tal forma que comparando resultados de diferentes periodos o laboratorios representaba un verdadero problema. Por lo anterior se desarrolló el Cociente Internacional Ajustado (International Normalized Ratio = INR) para estandarizar el reporte de resultados de tiempo de protrombina. La estandarización fue necesaria porque se alrededor del mundo utilizaban diferentes tromboplastinas como reactivos en la prueba de tiempo de protrombina con diversas respuestas a los efectos anticoagulantes de la warfarina e históricamente se reflejaba en una diferencia mayor en las dosis. En la actualidad el

tiempo de protrombina se convierte a un cociente internacional ajustado (INR), de acuerdo con la siguiente fórmula $INR = (\text{tiempo de protrombina del paciente}^{\text{ISI}} / \text{media del tiempo de protrombina normal})^{\text{ISI}}$, donde el ISI es el índice internacional de sensibilidad, un valor representativo de las respuestas de una tromboplastina específica a la disminución de los factores dependientes de vitamina K ²¹. Una tromboplastina más sensible produce una activación menos rápida de los factores de coagulación y resulta en una mayor prolongación del tiempo de protrombina por una disminución en los factores de coagulación. En contraste, una tromboplastina menos sensible, activa factores de coagulación residuales más rápidamente y resulta en un tiempo de protrombina menos prolongado, a pesar una disminución comparable en los factores de coagulación. De tal forma que si un laboratorio está usando tromboplastina con más sensible, una dosis de warfarina menor es suficiente para mantener el tiempo de protrombina en el rango deseado. De tal forma que un rango aceptable del tiempo de protrombina cuando se utiliza una tromboplastina de alta sensibilidad sugiere al clínico adecuada anticoagulación en un paciente que está en riesgo de trombosis. Si se utiliza una tromboplastina de menor sensibilidad, el mismo rango confiere una falsa sensación de normalidad en un paciente que está en riesgo de hemorragia grave. Las variaciones en el ISI de diversas tromboplastinas se deben a diferencias en la manufacturación, fuente y método de preparación. La utilización de un sistema de INR generalmente provee una mayor eficacia en los resultados que utilizar la determinación de la actividad de protrombina, y el valor del INR es más eficaz cuando se utiliza tromboplastina muy sensible con ISI cercano a 1.0 ²¹.

La utilización del INR ofrece diversas ventajas: 1) regulación consistente de la terapia de anticoagulación, 2) beneficia a los pacientes que viajan frecuentemente, 3) estandariza la terapia anticoagulante en estudios clínicos y publicaciones científicas, 4) un potencial

descenso en el riesgo de complicaciones hemorrágicas o trombóticas asociadas a la utilización de terapia anticoagulante y 5) resultados similares aún cuando la prueba se haga en diferentes laboratorios.

La terapia anticoagulante reduce la incidencia de tromboembolia sistémica e incrementa el riesgo de hemorragia en pacientes con prótesis mecánicas. La incidencia de efectos adversos (tromboembolia o hemorragia) es baja con INR de 2.5 a 4.9; algunos pacientes con alto riesgo de tromboembolia se benefician de una intensidad de anticoagulación mayor y asimismo otros requieren menor intensidad de la terapia. Por ejemplo entre los pacientes con una prótesis de caja y bola o que tienen colocada más de una válvula mecánica, la incidencia de eventos adversos es menor cuando el INR se encuentra entre 4.0 a 4.9. Contrariamente, los eventos adversos son menos frecuentes cuando el INR es sólo de 2.0 a 2.9 en pacientes con válvulas de doble disco oscilante y 3.0 a 3.9 en aquellos con válvulas de disco sencillo oscilante. Pacientes mayores de 70 años tienen un riesgo alto de complicaciones hemorrágicas cuando el INR excede de 3.9, sin embargo, pacientes jóvenes generalmente toleran una terapia anticoagulante más intensa sin incremento en el riesgo de complicaciones. Los pacientes con bioprótesis heterólogas tienen una incidencia incrementada de tromboembolia durante los primeros 3 meses posteriores al reemplazo valvular; estos pacientes deben recibir terapia anticoagulante de baja intensidad (rango de INR 2.0 a 3.0) durante este periodo de tiempo. La anticoagulación continua está indicada para aquellos pacientes con fibrilación auricular, trombo intra auricular izquierdo, antecedente de embolia sistémica o disfunción ventricular grave. En los pacientes con bioprótesis heterólogas que tienen ritmo sinusal, la utilización de 325 mg de aspirina por día puede ofrecer protección contra la tromboembolia. La anticoagulación no es necesaria en pacientes con bioprótesis homógrafas. Por lo anterior la terapia anticoagulante debe ser

individualizada de acuerdo con la edad del paciente, el tipo y la posición de la válvula, y el número de válvulas protésicas implantadas (Tabla 4) ^{7,22}.

<i>Nivel de riesgo del paciente</i>	<i>Tipo de válvula</i>	<i>INR recomendado</i>	<i>Terapia antiplaquetaria</i>
<i>Bajo</i>	Mecánica		
	Caja y bola	4.0-4.9	No indicado
	Disco oscilante sencillo	3.0-3.9	No indicado
	Disco oscilante doble	2.5-2.9	No indicado
	Más de una prótesis	4.0-4.9	No indicado
	Biológica		
	Heteróloga	2.0-3.0 (primeros 3 meses)	Aspirina 325mg/día opcional posterior a warfarina
	Homóloga	No indicado	No indicado
<i>Alto*</i>	Mecánica	2.0-3.0	No indicado
	Biológica		
	Heteróloga	2.0-3.0	No indicado
	Homóloga	2.0-3.0	No indicado

Tabla 4. Terapia antitrombótica recomendada para pacientes con prótesis valvular cardíaca⁷.

***Pacientes de alto riesgo son aquellos con fibrilación auricular, embolia sistémica previa, trombo en aurícula izquierda, o disfunción ventricular izquierda grave.**

1.6 TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE EN PRÓTESIS MECÁNICAS CARDIACAS.

Está bien establecido que los enfermos con todos los tipos de válvulas mecánicas requieren de tratamiento antitrombótico profiláctico. Una profilaxis inadecuada en pacientes con prótesis bi-valva St. Jude Medical tiene resultados inaceptables (embolia o trombosis valvular en 12%/año con prótesis aórtica y 22%/año con prótesis mitral). En pacientes con prótesis Bjork Shiley (válvula de disco esférico) quienes no reciben profilaxis o sólo reciben profilaxis con antiagregantes plaquetarios, la tromboembolia ocurre en el 23%/año. La mayor parte de los estudios a cerca de profilaxis antitrombótica provienen de series de casos no aleatorizados sin controles. La seguridad y eficacia de establecer un rango de INR debe de ser informado sobre las bases de un análisis de intensidad de anticoagulación documentada²³.

1.6.1 PRÓTESIS ST. JUDE MEDICAL VÁLVULA BIVALVA.

Cannegieter y cols., estudiaron pacientes con válvulas bivalvas en posición aórtica, mitral o ambas posiciones; mostraron algunos efectos adversos (hemorragia o tromboembolia); con un INR de 2.0 a 2.9. Arom y cols., en un estudio retrospectivo que incluyó pacientes mayores de 70 años con prótesis St. Jude Medical en posición aórtica, mostraron una frecuencia de tromboembolia del 0.7% con un INR de 1.8 a 2.5. El INR sólo fue medido durante los últimos años de la investigación²³.

Baudet y cols., documentaron tromboembolia sistémica o trombosis valvular en 1.06%/año de pacientes con válvula St. Jude Medical en posición aórtica, usando INR de 2.4 a 2.8. Emery y cols. observaron que pacientes con un INR promedio de 1.8 a 2.0, que la presencia

de tromboembolia en 0.69 a 0.80%/año en pacientes con prótesis St. Jude Medical en posición aórtica.

En pacientes con válvula St. Jude Medical en posición mitral, la presencia de tromboembolia es algo más frecuente que en los pacientes con esta misma prótesis en posición aórtica. Baudet y cols. demostraron tromboembolia o trombosis de la válvula mitral en pacientes con un INR promedio de 2.4 a 2.8, en un promedio de 2.2%/año y un promedio de 1.1%/año de tromboembolia o trombosis de válvula en posición aórtica. En el estudio GELIA (German Experience with Low Intensity Anticoagulation), los rangos lineares de hemorragia no fueron estadísticamente diferentes con los grupos de tratamiento (INR de 3.0 a 4.5, 2.5 a 4.0, ó 2.0 a 3.5). Sin embargo, la frecuencia de complicaciones por hemorragia grave fue menor con la disminución del rango objetivo sin incrementar el riesgo de eventos embólicos²³.

1.6.2 OTRAS VÁLVULAS MECÁNICAS BIVALVAS.

Basados en los estudios analizados previamente, David y cols., concluyeron que no existe diferencia clínica importante en la frecuencia de embolia sistémica en pacientes con prótesis mecánica St. Jude Medical y CarboMedics (válvula bivalva) en posición aórtica, mitral, o ambas, en que ocurre aproximadamente 1.1%/año de tromboembolia o trombosis con un INR de 2.0 a 3.5. Wang utilizó un INR de 1.5 en pacientes con prótesis CarboMedics en posición aórtica o mitral y observó tromboembolia en 2.7%/año. Otros con prótesis CarboMedics o DuroMedics utilizaron rangos de INR más amplios, sin poder establecer rango bajo seguro.

Los enfermos que tenían una prótesis Sorin (válvula bivalva de carbón), en posición aórtica, tuvieron tromboembolia en un 1.2%/año cuando el INR se encontró entre 2.0 a 3.0.

En los pacientes con esta misma válvula en posición mitral y un INR de 3.0 a 4.0, la incidencia de tromboembolia fue de 0.7%/año.

Prótesis Valvulares monovalva o de disco oscilante: En pacientes con prótesis Omnicarbon (válvula monovalva) en posición aórtica con un INR entre 2.5 a 3.5, la incidencia de tromboembolia fue de 0.7%/año. En otros pacientes con un INR subóptimo entre 2.0 a 3.0 se observó que la frecuencia de tromboembolia no se incrementó y en pacientes con esta válvula en posición mitral y con INR entre 2.5 a 3.5 la frecuencia de tromboembolia fue de 1.1 %/año.

La válvula Soria Monostrut (Soria Biomedica Cardio) mostró una mayor incidencia de tromboembolia en posición mitral que en posición aórtica. El promedio de INR utilizado en esta serie de casos fue de 2.5 a 4.0.

Referente la **válvula de disco esférico Bjork Shiley y la válvula convexa cóncava Bjork Shiley**, no existen investigaciones que utilizaran INR de 2.0 a 3.0 ó 2.5 a 3.5, por lo que no ha sido determinado si dicha intensidad de INR puede ser usada en forma segura en enfermos con este tipo de válvulas mecánicas. Sin embargo, en una serie de casos que incluyó 1,354 válvulas de disco oscilante, los pacientes con válvulas de disco oscilante tuvieron bajos rangos de complicaciones con INR de 3.0 a 3.9, aunque un INR de 4.0 a 4.9 tuvo resultados comparables.

