

# Valoración de las complicaciones en pacientes con reemplazo valvular cardíaco bajo tratamiento antitrombótico

ENRIQUE P. GURFINKEL\*, JORGE ROUVIER, MIGUEL BORRUEL, RAUL ALTMAN

Centro de Estudios Médicos y Bioquímicos y Fundación Favalaro, Buenos Aires

\* Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

Trabajo recibido para su publicación: 6/90. Aceptado: 10/90

*Dirección para separatas:* Dr. Enrique P. Gurfinkel, C.E.M.E.B.I., Viamonte 2008, (1056) Buenos Aires, Argentina

El seguimiento de 99 pacientes sometidos a reemplazo valvular cardíaco que ingresaron en un estudio anterior<sup>6</sup> randomizado, cuyo objeto fue determinar el más adecuado rango terapéutico de anticoagulación oral asociado a antiagregantes plaquetarios, permitió establecer que el grupo tratado con un INR entre 2-3 tuvo una disminución significativa de complicaciones hemorrágicas ( $p = 0,02$ ) y baja incidencia de accidentes tromboembólicos (1,92/100 pacientes/año). De ellos, 59 continuaron durante 1.320 meses/tratamiento (23,15 meses/paciente) con igual esquema terapéutico de forma rutinaria. Hubo un accidente cerebrovascular transitorio durante este período (0,9 eventos/100 pacientes/año) y dos hemorragias mayores (2,7 eventos/100 pacientes/año). Si bien estos valores son menores que en la investigación anterior, no hubo diferencias estadísticamente significativas. Además, al analizar los primeros doce meses de este seguimiento frente al segundo año, no se detectaron diferencias significativas en cuanto a eventos trombóticos o hemorrágicos. Concluimos que el seguimiento rutinario de pacientes con reemplazo valvular bajo anticoagulación oral más antiagregantes plaquetarios mantenidos en un INR de 2-3 es seguro y con mínimos accidentes hemorrágicos.

Durante los últimos años se han diseñado nuevos modelos de prótesis cardíacas con el pro-

pósito de reducir la más común de sus complicaciones: el tromboembolismo. Si bien es

cierto que las modernas válvulas están constituidas por materiales menos trombogénicos, la anticoagulación permanente asociada a drogas que inhiben la función plaquetaria continúa siendo universalmente recomendada.<sup>1-5</sup>

En un trabajo recientemente presentado<sup>6</sup> hemos determinado que el nivel de anticoagulación oral con acenocumarina debe mantenerse en un INR entre 2 y 3 cuando se utiliza la medicación combinada de anticoagulantes orales y aspirina. Bajo estas condiciones obtuvimos una adecuada prevención de fenómenos tromboembólicos (1,92 cada 100 pacientes/año), con una reducción significativa de complicaciones hemorrágicas (3,8 cada 100 pacientes/año), en comparación con un grupo de pacientes anticoagulados con una profundidad terapéutica ubicada entre 3 y 4,5, utilizando el sistema INR. Esta población presentó complicaciones tromboembólicas con una incidencia de 4,94 accidentes cada 100 pacientes/año, y 24,7 eventos hemorrágicos cada 100 pacientes/año.

En los estudios de investigación clínica, las condiciones de seguimiento de los enfermos se realiza más estrechamente, tratándose de determinar cualquier variación de las condiciones clínicas. Ello difiere en forma considerable de aquellos que se encuentran dentro de una terapéutica de rutina. El trabajo a que hemos hecho referencia fue finalizado en diciembre de 1987. Desde entonces quisimos establecer la evolución de los pacientes que, en un solo nivel (INR entre 2 y 3), ingresaran a esta rutina de tratamiento.

