

INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA Y CIRUGÍA CARDIOVASCULAR

Anticoagulante oral en pacientes con prótesis valvular cardíaca

Dr. Víctor Manuel Boffill Díaz, Dr. Raúl Cabrera Pérez, Dr. Luís Boffill Díaz, Dra. Aida Crespo Guerra, Téc. Gisela Febles, Téc. Idalmis González

Bofill Díaz, V. M. y otros: *Anticoagulante oral en pacientes con prótesis valvular cardíaca.*

Se chequearon 42 pacientes mayores de 15 años de edad con prótesis valvular cardíaca y con más de 6 meses de tratamiento con anticoagulante oral (warfarina sódica o pelentán), que concurren una vez por semana a la consulta externa del Instituto para la realización del tiempo de protrombina durante 6 semanas consecutivas. El objetivo del trabajo fue conocer cuál de los anticoagulantes usados mantenía con más estabilidad el tiempo de protrombina dentro de los límites terapéuticos. Del total de pacientes estudiados, 23 recibían tratamiento con pelentán y 19 con warfarina sódica. En general hubo un predominio del sexo masculino (61.9%) y de la válvula mitral (54,7%). Ambos anticoagulantes mostraron mantener estabilidad en el tiempo de protrombina. No se encontraron diferencias significativas entre ambos anticoagulantes en relación con la estabilidad lograda. Es importante el conocimiento de esta problemática para obtener resultados adecuados.

INTRODUCCION

El tromboembolismo complica con frecuencia la evolución de los pacientes con enfermedades cardíacas, especialmente, con enfermedad mitral; a su vez, esta complicación representa el mayor problema en los pacientes con válvulas sustitutivas, las cuales poseen de base sustancias que son cuales poseen de base sustancias que son

* Especialista de II Grado en Hematología. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.

**Especialista de I Grado en Bioquímica Clínica. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.

***Especialista de I Grado en Medicina Interna. Hospital Docente "Dr. Salvador Allende".

****Especialista de I Grado en Laboratorio Clínico. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.

*****Técnica de Laboratorio Clínico. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

capaces de desencadenar este fenómeno por activación de los factores de la coagulación.¹⁶ El uso convencional de anticoagulantes orales puede reducir esta complicación;⁷⁻¹⁰ sin embargo, algunos autores plantean que su uso provee una protección incompleta, surgiendo que factores no afectados por los anticoagulantes (plaquetas) puedan ser considerados.^{11,13}

El éxito del tratamiento con el anticoagulante oral está basado en tres factores fundamentales: conocimiento farmacológico de la cumarina y vitamina K₁, control clínico y contabilidad del tiempo de protrombina.¹⁴

Este tratamiento resulta más difícil si sabemos que existen factores adicionales que modifican la respuesta de la terapéutica y el resultado de las pruebas de laboratorio.^{10,15,16}

En la práctica médica diaria se observan grandes dificultades para estabilizar la dosis del anticoagulante y mantener el tiempo de protrombina dentro de los límites terapéuticos.

El objetivo de este trabajo es conocer si los anticoagulantes (warfarina sódica y pelentán) usados en pacientes con prótesis valvular cardíaca mantienen con estabilidad el tiempo de protrombina dentro de los límites terapéuticos, con un control de las causas que pudieran influir en los resultados.

MATERIAL Y METODO

Se chequearon 42 pacientes mayores de 15 años de edad con prótesis valvular cardíaca y con más de 6 meses de tratamiento con anticoagulante oral (warfarina sódica o pelentán), que concurren una vez por semana a la consulta externa del Instituto para la realización del tiempo de protrombina, durante 6 semanas consecutivas (1:00 p.m.). Todos los pacientes ingirieron el anticoagulante a dosis única (8:00 a.m.) diariamente. No se hizo cambio de dosis. A cada paciente se le realizó punción venosa y se obtuvo 4,5 *mi* de sangre, la cual se mezcló con 0,5 *mi* de citrato de sodio al 3,8 % en tubo de centrifuga graduado; se centrifugó a 1 500 rpm (10 minutos), y después se procedió a la determinación del tiempo de protrombina según el método de Quick.¹⁷ El control para la tromboplastina fue de 12 segundos. Como que pueden existir condiciones que aumenten o disminuyan la respuesta del anticoagulante^{10,15,10} sólo se tomaron los pacientes sin factor adicional que modificara la respuesta durante el período de estudio.

