

**Variaciones de la Razón Normalizada Internacional en pacientes con prótesis valvulares complicados**

**Variations of the International Standard Ratio in complicated patients with valve prosthesis**

**Dra. Soraya Rodríguez Borges, Dra. Sandra Durañones Góngora, Dr. José Manuel Castillo Martínez, Dr. Lázaro Ibrahim Romero García y Dra. Karima Maricel Gondres Legró**

Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres", Universidad de ciencias Médicas, Santiago de Cuba, Cuba.

**RESUMEN**

Se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo y transversal de 51 pacientes portadores de prótesis valvulares, ingresados en el Cardiocentro del Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres" de Santiago de Cuba por presentar trombosis valvular o episodios hemorrágicos, desde enero del 2012 hasta diciembre del 2014, a fin de estimar las variaciones en los valores de la Razón Normalizada Internacional y su asociación con estos eventos. Se aplicó la prueba de Ji al cuadrado. Preponderaron los afectados con trombosis valvular (60,4 %) y Razón Normalizada Internacional menor de 2,5; mientras que esta última en las hemorragias fue superior a 3,5. Aquellos con más de un factor de riesgo asociado presentaron mayor cantidad de episodios trombóticos; eventos que tuvieron menor incidencia cuando se integraron warfarina y aspirina al tratamiento.

**Palabras clave:** Razón Normalizada Internacional, prótesis valvular, anticoagulación oral, atención secundaria de salud.

**ABSTRACT**

An observational, descriptive and cross-sectional study of 51 patients with valve prosthesis was carried out. They were admitted to the Cardiology Center of "Saturnino Lora Torres" Teaching Clinical Surgical Provincial Hospital due to valve thrombosis or bleeding episodes, from January, 2012 to December, 2014, with the purpose of estimating the variations in the International Standard Ratio values and their association with these events. The chi-square test was carried out. Those patients affected with valve thrombosis (60.4%) and International Standard Ratio under 2.5 were predominant; while the latter in bleedings was over 3.5. The patients with more than one associated risk factor presented higher quantity of thrombosis episodes; events that had less incidence when warfarin and aspirin were included in the treatment.

**Key words:** International Standard Ratio, valve prosthesis, oral anticoagulation, secondary health care.

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares constituyen un importante problema de la salud pública en muchos países en desarrollo. En Cuba, se encuentran entre las principales causas de muerte desde 1970, lo cual representa casi 40 % de la mortalidad total.<sup>1,2</sup>

Entre las enfermedades cardíacas, las valvulopatías ocupan un importante capítulo en las acciones del equipo quirúrgico cardiovascular. El primer implante de una prótesis valvular realizado el 11 de septiembre de 1952 cambió las expectativas de supervivencia, pues permitió mejorar la calidad y esperanza de vida de un número importante de pacientes; sin embargo, los portadores de prótesis pueden presentar una nueva afección derivada de las potenciales complicaciones protésicas y del uso de anticoagulantes.<sup>3</sup>

Cabe decir que el empleo de la anticoagulación oral disminuye la probabilidad de ocurrencia de eventos tromboembólicos, complicación importante a pesar de los avances en el diseño de las prótesis, pero a su vez implica el riesgo de alta posibilidad hemorrágica, por lo que precisa de un estricto control analítico. Dicho control consiste en mantener la Razón Normalizada Internacional (INR, por sus siglas en inglés), que permite evaluar el tiempo de coagulación del plasma dentro de los valores situados en el intervalo terapéutico.<sup>4,5</sup>