La anticoagulación profiláctica en enfermos con válvulas Medtronic Hall ya ha sido descrita; un INR de 2.0 a 3.0 (bajo) ha tenido buenos resultados en una serie de casos con válvulas Medtronic Hall en posición aórtica. Un INR de 2.5 a 3.5 mostró una tendencia mayor de tromboembolia que un INR de 3.0 a 4.5 en pacientes con válvula Medtronic Hall en posición mitral.²³

1.6.3 OTRAS VÁLVULAS.

En un estudio aleatorizado de pacientes con varios tipos de válvulas mecánicas, Saour y cols., mostraron en una frecuencia similar de eventos tromboembólicos (3.7%/año vs. 4%/año) en enfermos tratados con antagonistas de la vitamina K con un INR promedio de 9.0 y otro INR promedio de INR de 2.7 respectivamente. La hemorragia grave fue más frecuente en el grupo asignado a INR alto. En este estudio los rangos de anticoagulación parecen ser igual de efectivos para prevenir los eventos tromboembólicos; éstos ocurrieron con un INR promedio por debajo de los rangos de alta intensidad de 7.4 a 10.8. De manera similar, todos los eventos de hemorragia grave ocurrieron con INR por fuera del rango objetivo de 7.4 a 10.8.

Pengo y cols. comunicaron que en pacientes con varios tipos de válvulas (60% disco oscilante, 1% válvulas de bola) en posición aórtica, mitral, o ambas, la frecuencia de tromboembolia fue de 1.8%/año en pacientes con INR entre 2.5 a 3.5 y un promedio comparable de 2.1%/año en pacientes con INR entre 3.5 a 4.5²³.

1.6.4 VÁLVULAS DE PRIMERA GENERACIÓN COMPARADAS CON VÁLVULAS MODERNAS.

La frecuencia del tromboembolia sistémica es menor entre las válvulas modernas que con las válvulas de primera generación. Con un INR de 2.0 a 2.9, la frecuencia de tromboembolia fue de 0.5%/año con válvulas bivalvas, 0.7%/año con válvulas de disco oscilante, y 2.5%/año con válvulas de caja bola y caja disco. Las observaciones sugieren que pacientes con válvulas bivalvas muestran algunos efectos adversos con un INR entre 2.0 a 2.9, en comparación con pacientes con válvulas de disco oscilante, tienen algunos efectos adversos con INR de 3.0 a 3.9. Observaciones en pacientes con válvulas de caja y

bola así como pacientes con válvulas de caja y disco muestran una frecuencia menor de efectos adversos con INR entre 4.0 a 4.9. Lo anterior sugiere que tales rangos de INR pudieran ser recomendables en pacientes con válvulas de caja bola o caja disco o dos válvulas mecánicas, pero se requieren de estudios aleatorizados para aclarar este punto²³.

1.6.5 POSICIÓN VALVULAR, NÚMERO DE VÁLVULAS Y TAMAÑO DE LA VÁLVULA.

La prevalencia de tromboembolia es mayor con válvulas protésicas de disco oscilante en posición mitral que en posición aórtica. Esto es probablemente cierto con válvulas mecánicas bivalva. Cannegieter y cols., en una serie de casos, encontraron una incidencia de tromboembolia de 0.5%/año con prótesis aórtica, 0.9%/año con prótesis mitral, y 1.2%/año con ambas prótesis aórtica y mitral. En el estudio GELIA, la anticoagulación de menor intensidad (INR de 2.0 a 3.5) se asoció una menor supervivencia posterior al reemplazo valvular mitral y aórtico ($p < 0.005$) en comparación con la anticoagulación más intensa (INR de 2.5 a 4.5). Independientemente del tipo de válvula mecánica, si la válvula fue colocada en posición aórtica, un INR de 2.0 a 2.9 tuvo resultados comparables con un INR de 3.0 a 3.9. El tamaño de la válvula no se identificó como factor de riesgo independiente de complicaciones tromboembólicas después del reemplazo valvular.

En resumen, la terapia permanente con antagonistas de la vitamina K ofrece la mayor protección en pacientes con prótesis mecánicas cardíacas. Los niveles de antagonistas de la vitamina K que prolongan el INR de 2.0 a 3.0 parecen ser satisfactorios para pacientes con válvulas St. Jude Medical bivalva y Medtronic Hall de disco oscilante en posición aórtica, previendo que se encuentran en ritmo sinusal y sin crecimiento de la aurícula izquierda.

Presumiblemente esto es cierto para válvulas CarboMedics bivalvas, basados en las

observaciones sin diferencia clínica importante en el rango de embolia sistémica con esta válvula y la St. Jude Medical bivalva. Los niveles de antagonistas de la vitamina K que prolongan el INR de 2.5 a 3.5 son satisfactorios para válvulas de disco oscilante y válvulas protésicas bivalva en posición mitral. La experiencia con pacientes con válvulas de caja bola en quienes los niveles de anticoagulación se informan en términos de INR es escasa, porque sólo unas cuantas de esas válvulas han sido colocadas en los años recientes. El número de pacientes sobrevivientes con válvulas de caja bola continúa en descenso. Se sugiere que la mayor ventaja de los niveles de INR en pacientes con válvulas de caja bola o caja disco se obtiene con INR tan altos como 4.0 a 4.9. Sin embargo otros han mostrado rangos elevados de hemorragia mayor con INR inclusive tan bajos como 3.0 a 3.5.

Pacientes de edad avanzada con fibrilación auricular o infarto de miocardio, u otros factores de riesgo:

Gran parte de las complicaciones tromboembólicas en pacientes con válvulas en posición mitral puede ser atribuida a alta incidencia de fibrilación auricular (FA), dilatación de aurícula izquierda y daño endocárdico por enfermedad valvular reumática. La disminución de la fracción de eyección, edad avanzada, e historia de tromboembolia reciente incrementan las complicaciones tromboembólicas. El riesgo y beneficio de los antagonistas de la vitamina K en combinación con aspirina han sido estudiadas en forma extensa en pacientes con FA e infarto de miocardio que no tienen válvulas protésicas cardiacas. En el estudio Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III, la adición al tratamiento con antagonistas de la vitamina K (INR 1.2 a 1.5) de aspirina 325mg resultó en un incremento significativo de embolia cerebral en comparación con un INR entre 2.0 a 3.0. Consecuentemente se debe tener cuidado en mantener el INR >2.0 en pacientes con prótesis valvular cardiaca que

tienen FA incluso en aquellos que estén recibiendo tratamiento con aspirina. La utilización de warfarina y aspirina en los estudios Reinfarction Study (WARIS)-II y Antithrombotics in Secondary Prevention of Events in Coronary Trombosis (ASPECT)-2, en pacientes con síndromes coronarios agudos, mostraron que la aspirina sola a una dosis de 81mg/día o combinada con antagonistas de la vitamina K con un INR aproximadamente de 2.0 a 3.0 o antagonistas de la vitamina K solos con un INR entre 3.0 a 4.0, mostraron que la aspirina sola, tuvo reducciones comparables de embolia cerebral, infarto recurrente y muerte.

Cannegieter y cols. mostraron que el riesgo de tromboembolia y de hemorragia fue mayor en pacientes mayores de 70 años. Sin embargo en una serie retrospectiva de casos sugiere que dosis bajas de antagonistas de la vitamina K son satisfactorios con válvulas St. Jude Medical en posición aórtica en pacientes mayores de 70 años. Muchos de estos pacientes fueron tratados antes de que el INR estuviera en uso, pero en recientes años el INR de 1.8 a 2.5 fue satisfactorio.²³

1.6.6 ASPIRINA EN COMBINACIÓN CON ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K.

Diversos meta-análisis suportan el concepto de que la incidencia de tromboembolia sistémica disminuye con la combinación de aspirina con antagonistas de la vitamina K. Ciertas investigaciones han revisado estos meta-análisis, sin embargo, la hemorragia grave es más frecuente.

Turpie y cols. en un estudio aleatorizado que incluyó pacientes con varios tipos de válvulas protésicas, mostraron que 100mg/día de aspirina, en combinación con antagonistas de la vitamina K con un INR entre 3.0 a 4.5, se asoció con algunos eventos mayores de tromboembolia, en comparación con antagonistas de la vitamina K solamente (1.6%/año vs.

4.6%/año, $p = 0.039$). La incidencia de hemorragia grave fue de 8.5%/año con aspirina más antagonista de la vitamina K vs. 6.6%/año con antagonista de la vitamina K, sin embargo la diferencia no fue estadísticamente significativa. La incidencia combinada de eventos de hemorragia más tromboembolia grave con aspirina más antagonista de la vitamina K fue de 10.1%/año Vs 11.2%/año con antagonista de la vitamina K solamente.

Meschengieser y cols. en un estudio aleatorizado abierto que excluyó pacientes con tendencia o hemorragia digestiva reciente, mostraron que 100 mg/día de aspirina en combinación con antagonista de la vitamina K con un INR de 2.5 a 3.5, fue tan efectiva como el antagonista de la vitamina K con un INR de 3.5 a 4.5 en pacientes con válvula de caja bola o disco oscilante. La frecuencia de tromboembolia o trombosis valvular fue de 1.3%/año con aspirina en combinación con terapia anticoagulante de baja intensidad, y 1.5%/año con terapia anticoagulante de mayor intensidad sin uso de aspirina. La incidencia de hemorragia grave fue comparable con 1.1%/año en pacientes con aspirina en combinación con anticoagulación de baja intensidad y 2.3% con anticoagulación más intensa.

La aspirina en combinación con warfarina parece incrementar el riesgo de hemorragia en comparación con warfarina sola, especialmente si el INR es alto. La aspirina a dosis bajas (100mg/día) en pacientes con INR de 2.0 a 3.5 se asocia a una mayor intensidad de hemorragia (1.1 a 5.1%/año). Si el INR fue alto (3.0 a 4.5) la hemorragia grave con 100mg/día de aspirina ocurrió en 8.5%/año. En forma similar, con dosis altas de aspirina (200 a 325mg/día) y el mismo INR, se observó un rango inaceptable de hemorragia mayor (19.2%/año). Con dosis altas de aspirina, 650 a 660 mg/día, la hemorragia mayor ocurrió con un INR de 2.0 a 3.0 en 3.8 a 5.1%/año. Con un INR de 3.0 a 4.5 la frecuencia de hemorragia mayor con esta dosis de aspirina fue inaceptable (24.7%/año).

En un estudio aleatorizado que comparó la anticoagulación con un INR de 2.5 a 3.5 con o sin aspirina (200mg/día) la hemorragia mayor ocurrió en 8.3%/año de los pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K solamente. La alta incidencia de hemorragia grave en ciertos pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K más aspirina (19.2%/año) puede reflejar la alta incidencia de hemorragia en todos los pacientes, incluyendo aquellos tratados solamente con antagonistas de la vitamina K.

La combinación de antagonista de la vitamina K y aspirina puede ser útil particularmente en pacientes con válvulas protésicas quienes han tenido enfermedad arterial coronaria o cerebral²³.

1.6.7 DIPIRIDAMOL EN COMBINACIÓN CON ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K.

Dos series de casos han reportado el uso del dipiridamol, 300mg/día, en combinación con warfarina (INR 2.0 a 2.5) en pacientes con válvula protésica St. Jude Medical en posición aórtica, mitral y ambas. La frecuencia de tromboembolia fue de 0.6%/año y 1.5%/año; la hemorragia mayor ocurre en 1.3%/año y 1.6%/año. Estos datos son insuficientes para recomendar el uso del dipiridamol sobre dosis bajas de aspirina en combinación con warfarina. El uso del dipiridamol más aspirina es más efectiva que la aspirina sola, cuando se usa con warfarina no se ha determinado²³.

1.6.7 DOSIS FIJAS DE WARFARINA MÁS ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS.

Katircioglu y cols., usaron dosis fijas de warfarina (2.5mg/día) en combinación con aspirina (100mg/día) y dipiridamol (225mg/día) en pacientes con prótesis St. Jude Medical en posición aórtica. Observaron tromboembolia en 1.4%/año, sin trombosis valvular. Usando el mismo régimen, incluso en pacientes con prótesis St. Jude Medical en posición aórtica, mitral, y doble reemplazo valvular. Yamak y cols., mostraron tromboembolia en 0.7%/año, trombosis valvular en 0.8%/año, y hemorragia mayor en 1.2%/año²³.

