

**UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRES
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS Y BIOQUIMICAS
INSTITUTO DE SERVICIOS DE LABORATORIO DE DIAGNOSTICO EN
SALUD**



**DETERMINACIÓN DE LA PREVALENCIA DEL TIEMPO
DE PROTROMBINA EN PACIENTES ASISTENTES AL
INSTITUTO SELADIS DURANTE LAS GESTIONES 2003 Y
2004**

POSTULANTE:

FORTUN FERNANDEZ EVELIN ESTHER

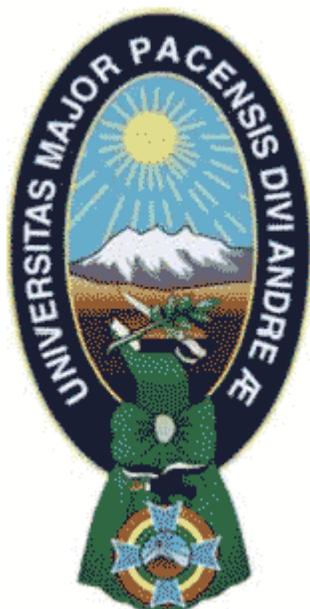
ASESORA:

Dra. ZORKA CASTILLO VACANO

TESINA PARA OPTAR AL GRADO DE LICENCIATURA EN BIOQUIMICA

**LA PAZ - BOLIVIA
2006**

**UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRES
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS Y BIOQUIMICAS
INSTITUTO DE SERVICIOS DE LABORATORIO DE DIAGNOSTICO EN
SALUD**



**DETERMINACIÓN DE LA PREVALENCIA DEL TIEMPO
DE PROTROMBINA EN PACIENTES ASISTENTES AL
INSTITUTO SELADIS DURANTE LAS GESTIONES 2003 Y
2004**

POSTULANTE:

FORTUN FERNANDEZ EVELIN ESTHER

TESINA PARA OPTAR AL GRADO DE LICENCIATURA EN BIOQUIMICA

**LA PAZ - BOLIVIA
2006**

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
I. JUSTIFICACIÓN	3
II. OBJETIVOS	3
A. GENERAL	3
B. ESPECIFICOS	4
III. DISEÑO TEÓRICO	4
A. MARCO REFERENCIAL	4
1. ANTECEDENTES	4
B. MARCO TEORICO	4
a. HEMOSTASIA	4
1. FACTORES VASCULARES	5
2. FACTORES PLAQUETARIOS	5
3. FACTORES PLASMATICOS	7
b. MECANISMOS DE REGULACION	12
c. PRUEBAS DE EVALUACIÓN	16
1. TIEMPO DE SANGRIA	17
2. TIEMPO TROMBOPLASTINA PARCIAL ACTIVADA	18
3. ESTABILIDAD DEL COAGULO DE FIBRINA	19
4. PRUEBA DE PARACOAGULACION DE PROTAMINA PLASMATICA	19
5. TIEMPO DE LISIS DE EUGLOBINA	20
6. TIEMPO DE TROMBINA	20
7. TIEMPO DE PROTROMBINA	21
a) VALORES DE REFERENCIA	23
d. TERAPEUTICA ANTICOAGULANTE ORAL (TAO)	24
1. TERAPIA ANTICOAGULANTE Y EDAD	25
2. TERAPIA ANTICOAGULANTE ORAL Y DIETA	27
3. TERAPIA ANTICOAGULANTE ORAL Y ALCOHOL	28
4. TERAPIA ANTICOAGULANTE Y ESTRES	29
5. TERAPIA ANTICOAGULANTE ORAL Y EMBARAZO	30
e. ANTICOAGULANTES ORALES	32
1. CLASIFICACIÓN	32
2. PLAN DE ADMINISTRACIÓN	35
a) ACENOCUMAROL	35
b) WARFARINA SODICA	36
IV. HIPOTESIS	36
V. DISEÑO METODOLOGICO	37
A. POBLACIÓN	37
B. ANÁLISIS ESTADISTICO	37
C. TIPO DE INVESTIGACIÓN	38
VI. RESULTADOS	38
VII. CONCLUSIONES	48
VII. DISCUSION	49
X. RECOMENDACIONES	50
XI. BIBLIOGRAFÍA	51

RESUMEN

En los últimos años se ha incrementado la cantidad de pacientes con problemas en la hemostasia que requieren un tratamiento con anticoagulantes, estos deben ser controlados periódicamente, y ser evaluados en cuanto a la dosis y los resultados obtenidos durante y después de la terapia.

Sin embargo, hasta el momento no existen datos estadísticos actualizados que puedan proporcionar información sobre el grupo etáreo más propenso a padecer trastornos en el proceso de la coagulación. Una de las pruebas más útiles y más sencillas para detectar esta deficiencia, es el tiempo de Protrombina, que permite el monitoreo de la vía extrínseca de la cascada de la coagulación.

El presente trabajo, tiene como propósito determinar la frecuencia de pacientes con alteraciones en la coagulación, a través de un análisis estadístico, que muestra valores de 22.52% durante la gestión 2003 y de 38.07% en la gestión 2004, existiendo un incremento del 15.57% de casos en un año.

Del total de pacientes asistentes al Instituto SELADIS durante las gestiones 2003 y 2004 (667 casos), el grupo etáreo con mayor predisposición para desarrollar trastornos fue el comprendido entre las edades de 40 a 70 años. La mayoría de estas solicitudes corresponden a pacientes del sexo femenino (371 casos del total).

De igual manera se clasificaron a los pacientes de acuerdo al tipo de solicitud en la cual las de tipo Pre-Operatoria fueron 196 (106 de mujeres y 90 de varones); y las de control de anticoagulación 76 (40 de varones y 36 de mujeres); de este grupo la mayoría utiliza la Warfarina como fármaco de elección.

INTRODUCCIÓN

Las pruebas globales de hemostasia son aquellas cuyos resultados indican que existe una alteración, pero sin identificar los factores implicados en ella.

Una de ellas es el Tiempo de Protrombina, que detecta alteraciones en los factores pertenecientes a la vía clásica o extrínseca, y esta prueba es elegida por su fácil realización.

La terapia anticoagulante es uno de los medios que se utiliza para la corrección de estas alteraciones. Los anticoagulantes más usados son antagonistas de la vitamina K y actúan interfiriendo en la interconversión cíclica de la vitamina K y su 2,3 epóxido, disminuyendo la producción de las formas biológicamente activas de los factores de la vitamina K dependientes lo que dificulta la formación y crecimiento de trombos.

En el mercado existen dos anticoagulantes de mayor aceptación en nuestro medio, la cumarina y la warfarina, si bien su eficacia es similar, es importante tener en cuenta que tipo de anticoagulante recibe el paciente y cual es su presentación, para el ajuste de la dosis y el buen control de su terapia.

Es importante identificar el grupo étnico sobre el cual se indica la terapia anticoagulante y cuyos datos dan una idea de la magnitud en términos de

frecuencia, de trastornos de la hemostasia en nuestro medio y con los cuales se pueden realizar nuevos estudios.

Este trabajo presenta datos estadísticos recopilados durante las gestiones 2003 y 2004 en el instituto SELADIS, debido a que no se conocen datos estadísticos actualizados acerca de la edad en la cual los pacientes con este tipo de alteraciones y el género más afectado con problemas de anticoagulación.

I. JUSTIFICACIÓN.

Los pacientes que son tratados con anticoagulación oral, tienen un riesgo de sangrado anual que ronda el 1-2% y se asocia con una mortalidad mayor que el 50%. Condiciones que aumentan este riesgo de sangrado incluyen edad avanzada, aumento excesivo del efecto anticoagulante, uso concomitante de antiagregantes plaquetarios, diabetes mellitus, hipertensión severa y microangiopatía en neuroimágenes.

Cuando el sangrado es menor y sistémico (ejemplo, hematuria limitada) puede incluso considerarse no suspender el tratamiento anticoagulante mientras se realiza un control y ajuste de la dosis.

Dentro de nuestra sociedad los problemas de coagulación se han acrecentado, y obtener valores estadísticos actualizados acerca de la prueba más utilizada tanto para diagnosticar y monitorear la hemostasia tal como es el Tiempo de Protrombina, son significativos para implementar nuevas tácticas en salud pública con el fin de poder tener una base de información y difundir a nuestra población toda las pautas necesarias para prevenir y controlar dichas patologías.