De hecho, el control del nivel de anticoagulación se realiza mediante el tiempo de protrombina (TP), que consiste en la activación del factor VII mediante un extracto de factor III de diverso origen, añadido de fosfolípidos y calcio iónico: tromboplastina cálcica, y la medida del tiempo de aparición del coágulo de fibrina. La falta de reproductibilidad entre las distintas tromboplastinas y los diferentes laboratorios hizo que se introdujera la razón (*ratio*) entre el valor en segundos obtenido en el plasma del paciente y el logrado con un plasma o lote de plasmas reputado como normal. Así, cuando se eleva la razón simple al valor del ISI (Índice de Sensibilidad Internacional) se obtendrá el resultado que se habría conseguido con la utilización de una tromboplastina de referencia: la Razón Normalizada Internacional.<sup>6</sup>

$$INR = \left( \frac{TP \text{ del paciente}}{TP \text{ medio normal}} \right)^{ISI}$$

El TP medio normal resulta del TP medio de 30 plasmas normales.<sup>7</sup>

Para prótesis valvulares mecánicas, la definición del rango terapéutico depende del modelo valvular y su antigüedad, así como de la asociación con otros factores de riesgo, tales como alteraciones del ritmo cardíaco (fibrilación auricular) y diámetro de la aurícula izquierda (mayor de 40 mm).<sup>8</sup>

Ahora bien, para evitar los fenómenos tromboembólicos se han consensuado valores de INR que permiten una anticoagulación en función del riesgo, a saber:

- Alto riesgo: INR 2,5-3,5 (prótesis mitral, alto gradiente transvalvular, bajo gasto cardíaco, fibrilación auricular, aurícula izquierda dilatada, embolismos previos)
- Bajo riesgo: INR 2-3<sup>9</sup>

Los tromboembolismos y las hemorragias constituyen 75 % de las complicaciones derivadas del recambio valvular. El grado de anticoagulación y los factores de riesgo de cada paciente son determinantes primordiales en la ocurrencia de estos eventos.<sup>10</sup>

Actualmente, en el Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres" se usan prótesis mecánicas con modelos de bajo potencial tromboembólico para el tratamiento de los pacientes con cardiopatía valvular y la warfarina sódica como anticoagulante oral. Además, se realiza un seguimiento estricto mediante el control del INR en el laboratorio de hemostasia.

Teniendo en cuenta el alto riesgo de trombosis y hemorragias en estos afectados, así como la falta en este medio de una investigación que recoja el rango de la Razón Normalizada Internacional, se decidió realizar un estudio donde se estimen las variaciones en los valores del INR en su asociación con los eventos antes citados, para indicar con exactitud la dosis anticoagulante en cada caso y evitar las complicaciones. De esta manera se beneficiarán los profesionales de laboratorio, cardiólogos, cirujanos cardiovasculares y principalmente los pacientes, pues la trombosis valvular es causa de muerte si no se trata oportunamente y la ocurrencia de fenómenos hemorrágicos mayores o menores acaban por deteriorar aún más el estado clínico de estos pacientes.

## **MÉTODOS**

Se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo y transversal de 51 pacientes con prótesis valvular, ingresados en el Cardiocentro del Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres" de Santiago de Cuba, quienes tuvieron trombosis valvular o episodios hemorrágicos desde enero de 2012 hasta diciembre de 2014, a fin de estimar las variaciones en los valores de la Razón Normalizada Internacional y su asociación con estos eventos. Fueron analizadas las siguientes variables: edad, sexo, total de sustituciones valvulares, factores de riesgo de fenómenos tromboembólicos, presencia de complicaciones, valores del INR y tratamiento anticoagulante. Se excluyeron los pacientes con historia clínica defectuosa, incompleta o extraviada.

La información se obtuvo del Departamento de Registros Médicos y las historias clínicas de los afectados.

Para la realización del tiempo de protrombina (TP) a cada paciente se le extrajo 4,5 mL de sangre por punción venosa, que se recogió en un tubo de plástico con 0,5 mL de anticoagulante (citrato de sodio al 3,8 %). Se mezclaron y centrifugaron durante 15 minutos a 2 500 rpm, según los procedimientos normalizados de operación. Se separó el plasma sobrenadante y se le realizó el TP automáticamente por el analizador START 4 STAGO del laboratorio de hemostasia.