1.6.8 ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS.

En los pacientes con prótesis valvular aórtica St. Jude Medical, el tratamiento con dipiridamol más aspirina, sin uso de warfarina, resulta en trombosis valvular o tromboembolia arterial en 2.1%/año a 3.2%/año. Con aspirina sola, los pacientes con modelos de válvulas protésicas antiguas tuvieron una incidencia de tromboembolia de sólo 0.41 a 0.80%/año. Una investigación de Schlitt et. al., comparó clopidogrel más aspirina con antagonistas de la vitamina K en pacientes con válvulas mecánicas en posición aórtica. Este estudio fue detenido prematuramente después de 50 días de terapia debido a trombosis aórtica fatal en 1 de 11 pacientes en el grupo de terapia antiplaquetaria sola. El rango de trombosis o tromboembolia en niños o adolescentes con válvulas protésicas St. Jude Medical es de 31 a 68%/año con prótesis en posición aórtica y del 19 a 22%/año en posición mitral cuando son tratados con antiagregantes plaquetarios solamente²³.

1.6.9 HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR.

El uso de heparinas de bajo peso molecular (HBPM) en 114 pacientes durante un periodo corto preoperatorio en procedimientos no cardiacos no se asoció a tromboembolia. En 16 pacientes con intolerancia a los antagonistas de la vitamina K, el uso prolongado de HBPM no se ha asociado a ningún episodio de tromboembolia. En 10 pacientes embarazadas, el uso de HBPM resultó en tromboembolia en 20%, mientras que al parecer en otro estudio de 13 pacientes durante el embarazo, no presentaron eventos de tromboembolia ²³.

Existen datos que sugieren que la dosis ajustada de heparina no fraccionada o que las dosis fijas de HBPM ofrecen adecuada protección en pacientes embarazadas con prótesis valvulares mecánicas. Las HBPM pueden ofrecer una mayor protección contra la tromboembolia sistémica si la dosis se ajusta durante el curso del embarazo, en base a la actividad de anti-Xa ²⁴, el peso de la paciente o elevación de indicadores de activación de la coagulación, como las concentraciones de los complejos de trombina-antitrombina III, complejo T:AT y Dimero-D.

1.6.10 RECOMENDACIONES DE TERAPIA ANTITROMBÓTICAS (THE SEVENTH ACCCP CONFERENCE ON ANTIHROMBOTIC AND THROMBOLYTIC THERAPY.

- 1) Se recomienda la administración de heparina no fraccionada o HBPM incluso si el INR se encuentra estable y en rangos terapéuticos por 2 días consecutivos (Clase IC). Para todos los pacientes con prótesis mecánicas de válvulas cardiacas, se recomienda antagonistas de la vitamina K (Clase 2C).
- 2) Se recomienda un INR de 2.5 (promedio 2.0 a 3.0) en pacientes con válvulas bi-valvas St. Jude Medical en posición aórtica (Clase 1A).

- 3) Se recomienda un INR de 3.0 (promedio 2.5 a 3.5) en pacientes con válvulas de disco oscilante y válvulas mecánicas bi-valvas en posición mitral (Clase 1C).
- 4) Se recomienda un INR de 2.5 (promedio de 2.0 a 3.0) en pacientes con válvulas bi-valva Medtronic Hall o válvulas mecánicas de disco oscilante Medtronic Hall en posición aórtica, con aurícula izquierda de tamaño normal y en ritmo sinusal (Clase 1C).
- 5) Se recomienda un INR de 3.0 (promedio de 2.5 a 3.5) combinado con bajas dosis de aspirina, 75 a 100mg/día en pacientes quienes tienen válvulas mecánicas y factores de riesgo adicionales, tales como FA, infarto de miocardio, dilatación de aurícula izquierda, daño endocárdico y baja fracción de expulsión (Clase 1C).
- 6) Se recomienda un INR de 3.0 (promedio de 2.5 a 3.5) en combinación con aspirina, 75 a 100mg/día en pacientes con válvulas de caja bola o caja disco (Clase 2A).
- 7) Se recomienda aspirina, 75 a 100mg/día, en adición a antagonistas de la vitamina K y mantener un INR de 3.0 (promedio de 2.5 a 3.5) en pacientes con prótesis valvular mecánica quienes sufren de embolia sistémica a pesar de INR en rango terapéutico (Clase 1C).
- 8) Se recomienda uso de HBPM en pacientes con válvulas cardíacas protésicas en quienes los antagonistas de la vitamina K deben ser suspendidos (Clase 1C)²³.

1.7 PRÓTESIS VALVULARES CARDIACAS BIOLÓGICAS.

Se ha comunicado una alta frecuencia de tromboembolia durante los 3 meses que siguen a la inserción de válvulas biológicas en pacientes que no han recibido terapia anticoagulante, particularmente pacientes con válvulas biológicas en posición mitral. Ionescu y cols., comunicaron tromboembolia durante los 3 meses posteriores a la cirugía en 4 de 68 pacientes (5.9%) en pacientes con prótesis biológicas en posición mitral quienes no recibieron anticoagulantes. Orszulak et al. informaron eventos vasculares durante el primer mes postoperatorio en una frecuencia de 40%/año. El régimen para la profilaxis es variable. Heras y cols. mostraron que los antagonistas de la vitamina K (INR estimado de 3.0 a 4.5) en pacientes con bioprótesis valvulares en posición mitral disminuyeron la frecuencia de tromboembolia. Sin embargo, la frecuencia persistió siendo alta en los primeros 10 días postoperatorios. Lo anterior sugiere que la administración temprana de heparina puede explicar porqué en algunos grupos se observó baja frecuencia de tromboembolia en pacientes que recibieron cortos periodos de antagonistas de vitamina K. En pacientes con válvulas biológicas en posición mitral, la tromboembolia sistémica durante los 3 primeros meses ocurrió en 2 de 40 pacientes (5.0%) con un INR estimado de 2.5 a 4.0, y en 2 de 39 pacientes (5.1%) con INR de 2.0 a 2.3. Estos pacientes además recibieron heparina, 5,000 UI c/12hrs. Todos los pacientes con tromboembolia tenían FA. La tromboembolia durante los 3 primeros meses posteriores a la cirugía puede ocurrir en presencia de adecuada anticoagulación en pacientes con FA, historia de tromboembolia previa o trombo en la aurícula izquierda.

Entre los pacientes con válvulas biológicas en posición aórtica que recibieron heparina subcutánea (22,500 UI/día) y aspirina (100mg/día) durante los primeros 14 a 22 días posteriores a la cirugía, pero no recibieron antagonistas de la vitamina K, la frecuencia de

tromboembolia durante los primeros 6 meses fue 1 en 57 casos (1.8%). Entre los pacientes quienes recibieron antagonistas de la vitamina K y heparina (5,000 UI/12hrs subcutánea) 0 de 109 pacientes con bioprótesis valvulares en posición aórtica presentaron tromboembolia durante los 3 primeros meses. Sin embargo, algunos no tuvieron ninguna ventaja al recibir anticoagulación temprana. Sin anticoagulación, 5 de 76 pacientes (6.6%) tienen eventos isquémicos cerebrales durante los 3 primeros meses posteriores a la inserción valvular, vs. 8 de 109 (7.3%) de los que recibieron heparina seguida de warfarina durante el periodo postoperatorio. En un grupo de pacientes con prótesis biológica en posición aórtica, se comparó aspirina (100 mg/día a partir del segundo día del postoperatorio) contra HBPM iniciadas al primer día del postoperatorio y seguido de warfarina (INR 2.0 a 3.0). Durante los 3 primeros meses posteriores a la inserción, comparando aspirina a warfarina, la frecuencia de eventos isquémicos fue similar, 3 de 141, (2.1%) vs. 5 de 108 (4.6%) y la frecuencia de hemorragia grave fue similar, 3 de 141 (2.1%) vs. 4 de 108 (3.7%).

En resumen, existe riesgo de tromboembolia durante los 3 meses posteriores a la cirugía en pacientes con válvulas biológicas en posición mitral y pacientes con válvulas biológicas en posición aórtica. En varios estudios aleatorizados en pacientes con prótesis biológicas en posición mitral, la administración de antagonistas de la vitamina K con un INR entre 2.0 a 2.3 fue igual de efectivo tanto como un INR entre 2.5 a 4.0 y se asoció a menores complicaciones hemorrágicas durante los 3 meses posteriores a la cirugía. En pacientes con prótesis biológicas en posición aórtica, la aspirina fue tan efectiva como las HBPM seguidas de warfarina²³.

1.7.1 RECOMENDACIONES DE TERAPIA ANTITROMBÓTICA (THE SEVENTH ACCCP CONFERENCE ON ANTIHROMBOTIC AND THROMBOLYTIC THERAPY.

- 1) Se recomienda emplear antagonistas de la vitamina K con INR de 2.5 (promedio de 2.0 a 3.0) durante los 3 meses posteriores a la inserción valvular en pacientes con válvulas biológicas en posición mitral (Clase 1C).
- 2) Se recomienda emplear antagonistas de la vitamina K con INR de 2.5 (promedio de 2.0 a 3.0) durante los 3 meses posteriores a la inserción valvular o aspirina 80 a 100mg/día en pacientes con válvulas biológicas en posición aórtica (Clase 1C).
- 3) Se sugiere el uso de heparina (HBPM o no fraccionada) incluso con INR estable a rangos terapéuticos por 2 días consecutivos en pacientes que han sido sometidos a reemplazo valvular (Clase 2C).
- 4) Se recomienda antagonistas de la vitamina K durante 3 a 12 meses en pacientes con válvulas biológicas que tienen historia de embolia sistémica (Clase 1C).
- 5) Se recomiendan antagonistas de la vitamina K con una dosis suficiente para prolongar el INR a 2.5 (promedio 2.0 a 3.0) en pacientes con válvulas biológicas que tienen evidencia de trombo en la aurícula izquierda al momento de la cirugía (Clase 1C)²³.

1.8 TRATAMIENTO A LARGO PLAZO.

Los pacientes con bioprótesis valvulares construidas de pericardio porcino o pericardio humano, tienen riesgo de tromboembolia sistémica con una frecuencia de 0.2 a 3.3%/año a largo plazo. El riesgo de evento tromboembólico en pacientes con bioprótesis valvular en posición aórtica es de 0.2%/año si están en ritmo sinusal. Una fracción de expulsión disminuida o dilatación de la aurícula izquierda pueden ser consideradas como una causa potencial de tromboembolia en forma tardía en pacientes con bioprótesis valvular.

Los pacientes tratados con antiagregantes plaquetarios parecen tener menor frecuencia de tromboembolia tardía. El tratamiento con aspirina, aspirina más dipiridamol o ticlopidina en pacientes con prótesis biológicas en posición aórtica o mitral se han complicado con tromboembolia en $\leq 0.8\%$ /año. Sin embargo algunos estudios han mostrado que la aspirina no disminuye la incidencia de tromboembolia.

La frecuencia de tromboembolia en pacientes con prótesis biológica más FA se ha informado tan alta como el 16% a los 31 a 36 meses. Estudios aleatorizados en pacientes con FA que no tienen válvulas protésicas han mostrado que los antagonistas de la vitamina K son efectivos e incluso más que la aspirina²³.