Para conocer el grado de estabilidad lograda con cada uno de los anticoagulantes empleados se realizó para cada grupo de pacientes un análisis de varianza con dos criterios de clasificación.^{18,19} El criterio de estabilidad empleado fue el mantenimiento de valores similares durante las 6 semanas del estudio y se basó en la diferencia entre el valor máximo y mínimo alcanzado en cada paciente durante el estudio.

RESULTADOS

Se estudiaron 42 pacientes; la edad general osciló entre 15 y 64 años, 23 pacientes recibían tratamiento con pelentán y 19 pacientes con warfarina sódica.

En el grupo de los 23 pacientes que tenían tratamiento con pelentán, hubo un predominio del sexo masculino (56,52 %) y de la válvula mitral (52,17%). La dosis de anticoagulante fue variable, pero 17 pacientes (73,91 %) recibían diariamente 1 tableta de 300 miligramos (tabla 1).

La tabla 2 muestra para estos pacientes la media y la desviación estándar de los resultados del tiempo de protrombina durante las 6 semanas consecutivas. El análisis de varianza realizado no arrojó diferencias significativas entre estos valores.

En el grupo de pacientes que recibían tratamiento con warfarina sódica, hubo un predominio del sexo masculino (68,42 %) y de la válvula mitral (58 %). La dosis de anticoagulante fue variable, pero 9 pacientes (47,36 %) recibían diariamente 1 tableta de 5 miligramos (tabla 3).

La tabla 4 muestra para estos pacientes la media y la desviación estándar de los resultados del tiempo de protrombina durante las 6 semanas consecutivas. La anova realizada no arrojó diferencias significativas.

Tabla 1. Datos generales

| Anticoagulante | No. de pacientes | Edad | Sexo | Válvula | Dosis x día mg |
|----------------|------------------|------|------|---------|----------------|
| | 1 | 18 | F | M | 300 |
| | 2 | 36 | F | MA | 300 |
| | 3 | 37 | F | M | 300 |
| | 4 | 15 | M | M | 900 |
| | 5 | 30 | M | MA | 300 |
| | 6 | 31 | F | MA | 450 |
| | 7 | 44 | M | M | 300 |
| | 8 | 31 | M | M | 300 |
| | 9 | 42 | M | M | 450 |
| | 10 | 24 | F | A | 300 |
| | 11 | 48 | F | M | 300 |
| | 12 | 54 | M | A | 450 |
| | 13 | 37 | M | A | 300 |
| | 14 | 32 | M | A | 300 |
| | 15 | 18 | M | MA | 300 |
| | 16 | 40 | M | A | 300 |
| | 17 | 35 | M | M | 300 |
| | 18 | 46 | M | MA | 300 |
| | 19 | 32 | F | M | 300 |
| | 20 | 37 | F | M | 300 |
| | 21 | 45 | F | M | 600 |
| | 22 | 64 | M | A | 450 |
| | 23 | 44 | F | M | 300 |

Leyenda: M: mitral.
MA: mitral aórtica.

Tabla 2. Tiempo de protrombina (segundos)

| Anticoagulante | Semanas | Media | Desviación estándar |
|--------------------------------------|---------|-------|---------------------|
| P e l e n t á n | 1 | 23,7 | 3,2 |
| | 2 | 24,2 | 2,8 |
| | 3 | 24 | 3,1 |
| | 4 | 25,9 | 2,1 |
| | 5 | 25,2 | 3,3 |
| | 6 | 24,8 | 2,3 |

Tabla 3. Datos generales

| Anticoagu- lante | No. de pacientes | Edad | Sexo | Válvula | Dosis x día (mg) |
|--|---------------------|------|------|---------|---------------------|
| W a r f a r l i n a | 1 | 41 | F | M | 7,5 |
| | 2 | 36 | F | A | 5 |
| | 3 | 25 | M | M | 7,5 |
| | 4 | 31 | F | M | 5 |
| | 5 | 56 | M | A | 10 |
| | 6 | 25 | M | M | 2,5 |
| | 7 | 44 | F | M | 5 |
| | 8 | 52 | M | A | 7,5 |
| | 9 | 44 | M | M | 2,5 |
| | 10 | 25 | M | M | 5 |
| | 11 | 35 | M | A | 5 |
| | 12 | 44 | F | MA | 2,5 |
| | 13 | 34 | M | M | 2,5 |
| | 14 | 23 | F | M | 5 |
| | 15 | 37 | M | MA | 5 |
| | 16 | 40 | M | M | 10 |
| | 17 | 30 | M | M | 10 |
| | 18 | 59 | M | A | 5 |
| | 19 | 56 | M | A | 5 |

Leyenda: M. Mitral. MA: Mitral aórtica.