El valor del ISI se obtuvo del reactivo utilizado (STAR<sup>R</sup>- Néoplastine<sup>R</sup> CI PLUS; tromboplastina liofilizada, preparada a partir de tejidos cerebrales frescos de conejo, con un valor menor de 1,5). Los resultados fueron expresados en INR. Para comprobar la exactitud y reproducibilidad de estos se utilizaron los controles STAR<sup>R</sup> - *System Control* N+P: plasmas humanos de control, citratados y liofilizados, con niveles normales y patológicos, diseñados para los aparatos de la línea STAR<sup>R</sup> compatibles con estos reactivos.

Las variables continuas fueron caracterizadas de manera descriptiva mediante medidas de tendencia central (promedio) y de dispersión (rango); las categóricas, a través de porcentajes. Se aplicó el test estadístico de Ji al cuadrado para obtener el nivel de significación de algunos de los resultados.

## RESULTADOS

Durante el periodo estudiado en el Cardiocentro de la citada institución se realizaron 321 operaciones de recambio valvular y se ingresaron 51 pacientes por complicaciones trombóticas o hemorrágicas, de manera tal que las complicaciones por estas causas representaron 15,8 % del total de cirugías (tabla 1).

**Tabla 1.** Sustituciones valvulares según complicaciones

	No.	%
Total de sustituciones valvulares	321	100,0
Complicaciones		
Trombosis valvular	43	13,3
Hemorragias	8	2,5
Subtotal	51	15,8
Sin complicaciones	270	84,1
Total	321	100,0

En la casuística (tabla 2) se observó un predominio del sexo femenino (80,0 %) y las edades de 35-54 años, con una media de 43,6; es decir, en la etapa plenamente productiva.

**Tabla 2.** Pacientes con prótesis valvulares complicados según edad y sexo

Edad (en años)	Sexo				Total	
	Femenino		Masculino		No.	%
	No.	%	No.	%		
15-34	8	19,5	4	40,0	12	23,5
35-54	25	61,0	4	40,0	29	56,9
55-74	8	19,5	2	20,0	10	19,6
Total	41	100,0	10	100,0	51	100,0

Como se muestra en la tabla 3, las complicaciones trombóticas se produjeron en 60,4 % de los pacientes cuando la Razón Normalizada Internacional era menor de 2,5; mientras que las hemorrágicas se presentaron en 8 (100,0 %) cuando se encontraba por encima de 3,5, diferencias que fueron significativas. No hubo pacientes en el rango de INR de 2,5 a 3,5.

**Tabla 3.** Variaciones de la Razón Normalizada Internacional en pacientes con prótesis valvulares según complicaciones

INR	Complicaciones				Total	
	Trombóticas		Hemorrágicas		No.	%
	No.	%	No.	%		
Menos de 2,5	26	60,4			26	50,9
Más de 3,5	17	39,5	8	100,0	25	49,0
Total	43	100,0	8	100,0	51	100,0

Prob < 0,05

Se presentaron fenómenos trombóticos a causa de aurícula izquierda dilatada en 14 pacientes (45,2 %) y en la convergencia de fibrilación auricular, así como aurícula izquierda dilatada y embolismo previo en 12 (38,7 %). Los afectados con más de un factor de riesgo asociado (16 en total) presentaron más episodios de este tipo (tabla 4).

**Tabla 4.** Valores de la Razón Normalizada Internacional según factores de riesgo de fenómenos tromboembólicos

Factores de riesgo	Menos de 2,5		Más de 3,5		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Fibrilación auricular	1	5,0			1	3,2
Aurícula izquierda dilatada	7	35,0	7	63,6	14	45,2
Fibrilación auricular y aurícula izquierda dilatada	1	5,0			1	3,2
Fibrilación auricular y embolismo previo	1	5,0			1	3,2
Aurícula izquierda dilatada y embolismo previo	2	10,0			2	6,5
Fibrilación auricular, aurícula izquierda dilatada y embolismo previo	8	40,0	4	36,4	12	38,7
Total	20	100,0	11	100,0	31	100,0

Porcentajes calculados sobre la base del total de pacientes con factores de riesgo identificados (n= 31)

La warfarina fue el fármaco anticoagulante empleado en la serie; esta se usó junto a la aspirina (125 mg) en 8 pacientes. La ocurrencia de eventos trombóticos fue menor cuando se asociaron estos medicamentos (tabla 5).