## MATERIAL Y METODO

De los 99 pacientes que fueron sometidos a reemplazo valvular cardíaco en el Departamento de Cirugía Cardiovascular del Sanatorio Güemes (Director: R. G. Favalaro), y que constituyeron el grupo primitivo en nuestro trabajo anterior, 57 fueron seguidos rutinariamente hasta diciembre de 1989, mientras que los otros pacientes fueron separados de nuestra supervisión para ser remitidos a los centros de control pertenecientes a sus sistemas de cobertura social, o porque el domicilio de los mismos se encontraba en un radio mayor a 100 kilómetros, haciendo dificultoso el seguimiento. Todos los enfermos continuaron con aspirina 330 mg dos veces al día y dipiridamol, 75 mg dos tomas diarias, y bajo un nivel terapéutico con acenocumarina adecuado para mantener a los mismos en niveles de INR entre 2 a 3. La gran mayoría de los reactivos de tromboplastina comerciales utili-

zados para la medición del Tiempo de Quick son obtenidos de cerebro de conejo. La sensibilidad de los mismos se expresa a través del Índice de Sensibilidad Internacional (ISI). La tromboplastina proveniente de cerebro humano posee un ISI de 1, mientras que las de origen de cerebro de conejo poseen un ISI entre 2 y 2,6. De tal forma que el INR en que se encuentra un paciente puede ser calculado utilizando la relación entre el tiempo de protrombina de dicho enfermo sobre el tiempo de protrombina control, elevada a la sensibilidad de la tromboplastina elegida. Gracias a ello se pueden utilizar diferentes tromboplastinas con distintas sensibilidades, mediante las cuales, al aplicar la relación mencionada anteriormente, se obtendrán INR semejantes. Al finalizar el presente trabajo, en diciembre de 1989, se analizaron los siguientes objetivos:

a) *Complicaciones tromboembólicas*: Se consideró como tales a cualquier fenómeno vascular cerebral transitorio o con déficit permanente, desorientación temporoespacial, cualquier alteración motora inexplicable, o deficiencia en el campo visual.

b) *Complicaciones hemorrágicas mayores*: Se consideraron aquellas que obligaran a la suspensión transitoria de la anticoagulación, internación hospitalaria o transfusión sanguínea.

Cada paciente incluido en este trabajo fue examinado por nuestro grupo regularmente cada 15 días, y en todos los casos se continuó con el tratamiento cardiológico indicado por sus respectivos médicos de cabecera.

Se utilizó como guía de ajuste de las dosis de acenocumarina a la Razón Internacional Normalizada (INR) con el objeto de mantener a la población en el rango deseado de 2 a 3.

Nuestra tromboplastina fue estandarizada con la Tromboplastina de Referencia Internacional y/o la Tromboplastina Argentina de Referencia.

## RESULTADOS

Las características basales de la población que inició el estudio en 1986 fueron suministradas anteriormente,<sup>6</sup> y la distribución por edad, sexo, fibrilación auricular, agrandamiento de cavidades cardíacas, tipo de prótesis y su ubicación en el grupo actual de pacientes se muestran en la Tabla 1.

Los 57 enfermos fueron seguidos durante 1.320 meses/tratamiento (23,15 meses/paciente). El 62,5% del tiempo de seguimiento se mantuvieron en el rango asignado de 2 a 3; el 18,97% estuvieron debajo de 2, el cual es con-

**Tabla 1**  
Características

| Período                 | 1987-1989 |
|-------------------------|-----------|
| Pacientes               | 57        |
| Hombres                 | 41        |
| Mujeres                 | 15        |
| Edad (media)            | 51,97     |
| Fibrilación auricular   | 9         |
| Agrandamiento auricular | 11        |
| Hipertrofia ventricular | 39        |
| Prótesis: "Bicer"       | 57        |
| Aórtica                 | 45        |
| Mitral                  | 11        |
| Ambas                   | 2         |

siderado como límite de protección para accidentes embólicos; el 13,88% del tiempo se encontraron entre 3 y 4,5, mientras que por encima de ese INR lo estuvieron durante el 4,58% del tiempo de observación (Tabla 2). Cuando se excedieron de 4,5, alcanzaron un rango potencialmente hemorrágico. Ningún paciente que se encontró transitoriamente en esa última situación presentó sangrado alguno. Los accidentes tromboembólicos y hemorrágicos mayores se refieren en las Tablas 3 y 4 respectivamente.