1.8.1 RECOMENDACIONES DE TERAPIA ANTITROMBÓTICA (THE SEVENTH ACCCP CONFERENCE ON ANTIHROMBOTIC AND THROMBOLYTIC THERAPY).

- 1) Se recomienda tratamiento a largo plazo con antagonistas de la vitamina K con un INR de 2.5 (promedio de 2.0 a 3.0) en pacientes con válvulas biológicas quienes tienen FA (Clase 1C).

- 2) Se recomienda terapia a largo plazo con aspirina (75 a 100 mg/día) en pacientes con válvulas biológicas quienes tienen ritmo sinusal y aquellos sin FA (Clase IC).²³

1.9 PAPEL DE LA TROMBOFILIA EN LAS COMPLICACIONES TROMBOEMBÓLICAS DE LAS PRÓTESIS VALVULARES CARDIACAS.

La coagulación está cuidadosamente regulada por una serie de inhibidores que limitan la generación de trombina y la formación de fibrina, y por el sistema fibrinolítico, que elimina eficazmente los trombos de fibrina. Los defectos hereditarios de los inhibidores naturales de la coagulación (es decir, antitrombina III, proteínas C y S), las alteraciones del sistema fibrinolítico y ciertas defibrinogenemias predisponen a los pacientes a la aparición de trombosis. Una sola mutación en un punto del gen del factor V (factor Leiden), que produce un cambio de la arginina de la posición 506 por glutamina y hace que la molécula del factor se vuelva resistente a su inactivación por acción de la proteína C activada, puede explicar el 25% de los estados protrombóticos hereditarios. Tanto los defectos de la antitrombina III, como de proteínas C y S se heredan, todos ellos, con carácter autosómico dominante, de modo que los heterocigotos, quienes tienen una reducción del 50% de la concentración de la proteína o una mezcla de las moléculas normal y mutante, están más expuestos a la trombosis. Todos los pacientes tienen manifestaciones clínicas parecidas, con una fuerte carga familiar de trombosis, de episodios de tromboembolia venosa recidivante y de aparición de síntomas poco después de los veinte años.

1.9.1 DEFICIENCIA DE PROTEÍNAS C Y S.

La proteína C es una proteína hepática dependiente de vitamina K que se une a otra proteína en la superficie de las células endoteliales, la trombomodulina, y se convierte en una proteasa activa por acción de la trombina. La proteína C activada, junto con la proteína S, provoca la proteólisis de los factores Va y VIIIa impidiendo la generación de trombina y de fibrina. La proteína C activada también puede estimular la fibrinólisis y acelerar la lisis del coágulo. Las deficiencias de proteínas C y S suelen ser procesos autosómicos dominantes y deficiencia de ambas proteínas puede causar un síndrome de trombosis recurrente y embolia pulmonar. También se han identificado moléculas mal funcionantes en algunos pacientes con trombosis. Además, los raros casos de deficiencia homocigótica de la proteína C presentan púrpura fulminante en el periodo neonatal y obligan a un diagnóstico y tratamiento inmediatos.

La correlación entre los niveles de las proteínas C y S con el riesgo de trombosis no es tan exacta como en la deficiencia de AT III. En realidad, después de completarse unas amplias encuestas, se ha descubierto a individuos asintomáticos que tienen deficiencia de la proteína C. Los niveles de proteína C en esos individuos coinciden parcialmente con los de quienes padecen tromboembolia recidivante. Además, en algunas familias bien estudiadas con deficiencia de proteína C, existen individuos asintomáticos que pueden tener niveles de proteína C tan bajos o más bajos aún que los familiares que sufren tromboembolia recidivante. Estas observaciones suscitan la posibilidad de que en los pacientes con síntomas existe un proceso simultáneo que aún no se ha descubierto. Finalmente, como una fracción de la proteína S disponible está unida a la proteína de unión C4b y no puede participar en las reacciones de la coagulación, puede ser importante determinar formas de la

proteína S, la libre y la total, o contar con una determinación simultánea de la proteína de unión C4b para lograr la misma exactitud.

Los pacientes heterocigotos que tienen déficit de las proteínas C o S padecen episodios de trombosis aguda y deben ser heparinizados y sometidos después a un tratamiento anticoagulante por vía oral. Existen, sin embargo, dos posibles problemas con el empleo de los anticoagulantes cumarínicos en estos pacientes. Primero, estos antagonistas de la vitamina K que disminuyen la concentración de los factores procoagulantes II, VII, IX y X, también pueden disminuir los rangos de las proteínas C y S lo suficiente para anular el efecto antitrombótico deseado. Además, hay pacientes con necrosis cutánea inducida por los cumarínicos que tienen deficiencia de la proteína C, lo que sugiere que este defecto puede predisponer a los pacientes a esa complicación rara pero grave de los anticoagulantes orales. Los pacientes con deficiencia homocigótica de la proteína C requieren administración periódica de plasma en vez de anticoagulantes orales para evitar la coagulación intravascular recidivante y los fenómenos tromboticos ²⁵.

1.9.2 DEFICIENCIA DE ANTITROMBINA III (AT III).

La antitrombina III forma complejos con los factores procoagulantes activados y bloquea su actividad biológica. La velocidad de esta reacción aumenta cuando hay moléculas de tipo heparina en el interior de la pared vascular o en las células endoteliales. La cantidad de antitrombina III en el plasma varía entre 5 y 15 mg/L, y basta una mínima disminución de su actividad para que aumente el riesgo de trombosis. Para realizar una detección selectiva ideal es importante determinar la concentración de antitrombina III por inmunoanálisis y estudiar su actividad en el plasma, así como la del cofactor de la heparina mediante análisis de su función. El defecto más frecuente es el déficit de antitrombina leve (heterocigótico),

que aparece en 1 de cada 2,000 individuos. Además, se han descrito moléculas malfuncionantes de antitrombina con mutaciones que afectan, bien al sitio de unión a la proteasa de serina o al sitio de unión con la heparina, o bien a la activación del inhibidor por la heparina.

Los pacientes con deficiencia de antitrombina III que sufren trombosis o embolia aguda pueden tratarse con heparina intravenosa, pues suele haber antitrombina III normal suficiente para que actúe como cofactor de la heparina. Después del primer episodio tromboembólico hay que tratar a los pacientes con anticoagulantes durante toda la vida para evitar nuevas trombosis. Debe realizarse un estudio familiar, ya que hasta la mitad de los miembros pueden estar afectados. Los individuos asintomáticos con deficiencia de AT III deben someterse a un tratamiento anticoagulante profiláctico con heparina o con plasma para elevar sus niveles de antitrombina antes someterse a técnicas médicas o quirúrgicas capaces de aumentar el riesgo de trombosis. No se recomiendan los anticoagulantes orales hasta que los individuos expuestos tengan un episodio de trombosis clínicamente evidente

25

1.9.3. RESISTENCIA A LA PROTEÍNA C ACTIVADA Y MUTACIÓN LEIDEN.

Hace varios años que se hizo la interesante observación clínica de que algunos pacientes con tromboembolia venosa recidivante o de presentación familiar no mostraban prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) cuando se añadía proteína C activada al plasma. Luego se demostró que todos estos pacientes tienen una mutación idéntica: la arginina de la posición 506 del factor V está sustituida por glutamina. Con esto desaparece un sitio donde la proteína C inactiva al factor V, lo que prolonga el efecto trombogénico de la activación del factor V. Aproximadamente un 3% de la

población de todo el mundo es heterocigota para esta mutación, lo cual puede explicar el 25% de los pacientes que experimentan episodios repetidos de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar.

Existe una clara relación entre la herencia de este defecto y otros estímulos trombogénicos. Por ejemplo, el carácter heterocigótico de este alelo aumenta siete veces el riesgo para toda la vida de que una persona presente tromboembolia venosa. El riesgo también aumenta uniformemente con la edad. En los homocigotos el aumento del riesgo es de 20 veces. Además, la heterogenicidad unida a la ingestión de anticonceptivos orales o el embarazo aumenta el riesgo 15 veces como mínimo. La herencia conjunta del factor Leiden y otro defecto de baja penetrancia, como la deficiencia de proteínas C o S, también tiene efectos aditivos^{25, 26}.

1.9.4 DISFIBRINOGENEMIAS Y DEFECTOS DE LA FIBRINOLISIS.

Se han descrito varias familias con trombosis venosa y embolia recurrentes que se deben a defectos del fibrinógeno o del plasminógeno, o que tienen una síntesis o liberación disminuida del activador tisular del plasminógeno (atp). Aunque la mayoría de las disfibrinogenemias producen hemorragia, algunas variedades se caracterizan por liberación excesivamente rápida de los fibrinopéptidos A y B así como por tromboembolia recidivante. Los pacientes afectados por este proceso y también los que tienen un plasminogéno anormal que no se activa por acción de la estreptoquinasa y uroquinasa han sido tratados con buenos resultados con heparina y anticoagulantes orales. Los defectos en el contenido o liberación del apt no están completamente caracterizados. En un grupo de pacientes con trombosis venosa y embolia recurrente no aumentó la actividad fibrinolítica de la sangre venosa al estimularla con isquemia local o con ejercicio físico²⁵. El otro grupo

de pacientes tenía menor actividad fibrinolítica en los extractos obtenidos de las venas. La clonación del ADNc del atp debería de facilitar la realización de estudios más detallados sobre esta clase de defectos. También existen pruebas de que los pacientes que padecen infarto agudo de miocardio a edades tempranas pueden tener deterioro de la fibrinólisis en plasma debido a la elevación de la concentración del inhibidor del tisular del plasminógeno (PAI-1T), un inhibidor de las proteasas de serina que se une al atp y que se obtiene de las células endoteliales.

Además de los trastornos hereditarios que predisponen a los pacientes a la tromboembolia, hay muchas enfermedades frecuentes que se asocian a mayor riesgo de trombosis. Se dice que estos pacientes tienen un estado hipercoagulable o protrombótico. Este mayor riesgo se observa en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva crónica o que padecen neoplasias con metástasis, así como en los que se someten a intervenciones de cirugía mayor. En estos casos, la activación del factor tisular en los tejidos lesionados o isquémicos, o en las metástasis tumorales, unida a la estasis venosa y a la lesión endotelial favorece la formación de trombos venosos y, más rara vez, arteriales. Hay varios procesos hematológicos, como la hemoglobinuria paroxística nocturna, la trombocitemia esencial y la policitemia vera, donde ciertas alteraciones mal definidas de los leucocitos circulantes o los cambios en el riego sanguíneo y en la viscosidad de la sangre predisponen a los pacientes a sufrir trombosis venosa y arterial. Las enfermedades que afectan a la célula endotelial, como el síndrome de Behçet, la enfermedad de Kawasaki y la homocistinuria, o la administración de fármacos como los anticonceptivos orales, que disminuyen la actividad de la antitrombina III, o la L-asparaginasa, que inhibe la formación de muchos factores de la coagulación, también pueden favorecer trombosis. Asimismo se han

observado trombosis asociadas a la administración del factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos (FEC-GM) ²⁵.