Tabla 4. Tiempo de protrombina (segundos)

| Anticoagulante | Semanas | Media | Desviación estándar |
|--|---------|-------|---------------------|
| W a r f a r l i n a | 1 | 24 | 2,4 |
| | 2 | 23,8 | 3,2 |
| | 3 | 24,2 | 3,4 |
| | 4 | 23,6 | 2,7 |
| | 5 | 24,6 | 2,5 |
| | 6 | 24,4 | 2,5 |

Al comparar ambos anticoagulantes, tomando como base las diferencias entre el valor máximo y mínimo alcanzado en las 6 determinaciones realizadas a cada paciente, no se encontraron diferencias significativas. La tabla 5 muestra la media y la desviación estándar correspondiente a estas diferencias.

Tabla 5. Comparación entre anticoagulantes

| Anticoagulante | No. de pacientes | Media | Desviación estándar |
|----------------|------------------|-------|---------------------|
| Pelentán | 23 | 6,5 | 1,5 |
| Warfarina | 19 | 5,8 | 1,3 |
| Total | 42 | | |

COMENTARIO

La estructura química de estos anticoagulantes se deriva de la 4-hidro- xicumarina.^{10,15} Prolongan el tiempo de coagulación por inhibición de la síntesis hepática de los factores que dependen de la vitamina K (II, VII, IX, X).^{10,20} La cinética de la respuesta farmacológica está en dependencia de la vida media de estos factores de la coagulación.

Factores importantes que disminuyen la respuesta hipoprotrombinémica^{10,15,16,21-26}

Embarazo.
 Síndrome nefrótico.
 Barbitúricos.
 Rifampicina.
 Altas dosis de vitamina C.
 Glutetimida.
 Colestiramina.
 Espironolactona, etcétera.

Factores importantes que aumentan la respuesta hipoprotrombinémica^{0,15,16,25,27,2*}

Hepatitis viral.
 Hipertiroidismo.
 Déficit de vitamina K.
 Ácido acetilsalicílico.
 Fenilbutazona.
 Metronidazol.
 D-tiroxina.
 Quinina, etcétera.

Con una respuesta variable

Alcohol.

El uso de estos anticoagulantes está contraindicado en:^{10,15}

Enfermedades hemorrágicas.

Hepatitis aguda.

Nefritis.

Tuberculosis renal.

Úlcera gástrica.

Úlcera duodenal.

Várices esofágicas.

Colitis ulcerativa.

Pancreatitis.

Tuberculosis pulmonar.

Hemorragia intracraneal, etcétera.

La terapéutica es regulada con el tiempo de protrombina, o lo que es importante la estandarización y el control de la tromboplastina.^{18,29,30} El tiempo de protrombina en los pacientes con anticoagulante oral debe elevarse en relación con el valor del control, para lograr un tratamiento correcto. Si relacionamos el valor del tiempo de protrombina del paciente con el valor del control, el resultado es bueno si el cociente se mantiene en un intervalo entre 2 y 3, lográndose con ello una adecuada dosis terapéutica. Este rango en muchas instituciones es muy variable por temor casi siempre al sangramiento, observándose un cociente ligeramente inferior a las cifras señaladas.^{15,29}

En nuestro estudio los anticoagulantes usados no presentaron diferencias significativas. Una explicación para ello estaría en relación con:

1. Horario fijo en la ingestión del medicamento y en la realización del tiempo de protrombina.
2. La similitud entre ambos anticoagulantes.
3. Largo tiempo de tratamiento.