Constatamos que un paciente sufrió un accidente cerebrovascular transitorio (episodio confuso) cuando se encontraba en el momento del accidente bajo un INR de 1,81. Como factor de riesgo asociado, el enfermo tenía fibrilación auricular crónica (0,9 eventos cada 100 pacientes/año). En dos oportunidades se registraron hemorragias mayores: un enfermo tuvo melena que obligó a su internación, sin repetir accidentes similares posteriormente; y otro debió suspender transitoriamente su anticoagulación oral por hematuria macroscópica (2,7 eventos cada

**Tabla 3**  
Complicaciones tromboembólicas

|                                |     |
|--------------------------------|-----|
| INR < 2                        | 1   |
| INR 2-3                        | —   |
| INR 3-4,5                      | —   |
| INR > 4,5                      | —   |
| Totales                        | 1   |
| Eventos cada 100 pacientes/año | 0,9 |

**Tabla 2**  
Seguimiento

| 1987-1989      | Meses (%)      |
|----------------|----------------|
| INR < 2        | 250,53 (18,97) |
| INR 2-3        | 823,74 (62,40) |
| INR 3-4,5      | 185,23 (13,88) |
| INR > 4,5      | 60,5 (4,58)    |
| Total          | 1.320          |
| Meses/paciente | 23,15          |

100 pacientes/año).

Cuando se compararon los accidentes tromboembólicos y hemorrágicos de los primeros doce meses de este seguimiento (diciembre 1987 a diciembre 1988) frente a los siguientes doce meses (diciembre 1988 a diciembre 1989), tampoco se constataron diferencias estadísticamente significativas entre ambos períodos.

#### DISCUSION

La terapéutica anticoagulante determina una reducción de las complicaciones embólicas en pacientes portadores de prótesis valvulares cardíacas. La terapéutica con drogas que inhiben la función plaquetaria ofrece una protección adicional frente a aquellos enfermos tratados con anticoagulantes orales únicamente.

Ultimamente se fabrican prótesis mecánicas cuyo diseño y material contribuye a reducir el riesgo que las mismas conllevan. Así, de una incidencia de accidentes embólicos del 50% que poseían las primeras válvulas sin anticoagulantes orales, el tratamiento con acenocumarina permitió reducirlo al 13% aproximadamente.<sup>7</sup> También los anticoagulantes orales redujeron la incidencia de estos eventos cuando las prótesis son ubicadas en posición aórtica del 35% al 8%.<sup>8</sup>

**Tabla 4**  
Complicaciones hemorrágicas mayores

|                                |     |
|--------------------------------|-----|
| INR < 2                        | —   |
| INR 2-3                        | —   |
| INR 3-4,5                      | 2   |
| INR > 4,5                      | —   |
| Totales                        | 2   |
| Eventos cada 100 pacientes/año | 2,7 |

A pesar de la significativa reducción de los accidentes, no está resuelto este problema.<sup>9-11</sup>

Los controles de estos pacientes por medio del tiempo de protrombina o tiempo de Quick han sido motivo de investigación en varios estudios clínicos utilizando diferentes niveles terapéuticos con anticoagulantes orales.

Lamentablemente estas investigaciones no brindan ninguna información sobre la sensibilidad de las tromboplastinas que fueron empleadas y que, como puntualizamos, es necesario para mantener con seguridad a los pacientes dentro de los rangos de anticoagulación deseados. A ello se debe agregar que las dosis de anticoagulantes orales a administrar serán mayores si se utilizan tromboplastinas de origen animal que cuando se emplean tromboplastinas de origen humano.<sup>12</sup>

Utilizar el nuevo sistema internacional (INR) permite que los diferentes centros comparen tromboplastinas de distinto origen para, de esa forma, homogeneizar el tiempo de protrombina que tengan los pacientes.

Aplicando este sistema como guía de ajuste de las dosis de anticoagulantes, en 1984 se sugirió que los enfermos portadores de reemplazo valvular con prótesis mecánicas fueran tratados dentro de un INR entre 3 y 4,5.<sup>13</sup>

Sin embargo, ningún estudio previo al recientemente presentado<sup>6</sup> pudo determinar el INR más apropiado cuando a las drogas anticoagulantes se les asociaban antiagregantes plaquetarios. En dicha publicación mostramos una reducción estadísticamente significativa de las complicaciones hemorrágicas ( $p = 0,02$ ).