II. OBJETIVOS.

A. OBJETIVO GENERAL.

1. Determinar la frecuencia de pacientes con alteraciones en el proceso de la coagulación, asistentes al servicio de Hematología del Instituto SELADIS durante las gestiones 2003 y 2004.

B. OBJETIVOS ESPECIFICOS.

1. Identificar el género y edad más afectado de los pacientes solicitantes de tiempo de protrombina asistentes al Instituto SELADIS durante las gestiones 2003 y 2004.
2. Cuantificar el número de pacientes que reciben terapia anticoagulante.
3. Identificar el tipo de anticoagulante más utilizado en pacientes que reciben terapia anticoagulante.
4. Determinar el incremento en porcentaje de pacientes solicitantes en ambas gestiones.

III. DISEÑO TEORICO.

A. MARCO REFERENCIAL.

1. ANTECEDENTES.

El tratamiento anticoagulante oral (ACO) se basa en la administración de fármacos llamados cumarínicos, derivados de 4-hidroxycumarina, y de las indandionas, derivados de la indandiona 1:3, semejante en estructura al primer grupo. Fueron descubiertos en 1921 cuando se informó en Alberta, Canadá, la existencia de una nueva enfermedad del ganado vacuno llamada «enfermedad del trébol dulce». El calor provocaba moho sobre el pasto que luego se daba a comer a los animales y estos desarrollaban una enfermedad que cursaba con hemorragia; muchas veces mortal, que se desencadenaba por algún daño o por medio de la castración. (2)

Más adelante Roderick, describe el mismo cuadro en el ganado de Dakota del Norte, señalando la existencia de una alteración coagulativa en los animales afectados, y demuestra que la fracción protrombínica del plasma de animales sanos, corregía el defecto de la coagulación del plasma de los animales enfermos.

Con posterioridad Link, estudió esta enfermedad en la Universidad de Wisconsin y concluyó con el aislamiento y síntesis de lo que llamó «dicumarol». En 1939 se aislaron los primeros cristales de material activo que se identificaron químicamente como 3,3-metilen-bis, 4-hidroxycumarina y no es hasta 1944 que se introduce en la clínica, como terapia a largo plazo en la prevención del infarto agudo de miocardio recurrente, lo que dio lugar a la era de los ACO.

Los ACO son sustancias que interfieren en el metabolismo de la vitamina K. Durante el proceso de fermentación del pienso la cumarina primero se oxida y se transforma en 4-hidroxycumarina; posteriormente dos moléculas de esta reaccionan con una de formaldehído, lo que da lugar al dicumarol. La similitud estructural de este con la vitamina K hace que se establezca un antagonismo reversible entre ambas sustancias, el cual no consiste en una simple acción competitiva, sino en un mecanismo complejo.(4)

La vitamina K en su forma reducida (hidroquinona) actúa como cofactor en la reacción de carboxilación de los residuos de ácido glutámico de los factores de la coagulación vitamina K dependientes (FII, FVII, FIX, PC, PS) que tiene lugar en el hígado. Esta reacción es catalizada por una enzima carboxilasa que a su vez transforma a la vitamina K en su forma epóxido.

B. MARCO TEORICO

a. HEMOSTASIA.

La hemostasia, interrupción de la hemorragia de un vaso sanguíneo lesionado, requiere la actividad combinada de factores vasculares, plaquetarios y plasmáticos, contrarrestada por mecanismos reguladores que limitan la acumulación de plaquetas y fibrina en el área de la lesión. (1)

“.. El proceso en que se forma una barrera para impedir la pérdida de sangre, y que se limita al sitio de la lesión se conoce como hemostasia....”

Las anomalías de la hemostasia pueden desencadenar hemorragias excesivas o trombosis.

1) FACTORES VASCULARES.

Los factores vasculares reducen el flujo sanguíneo ocasionado por los traumatismos mediante vasoconstricción local (una reacción inmediata a la lesión) y compresión de los vasos lesionados por la sangre extravasada en los tejidos circundantes.

2) FACTORES PLAQUETARIOS.

Las plaquetas se adhieren al área lesionada de la pared vascular y forman agregados, denominados tapones hemostáticos, que constituyen un elemento clave del cierre hemostático. Las plaquetas también liberan factores que aumentan la vasoconstricción (p. Ej., serotonina, tromboxano A₂, inician la reparación de la pared vascular (factor de crecimiento derivado de las plaquetas) y proporcionan sitios en la superficie de la membrana y

componentes para la formación de complejos enzima-cofactor en las reacciones de coagulación de la sangre.

Las plaquetas circulantes no se adhieren al endotelio normal ni entre sí hasta que se rompe el revestimiento endotelial de un vaso y queda expuesta una superficie subendotelial. La adhesión plaquetaria requiere la secreción por parte de las células endoteliales de una proteína denominada factor von Willebrand (FVW), que se encuentra tanto en la pared vascular como en el plasma; durante la adhesión, el FVW se une a un receptor glucoproteico presente en la superficie de la membrana plaquetaria (glucoproteína Ib).

A continuación, el colágeno y la primera trombina que se forma en el área lesionada producen una activación de las plaquetas. Estas reacciones activan la fosfolipasa C, una enzima que hidroliza los fosfolípidos de inositol. Los productos de esta reacción activan la proteincinasa C e incrementan la concentración de Ca en el citosol plaquetario, lo que provoca una serie de acontecimientos superpuestos:

- a) Las plaquetas cambian de forma y desarrollan largos pseudópodos (proyecciones espiculares). Dentro de estas, se forman microfilamentos por polimerización de moléculas amorfas de actina.(3)
- b) Se forma un receptor sobre la membrana de la superficie plaquetaria a partir de las glucoproteínas IIb y IIIa. El fibrinógeno y otras proteínas adhesivas se unen a este receptor causando la agregación de las plaquetas.
- c) El ácido araquidónico liberado desde los fosfolípidos de membrana se oxida hasta formar prostaglandina H₂, un importante cofactor para la

activación de las plaquetas inducida por el colágeno, y tromboxano A₂, el cual también puede activar las plaquetas.(2)

d) Las plaquetas secretan adenosindifosfato, que también puede producir activación de las plaquetas adherentes y reclutar nuevas plaquetas para el tapón hemostático en formación.

e) En la superficie plaquetaria, la membrana se reorganiza hasta exponer los fosfolípidos necesarios antes de que puedan llegar a formarse los complejos enzima-cofactor de la coagulación. La secreción del factor V plaquetario por los gránulos alfa de las plaquetas proporciona otro componente clave para uno de los complejos enzima-cofactor. En consecuencia, se genera un aumento de trombina, que provoca la coagulación del fibrinógeno y se forman bandas de fibrina que irradian a partir de los agregados plaquetarios y contribuyen a fijar el tapón hemostático.

f) En el interior de las plaquetas se activa un mecanismo que produce la contracción de la actomiosina plaquetaria. De esta manera se comprime y consolida el tapón hemostático, fijándose aún más al área lesionada.

(2)

3) FACTORES PLASMÁTICOS.

Las reacciones de coagulación sanguínea constituyen el segundo elemento clave del cierre hemostático: el coágulo de fibrina. Éste, irradiando desde el tapón hemostático y anclándolo a la vez, añade el volumen preciso para el cierre. Los factores de la coagulación se han designado por numerales

romanos I a XIII, de acuerdo con el orden de su descubrimiento y no por la secuencia de su acción.(2)

Los factores de la coagulación con excepción del factor VII, se sintetizan en el parénquima hepático. Plasminógeno, del sistema fibrinolítico y los inhibidores de las proteasas, se sintetizan también en el hígado. (4)

La coagulación tiene lugar en diferentes etapas:

- a) Secuencias de reacciones en, al menos, dos vías (intrínseca y extrínseca), activan las proenzimas proteasas del suero y forman un activador de la protrombina, que es un complejo (constituido por una enzima, el factor Xa y dos cofactores, el factor Va y el fosfolípido procoagulante) presente en la superficie de las plaquetas activadas o de las células de los tejidos.
- b) El activador de la protrombina escinde ésta en dos fragmentos, uno de los cuales es la enzima trombina.
- c) La trombina, al escindir pequeños péptidos de las cadenas a y b (fibrinopéptido A y B) del fibrinógeno, origina una molécula alterada (monómero de fibrina) que se polimeriza formando fibrina insoluble (polímero de fibrina). La trombina también activa el factor XIII, una enzima que cataliza la formación de enlaces covalentes entre las moléculas de fibrina, entrecruzándolas hasta que aparece un coágulo resistente a la disolución. (2)

La presencia de iones Ca es necesaria en la mayoría de las reacciones que conducen a la producción de trombina; por este motivo, los agentes quelantes del Ca (p. Ej. Citrato o ácido edético) se emplean in vitro como

anticoagulantes. Diversas proenzimas proteasas del suero contienen residuos de ácido g-carboxiglutámico, el cual posee dos grupos carboxilo unidos al carbono α del ácido glutámico. El grupo carboxilo adicional origina sitios de fijación para el Ca. Estas proteínas que contienen residuos de ácido g-carboxiglutámico se denominan factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, porque se requiere ésta para unir el grupo carboxilo adicional al ácido glutámico. Cuando se sintetizan en ausencia de dicha vitamina, estas proteínas no pueden fijar el Ca ni actuar en el proceso de coagulación sanguínea con normalidad. "...Esta vitamina es liposoluble solo se absorbe de las vías gastrointestinales en presencia de sales biliares...."