Hay un interés creciente por la relación existente entre la actividad plasmática de la homocisteína y el riesgo de tromboembolia venosa y arterial. Es bien sabido que las personas afectadas por el síndrome de la homocistinuria congénita, además de su constitución marfanoide, tienen una elevada incidencia de enfermedad cerebrovascular y coronariopatías. Estos pacientes padecen también defectos enzimáticos bien conocidos, excretan homocisteína por la orina y tienen elevadas concentraciones en plasma de este aminoácido. También hay pacientes con fenómenos cerebrovasculares de aparición precoz y homocistinuria leve que pueden ser identificados con la prueba de la sobrecarga de metionina. Los estudios epidemiológicos han demostrado que existe una relación entre los niveles de homocisteína más cercanos a los límites normales y las coronariopatías. Aunque esta correlación todavía no es definitiva, sigue despertando interés y es posible que tenga importancia clínica.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Una de las complicaciones más graves que se presentan en pacientes con prótesis valvular mecánica o prótesis biológica en posición mitral y/o aórtica es la presencia de eventos trombóticos y/o embólicos (01-5.7%/año y 1-4%/año respectivamente), que incrementan la morbi-mortalidad. También se ha encontrado que existe una relación entre el tipo de prótesis (mecánica vs. biológica) y la frecuencia de complicaciones tromboembólicas. Por mucho tiempo se han utilizado los anticoagulantes orales (antagonistas de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K) con fin de disminuir la incidencia de dichos eventos tromboembólicos así como la morbi-mortalidad. La eficacia y el riesgo de complicaciones tanto hemorrágicas como trombóticas de estos agentes es controlada mediante la utilización del INR. En varios estudios se ha identificado que el factor principal implicado en las complicaciones tromboembólicas es la terapia anticoagulante inadecuada y la posición mitral de la prótesis valvular, por otro lado la anticoagulación reduce el riesgo de complicaciones tromboembólicas en estos enfermos. Sin embargo, estas complicaciones pueden presentarse aún en pacientes con intensidad de anticoagulación adecuada, pero sin factores de riesgo obvios.

Consideramos necesario conocer la frecuencia de factores de riesgo involucrados (tipo de prótesis, posición, número de válvulas protésicas), de la presentación de complicaciones tromboembólicas en nuestro medio, las causas principales de estas complicaciones, si la intensidad de la anticoagulación está en relación directa con la incidencia de eventos tromboembólicos en pacientes con prótesis valvular y si existen alteraciones de la coagulación en pacientes con adecuada terapia anticoagulante e historia de complicaciones tromboembólicas sin causa identificable.

3. JUSTIFICACIÓN.

La terapia anticoagulante es el tratamiento profiláctico más utilizado a nivel mundial para prevenir complicaciones tromboembólicas en pacientes con prótesis valvulares mecánicas y/o biológicas. En nuestro medio no existe una incidencia determinada para las complicaciones tromboembólicas en este grupo de pacientes. Tampoco hay estudios que hayan investigado si existe relación directa entre la incidencia de complicaciones tromboembólicas con la intensidad de la anticoagulación y/o la existencia de trombofilia en aquellos pacientes con prótesis valvular mecánica y/o biológica que presentan una complicación tromboembólica a pesar de una intensidad de anticoagulación adecuada.

4. HIPÓTESIS.

Si en los pacientes con prótesis valvulares cardíacas mecánicas y/o biológicas se utilizan anticoagulantes orales para evitar complicaciones tromboembólicas, entonces los pacientes con prótesis valvulares cardíacas mecánicas y/o biológicas que presentan complicaciones tromboembólicas a pesar de una adecuada terapia anticoagulante es probable que tengan una trombofilia.

5. OBJETIVOS.

5.1 Determinar la frecuencia de factores de riesgo para complicaciones trombóticas y/o embólicas en pacientes portadores de una prótesis valvular mecánica o biológica.

5.2 Conocer las causas principales de una complicación tromboembólica en pacientes con prótesis valvular cardiaca mecánica y/o biológica durante el tratamiento con anticoagulantes orales.

5.3 Determinar si existen estados protrombóticos en pacientes con prótesis valvular cardiaca con intensidad de anticoagulación adecuada e historia de eventos tromboembólicos.

6. POBLACIÓN DE ESTUDIO.

6.1 Tipo de estudio: Restrospectivo y descriptivo.

6.2 Población de estudio.

6.2.1 Distribución por edad y género.

Se estudiaron un total de 108 pacientes y controles, distribuidos en cuatro grupos: Grupo I: Enfermos con prótesis mecánica y/o biológica que habían sufrido embolia cardiogénica durante el tratamiento con anticoagulantes orales, Grupo II: Enfermos con prótesis mecánica y/o biológica que habían sufrido enfermedad tromboembólica venosa, Grupo III: Pacientes control con prótesis valvular mecánica y/o biológica sin historia de tromboembolia, Grupo IV: Individuos Sanos. Como se muestra en la Tabla 5, no hubo diferencia significativa en la división por género ni por edad entre los cuatro grupos.

<i>Grupo</i>	<i>N</i>	<i>Hombres n (%)</i>	<i>Mujeres n(%)</i>	<i>Edad (X±D.E.)</i>
<i>EC</i>	35	11 (31.4)	24 (68.6)	46.09 ± 12.76
<i>EDEV</i>	11	5 (45.45)	6 (54.54)	46 ± 16.76
<i>Control con válvula protésica</i>	34	12 (35.3)	22 (64.7)	49.76 ± 14.5
<i>Individuos sanos voluntarios</i>	28	15 (53.6)	13 (46.4)	35.8 ± 9.8

EC: Embolia cardiogénica

EDEV: Enfermedad tromboembólica venosa.

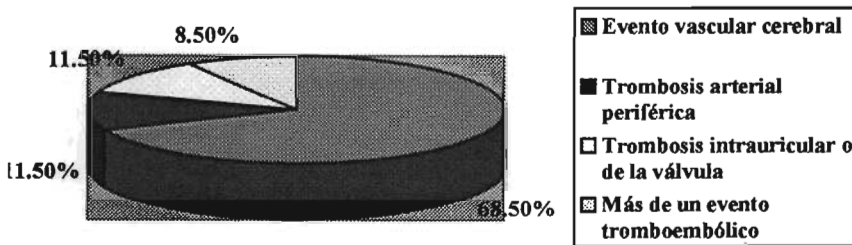
Tabla 5. Descripción demográfica de los grupos de estudio.

6.2.2 Distribución por grupo y evento tromboembólico.

Los pacientes con embolia cardiogénica (EC) presentaron eventos en diversos sitios: arterias cerebrales, arterias periféricas, intraauricular y trombosis de la prótesis valvular. En este grupo el 8.5% tuvo más de un episodio tromboembólico (Gráfica 2).

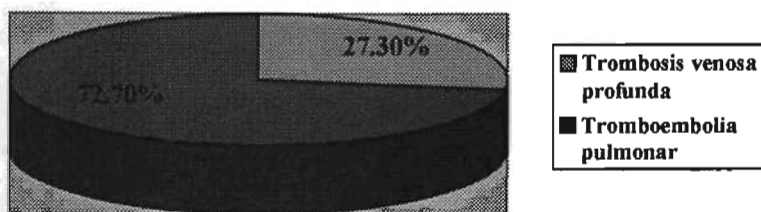
El diagnóstico de enfermedad vascular cerebral se realizó con base en la clínica, valoración neurológica y realización de tomografía axial computarizada. La trombosis en arterias periféricas se corroboró mediante la realización de estudio de arteriografía, durante la cirugía (tromboendarterectomía). La trombosis valvular e intraauricular se corrobora mediante la realización de ecocardiograma transtorácico y/o transesofágico o durante la realización de cirugía de reemplazo valvular.

Gráfica 2. Grupo con enfermedad tromboembólica venosa



Los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa (ETE) tuvieron trombosis venosa profunda, diagnosticada mediante ultrasonido Doppler o tromboembolia pulmonar confirmada por gammagrama pulmonar ventilatorio-perfusorio y/o arteriografía pulmonar (Gráfica 3).

Gráfica 3. Grupo con Enfermedad tromboembólica venosa



6.2.3 Antecedentes heredo-familiares (AHF).

Se analizaron diferentes antecedentes en los grupos de EC, ETEV y pacientes control de prótesis valvular (CV). Estos se dividieron en antecedentes generales (Tabla 6), y antecedente de tromboembolia (Tabla 7).

	EC (%)	ETEV (%)	CV (%)	p [§]
<i>Enfermedad valvular</i>	3 (8.6)	0	4 (12.1)	---
<i>Fiebre reumática</i>	5 (14)	0	2 (6.06)	---
<i>Obesidad</i>	3 (8.6)	1 (9.09)	9 (27.3)	NS
<i>Dislipidemia</i>	4 (11)	1 (9.09)	6 (18.2)	NS
<i>Diabetes mellitas</i>	15 (43) [§]	3 (27.3)	12 (36.4)	0.004
<i>Hipertensión arterial</i>	14 (40) [§]	2 (18.2)	10 (30.3)	0.003

Valores expresados como N (%)

ETEV: Enfermedad tromboembólica venosa

*X²§ p<0.05 vs. ETEV

EC: Embolia cardiogénica

CV: Control con prótesis valvular

NS: No significativo.

Tabla 6. Antecedentes heredo-familiares.

Entre los AHF de tromboembolia destaca la mayor prevalencia de infarto de miocardio entre los pacientes con EC, comparados con el grupo de pacientes con ETEV (Tabla 7).

	EC	ETE ^V	CV	p [*]
<i>Infarto agudo del miocardio</i>	6 (17.14)	0	5 (15.15)	----
<i>Trombosis venosa profunda</i>	2 (5.71)	1 (9.09)	0	NS
<i>Tromboembolia pulmonar</i>	0	1 (9.09)	0	----
<i>Evento vascular cerebral</i>	4 (11.43)	0	1 (3.03)	----
<i>Embolia sistémica</i>	0	0	1 (3.03)	----
<i>Enfermedad arterial periférica</i>	0	0	0	----

Valores expresados como N (%)

ETE^V: Enfermedad tromboembólica venosa

*X²

EC: Embolia cardiogénica

CV: Control con prótesis valvular

NS: No significativo.

Tabla 7. Antecedentes heredofamiliares de tromboembolia.

6.2.4 Antecedentes personales patológicos (APP).

Entre los antecedentes personales patológicos destaca la mayor prevalencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial y dislipidemia entre los pacientes que tuvieron tromboembolia en el lecho arterial (grupo con EC), al contrario de aquellos con tromboembolia en el lecho venoso (Tabla 8).

	EC	ETE ^V	CV	p ^{**}
<i>Diabetes mellitas</i>	6 (17.14)	0	5 (15.15)	----
<i>Obesidad</i>	1 (2.86)	1 (9.09)	0	NS
<i>Hipertensión arterial</i>	5 (14.3)	1 (9.09)	11 (33.3)	NS
<i>Dislipidemia</i>	7 (20)	1 (9.09)	4 (12.12)	0.041
<i>Otros</i>	5 (14.3)	0	3 (9.09)	----

Valores expresados como N (%)

ETE^V: Enfermedad tromboembólica venosa

*X² p<0.05 vs. ETE^V

EC: Embolia cardiogénica

CV: Control con prótesis valvular

NS: No significativo.

Tabla 8. Antecedentes personales patológicos.

6.2.5 Tipo de prótesis valvular.

En el grupo con EC y los controles con prótesis valvular (CV) la prótesis mecánica más frecuente es la Medtronic Hall, seguida de la prótesis Bjork Shiley. La prótesis valvular biológica más frecuente es el anillo de Carpentier. Entre los CV existe mayor número de pacientes con doble reemplazo valvular, lo cual confiere un riesgo trombótico mayor (Tabla 9).

Dentro de el grupo de pacientes con embolia cardiogénica hay 7 pacientes que no tienen colocada ningún tipo de prótesis valvular que reciben anticoagulante por cardiopatía reumática y fibrilación auricular y/o dilatación de cavidades cardiacas (Tabla 10).