El sangramiento constituye la complicación más frecuente observada con el uso del anticoagulante oral, aun con dosis pequeña. El paciente puede presentar: hematomas, gingivorragia, epistaxis, hematuria, hemopericardio, equimosis, melena, sangramiento uterino, hemoptisis, etcétera.¹⁰

La dosis del medicamento es muy variable para cada paciente, y lograr la estabilidad terapéutica es muy difícil durante las primeras semanas de tratamiento en las que hay que ajustar la dosis de acuerdo con la respuesta.

El grado y duración de la respuesta varía con el rango de absorción y el metabolismo del medicamento: compuestos que son absorbidos y desaparecen rápidamente de la circulación, producen una inhibición menor de los factores de la coagulación, retornando rápidamente a lo normal; otros medicamentos son absorbidos y desaparecen más lentamente de la circulación, produciendo un efecto mayor de inhibición, con un lento retorno a la normalidad.

Se ha observado que pacientes que presentan asociado: sepsis, daño hepático y/o insuficiencia cardíaca responden rápidamente a dosis baja de anticoagulante, requiriendo posteriormente una dosis superior cuando el cuadro clínico mejora. Si iniciamos la terapéutica con dosis pequeña se evita el producir un efecto excesivo en estos pacientes muy sensibles.¹⁰

Agradecimiento

Queremos agradecer la colaboración de la técnica Omayra García, del Laboratorio Clínico del Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.

SUMMARY

Bofill Diaz, V. M. et al.: *Oral anticoagulant in patients with cardiac valve prosthesis.*

Forty two patients older than 15 year old, with cardiac valve prosthesis and treated for more than six months with oral anticoagulant (sodium warfarin or peletan) were checked-up. They attended to the Institute, once a week, for testing prothrombin time during six consecutive weeks. The purpose of this paper was to know which one of the anticoagulants used offered more stability to prothrombin time within therapeutical limits. Of total patients studied, 23 were under treatment with peletan and 19 with sodium warfarin. In general, there was prevalence of male sex (61,9%) and of mitral valve (54,7 %). Both anticoagulants showed to maintain stability in prothrombin rhythm. Non-significant differences between both anticoagulants were found in relation to stability reached. The knowledge of this problem to obtain adequate results is important.

RÉSUMÉ

Bofill Diaz, V. M. et al.: *Anticoagulant oral chez des malades porteurs d'une prothèse valvulaire cardiaque.*

Il a été étudié 42 patients âgés de plus de 15 ans porteurs d'une prothèse valvulaire cardiaque et traités depuis plus de 6 mois par anticoagulant oral (warfarine sodique ou péletan), qui sont allés une fois par semaine à la consultation externe de l'institut de Cardiologie et de Chirurgie Cardio-Vasculaire pour la réalisation du temps de prothrombine pendant 6 semaines consécutives. Le but de ce travail a été de connaître lequel des deux anticoagulants employés maintenant avec plus de stabilité le temps de prothrombine dans les limites thérapeutiques. Sur le total de patients étudiés, 23 recevaient traitement par péletan et 19 par warfarine sodique. En général, il y a eu une prédominance du sexe masculin (61,9%) et de la valvule mitrale (54,7 %). Les deux anticoagulants ont maintenu la stabilité du temps de prothrombine. Il n'a pas été observé de différences significatives entre les deux anticoagulants par rapport à la stabilité atteinte. Il est important de connaître cette question en vue d'obtenir des résultats adéquats.

BIBLIOGRAFIA

1. *Steele, P. et al.*: Platelet survival time on thromboembolism in patients with mitral valve prolapse. *Circulation* 60 : 43-45, 1979.
2. *Dale, J.; O. Levang; I. Enge*: Longterm results after aortic valve replacement with four different prostheses. *Am Heart J* 99: 155-162, 1980.
3. *Gonzalez-Lavin, et al.*: The risk of thromboembolism and hemorrhage following mitral valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 87: 340-351, 1984.
4. *Dale, J. et al.*: Prevention of arterial thromboembolism with acetylsalicylic acid. *Am Heart J* 94: 101-111, 1977.
5. *Edmunds, L. H.*: Thromboembolic complications of current cardiac valvular prostheses. *Ann Thorac Surg* 34: 96-106, 1982.