Las reacciones que conducen a la generación del complejo activador de la protrombina pueden iniciarse in vitro mediante la exposición del plasma a una superficie de carga negativa (p. ej., cristal o determinados polvos de tierra de diatomeas) o la adición de factor tisular (una lipoproteína de origen hístico) al plasma. En el primer caso, el factor XII, el cininógeno de alto peso molecular, la precalicreína y el factor XI reaccionan con una superficie de carga negativa (reacciones de activación por contacto) y originan el factor XIa, que a continuación activa el factor IX. Seguidamente se forma un activador del factor X como un complejo del factor IXa y dos cofactores, el factor VIIIa y el fosfolípido procoagulante, que se encuentra sobre la superficie de las plaquetas activadas o de las células de los tejidos. (3)

Las personas con una deficiencia hereditaria de factor XII, cininógeno de alto peso molecular o precalicreína no sangran de forma anómala, mientras que aquellas con déficit hereditario de factor XI presentan una leve tendencia a las

hemorragias. Por esta razón, debe de existir in vivo un mecanismo aún no identificado de activación del factor XI que evite el paso por el factor XII, la precalicreína y el cininógeno de alto peso molecular. Los pacientes que carecen de factor VIII (hemofilia A) o factor IX (hemofilia B) sangran intensamente; en consecuencia, la formación del activador del factor X por el complejo fosfolipídico factor VIIIa / IXa es esencial para la existencia de una hemostasia normal. (4)

Los traumatismos que lesionan o seccionan vasos sanguíneos pequeños hacen que la sangre entre en contacto con el factor tisular que se encuentra sobre las membranas de células localizadas en el interior y alrededor de las paredes vasculares. Presumiblemente, la formación de los complejos factor VII/factor tisular es rápida y tiene dos consecuencias:

- 1) La fijación al factor tisular posibilita que una mínima concentración del factor Xa convierta de forma rápida y preferente el factor VII fijado al cimógeno en factor VIIa.
- 2) El factor tisular actúa como cofactor del factor VIIa, lo cual permite que el complejo factor VIIa/factor tisular active de manera eficaz sus sustratos fisiológicos, los factores IX y X.

Dado que la función del factor IXa en la coagulación consiste en activar el factor X, la exposición del plasma al factor tisular activa directamente el factor X por los complejos factor VIIa/factor tisular e indirectamente los complejos factor IXa/factor VIIa/fosfolípido. Para que exista una hemostasia normal se requieren ambas vías de activación del factor X, probablemente debido a que la actividad catalítica del factor VIIa/factor

tisular se inhibe, a medida que avanza el proceso de la coagulación, por un mecanismo que depende del factor Xa. En consecuencia, el factor Xa desempeña un papel regulador dual en la coagulación dependiente del factor tisular. Las moléculas inician las reacciones al convertir el factor VII fijado al factor tisular en factor VIIa. No obstante, a medida que se forma una mayor cantidad de factor Xa, las moléculas de éste comienzan a unirse a un inhibidor de la proteasa plasmática denominado inhibidor de la vía del factor tisular. Los complejos inhibidor de la vía del factor tisular / factor Xa (inhibidor de la coagulación asociado a lipoproteínas/Xa) resultantes se unen al factor VIIa presente en el factor tisular, originando complejos factor VIIa/factor tisular / inhibidor de la vía del factor tisular / factor Xa, que carecen de actividad catalítica. Probablemente este mecanismo inhibidor explica por qué sangran los individuos hemofílicos; es decir, porque la activación directa del factor X por el factor VIIa/factor tisular, que omite la necesidad de pasar por el factor VIII y el factor IX, sea insuficiente para que exista una hemostasia normal. (2)

Además de la activación del factor VII por el factor Xa, otras reacciones de retroalimentación importantes son:

- 1) La activación del factor VIII por concentraciones mínimas de trombina o por una concentración mayor de factor Xa.
- 2) La activación del factor V por concentraciones mínimas de trombina. Esta activación es esencial para la participación eficaz de los factores VIII y V como cofactores de la coagulación.

b. MECANISMOS DE REGULACIÓN

Los mecanismos reguladores impiden, en condiciones normales, que las reacciones de coagulación activadas causen trombosis local o coagulación intravascular diseminada (CID). Estos mecanismos comprenden la neutralización intrasanguínea de las enzimas y los cofactores activados de la coagulación y la eliminación de los factores de la coagulación activados, en especial durante la circulación hepática. (1)

Además del inhibidor de la vía del factor tisular, otros inhibidores de las proteasas plasmáticas (antitrombina III, macroglobulina α_2 , antiproteasa α_1 y cofactor II de la heparina) son capaces de neutralizar las enzimas de la coagulación. El más importante es la antitrombina III (la adición de heparina a la sangre in vitro hace que la antitrombina III pase de ser un inhibidor lento a otro de efectos instantáneos de las enzimas claves trombina, factor Xa y factor IXa, que es el mecanismo del efecto terapéutico de la heparina). Ciertas cadenas similares a la heparina presentes en la superficie luminal del endotelio vascular facilitan la función de la antitrombina III in vivo.

En la inhibición de los factores VIIIa y Va están implicadas dos proteínas dependientes de la vitamina K, la proteína C y la proteína S. La trombina, cuando está unida a un receptor presente en las células endoteliales denominado trombomodulina, adquiere la capacidad de escindir un pequeño péptido de la proteína C, con lo cual ésta pasa a una forma activa. La proteína C activada es una proteasa sérica que, junto con la proteína S y el fosfolípido

procoagulante como cofactores, cataliza la proteólisis de los factores VIIIa y Va, con lo que se destruye su función de cofactor.

El factor V Leiden es una mutación genética (sustitución de arginina por glutamina en la posición 506) que disminuye la degradación del factor Va por la proteína C activada. El estado heterocigoto es muy habitual (3-15%) en algunas poblaciones (promedio del 7% en Estados Unidos) y provoca una mayor incidencia de tromboembolias venosas. Estas observaciones clínicas confirman la importancia fisiológica del mecanismo de la proteína C/ proteína S en la regulación de la coagulación. (3)

“...El sistema fibrinolítico se activa por el depósito de fibrina. Este sistema, al disolver la fibrina, contribuye a mantener permeable la luz de los vasos sanguíneos lesionados...”. El equilibrio entre el depósito y la lisis de fibrina mantiene y remodela el cierre hemostático durante la reparación de la pared vascular dañada. La plasmina es una potente enzima proteolítica que cataliza la fibrinólisis. La plasmina se origina a partir de un precursor plasmático inerte, el plasminógeno, mediante la escisión de un único enlace peptídico arginina - valina, catalizada por los activadores del plasminógeno. En primer lugar, la fibrina se degrada a fragmentos grandes (X e Y) y, posteriormente, a otros más pequeños (D y E). Estos productos solubles de degradación de la fibrina se liberan a la circulación.