Nuestro interés fue establecer con este nuevo estudio si el control en forma rutinaria de los pacientes incluidos en la investigación previa<sup>6</sup> era capaz de modificar la prevalencia de los accidentes tromboembólicos o hemorrágicos y observar la frecuencia de los mismos a un tiempo alejado de la cirugía.

Al comparar esta población bajo el nuevo esquema rutinario frente al anterior, observamos que las complicaciones trombóticas, que alcanzaron el 0,9/100 pacientes/año contra el 1,92/100 pacientes/año de la investigación anterior,<sup>6</sup> como los accidentes hemorrágicos, cuya frecuencia fue del 2,7/100 pacientes/año contra el 3,8/100 pacientes/año del trabajo previo,<sup>6</sup> no demostraron diferencias estadísticamente significativas.

## CONCLUSIONES

De los resultados obtenidos en este trabajo y de los provenientes del precedente, podemos des-

tacar que la incidencia hemorrágica y tromboembólica de los pacientes que se encuentran bajo una terapia anticoagulante establecida en un INR entre 2 y 3, asociada a drogas antiagregantes en forma rutinaria, ofrece seguridad al enfermo por su baja incidencia de complicaciones trombóticas y hemorrágicas, mantenida hasta al menos cuatro años después de la cirugía cardiovascular.

## SUMMARY

*We compared in a previous study<sup>6</sup> the efficacy and complications of anticoagulation in patients after cardiac valve replacement who were blindly randomized into two groups, both taking aspirin 300 mg plus dipyridamole 15 mg, as the oral anticoagulant. An INR (International Normalized Ratio) of 2-3 was assigned to group A and 3-4.5 to group B. The frequency of thromboembolism was equal in both groups and a statistical reduction in bleeding complications was observed in the less intensity group treated ( $p = 0.02$ ). We concluded that an INR of 2-3 is safer than a INR of 3-4.5 when oral anticoagulant therapy is used conjointly with platelet function inhibiting drugs. Because of that, we decided to continue this regimen in 59 patients during 1320 months as a routinary therapy (23.15 months/patient). One thromboembolism occurred in this follow-up study (a rate of 0.9/100 patient-year) and two patients bled (a rate of 2.7/100 patient/year). There were less complications than the former work but the difference was not statistically significant. We conclude that a routine therapy with a low anticoagulant intensity (INR 2-3) plus platelet inhibitors drugs confers good protection from thromboembolism with minimal bleeding accidents.*

## BIBLIOGRAFIA

1. Chesebro JH, Fuster V, Elveback LR et al: Trial of combined warfarin plus dipyridamole or aspirin therapy in prosthetic heart valve replacement: danger of aspirin compared with dipyridamole. *Am J Cardiol* 51: 1537-1541, 1983.
2. Arrants JL, Harrison P, Lee WH: Use of dipyridamole (Persantin) in preventing thromboembolism following valve replacement (Abstract). *Chest* 58: 285, 1970.
3. Sullivan JM, Harken DE, Gorlin R: Pharmacologic control of thromboembolic complications of cardiac-valve replacement. *N Engl J Med* 284: 1391-1394, 1971.
4. Altman R, Bouillon F, Rouvier J et al: Aspirin and prophylaxis of thromboembolic complications in patients with substitute heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 72: 127-129, 1976.
5. Dale J, Myhre E, Storstein O et al: Prevention of arterial thromboembolism with acetylsalicylic acid: a controlled clinical study in patients with aortic ball valves. *Am Heart J* 94: 101-111, 1977.