	Tipo de válvula	N	%	Posición
Una válvula				
78.5%				
Mecánica	Medtronic Hall	11	42.3	Mitral (50%)
	Carbomedics	1	3.8	Aórtica (50%)
	Bjork Shiley	3	11.5	Mitral
	Edwards Mira	1	3.8	Aórtica
	Orbis	5	19.3	Mitral (40%)
Biológica	Anillo de Carpentier	2	7.8	Aórtica (60%)
Dos válvulas				
23.5%				
Mecánica	Medtronic Hall	4	50	Mitral y aórtica
	Orbis	1	12.5	Mitral y aórtica
Biológica	INCICH	1	12.5	Mitral y aórtica
Combinadas	Edwards Mira e INCICH	1	12.5	Mitral y tricuspídea
	Edwards Mira y anillo de Carpentier	1	12.5	Mitral y tricuspídea

Tabla 9. Tipo de prótesis valvular en pacientes controles con válvula protésica cardíaca (CV) sin eventos cardioembólicos o tromboembólicos venosos.

Tipo de válvula		N	%	Posición
Una válvula 76.5%				
Mecánica	Medtronic Hall	14	53.85	Mitral (87.5%) Aórtica (12.5%)
	Sorin	1	3.85	Aórtica
	Star Edwards	2	7.69	Mitral
	ATS	1	3.85	Mitral
	Bjork Shiley	2	7.69	Aórtica
	Carbomedics	2	7.69	Mitral
	St. Jude	1	3.85	Mitral
	Biológica	INCICH	1	3.85
	Anillo de Carpentier	2	7.69	Mitral
Dos válvulas 7.2%				
Mecánica	Medtronic Hall	1	50	Mitral y aórtica
	St. Jude	1	50	Mitral y aórtica

Tabla 10. Tipo de prótesis valvular en pacientes con embolia cardiogénica

7.0 MATERIAL Y MÉTODOS.

7.1 Selección de pacientes.

Los pacientes que tuvieron una embolia cardiogénica o enfermedad tromboembólica venosa y controles con prótesis valvulares sin antecedentes de tromboembolia se seleccionaron de la consulta externa del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

Los controles sanos voluntarios se seleccionaron de los donadores voluntarios del banco de sangre del mismo Instituto.

7.2 Recolección de la muestra.

Los pacientes estaban en ayuno. Se recolectó la sangre en tubos de plástico con citrato de sodio al 3.8%, en una proporción 9:1 (sangre: anticoagulante). La sangre se centrifugó a 3,000 rpm durante 20 minutos para obtener el plasma desprovisto de plaquetas. Este se dividió en alicuotas y se guardó a -70°C. El fibrinógeno, tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial activada se determinaron en muestras frescas. Para evitar error Inter-ensayo las muestras se descongelaron por bloques a 37 °C durante 10 minutos.

7.3 Tiempo de protrombina (TP) y tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa).

Se midieron por el método coagulométrico fotomecánico utilizando los reactivos de Organon Teknika.

7.4 Determinación de Fibrinógeno (Fg).

Se determinó siguiendo la técnica de Clauss ²⁶, usando trombina (Dade Behring) y una mezcla de plasmas frescos congelados obtenidos de individuos sanos voluntarios.

7.6 Determinación de proteína C de la coagulación (PC), plasminógeno (PIG) y antitrombina III (ATIII).

El porcentaje de actividad de estas proteínas se calculó por el método cromogénico utilizando los reactivos de Dade Behring en un aparato Amelung AMAX 900 plus, siguiendo las indicaciones de la casa comercial. Se utilizaron controles frescos sin tratamiento anticoagulante y con tratamiento anticoagulante.

7.7 Proteína S total y proteína S libre (PST y PSL).

Se determinó por la técnica de ELISA con dos anticuerpos. (Organon Teknika)

7.8 Factor X (FX).

Se midió por coagulometría, utilizando el reactivo de TP y plasma deficiente de factor X (Dade Behring).

7.9 Cociente PSL/FX y PC/FX.

La población que se estudió estaba recibiendo acenocumarol como anticoagulante oral. Este medicamento impide la gamma-carboxilación de los factores de la coagulación dependientes de vitamina K, y al hacerlo, disminuye su actividad. Entre los factores dependientes de la vitamina K se encuentra la proteína C, la proteína S y el factor X. Diversos reportes han demostrado la utilidad de usar el cociente de la PC y PS con factor VII, IX y X. ^{27, 28, 29, 30}.

Se midió la actividad del factor X, PC y PS en 20 pacientes recibiendo acenocumarol, que tenían el INR en niveles terapéuticos (2.5-3.5), y se tomaron éstos como controles. Se estudió a los pacientes con EC o ETEV, con un INR entre 2.5 y 3.5 que tenían un porcentaje de actividad de PC y PS por debajo de 2 desviaciones estándar (2 D.E) de la población normal (sin tratamiento anticoagulante); a estos pacientes se les midió la actividad del factor X, y se calculó el cociente: PS/FX y PC/FX. Se consideraron como deficientes si el cociente se encontraba por debajo del límite inferior del control.

7.10 Velocidad de polimerización de la fibrina (VPF).

El plasma desprovisto en plaquetas se diluyó 1:9 con NaCl 0.154 M. Se colocaron 400 μ L de la dilución anterior en una microcelda de un espectrofotómetro Shimadzu y se adicionaron 200 μ L de trombina (Dade Behring) a 0.5UI/ml de concentración final. Se midió la absorbancia (densidad óptica-D.O.) a 350nm cada 60 segundos durante 10 minutos. Estos resultados se grafican contra el logaritmo del tiempo. La velocidad de polimerización de la fibrina se calcula como la pendiente resultante de esta gráfica.

7.11 Análisis estadístico.

El análisis de las variables paramétricas se hizo mediante la prueba de T de Students; para las variables paramétricas entre más de dos grupos se usó ANOVA, haciendo el análisis post-hoc con la prueba de Scheffé. En las variables no paramétricas se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis, haciendo el análisis post-hoc con U de Mann Whitney y prueba de χ^2 .

El análisis se realizó con el paquete estadístico SPSS, considerando un valor de $p < 0.05$ estadísticamente significativo.

8. RESULTADOS.

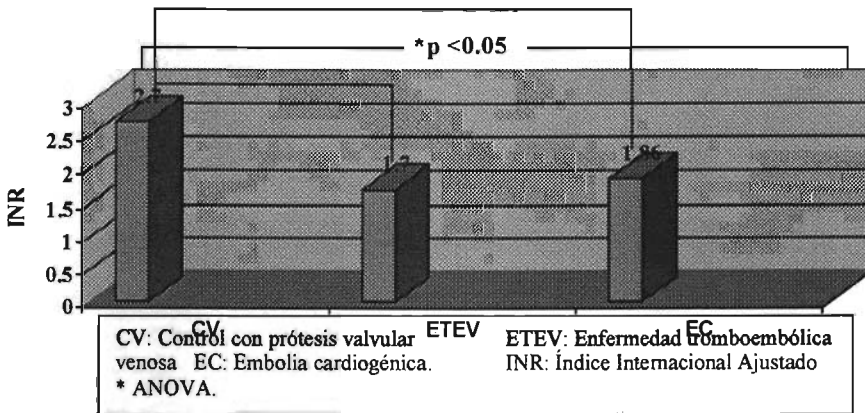
8.1 Índice Internacional Ajustado- Internacional Normalized Ratio (INR).

Se analizó el INR que tenían los pacientes con embolia cardiogénica y enfermedad tromboembólica venosa en el momento del episodio tromboembólico, y se comparó con el INR de los controles con válvula protésica que reciben anticoagulantes orales. (Gráfica 4 y Tabla 11).

Se puede observar que los pacientes con embolia cardiogénica y enfermedad tromboembólica venosa tenían un INR sub óptimo (<2.5) en el momento del episodio tromboembólico.

Hay que destacar que el 48.5% de los controles con prótesis valvular tenían un INR inferior a 2.5.

Gráfica 4. INR en el momento del episodio tromboembólico.



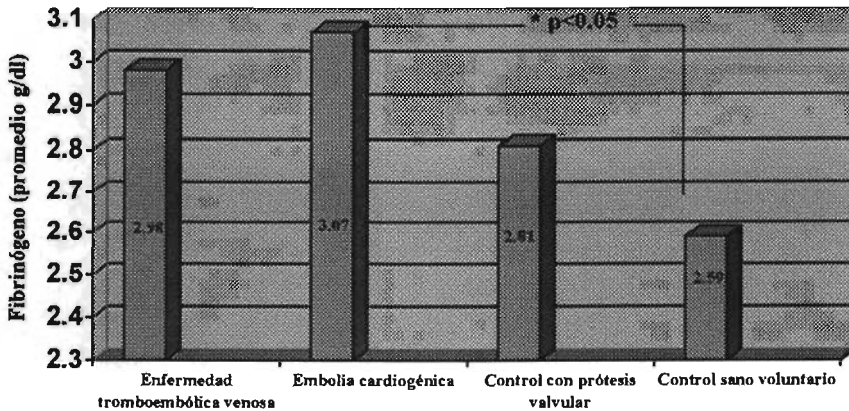
En el grupo de pacientes con embolia cardiogénica existe un subgrupo (11.5%) que suspendió el tratamiento anticoagulante antes del episodio tromboembólico. El tratamiento

con acenocumarol se suspendió por causas diversas (principalmente por falta de medicamento) por un promedio de 8 a 10 días (rango de 3 a 15 días).

8.2 Determinación de fibrinógeno.

La concentración de fibrinógeno en plasma es un determinante de la viscosidad sanguínea. Esta concentración se encuentra relacionada con la edad, género (siendo mayor en las mujeres postmenopausicas), enfermedades interrecurrentes (Diabetes mellitus, infecciones), estados inflamatorios (al igual que la proteína C reactiva) y el tabaquismo entre otros.

En la gráfica 5 se puede observar que la concentración promedio de fibrinógeno en los pacientes con embolia cardiogénica y enfermedad tromboembólica venosa se encuentra por arriba de los pacientes controles y controles aparentemente sanos voluntarios (BS), haciendo diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con EC y los controles sanos voluntarios.



*ANOVA

Gráfica 5. Concentración de fibrinógeno.

8.3 Velocidad de polimerización de la fibrina (VPF).

La polimerización de la fibrina es el resultado de la acción de la trombina y el factor XIII. La trombina escinde el fibrinopéptido A y B de las cadenas del fibrinógeno, permitiendo así la interacción entre los dominios D y E del mismo, para formar los monómeros de fibrina. El factor XIII, que lleva a cabo la transglutaminación de los residuos de lisina en las cadenas de fibrina, da estabilidad a la malla, aumentando la resistencia de la misma a la digestión enzimática, fibrinolisis. El factor XIII requiere de iones de calcio para poder ejercer su función. En el caso de la VPF no se recalifica la muestra, por lo que el resultado es proporcionado solo por la acción de la trombina sobre el fibrinógeno, la asociación primaria y secundaria del mismo, siendo esta última la responsable del aumento en la densidad óptica, detectada por el espectrofotómetro.

8.4 Cociente PSL/FX y PC/FX.

Los pacientes con cociente PS/FX < 0.84 se consideraron como deficientes de proteína S. Con estos criterios se detectaron dos pacientes con deficiencia de proteína S (Cocientes: 0.69 y 0.83 respectivamente).

Los pacientes con un cociente de PC/FX menor de 1.27 se consideraron deficientes de proteína C. Con este criterio se diagnóstico un paciente (Cociente PC/FX = 0.26)

Con este método se encontraron a dos pacientes con deficiencia de proteína S libre y un paciente con deficiencia de proteína C (Tabla 11).