Cuando el fibrinógeno se convierte en fibrina, quedan libres en la molécula unos residuos de lisina a los que puede unirse firmemente el plasminógeno mediante unos receptores de lisina. Existen dos tipos de activadores del plasminógeno que desencadenan la lisis de la fibrina depositada a nivel

intravascular y que se liberan a partir de las células del endotelio vascular. Uno es el activador tisular del plasminógeno (tPA), que provoca una escasa activación cuando está libre en una solución, pero que se convierte en un activador eficaz cuando, junto con el plasminógeno, se une a la fibrina muy cerca uno del otro. El segundo tipo, la urocinasa, se encuentra en forma de cadenas dobles o simples con diferentes propiedades funcionales. Las células endoteliales liberan el activador del plasminógeno urocinasa de cadena simple, que no puede activar el plasminógeno libre pero que, al igual que el tPA, es capaz de activar fácilmente el plasminógeno unido a la fibrina. Una concentración mínima de plasmina escinde el activador del plasminógeno urocinasa de cadena simple en otro de cadena doble, que es un activador del plasminógeno de igual potencia tanto en solución como cuando el plasminógeno está unido a la fibrina. Las células epiteliales que revisten los conductos excretores del organismo (p. Ej., túbulos renales, conductos mamarios) también secretan urocinasa que, según se cree, constituye el activador fisiológico de la fibrinólisis en estos conductos. La estreptocinasa, un producto bacteriano que no se encuentra en el cuerpo normalmente, es otro potente activador del plasminógeno. La estreptocinasa y el tPA recombinante (alteplasa) se han empleado con fines terapéuticos para inducir la fibrinólisis en pacientes con trastornos trombóticos agudos. (2)

El plasma contiene inhibidores del activador del plasminógeno (IAP) e inhibidores de la plasmina que enlentecen las reacciones fibrinolíticas. El IAP más importante es el IAP-1, que se libera desde el endotelio vascular y las plaquetas activadas. El inhibidor principal de la plasmina es la antiplasmina

A2, una sustancia que puede inactivar muy rápidamente la plasmina libre que escapa de un coágulo de fibrina. Cierta cantidad de antiplasmina A2 también tiene enlaces cruzados, por el factor XIIIa, con la fibrina durante la coagulación; además, regula la actividad del plasminógeno activado hasta convertirse en plasmina sobre la fibrina. Asimismo, el plasma contiene glucoproteína rica en histidina, que no es un inhibidor de las proteasas séricas, sino que compite con los receptores de lisina del plasminógeno, reduciendo de este modo la concentración plasmática de las moléculas de éste que poseen receptores de lisina libres. (3)

En circunstancias normales, varios factores impiden una fibrinólisis excesiva. El tPA y la urocinasa liberados por las células endoteliales presentan semividas intravasculares cortas debido a su inactivación rápida por el IAP -1 y, también, a su eliminación rápida de la circulación sanguínea a través del hígado. La actividad del tPA y del activador del plasminógeno urocinasa de cadena simple se encuentra notablemente reforzada por el plasminógeno unido a la fibrina, que limita la fibrinólisis fisiológica hasta formarse fibrina sin que el proceso se acompañe de proteólisis del fibrinógeno circulante. Además, la antiplasmina A2 neutraliza de forma casi instantánea la plasmina que escapa de la superficie de la fibrina. (5)

Cuando los mecanismos reguladores fracasan, los pacientes pueden sangrar debido a una fibrinólisis excesiva. Existen casos raros de pacientes con un déficit hereditario total de antiplasmina a2. Sus tejidos sangran intensamente tras traumatismos leves, lo que demuestra que la antiplasmina A2 constituye un elemento clave en la regulación de la fibrinólisis normal. A veces, un

paciente con hepatopatía crónica descompensada puede sangrar de manera incontrolada como consecuencia de una fibrinólisis excesiva que podría tener su origen en una deficiencia adquirida grave de antiplasmina A2 (secundaria a la disminución de la síntesis hepatocelular más el aumento del consumo causado por la hiperactividad del activador del plasminógeno). El déficit adquirido de antiplasmina A2 también puede deberse al consumo del inhibidor en la fibrinólisis secundaria a una CID extensa, lo cual puede contribuir a la tendencia hemorrágica que se observa en los pacientes con CID que aparece como complicación de un carcinoma de próstata o de una leucemia promielocítica aguda.

c. PRUEBAS DE EVALUACION.

Las pruebas de cribado miden los efectos combinados de los factores que influyen sobre una fase particular de la coagulación (p. ej., tiempo de sangría). Los análisis específicos miden el nivel o la función de un factor hemostático (p. ej., determinación del factor VIII). También existen pruebas que miden un producto o el efecto de la activación patológica in vivo de las plaquetas, la coagulación o la fibrinólisis (p. ej., cifra de productos de degradación de la fibrina). Los resultados de las pruebas de cribado y el conocimiento del trastorno clínico orientan la selección de pruebas diagnósticas más específicas. En resumen las principales pruebas de evaluación son:

1. Tiempo de Sangría
2. Tiempo de Tromboplastina Parcial
3. Estabilidad del coágulo de fibrina

4. Prueba de paracoagulación de protamina plasmática
5. Tiempo de lisis de euglobina
6. Tiempo de trombina
7. Tiempo de protrombina.

1. TIEMPO DE SANGRIA.

El tiempo de sangría debe determinarse con un manguito de PA inflado sobre la parte superior del brazo con una presión de 40 mm Hg, que hace que los tapones hemostáticos se mantengan contra una presión retrógrada. Se emplea un dispositivo desechable de muelles, realizando una incisión de 6 x 1 mm sobre la cara volar del antebrazo. Se absorbe la sangre hacia el margen de un pedazo de papel de filtro a intervalos de 30 seg hasta que se detiene la hemorragia. Con este método, el límite superior normal del tiempo de sangría es de 7,5 min. La trombocitopenia, los trastornos de la función plaquetaria y la enfermedad de von Willebrand (EVW) prolongan el tiempo de sangría, pero éste no se alarga en los trastornos de la fase plasmática de la coagulación. El consumo de aspirina durante 5-7 d también prolonga el tiempo de sangría. (1)

2. TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ACTIVADA.

El tiempo de tromboplastina parcial (TTP) detecta anomalías en las reacciones de coagulación sanguínea activadas por la exposición del

plasma a una superficie de carga negativa. El plasma se incuba durante 3 min con un reactivo que aporta fosfolípido procoagulante y un polvo de superficie activo (p. ej., sílice micronizada). Seguidamente se añade Ca y se anota el tiempo de coagulación. (Dado que los reactivos comerciales y la instrumentación varían ampliamente, cada laboratorio debe determinar su propio intervalo de normalidad; el más característico se sitúa entre 28 y 34 seg). El TTP es sensible a deficiencias del 30 - 40% de todos los factores de la coagulación, salvo de los factores VII y XIII. Con raras excepciones, una prueba normal descarta la hemofilia. La heparina prolonga el TTP y éste suele emplearse para controlar el tratamiento heparínico. Un tiempo prolongado también puede deberse al déficit de uno o más factores de la coagulación o a la presencia de un inhibidor de un factor coagulante plasmático (p. ej., un anticoagulante del factor VIII) o de un inhibidor del fosfolípido procoagulante (anticoagulante lúpico).

Si existe un inhibidor, la mezcla del plasma del paciente con plasma normal en relación 1:1 no consigue acortar el resultado del TTP en más de 5seg el tiempo obtenido utilizando únicamente plasma normal. El análisis de factores específicos de la coagulación generalmente indica con precisión la causa de un TTP prolongado que no puede explicarse fácilmente por otros hallazgos clínicos del paciente. (1)

3. ESTABILIDAD DEL COÁGULO DE FIBRINA

La estabilidad del coágulo de fibrina se analiza coagulando 0,2 ml de plasma con 0,2 ml de cloruro de calcio, e incubando un coágulo en 3 ml de una solución de NaCl y otro coágulo en 3 ml de urea 5M durante 24 h a 37°C. La lisis del coágulo incubado en solución de NaCl indica una fibrinólisis excesiva y la lisis del coágulo incubado en urea expresa un déficit de factor XIII. No obstante, un resultado normal no descarta la presencia de una anomalía leve de la fibrinólisis, pero potencialmente significativa desde el punto de vista clínico (p. ej., reducción del nivel plasmático de antiplasmina a₂ en un 10-30% del valor normal). (2)

4. PRUEBA DE PARACOAGULACIÓN DE PROTAMINA PLASMÁTICA .

La prueba de paracoagulación de protamina plasmática sirve para detectar el monómero de fibrina soluble en pacientes con sospecha de CID. Se mezcla sulfato de protamina al 1% en una relación 1:10 con plasma y, tras una breve incubación a 37 °C, se examina en busca de bandas de fibrina precipitadas. Una prueba positiva apoya el diagnóstico de CID, pero una negativa no lo descarta. Un resultado falso positivo puede deberse a dificultades en la venopunción o a una anticoagulación inadecuada de la muestra de sangre. (1)