6. Altman R, Rouvier J, Gurfinkel E et al: Comparison of two levels of anticoagulant therapy in patients with substitute heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* (in press), 1990.
7. Akbarian M, Austen WG, Yurchk PM et al: Thromboembolic complications of prosthetic cardiac valves. *Circulation* 37: 826-831, 1968.
8. Duvoisin GE, Brandenburg RO, McGoon DC: Factors affecting thromboembolism associated with prosthetic heart valves. *Circulation* 35 (Suppl 1): 70-76, 1967.
9. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ et al: Prevention of thromboembolism induced by prosthetic heart valves. *Seminars in Thromb Hemost* 14: 50-65, 1988.
10. Fuster V, Pumphrey ChW, McGoon MD et al: Systemic thromboembolism in mitral and aortic Starr-Edwards prostheses: A 10-19 years follow-up. *Circulation* 66 (Suppl 1): I157-I161, 1982.
11. Ribeiro PA, Al Zaibag M, Idris M et al: Antiplatelet drugs and the incidence of thromboembolic complications of the St Jude medical aortic prosthesis in patients with rheumatic heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 91: 92-98, 1986.
12. Poller L: Laboratory control of anticoagulant therapy. *Seminars in Thromb Hemost* 12: 13-19, 1986.
13. Hirsh J, Deykin D, Poller L: Therapeutic range for oral anticoagulant therapy. *Chest* 89 (Suppl): 11s-15s, 1986.

## Estudio cristalográfico y anatomopatológico del ateroma calcificado

HECTOR ENRIQUE MOSSO. Lic. MARIA RODRIGUEZ de BENYACAR, MARIA F. ROBERTI, GABRIEL GROSMAN

Hospital de Clínicas, UBA, Comisión Nacional de Energía Atómica, Buenos Aires

Trabajo recibido para su publicación: 4/88. Aceptado: 7/90

Dirección para separatas: Ayacucho 1510, P. 2º, Buenos Aires

El objetivo de este trabajo fue la identificación de las fases minerales presentes en aortas ateromatosas calcificadas. Se usaron las siguientes técnicas: 1) Microscopía óptica para ubicar las masas cristalinas. 2) Microscopía electrónica de barrido. 3) Difracción de rayos X para identificar las fases minerales presentes. 4) Análisis dispersivo de rayos X (EDAX) para confirmar la composición química y para determinar la relación Ca/P: A) La relación Ca/P demuestra la presencia de iones carbonato, reemplazando a iones fosfato, en la estructura de los fosfatos de calcio. Los resultados de la difracción de rayos X indican que el mineral presente en las calcificaciones estudiadas pertenece a la familia de las calcio-hidroxiapatitas, de fórmula general  $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ . B) Como hecho llamativo se destaca que el análisis por EDAX señaló la presencia de iones cloro y calcio como componentes principales, con baja concentración de fósforo, azufre, silicio, aluminio y sodio en las esferulitas descritas debajo de la íntima. Estos resultados muestran que, además de las calcificaciones en forma de carbonato-hidroxiapatita, pueden aparecer otros tipos de calcificaciones en las que los componentes principales son cloro y calcio con muy baja concentración de fósforo. El análisis dispersivo en rayos X resulta un método irremplazable para este tipo de información en muestras muy pequeñas. Por otra parte, se destaca la utilidad e importancia del uso de técnicas cristalográficas de alta tecnología en el estudio del ateroma calcificado de la aorta, al mostrar la variedad que puede encontrarse en las apatitas en los tejidos, como es la entrada de los iones carbonato en la estructura de las hidroxiapatitas, o la presencia de cloro.

La calcificación de la aorta y sus ramas ocurre regularmente; puede iniciarse desde los primeros meses de vida, aumenta con la edad y luego de la menopausia en las mujeres, y suele estar asociada con la acumulación de lípidos en la pared arterial.

Hasta hace poco tiempo los depósitos de calcio eran considerados como un fenómeno secundario<sup>1</sup> que complicaba la enfermedad aterosclerótica.<sup>2</sup>

Actualmente cobra importancia la acción

que la sobrecarga de calcio puede desempeñar en la célula muscular lisa de la pared arterial, ya sea durante el envejecimiento, en que se observa un contenido progresivo de calcio paralelamente a la osteoporosis que sufren los huesos, ya sea como daño vascular arterioesclerótico por la sobrecarga de calcio citoplasmático y mitocondrial.

La espectrometría atómica de absorción, microscopía electrónica y cristalografía revelan una continuada sobrecarga de calcio y aumento