**Tabla 5.** Pacientes con complicaciones según valores del INR y tratamiento anticoagulante

Tratamiento anticoagulante	Menos de 2,5		Más de 3,5		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Warfarina	25	96,1	18	72,0	43	84,3
Warfarina más aspirina	1	3,8	7	28,0	8	15,7
Total	26	100,0	25	100,0	51	100,0

## DISCUSIÓN

Las complicaciones por trombosis valvular y hemorragias representaron 15,8 % del total de cirugías, valores superiores a los constatados por Vasquez *et al*<sup>11</sup> en su investigación sobre el tratamiento quirúrgico de la enfermedad valvular cardíaca de predominio izquierdo, quienes obtuvieron 3,2 y 4,3 % de eventos trombóticos y hemorrágicos, respectivamente.<sup>11</sup>

De la Cruz *et al*<sup>12</sup> encontraron un predominio de la trombosis valvular como complicación en 65,0 % de los pacientes, lo cual coincide con este estudio.

Por otra parte, las mujeres ocuparon el primer lugar en estudios realizados por Flores<sup>13</sup> y Freixa *et al*,<sup>14</sup> siendo el promedio de edades de 58,8 ± 15,6 años para el primero en consonancia con lo obtenido en la presente serie; sin embargo, para el segundo, el promedio fue de 70 años, aunque la preponderancia de uno u otro sexo y grupo etario en particular dependen de la casuística seleccionada en un momento dado.

Según Marín *et al*,<sup>15</sup> los INR diana varían según la causa que motivó el tratamiento anticoagulante, de manera que la ocurrencia de trombosis o embolias se incrementa si la razón se halla por debajo de 2,0. Asimismo, la aparición de hemorragias aumenta si el índice excede de 4, toda vez que cuanto más alto resulta su valor mayor será la producción de sangrado. Como puede apreciarse, esas estimaciones se corresponden con lo encontrado en la presente casuística, aunque en esta se consideró un INR mayor de 3,5 en las complicaciones hemorrágicas. También, resulta importante señalar la presencia de 17 pacientes (39,5 %) que presentaron complicaciones trombóticas con valores de INR mayores de 3,5, pues no se correspondían con los criterios consultados.

Cabría esperarse que este resultado diametralmente opuesto a lo esperado se produjera debido a la medicación anticoagulante administrada por los galenos de asistencia, antes de remitir a los pacientes hacia el Cardiocentro de la institución, hecho que no se recoge en la historia clínica; por tanto, no se puede comprobar ni medir. Tampoco se debe descartar la influencia de un resultado azaroso teniendo en cuenta el tamaño de la muestra pequeña.

No obstante, según Whitlock *et al*,<sup>16</sup> los valores de INR entre 2 y 4 son los que tienen un menor riesgo conjunto de trombosis o hemorragia.

Un estricto control de laboratorio no basta para que exista un adecuado empleo de la terapéutica anticoagulante, pues se requieren además, un médico experto en la dosificación y adecuada colaboración por parte del paciente.