5. TIEMPO DE LISIS DE EUGLOBINA .

El tiempo de lisis de euglobina también forma parte a menudo de las pruebas de cribado si se sospecha un aumento de la actividad fibrinolítica. Las euglobinas se precipitan por dilución y acidificación del

plasma. La fracción euglobínica, que se encuentra relativamente libre de inhibidores de la fibrinólisis, se coagula con trombina y se mide el tiempo que tarda el coágulo en disolverse. El tiempo de lisis normal es superior a 90 min; un tiempo de lisis acortado indica un aumento de la actividad del activador del plasminógeno plasmático (p. ej., en algunos pacientes con hepatopatía avanzada). Una reducción de la concentración plasmática de fibrinógeno, al producirse un coágulo de menor tamaño que disolver, también puede originar un tiempo más corto. (2)

6. TIEMPO DE TROMBINA.

Para determinar el tiempo de trombina se coagulan el plasma a analizar y un plasma control normal añadiendo un reactivo de trombina bovina diluido para obtener un tiempo de sangría de aproximadamente 15 seg. para el plasma control. "...Dado que la prueba es independiente de las reacciones que generan trombina, se utiliza para detectar de forma específica anomalías que afectan la reacción trombina-fibrinógeno: heparina, productos de degradación de la fibrina de gran tamaño y anomalías cualitativas del fibrinógeno...". Resulta particularmente útil para establecer si una muestra de plasma contiene heparina (p. Ej., heparina residual no neutralizada tras una operación con circulación extracorpórea o contaminación de plasma obtenido de una vía que se mantiene permeable mediante irrigaciones de heparina). En el plasma que contiene heparina, el tiempo de trombina está prolongado, pero

cuando se repite la prueba, ésta es normal si se sustituye la trombina por el reactivo batroxobina (una enzima de veneno de serpiente insensible a la heparina que convierte directamente el fibrinógeno en fibrina).

7. TIEMPO DE PROTROMBINA.

El tiempo de protrombina o **PRUEBA DE QUICK**, mide el tiempo que tarda en coagular una muestra de plasma, desprovisto de plaquetas y anticoagulado con Citrato Sódico, al ponerlo en contacto con una suspensión de Tromboplastina cálcica (Sustituto de la Tromboplastina tisular fisiológica). El resultado se reporta en porcentaje referido al plasma testigo. (2)(3)(1).

El tiempo de Protrombina, es el ensayo que evalúa la vía extrínseca del sistema de coagulación. Consiste en medir el tiempo de coagulación de un plasma citratado en presencia de tromboplastina e iones Calcio.

Como quiera que las distintas Tromboplastinas disponibles en el mercado tienen una actividad distinta, sería mejor referirse al valor INR (Siglas que corresponden a la expresión inglesa *International Normalized Ratio*) que tiene en cuenta la sensibilidad del reactivo (medida durante el International Sensibility Index) ISI, y la relación entre el tiempo que tarda en coagular la muestra a estudiar con respecto al de una muestra testigo, según la siguiente relación:

$$\text{INR} = R^{\text{ISI}}$$

En la que $R = \frac{\text{Tiempo de Quick Muestra}}{\text{Tiempo de Quick Testigo}}$

La Prueba de Quick, explora la vía Extrínseca y Común de la coagulación, en las que intervienen los factores I (Fibrinógeno), II (Protrombina), V, VII y X.

Es una prueba de gran interés y muy utilizada con fines de *screening*, diagnóstico y control de tratamiento con anticoagulantes orales.

“...El Tiempo de Protrombina, es el tiempo en el que tarda en coagular el plasma con citrato tras la adición de Calcio y Tromboplastina estandarizada de referencia ...”

El tiempo de Protrombina refleja cambios en los niveles de tres factores vitamina K-dependientes (FII, FVII, FX) y en el FV. Sólo niveles por debajo de 50mg% de fibrinógeno alteran el TP(1). Es el método elegido para monitorear pacientes bajo tratamiento de anticoagulación oral. (7)

La tromboplastina o el factor tisular (FT), es una combinación de apoproteína y fosfolípidos que puede obtenerse de distintas fuentes: placenta humana, cerebro de conejo, ratón o mono. También existe el FT recombinante humano al cual se le agregan fosfolípidos naturales o artificiales.

a) VALORES DE REFERENCIA.

Entre EL 70 y 120%, cuando se expresa en (%), y <1,2 cuando se expresa en razones.

Los valores de referencia varían ligeramente con el origen de la tromboplastina utilizada y el sistema de detección. Cada laboratorio debe establecer su rango de referencia determinando el TP en por lo menos 20 individuos sanos que incluyan mujeres y hombres con edad entre 15 y 70 años. Si el valor de referencia hallado coincide con el descrito internacionalmente se puede adoptar el rango determinado, de lo contrario el laboratorio debe estudiar al menos 100 normales y establecer su propio rango.

Los valores normales en niños son menores que en adultos.

El TP está prolongado en: (6)

- Deficiencia congénita o adquirida de uno o varios de los siguientes factores: FVII, FX, FV, FII e hiperfibrinogenemia severa.
- Enfermedad hepática
- Deficiencia de Vitamina K.
- Tratamiento con anticoagulantes orales.
- Presencia de inhibidores específicos de alguno de los factores involucrados en la vía o por inhibidores de interferencia.

d. TERAPEUTICA ANTICOAGULANTE ORAL (TAO).

Los métodos de tratamiento para personas con enfermedad trombótica, se agrupan en tres categorías:

- b) Medicamentos usados para prevenir el inicio o extensión de la trombosis venosa.

- c) Agentes antiplaquetarios que previenen la recurrencia de enfermedad tromboembólica arterial.
- d) Fármacos trombolíticos que disuelven coágulos ya formados.

“...Los medicamentos usados, alteran la hemostasia normal y tiene potencial para causar hemorragias graves, si se administran en exceso. Sin embargo, si la dosis es insuficiente, el agente puede ser ineficaz. Debido a la respuesta individual a estos agentes, no hay dosificación estándar que sea a la vez inocua y eficaz para todos los pacientes...”

La institución de la dosis más eficaz se hace por prueba y error, usando las pruebas de laboratorio *in vitro* como guía; empero con excepción del tiempo de protrombina para dirigir la dosificación de la terapéutica anticoagulante bucal, no hay procedimiento de laboratorio confiable para medir el efecto *in vivo* de estos agentes. A continuación se describen los fármacos y métodos de laboratorio usados para verificar su dosificación.

“...Los fármacos anticoagulantes orales comercializados en nuestro medio acenocumarol (Sintron) y warfarina ,pertenecen al grupo de los derivados cumarínicos que actúan inhibiendo la síntesis hepática de vitamina K dependiente de los factores II (PROTROMBINA), VII ,IX ,y X de la de la coagulación y de la proteína C y su cofactor S...”.

La necesidad de realizar un control periódico de la dosis de anticoagulantes orales es ineludible, por la gravedad de las complicaciones que puede generar la mala dosificación y por la gran variabilidad individual de la dosis necesaria

en función de diversos factores incontrolables (edad, género, dieta, enfermedades simultáneas, etc.).

1.TERAPIA ANTICOAGULANTE Y EDAD

Con respecto a la dosis inicial de la Terapia Anticoagulante Oral en pacientes adultos Se recomienda de 0,04 a 0,08 mg/kg de warfarina¹.

Pero existe algún estudio en la subpoblación geriátrica en el que se observa una correlación negativa entre la edad y la dosis del TAO.

Por este motivo, es aconsejable, en pacientes mayores de 70 años, iniciar el TAO a dosis más bajas, entre 14 y 16 mg semanales de acenocumarol o 35 mg semanales de warfarina, y realizar el primer INR al tercer y quinto día de tratamiento, respectivamente. (7)

Con respecto a la población infantil-adolescente, se recomienda iniciar la warfarina a dosis de 0,2 mg/kg.

Asimismo, en un estudio prospectivo realizado por Andrew, se observó que a menor edad se precisaba mayor dosis de warfarina.

Al incrementar la edad existen cambios en el metabolismo, eliminación renal, etc., éstos son más importantes cuando se prescriben fármacos con un estrecho intervalo terapéutico, como es el caso de la warfarina o el acenocumarol.(6)

“...No obstante, existe poca información del efecto farmacológico de la warfarina en subpoblaciones como las geriátricas y las infantiles.