	Controles		Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
	Promedio \pm DE	Rango			
FX	16.7 \pm 2.6	10-20	12	18	75
PC	52.2 \pm 22.3	19-116	----	----	20
PSL	24.18 \pm 8.91	13-42	10	12.5	----
PST	74.5 \pm 16.2	0.84-3			
PS/FX	0.69 \pm 0.56	0.84-3	0.83	0.69	----
PC/FX	0.31 \pm 1.48	1.27-7.25	----	----	0.26

Los resultados están como porcentaje de actividad.

FX: Factor X

PC: Proteína C

PSL:

Proteína S libre

PST: Proteína S total

PS/FX: Relación proteína S/factor X

PC/FX: Relación

proteína C/factor X

ANOVA.

Tabla 11. Actividad del factor X, proteína S y proteína C en controles anticoagulados y en pacientes anticoagulados con sospecha de deficiencia (n=3).

8.5 Resultados de las pruebas de trombofilia. (Tabla 12 y 13)

Se encontró un factor trombofílico en el 8.6% de los pacientes con embolia cardiogénica y en el 18.18% de los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa (Gráfica 6). No se encontraron con alteración de los demás factores trombofílicos o de fibrinólisis.

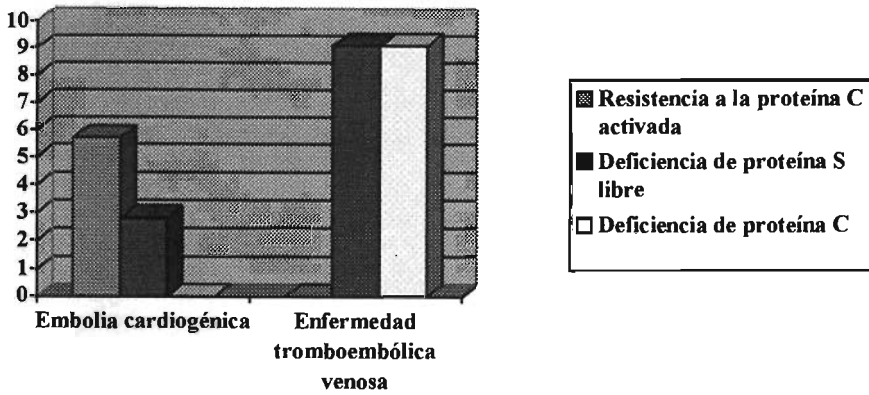
	Género	Edad	Motivo de anticoagulación	Evento trombótico	INR durante el evento
Deficiencia de proteína S libre	Femenino	53	Prótesis Sorin en posición mitral	EVC + Trombosis intra-auricular	2.7
	Masculino	46	TEP previa	TEP y varios episodios de TVP	2.7
Deficiencia de proteína C	Masculino	37	Válvula biológica INCICH	TEP	3.3
	Femenino	24	Prótesis Bjork Shiley en posición aórtica	Dos episodios de trombosis de la válvula	4.5
Resistencia a la proteína C activada	Masculino	30	Cardiopatía con FA	Trombosis intra-auricular	1.16 (32mg de acenocumarol a la semana)

Tabla 12. Pacientes con trombofilia.

	Edad promedio(años)	Hombres (%)	Mujeres (%)
EC	35.6	33.9	66.7
EDEV	41.5	100	0

Tabla 13. Datos de los pacientes con trombofilia.

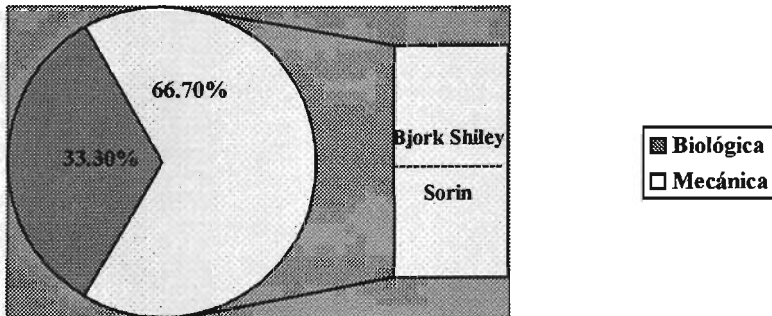
Gráfica 6. Prevalencia de factores trombofilicos.



Los pacientes con trombofilia tenían en su mayoría una válvula mecánica, pero una tercera parte de ellos una válvula biológica del INCICH, la cual tiene un bajo riesgo trombótico.

(Gráfica 7)

Gráfica 7. Tipo de válvula en pacientes con trombofilia.

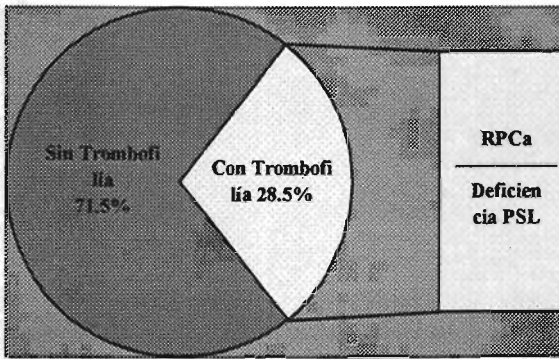


8.6 Número de eventos tromboembólicos.

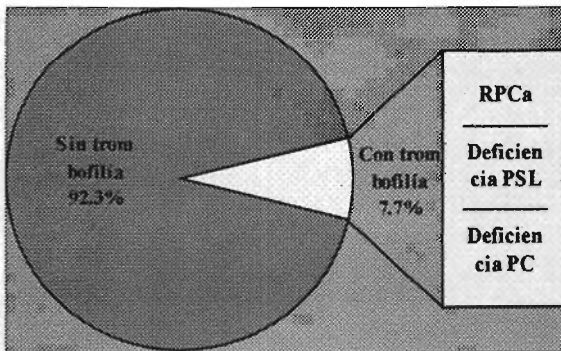
El 15.21% de los pacientes (de los grupos de EC y ETEV) tuvieron más de un episodio tromboembólico (2-3 eventos/paciente) [Gráfica 8].

Entre éstos hubo una prevalencia mucho mayor de trombofilia (28.5%) en comparación con el grupo de **pacientes** con menos de un evento tromboembólico, en el cual la prevalencia fue de 7.7% (Gráfica 8).

Gráfica 8. Pacientes con más de un episodio tromboembólico.



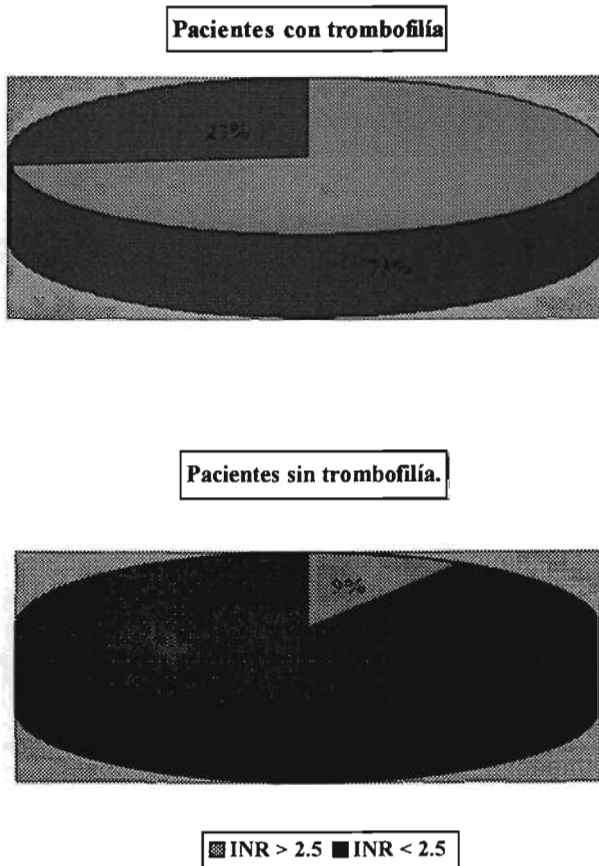
Gráfica 8. Pacientes con un episodio tromboembólico



8.7 Intensidad de la anticoagulación durante el evento tromboembólico.

La mayor parte de los pacientes con trombofilia tenían un INR en el rango terapéutico al momento de la complicación tromboembólica, a diferencia de los pacientes sin trombofilia, de los cuales la mayoría se encontraron con anticoagulación sub-óptima (INR<2.5) en el momento de la complicación tromboembólica. [X^2 $p<0.05$] (Gráfica 9).

Gráfica 9. INR durante el evento.



9. DISCUSIÓN.

Como ya se ha mencionado en párrafos anteriores, en pacientes con prótesis valvular la trombosis valvular protésica tiene una incidencia de 0.1 a 5.7 % paciente/año, y la incidencia de embolia en pacientes con prótesis mecánica valvular (resulta en muerte o déficit neurológico persistente) es cercana al 4% paciente/año en ausencia de terapia antitrombótica. Los factores de riesgo involucrados que se mencionan en la literatura internacional para el desarrollo de complicaciones tromboembólicas en pacientes con prótesis valvular son múltiples y no en todos los casos son identificables. El factor más importante implicado es la terapia de anticoagulación inadecuada, la posición mitral de la válvula y prótesis valvulares múltiples. La anticoagulación reduce el riesgo de complicaciones tromboembólicas en estos pacientes, sin embargo, estas complicaciones pueden presentarse aún en pacientes con una intensidad de anticoagulación adecuada, pero sin otros factores de riesgo presentes más el de la misma válvula. En estos casos la presencia de alteraciones en la regulación antitrombótica de la coagulación pueden ser la responsable de las complicaciones tromboembólicas. Por tanto, en presencia de trombosis valvular mecánica que no pueda ser explicada por anticoagulación inadecuada, se deberán descartar causas congénitas o de trombofilia adquirida y si están presentes, el objetivo del tratamiento será una terapia anticoagulante de mayor intensidad y la adición de terapia antiplaquetaria se deberá considerar.

En nuestro estudio se fue posible corroborar que en nuestra población la principal causa de complicaciones tromboembólicas es la intensidad de anticoagulación inadecuada ya que hasta en el 91% de los pacientes sin trombofilia tenían una anticoagulación subóptima en el momento de la complicación tromboembólica con INR <2.5 (promedio de 1.7 a 1.86) y

sólo el 9% restante de estos pacientes tenían una intensidad de anticoagulación adecuada en el momento de la complicación tromboembólica (Gráfica 9). Lo anterior es de gran importancia ya que deberán de establecerse mecanismos para optimizar y controlar en forma más adecuada la intensidad de la anticoagulación con el fin de disminuir la posibilidad de complicaciones tromboembólicas en este grupo de pacientes, así como enfatizar a los enfermos de que el apego a su tratamiento con anticoagulantes orales es la mejor forma de evitar este tipo de complicaciones.

Con respecto al tipo de prótesis valvular, resultó que las prótesis mecánicas tienen mayor frecuencia de complicaciones tromboembólicas y de éstas, la Medtronic Hall es la que más se asocia con episodios tromboembólicos (53.85%); afortunadamente, en la época actual la utilización prótesis Medtronic Hall (primera generación) es menos frecuente, ya que existen nuevas prótesis de segunda generación, como la prótesis St. Jude (aleación de carbón), cuyo perfil trombogénico es bajo; en nuestro estudio sólo el 3.5% de los casos de tromboembolia se asoció a este tipo de prótesis. La válvula biológica se asoció a una baja frecuencia de episodios tromboembólicos.