Aunque existen múltiples estudios publicados sobre la anticoagulación en pacientes con prótesis valvulares y hemorragias, trombosis o tromboembolismo, son muy diferentes entre sí y, por tanto, poco comparables. Además, tienen casuísticas reducidas, lo cual no permite generalizaciones en cuanto a los tratamientos, pero conlleva a recomendar que se individualice en lo posible el plan terapéutico, teniendo en cuenta los factores propios del afectado (valvulopatía, tamaño de la aurícula, fibrilación auricular y otros), de la prótesis (tipo, localización, única o múltiple) y las circunstancias (favorecedores de episodios trombóticos o hemorrágicos e hipercoagulación).<sup>17</sup>

La warfarina en particular es el anticoagulante oral representativo y está indicada en pacientes con fibrilación auricular y riesgo de tromboembolismo, así como en portadores de prótesis valvulares cardíacas mecánicas (para evitar la aparición de émbolos a partir de las válvulas). Al respecto, algunos autores<sup>18</sup> aseveran que los fármacos orales inhibidores de la coagulación sanguínea son más eficaces que la aspirina, cuyas principales indicaciones actuales, según Tan *et al*,<sup>19</sup> están referidas al proceso aterosclerótico y como potenciador del anticoagulante oral cuando este fracasa en la prevención de fenómenos tromboembólicos.

Por su parte, Steinhubl *et al*<sup>20</sup> coinciden con este estudio en que en pacientes con episodios embólicos, tromboembólicos, alta posibilidad de trombosis o sangrados graves a pesar de una adecuada anticoagulación o factores de riesgo adicionales, deben añadirse dosis bajas del mencionado antiagregante (80-100 mg), salvo que coexistan otros problemas de la coagulación o de la hemostasia primaria.

En el Cardiocentro de Santiago de Cuba se utiliza la warfarina, sola o asociada a la aspirina en pacientes con prótesis valvulares complicados, además de la trombolisis y la cirugía según el caso.

Se pudo concluir que pacientes con niveles de variaciones extremas del INR presentaron episodios asociados a fenómenos trombóticos y hemorrágicos. La asociación de más de un factor de riesgo aumentó la posibilidad de que se produjera trombosis valvular; así como la asociación de warfarina y aspirina simultáneamente minimizó la ocurrencia de episodios trombóticos.

Finalmente se recomendó la asociación de los citados fármacos en el tratamiento anticoagulante de todos los pacientes con prótesis de válvulas cardíacas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Leeder S, Raymond S, Greenberg H, Liu H, Esson K. A race against time: The challenge of cardiovascular disease in developing economies. 2 ed. New York: Columbia University. 2014 [citado 13 Ago 2015]. Disponible en: <http://www.ccdcindia.org/wp-content/uploads/2015/12/A-RACE-AGAINST-TIME.pdf>
2. Ordúñez García PO, Cooper RS, Espinosa Brito AD, Iraola Ferrer MD, Bernal Muñoz JL, La Rosa Linares Y. Enfermedades cardiovasculares en Cuba: determinantes para una epidemia y desafíos para la prevención y control. Rev Cubana Salud Pública. 2005 [citado 2 Sept 2015]; 31(4). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-34662005000400002](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662005000400002)
3. Rahimtoola SH. Choice of prosthetic heart valve for adult patients. J Am Coll Cardiol. 2013 [citado 20 Abr 2015]; 41(6). Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109702029650>
4. Koertke H, Zittermann A, Wagner O, Koerfer R. Self-management of oral anticoagulation therapy improves long-term survival in patients with mechanical heart valve replacement. Ann Thorac Surg. 2007; 83(1):24-9.
5. Teixeira Rocha H, Rejane Rabelo E, Aliti G, Nogueira de Souza E. Conocimiento de los pacientes portadores de prótesis valvular mecánica sobre la terapia de anticoagulación oral crónica. Rev Latino-Am Enfermagem. 2010 [citado 2 Sep 2015]; 18(4). Disponible en: [http://www.scielo.br/pdf/rlae/v18n4/es\\_06.pdf](http://www.scielo.br/pdf/rlae/v18n4/es_06.pdf)
6. Zucker S, Cathey MH, Sox PJ, Hall EC. Standardization of laboratory tests for controlling anticoagulant therapy. Am J Clin Pathol. 1970; 53(3):348-54.
7. Suardíaz J, Cruz C, Colina A. Laboratorio clínico. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2004. p. 328.
8. Meschengieser SS, Casais P, Sanchez Luceros A, Lazzari MA. Presente y futuro de los anticoagulantes orales. Medicina (Buenos Aires). 2000; 60:139-42.
9. Araguás C, Aranalde JM, Asensio A, Bosch MA, Bustins A, Caballero G, et al. Protocolos para el control del tratamiento anticoagulante oral. 2012 [citado 18 Ene 2015]. Disponible en: <http://www.agefec.org/Almacen/protocolos%20y%20programas/PROTOCOLO%20T AO%20cataluna.pdf>