Existen diferentes estudios en los cuales se plantea el riesgo -beneficio de la Terapia Anticoagulante Oral en pacientes mayores...” Esta subpoblación se caracteriza por su labilidad, que viene determinada por: la fragilidad vascular, la mayor prevalencia de factores de riesgo, como la hipertensión o la diabetes mellitus, y la asociación con otros fármacos. Asimismo, la presencia de otras enfermedades que pueden predisponer a la hemorragia, como procesos tumorales o angiodisplasias de colon, y la mayor asociación con otros fármacos, pueden modificar la biodisponibilidad de los fármacos usados en la Terapia Anticoagulante oral.(7)

Con respecto a los niveles de INR en esta población, se ha observado que en los pacientes mayores de 70 años el riesgo de hemorragia se incrementa cinco veces cuando el INR es superior a 4, por esta razón se aconseja mantener el INR entre 2 y 3,5. (8)

2.TERAPIA ANTICOAGULANTE ORAL Y DIETA.

La vitamina K se obtiene de la dieta y de la producida por la flora intestinal. Si se modifica el aporte de dicha vitamina, por cambios nutricionales importantes o por alteración de la flora, varía la eficacia del TAO, ya que disminuye la activación de los factores de la coagulación. La recomendación en los pacientes en TAO, con respecto a la vitamina K, es la de aportar 65-80 µg/día de forma más o menos constante, y evitar así las fluctuaciones de los valores de descoagulación.(7)

Para mantener concentraciones constantes de vitamina K en sangre, se recomienda una dieta mediterránea variada y evitar la ingesta excesiva de vegetales de hojas verdes, como té verde, espinacas, coles de bruselas, col, brócoli, coliflor; de cebollas, berros, endibias, lechuga y tomate verde. Si se realizan cambios drásticos en la dieta (iniciar o suspender régimen de adelgazamiento dieta por problemas metabólicos, como la diabetes mellitus, hipercolesterolemia, etc.), se debe avisar al médico responsable del TAO para que ajuste la dosis.

Se ha observado que algunas comidas preparadas pueden contener aceites ricos en vitamina K, aunque no se ha visto confirmada su importancia por ningún estudio.

Existen estudios realizados con acenocumarol y warfarina que demuestran que una dieta muy rica en vitamina K superior a 250 µg/día, frente a una dieta con aporte controlado de vitamina K produce un descenso importante en los niveles de INR, circunstancia que aumenta el riesgo de embolias o trombosis. Si por el contrario las concentraciones de vitamina K disminuyen, se produce un aumento de los niveles de descoagulación (INR altas) y se incrementa el riesgo de hemorragia. Esto sugiere que una dieta con aporte controlado de vitamina K es eficaz para incrementar el porcentaje de INR en intervalo terapéutico.

3.TERAPIA ANTICOAGULANTE ORAL Y ALCOHOL.

La ingesta aguda y crónica de alcohol puede alterar la farmacodinamia y farmacocinética de otros fármacos, ya que es un inductor del metabolismo hepático de los anticoagulantes orales, y producir oscilaciones importantes en el INR.

“...La ingesta de pequeñas cantidades de alcohol es muy improbable que interaccione con los anticoagulantes orales, por lo que no se considera necesario tomar ninguna medida especial...”. Sin embargo, en caso de pacientes con antecedentes de hepatopatía o que ingieren grandes cantidades de alcohol, es recomendable indicar la supresión de dicha ingesta y realizar un estrecho seguimiento de los INR, ya que las oscilaciones son importantes.

4.TERAPIA ANTICOAGULANTE ORAL Y ESTRÉS.

En un estudio realizado en ratas a las que se les administraban anticoagulantes orales y se las sometía a situaciones de estrés, como son 4 h de inmovilización y ayuno de 24 h, se observó un aumento de la INR. Cuando se analizaba el INR en las ratas que no tomaban anticoagulantes orales y se las sometía a las mismas situaciones de estrés no se apreciaron variaciones en el INR. También se observó que se modificaba la unión constante de la warfarina con las proteínas plasmáticas, y ésta descendía 1,7 veces con respecto a la situación de inmovilización y dos veces en la situación de ayuno. Estos datos sugieren que el ayuno y el estrés en las ratas son los responsables del

cambio en el INR, debido a la interferencia en la unión de la warfarina con las proteínas plasmáticas.

Con respecto a los humanos existen pocos datos, aunque sí se dan algunos casos descritos de aumento del INR cuando existe una situación de estrés. Cuando se ha resuelto dicha situación, el INR vuelve a los valores anteriores. El mecanismo por el cual se produce este aumento en el hombre es desconocido.

Cuando se constata una variación importante del INR, además de valorar los factores conocidos que la puedan alterar, se debe descartar la existencia de estrés.

5.TERAPIA ANTICOAGULANTE ORAL Y EMBARAZO

La prevención de complicaciones tromboembólicas durante el embarazo supone, en la actualidad, uno de los campos en el tratamiento anticoagulante que requiere una especial consideración.

El embarazo es, por sí mismo, un factor de riesgo de enfermedad tromboembólica. Por ello, es importante una correcta anticoagulación durante el período del embarazo y el puerperio en mujeres con riesgo tromboembólico. El problema surge cuando se debe elegir el tratamiento anticoagulante que proteja a la madre tanto de complicaciones trombóticas como hemorrágicas, y, a la vez, no sea perjudicial para el feto. En los diferentes estudios realizados, sobre todo en mujeres portadoras de prótesis mecánicas de válvulas cardíacas, se

observó que el riesgo de embriopatía asociada con warfarina era de un 4%, sobre todo en el primer trimestre. La anomalía congénita más característica es la embriopatía por warfarina, y se caracteriza por hipoplasia nasal y punteado epifisiario. Otras anomalías descritas son alteraciones neurológicas, como hidrocefalia y retraso mental, labio leporino, polidactilia e hipoplasia ventricular izquierda, entre otras.

En el segundo trimestre no parece existir riesgo de embriopatía, y, por tanto, se puede tratar con anticoagulantes orales. En el tercer trimestre, se debe tener en cuenta el momento del parto, por lo que se recomienda retirar el tratamiento anticoagulante oral (TAO) por las posibles complicaciones hemorrágicas durante el parto. En el puerperio, dado que existen indicios de que el TAO no pasa a la leche materna, no existe contraindicación para reiniciarlo.

Por ello, se desaconseja a las mujeres que estén en TAO quedarse embarazadas, y ante un retraso de la menstruación de más de una semana deben ponerse en contacto con el médico especialista y confirmar o descartar el embarazo. Si se confirma dicho embarazo, el hematólogo debe retirar inmediatamente el TAO e iniciar heparina de bajo peso molecular.

En conclusión, y sin que exista en la actualidad consenso sobre el tratamiento más adecuado durante el embarazo, las recomendaciones actuales son:

1. En el primer trimestre, retirar el TAO e iniciar heparina de bajo peso molecular.

2. En el segundo trimestre, se puede continuar con heparina de bajo peso molecular o iniciar el TAO.

3. En el tercer trimestre, se recomienda suspender el TAO e iniciar o continuar con la heparina de bajo peso molecular o heparina no fraccionada cálcica.

e. ANTICOAGULANTES ORALES.

Reciben su nombre por la forma de administración. Estos agentes fueron descubiertos en 1939, cuando se encontró que el *Dicumarol* era la causa de una enfermedad hemorrágica que padecía el ganado después de alimentarse de trébol dulce averiado. (4)

Las pruebas clínicas con el medicamento se iniciaron en 1941. Desde esa época, los medicamentos se han utilizado para tratar la embolia pulmonar.

“...Estudios contemporáneos controlados de manera adecuada, sugieren que serían también eficaces para prevenir la recurrencia de la enfermedad...”.

“...Se definen drogas anticoagulantes como las que impiden o retardan la coagulación sanguínea inhibiendo la formación de fibrina...”. Los llamados anticoagulantes *sintéticos* corresponden esencialmente a las cumarinas.

1. CLASIFICACION

Los anticoagulantes orales pueden ser de tres tipos:

- a) Dicumaroles
- b) Cumarínicos
- c) Indanedionas

De éstos, los cumarínicos son los que se usan más. Los Dicumaroles actúan con demasiada lentitud y las indanediona, tienen más efectos secundarios. La *Warfarina sódica* o *Cumadín sódico*, es el derivado más popular del compuesto precursor, 4-oxicumarina.