6. *Forman, R.; W. Beck; C. N. Barmard*: Results of valve replacement with the Lilleheis Raster disc prostheses. *Am Heart J* 94: 282-286, 1977.
7. *Firedli, B. et al.*: Thromboembolic complications of heart valve prostheses *Am Heart J* 81: 702-708, 1971.
8. *Donald Hill, J. et al.*: Risk-benefit analysis of warfarin therapy in Hancock mitral valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 83: 718-723, 1982.
9. *Sullivan, J. M., Harkem; D. E.; R. Gorlin*: Pharmacologic control of thromboembolic complications of cardiac valve replacement. *N Engl J Med* 284: 1391-1394, 1971.
10. *Goodman Gilman, A.; L. S. Goodman; A. Gilman*: The pharmacological bases of therapeutics. 6 th ed. New York, Macmillan Publishing Co. Inc. 1980. Pp. 1347-1366.
11. *Okuno, T.; D. Crockatt*: Platelet factor 4 – activity and thromboembolic episodes. *Am J Clin Pathol* 67: 351-355, 1977.
12. *Lander. H.; H. L. Kindough; H. N. Robson*: Reduced platelet survival in patients with Starr-Edward prostheses. *Br Med J* 688-689, 1965.
13. *Welly, H. S.; E. Genton*: Altered platelet function in patients with prosthetic mitral valves. Effects of sulfipyrazone therapy. *Circulation* 42: 967-972, 1970.
14. *Leoliger. E. A.*: Progress In the control of oral anticoagulation. *Thromb Diath Haemorrh* 28: 109-119, 1972.
15. *Brozovic, M.*: Oral anticoagulants in clinical practice. *Semin Hematol* 15: 27-34, 1978.
16. *Nussbaun, M.; C. B. Moschos*: Anticoagulants and anticoagulation. *Med Clin North Am* 60: 855-869, 1976.
17. *Quick, A. J.*: Determination of prothrombin. *Am J Clin Pathol* 15: 560, 1945.
18. *Thielman, K.*: Principios de Metodología en Bioquímica Clínica. La Habana, Ed. Organismos, Instituto Cubano del Libro, 1973. Pp. 77-94.
19. *Armitage. P.*: Statistical methods in medical research. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1971. Pp. 156-166.
20. *Brosovie, M.*: Oral anticoagulants, vitamin K and prothrombin complex factors. *Br J Haematol* 32: 9-12, 1976.
21. *Bachmann, K.; R. Shapiro; J. Mackiewicz*: Warfarin elimination and responsiveness in patients with renal dysfunction. *J Clin Pharmacol* 17: 292-299, 1977.
22. *O'Reilly, R. A.*: Vitamin K in hereditary resistance to oral anticoagulant drugs. *Am J Physiol* 22: 1327-1330, 1971.
23. *Levy, F. et al.*: Pharmacokinetic analysis of the effect of barbiturate on the anticoagulant action of warfarin in man. *Clin Pharmacol Ther* 11: 372-377, 1970.
24. *O'Reilly. R. A* : Interaction of chronic daily warfarin therapy and Rifampin. *Ann Intern Med* 83: 506-508, 1975.
25. *O'Reilly, R. A.; P. M Aqqeler*: Determinants of the. response to oral anticoagulant drugs in man. *Pharmacol Rev* 22: 35-96, 1970.
26. *O'Reilly, R. A.*: Spironolactone and warfarin interaction. *Clin Pharmacol Ther* 27: 198-201, 1980.
27. *Williams. R. L. et al.*: Influence of acute viral hepatitis on disposition and pharmacologic effect of warfarin. *Clin Pharmacol Ther* 20: 90-97, 1976.
28. *Lesis, R. J. et al.*: Warfarin: stereochemical aspects of its metabolism and the interaction with phenylbutazone. *J Clin Invest* 53: 1607-1617, 1974.
29. *Miale. J. B.; J. W. Kent*: Standardization of therapeutic range for oral anticoagulants based on standard reference plasmas. *Am J Clin Pathol* 57: 80-88, 1972.
30. *Owren, P. A.*: Standardization of thromboplastin reagents and control plasmas. *Hae- matologia* 8: 441-454, 1974.

Recibido: 8 de abril de 1986

Aprobado: 17 de abril de 1986

Dr. *Victor Manuel Boffill Díaz*
Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular
Calle 17 y A
Vedado. Plaza de la Revolución
Ciudad de La Habana
Cuba