La posición mitral de la prótesis también es un factor de riesgo tromboembólico importante de episodios tromboembólicos (87.5%) por lo que deberá tenerse especial interés en mantener una intensidad de anticoagulación adecuada con $INR > 2.5$ en este grupo de pacientes a pesar de utilizar prótesis valvulares de bajo perfil trombogénico (St. Jude y/o biológica).

La concentración de fibrinógeno en el plasma es un determinante de la viscosidad sanguínea y se encuentra relacionada con la edad, género (siendo más frecuente en las mujeres posmenopausicas), enfermedades intercurrentes (diabetes mellitus, infecciones), estados inflamatorios (al igual que la proteína C reactiva) y el tabaquismo, entre otros. En

nuestro estudio la concentración promedio del fibrinógeno en los pacientes con embolia cardiogénica (3.07g/dl) se encontró por arriba de los pacientes controles con prótesis valvular sin historia de complicación tromboembólica (2.81g/dl) sin llegar a ser significativo $p>0.05$; también se encontró por arriba de los individuos voluntarios sanos (sin prótesis valvular) siendo significativo $p<0.05$. Lo anterior sugiere que la elevación de la concentración de fibrinógeno en pacientes con prótesis valvular e historia de embolia cardiogénica está en relación con un proceso inflamatorio condicionado por la presencia de la prótesis y/o la complicación tromboembólica.

La velocidad de polimerización de la fibrina es el resultado de la acción de la trombina y del factor XIII. La trombina escinde el fibrinopéptido A y B de las cadenas del fibrinógeno, permitiendo así la interacción entre los dominios D y E del mismo para formar los monómeros de fibrina. El Factor XIII, que lleva a cabo la transglutaminación de los residuos de lisina en las cadenas de fibrina, proporciona estabilidad a la malla, aumentando su resistencia a la digestión enzimática. El factor XIII requiere de iones de calcio para poder ejercer su función. En el caso de la velocidad de la polimerización de la fibrina no se recalifica la muestra, por lo que el resultado es proporcionado sólo por la acción de la trombina sobre el fibrinógeno y la asociación primaria como secundaria del mismo, siendo esta última la responsable del aumento de la densidad óptica detectada por el espectrofotómetro. En nuestro estudio la velocidad de polimerización de la fibrina no se encontró aumentada en los pacientes con complicaciones tromboembólicas, por lo que no se puede considerar como un factor adyuvante en el padecimiento.

Se midió la actividad del factor X, proteínas C y S en 20 pacientes que recibían acenocumarol, que tenían un INR (entre 2.5 y 3.5) y se tomaron estos como controles. Se estudió a los pacientes con embolia cardiogénica y enfermedad tromboembólica venosa

con un INR entre 2.5 y 3.5 que tenían un porcentaje de actividad de proteínas C y S por debajo de 2 derivaciones estándar (2 D.E) de la población normal (sin tratamiento anticoagulante); en estos pacientes se midió la actividad del factor X, y se calculó el cociente: PS/FX y PC/FX, se consideraron deficientes si el cociente se encontraba por debajo del límite inferior del grupo control (Tabla 11). En nuestro estudio, con la medición del cociente de PC/FX y PS/FX se logró detectar a 2 pacientes con deficiencia de proteína S libre y un paciente con deficiencia de proteína C. En nuestro estudio se encontró un factor trombofílico en el 8.6% de los pacientes con embolia cardiogénica y en el 18.8% de los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa (Tabla 12 y 13), predominando en pacientes con embolia cardiogénica la resistencia a la proteína C activada y la deficiencia a la proteína S libre y en los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa la deficiencia de proteínas S y C se presentaron en la misma frecuencia (Gráfica 6). No encontramos pacientes con alteración de otros factores trombofílicos o de fibrinólisis. En dos terceras partes de los pacientes con trombofilia tenían una válvula mecánica (Gráfica 8). Entre los pacientes con embolia cardiogénica y enfermedad tromboembólica tuvieron mayor número de episodios tromboembólicos así como una mayor incidencia de trombofilia (28.5%) en comparación con el grupo de pacientes que tuvieron un sólo episodio tromboembólico (Gráfica 8) cuya frecuencia de trombofilia fue de 7.7%. Lo anterior puede sugerir la posibilidad de realizar el cociente PC/FX y PS/FX como un factor pronóstico de riesgo tromboembólico en pacientes que requieren una prótesis valvular antes de que se realice el cambio valvular sólo si están tomando anticoagulantes orales y así planear estrategias terapéuticas (anticoagulación óptima estrecha) enfocadas a evitar complicaciones tromboembólicas en aquellos pacientes en los que se requiera de colocar una prótesis

mecánica o optar por la colocación de una prótesis biológica de menor perfil tromboembólico^{26, 27, 28, 29}.

10. CONCLUSIONES.

1. El tratamiento anticoagulante con acenocumarol, con INR en rangos sub-óptimos, es el principal factor de riesgo para eventos tromboembólicos en pacientes con prótesis valvulares mecánicas y/o biológicas.
2. La concentración elevada de fibrinógeno está en relación con un estado inflamatorio por la presencia de una prótesis valvular.
3. La velocidad de polimerización de la fibrina no se encuentra aumentada en pacientes con EC o ETEV, por lo que no se puede considerar como factor coadyuvante en el padecimiento.
4. Entre los pacientes que han tenido una complicación tromboembólica con un INR terapéutico (2.5-3.5) y en aquellos con más de un episodio tromboembólico la probabilidad de tener una trombofilia es muy alta.
5. La prevalencia de trombofilia (deficiencia de proteína S libre, deficiencia de proteína C y resistencia a la proteína C activada) entre los pacientes con EC o ETEV es semejante a la que se observa en población con trombosis general.
6. El cociente de la proteína C o proteína S con el factor X es de gran utilidad para diagnosticar deficiencias de factores de la coagulación dependientes de la vitamina K en pacientes con tratamiento con anticoagulantes orales.

11. BIBLIOGRAFÍA.

- ¹ Guadalajara JF. *Cardiología*. 5ª ed. México: Méndez editores, 1998:585-600.
- ² De Dajani AS. Fiebre reumática. En: Braundwald E, P Zipes D, Libby P: Eds. *Cardiología*. 6ª ed. Madrid: Marbán Libros, 2004:2704-11.
- ³ Chávez I, Robles G, Ponce de León J, Chávez Rivera I. Algunos aspectos de la epidemiología de la fiebre reumática en la ciudad de México. *Arch Inst Cardiol Méx* 1957;1:27-35.
- ⁴ De Dajani AS, Ayoub EM, Bierman FZ, et al. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever: Jones criteria, updated 1992. *JAMA* 1992;268:2069-80.
- ⁵ World Health Organization. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. WHO Technical report series 764. Geneva, World Health Organization, 1998.
- ⁶ Guadalajara JF. *Cardiopatía reumática*. En Uribe M: Ed. *Tratado de medicina interna*. 2ª ed. México: Editorial Panamericana, 1988:393-410.
- ⁷ Wanpen V, Hillis L, Lange R. Prosthetic Heart Valves. *N Engl J Med* 1996; 335:407-14.
- ⁸ McAnulty JH, Morton M, Rahimtoola SH, Kloster FE, Ahuja N, Starr AE. Hemodynamic characteristics of the composite strut ball valve prostheses (Starr-Edwards track valves) in patients on anticoagulants. *Circulation* 1978;58:Suppl I:I-159-I-161.
- ⁹ Edmunds LH Jr. Thromboembolic complications of current cardiac valvular prostheses. *Ann Thorac Surg* 1982; 34:96-106.
- ¹⁰ Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briet E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation* 1994; 89:635-41.

-
- ¹¹ Ferreira C, Mello L, Sant'Ana L, Santos C, et al. Evaluation of the marker of hypercoagulability prothrombin fragment F 1+2 in patients with mechanical or biological heart valve prostheses. *Arq Bras Cardiol* 2002; 79:505-9.
- ¹² Brunh HD, Seisch J, Wagner C. Documentation of hypercoagulability by measurement of prothrombin fragment F 1+2 when introducing oral anticoagulant therapy. *Thromb Res* 1992;68:317-9.
- ¹³ Kapur K, Fan P, Nanda NC, Yoganathan AP, Goyal RG. Doppler color flow mapping in the evaluation of prosthetic mitral and aortic valve function. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13:1561-71.
- ¹⁴ Feigenbaum H. Acquired valvular heart disease. In: Feigenbaum H: Eds. *Echocardiography*. 5th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1994:239-49.
- ¹⁵ Martinell J, Jiménez A, Rábago G, Artiz V, Fraile J, et al. Mechanical valve thrombosis: is thrombectomy justified? *Circulation* 1991;84:Suppl III:III-70-III-75.
- ¹⁶ Roudaut R, Labbe T, Lorient-Roudaut MF, et al. Mechanical cardiac valve thrombosis: is fibrinolysis justified? *Circulation* 1992;86:Suppl II:II-8-II-15.
- ¹⁷ Kurzrok S, Singh AK, Most AS, Williams DO. Thrombolytic therapy for prosthetic cardiac valve thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:592-8.
- ¹⁸ Adams RD. Cerebrovascular diseases. In: Adams RD, Victor M: Eds. *Principles of Neurology*. 5th ed. New York: McGraw-Hill, 1993:669-748.
- ¹⁹ Marc R, Roy G, Fraser D, Pierre J, et al. Late incidence and determinants of stroke after aortic and mitral valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2004;78:77-84.
- ²⁰ Turpie AG. Preventing thromboembolism in patients with prosthetic heart valves. *Cardiology Clinics* 1994;12: 487-92.

-
- ²¹ Koertke H, Minami K, Boething D, Brymann Th, et al. INR self-management permits lower anticoagulation levels after mechanical heart valve replacement. *Circulation* 2003;108:Suppl II:II-75-II-78.
- ²² Scott C, Dennis A. Current concepts in anticoagulant therapy. *Mayo Clin Proc* 1995; 70:266-72.
- ²³ Salem D, Stein DP, Al-Ahmad A, Bussey H, et al. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126:457S-482S.
- ²⁴ Izaguirre R, De la Peña A, Ramírez A, Cortina E, Huerta M, Salazar E. Anti-Xa activity with low-molecular-weight heparin, Enoxaparin, during pregnancy in women with mechanical heart valves. *Proc West Pharmacol Soc* 2002;45:127-128.
- ²⁵ Handin R. Trastornos de la hemostasia. In: Faucci AS, Braunwald E, Iselbacher K, Wilson J, Martin J, Kasper D, Hauser S, Longo D: Eds. *Principios de medicina interna*. 14^a ed. Madrid: McGraw-Hill, 1998:842-50.
- ²⁶ Pegoraro C, Biasiolo A, Iliceto S, Pengo V. Mechanical prosthetic heart valve thrombosis despite optimal anticoagulant in patient with congenital thrombophilia (Factor V Leiden). *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* 2003;9: 89-90.
- ²⁷ Clauss A. Gerinnungsphysiologische schnellmethode zur bemung de fibrinogen. *Acta Haematol* 1867;17:237-46.
- ²⁸ Jerkeman A, Astermark J, Hedner U, et al. Correlation between different intensities of anti-vitamin K treatment and coagulation parameters. *Thromb res* 1998;6:467-71.
- ²⁹ Linn Y, Tien S. Detection of protein C or protein S deficiency in patients on warfarin therapy-a study of 9 patients. *Ann Acad Med Singapore* 1990;23:775-80.

³⁰ O'Brien A, Tate G, Shiach C. Evaluation of protein C and protein S levels during oral anticoagulation therapy. Clin Lab Haematol 1987;20:245-52.