Los agentes cumarínicos impiden la generación de trombina al actuar como antagonistas de la vitamina K. En presencia de cumarina, los hepatocitos se incapacitan para carboxilar los residuos de ácido glutámico de los factores II, VII, IX y X, así como de la proteína C. En consecuencia, moléculas no funcionales de la proteína precursora circulan en plasma y se detectan por sus determinantes antigénicos, pero no pueden unirse a las micelas de fosfolípidos y participar en la coagulación. El medicamento causa una deficiencia adquirida de factores del grupo de la protrombina y de proteína C. Estas moléculas precursoras se llaman también proteína, inducidas por la ausencia de vitamina K o PIVKA.

Como los agentes cumarínicos impiden la síntesis de proteína funcional, se requiere tiempo después de su administración para que los factores normales de la coagulación ya disponibles, se metabolicen, El tiempo, depende de la vida media de los factores. Para el factor VII ésta es de cinco a seis horas; el factor IX, 28 a 40 horas; factor X, 40 a 50 horas y factor II, 48 a 60 horas.

Por lo tanto, los fármacos empiezan a surtir efecto de ocho a diez; pero, para alcanzar anticoagulación terapéutica, se requieren de una a dos semanas para equilibrar y estabilizar la dosificación.

La respuesta a la dosis en personas diferentes, es muy variable. Para alcanzar eficacia máxima, sin hemorragia, los límites son de 2 a 18mg. Para determinar la dosificación individual requerida, se hace una determinación basal del tiempo de protrombina, y luego se mide en forma periódica por lo general diariamente, hasta lograr el equilibrio. La mayoría de los médicos, ajusta la dosis de modo que el TP sea de uno y medio a dos veces el valor basal. El tiempo de Protrombina, refleja la dosis administrada de 36 a 48 horas antes. Es la prueba de elección para tratamiento con anticoagulantes orales, debido a la vida media corta del Factor VII, que es el único medido por el TP, y además porque dependen de él otros dos factores alterados. TTP, no se prolonga a un grado útil. Después de equilibrar la dosis, TP se determina en forma periódica, quizá cada semana o dos semanas durante el tratamiento. En general, los problemas con el tiempo de protrombina, son la variabilidad de los reactivos entre fabricantes, que impide la correlación de los resultados entre laboratorios. La manera en que se emiten esos resultados, ha cambiado con el transcurso de los años, y puede variar de una institución a otra. La recomendación más reciente es establecer una escala de referencia, usando voluntarios normales y reportar tiempo de Protrombina en segundos. (7)

El antídoto para los agentes cumarínicos es la administración de vitamina K. Sin embargo, la vitamina es eficaz después de dos a tres días. En una urgencia, puede usarse plasma fresco congelado, cuyos factores son funcionales. Es posible administrar factores del complejo de protrombina, pero el riesgo de hepatitis y HIV (HLTV III), son mayores con este tratamiento. Varios medicamentos administrados en forma concurrente, pueden afectar la

respuesta a los anticoagulantes orales. Algunos potencian el efecto anticoagulante, de modo que se requiere una dosis menor que la habitual. Otros reducen el efecto de la cumarina. Si el medicamento que interfiere se administra en forma constante, la dosis del anticoagulante deberá ajustarse. Si se toma solo en forma intermitente, el padecimiento tendrá riesgo de hemorragia o la cumarina quedará fuera de una concentración terapéutica eficaz.

“...La farmacocinética del acenocumarol y la warfarina es bastante similar, diferenciándose en la semivida de eliminación que es mayor para la warfarina, lo que condiciona que tras la suspensión de tratamiento la duración del efecto anticoagulante se mayor...”. Los dos fármacos están contraindicados en el primer y último trimestre del embarazo, pero no en la lactancia pues el paso a la leche materna es mínimo. El efecto anticoagulante máximo para el acenocumarol y la warfarina se alcanza al cabo 1,5-3 días. La duración del efecto anticoagulante tras la suspensión del tratamiento es de 2 días para el acenocumarol y de 2-5 días para la warfarina.

2. PLAN DE ADMINISTRACIÓN

a. ACENOCUMAROL.

- a) El primer día se administra previa determinación del Tiempo de Protrombina como dosis inicial 20mg, por vía bucal.

- b) El segundo día, si el Tiempo de Protrombina es menor a 22 segundos, o sea mayor al 25% delo normal, se administrarán 12mg.
- c) El tercer día, y siguientes previa determinación del Tiempo de Protrombina, si el mismo está entre 22 y 35 segundos se suministrarán 4mg, adaptando las dosis en cantidades de 2 y 10mg diarios.

b. WARFARINA SODICA.

- a) La dosis inicial es de 25mg por vía bucal, el segundo día la dosis es de 10mg.
- b) Luego la dosis de mantenimiento se intercalará en dosis de entre 2.5 y 10mg diarios siempre en relación a la determinación del Tiempo de Protrombina.

La duración del tratamiento con anticoagulantes debe ser prolongada para evitar la recidiva del tromboembolismo. Para ello se recomienda que dicha duración sea de tres meses en los casos de Trombosis venosa no complicada, mientras que en casos complicados por Embolismo pulmonar, el tratamiento se prolongara a 6 meses.

Las determinaciones del Tiempo de Protrombina se realizarán los primeros 10 días del tratamiento hasta hallar la dosis de mantenimiento conveniente, siendo luego determinaciones por semana y después una cada 2 semanas, hasta la finalización del tratamiento.

2. HIPÓTESIS.

A. HIPÓTESIS GENERAL.

La cantidad de pacientes con alteraciones en el proceso de la coagulación, asistentes al Instituto SELADIS, se ha incrementado durante las gestiones 2003 y 2004.

B. HIPÓTESIS ESPECÍFICAS.

La mayoría de pacientes que presentan este tipo de alteraciones, pertenecen al género femenino.

El intervalo de edades de estos pacientes se halla entre 25 a 50 años.

El fármaco de mayor aceptación para el control de estas alteraciones es la Warfarina.

3. DISEÑO METODOLÓGICO.

A. POBLACIÓN.

Se incluyó en este estudio a todos los pacientes en los que se realizó la prueba de Tiempo de Protrombina y se los clasificó según edad, género, terapia anticoagulante, para discriminar si la prueba solicitada era para cirugía o como control de tratamiento.

B. ANALISIS ESTADÍSTICO.

Se realizó el análisis estadístico utilizando el paquete Epi Info 2004 compatible para Windows.

C. TIPO DE INVESTIGACIÓN.

La evaluación de la Prevalencia de anticoagulación en pacientes de 25 a 80 años solicitantes del tiempo de protrombina asistentes al instituto SELADIS durante las gestiones 2003 y 2004 fue realizado a través de un estudio de tipo retrospectivo .

V. RESULTADOS.

Del total de pacientes que ingresaron al instituto SELADIS durante la gestión 2003 para solicitar la prueba del Tiempo de Protrombina se tiene que el 43.3% fueron varones y el 53.6% fueron mujeres (Cuadro 1 y Tabla 1); y el grupo etáreo mas sobresalientes esta comprendido entre los 40 a 70 años (Tabla 2, Cuadro 2).

TABLA N° 1

PACIENTES SOLICITANTES DE TP SEGÚN ASISTENTES AL INSTITUTO SELADIS DURANTE LA GESTION 2003.

GENERO	NUMERO	PORCENTAJE
VARONES	126	43,3
MUJERES	146	53,7
TOTAL	272	100

CUADRO Nº 1

PACIENTES SEGÚN GÉNERO ASISTENTES AL INSTITUTO SELADIS DURANTE LA GESTION 2003.