10. Yiu KH, Siu CW, Jim MH, Tse HF, Fan K, Chau MC, Chow WH. Comparison of the efficacy and safety profiles of intravenous vitamin K and fresh frozen plasma as treatment of warfarin-related over-anticoagulation in patients with mechanical heart valves. *Am J Cardiol.* 2006; 97(3):409-11.
11. Vasquez JC, Barrantes CA, Peralta JE, Rojas LE. Tratamiento quirúrgico de la enfermedad valvular cardiaca de predominio izquierdo, en un hospital de referencia nacional de Lima, Perú. *Rev Perú Med Exp Salud Pública.* 2013 [citado 4 Jul 2015]; 30(3). Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1726-46342013000300007&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1726-46342013000300007&script=sci_arttext)
12. De la Cruz Avilés LE, Coll Muñoz Y, García Cuesta D. Comportamiento clínico y evolutivo de la disfunción valvular protésica. Experiencia de 5 años. *Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc.* 2011[citado 15 Jun 2015]; 17(4):311-6.
13. Flores Moya AL. Factores que modifican el índice internacional ajustado en los pacientes con anticoagulación oral. *Rev Mex Enfermer Cardiológica.* 2009 17(1-3):6-9.
14. Freixa R, Blanch P, Ibernón M, Padró J, Delso J, Sobrepera JL, et al. Identificación de factores responsables de anticoagulación oral excesiva en pacientes ambulatorios con cardiopatía. *Rev Esp Cardiol.* 2003; 56(1):65-72.
15. Marín A, Neira V, Aizman A, Paredes A, Palma S, Ruiz M, et al. Eficacia y seguridad del tratamiento anticoagulante oral con antagonistas de vitamina K en pacientes con prótesis valvulares cardíacas. *Rev Chil Cardiol.* 2014 [citado 21 Feb 2015]; 33(1). Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0718-85602014000100003](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-85602014000100003)
16. Whitlock RP, Sun JC, Fremes SE, Rubens FD, Teoh KH. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012; 141(2 suppl):576S-600S.
17. Arias Núñez MC. Manejo de la anticoagulación en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas: hemorragia mayor y procedimientos invasivos. Lugo: Complejo Hospitalario Xeral-Calde. 2007 [citado 12 May 2015]. Disponible en: <http://www.meiga.info/evidenciasMI/hemorragia.pdf>
18. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation.* 2011; 123(21):2363-72.
19. Tan WA, Moliterno DJ. Aspirin, ticlopidine, and clopidogrel in acute coronary syndromes: underused treatments could save thousands of lives. *Cleve Clin J Med.* 1999; 66(10):615-28.
20. Steinhubl SR, Topol EJ. Clopidogrel with aspirin is the optimal antiplatelet regimen for intracoronary stenting. *J Thromb Thrombolysis.* 1999; 7(3):227-31.



MEDISAN 2017; 21(4):467

Recibido: 8 de junio de 2016.

Aprobado: 2 de noviembre de 2016.

*Soraya Rodríguez Borges*. Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres", avenida Libertadores s/n, entre calles 4ta y 6ta, reparto Sueño, Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico: [srodriguez@ucilora.scu.sld.cu](mailto:srodriguez@ucilora.scu.sld.cu)