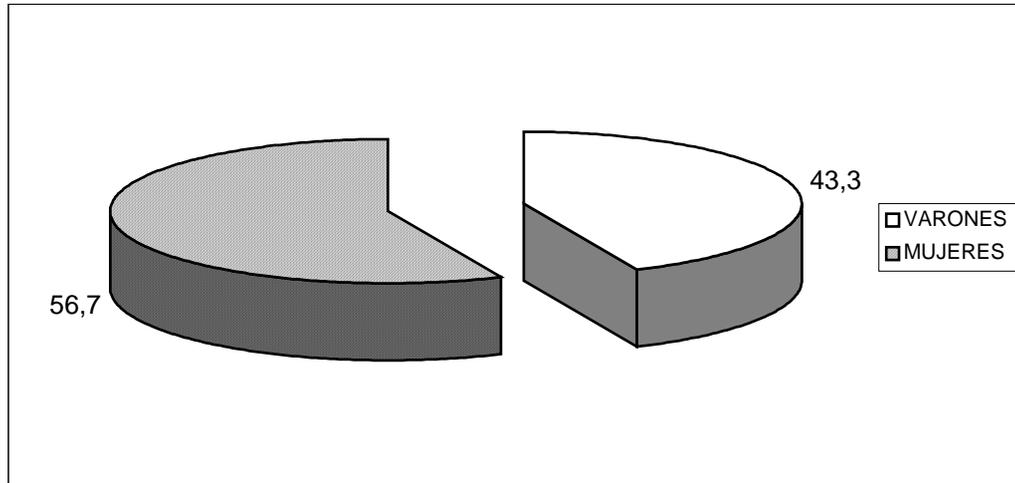


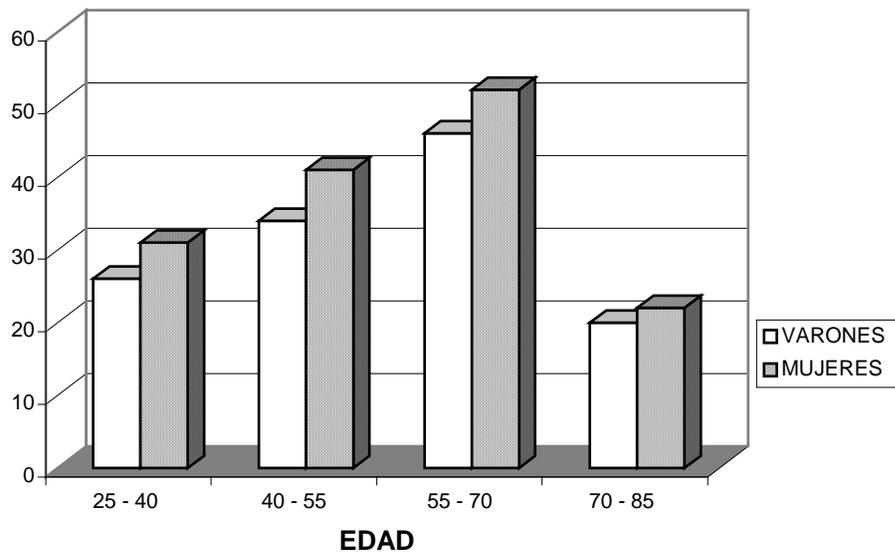
TABLA Nº 2

PACIENTES SEGÚN GÉNERO Y EDAD ASISTENTES AL INSTITUTO SELADIS DURANTE LA GESTION 2003

GENERO	EDAD				NUMERO	PORCENTAJE
	25 – 40	40 – 55	55 – 70	70 - 80		
MASCULINO	26	34	46	20	126	43,3
FEMENINO	31	41	52	22	146	53,6
TOTAL	57	75	98	42	272	100

CUADRO Nº 2

PACIENTES SOLICITANTES DE TP SEGÚN EDAD ASISTENTES AL INSTITUTO SELADIS DURANTE LA GESTION 2003

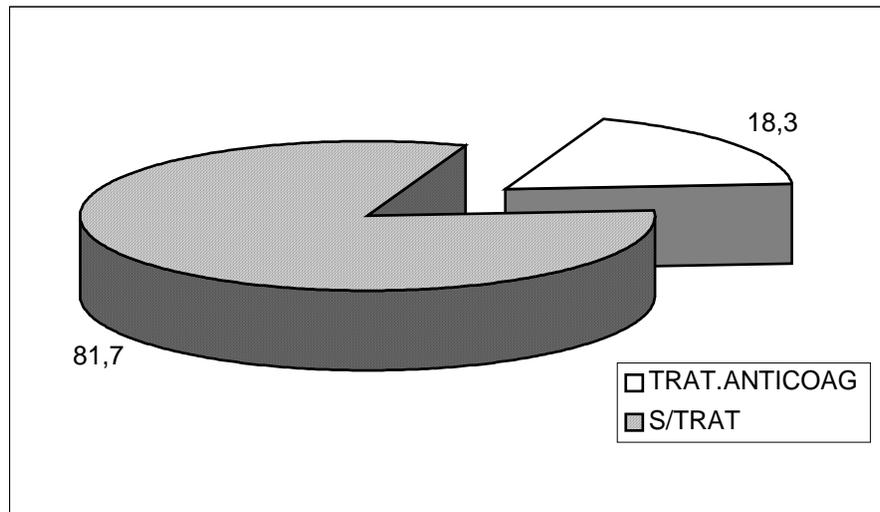


Del total de pacientes registrados (272), el 18,3% recibían tratamiento anticoagulante y el 81,7% no recibían ningún tipo de terapia. (Tabla y Cuadro 3).

TABLA Nº 3

PACIENTES ASISTENTES AL INSTITUTO SELADIS CON Y SIN TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE DURANTE LA GESTION 2003

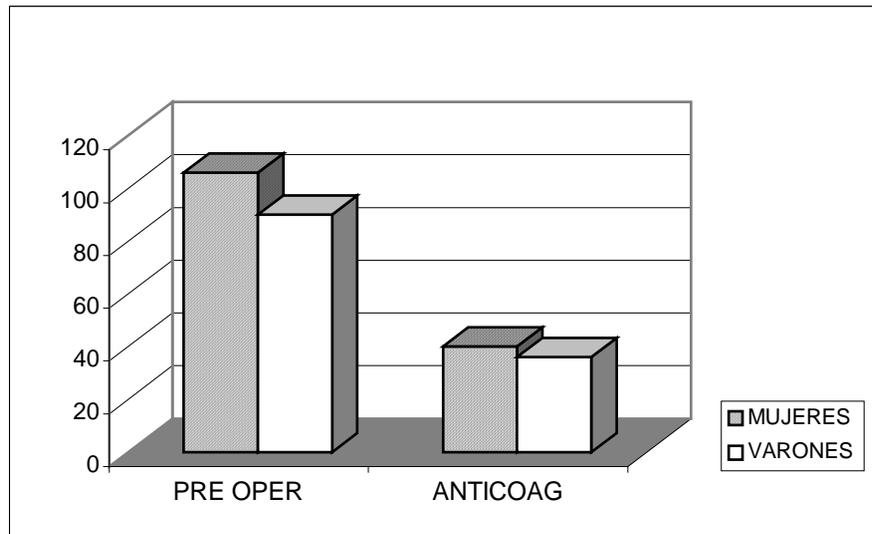
CONDICION	CON TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE	SIN TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE
PORCENTAJE DE PACIENTES	18,3	81,7
TOTAL	50	222

CUADRO Nº 3**PACIENTES ASISTENTES AL INSTITUTO SELADIS CON Y SIN TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE DURANTE LA GESTION 2003 EN PORCENTAJE**

De igual manera se clasificaron a los pacientes de acuerdo al tipo de solicitud en la cual las de tipo Pre-Operatoria fueron 196 (106 de mujeres y 90 de varones); las de control de anticoagulación 76 (40 de varones y 36 de mujeres). (Tabla 4 y Cuadro 4)

TABLA Nº 4**PACIENTES SOLICITANTES DE TP SEGÚN TIPO DE SOLICITUD ASISTENTES AL INSTITUTO SELADIS DURANTE LA GESTIÓN 2003**

GENERO	SOLICITUD PRE OPERATORIA	CONTROL DE ANTICOAGULACION
FEMENINO	106	40
MASCULINO	90	36
TOTAL	196	76

CUADRO Nº 4**PACIENTES SOLICITANTES DE TP SEGÚN TIPO DE SOLICITUD ASISTENTES AL INSTITUTO SELADIS DURANTE LA GESTIÓN 2003**

Durante la gestión 2004, de un total de 395 pacientes el 43,03% correspondió al grupo de los varones y un 56,96% al grupo de mujeres (Tabla y Cuadro 5); los intervalos de edad más significativos fueron los de 25 a 55 años, (Tabla y Cuadro 6).

TABLA Nº 5**PACIENTES SOLICITANTES DE TP SEGÚN GENERO ASISTENTES AL INSTITUTO SELADIS DURANTE LA GESTION 2004**

GENERO	NUMERO	PORCENTAJE
MASCULINO	170	43,03
FEMENINO	225	56,97
TOTAL	395	100

CUADRO Nº 5

PACIENTES SOLICITANTE DE TP SEGÚN GÉNERO ASISTENTES AL INSTITUTO SELADIS DURANTE LA GESTION 2004

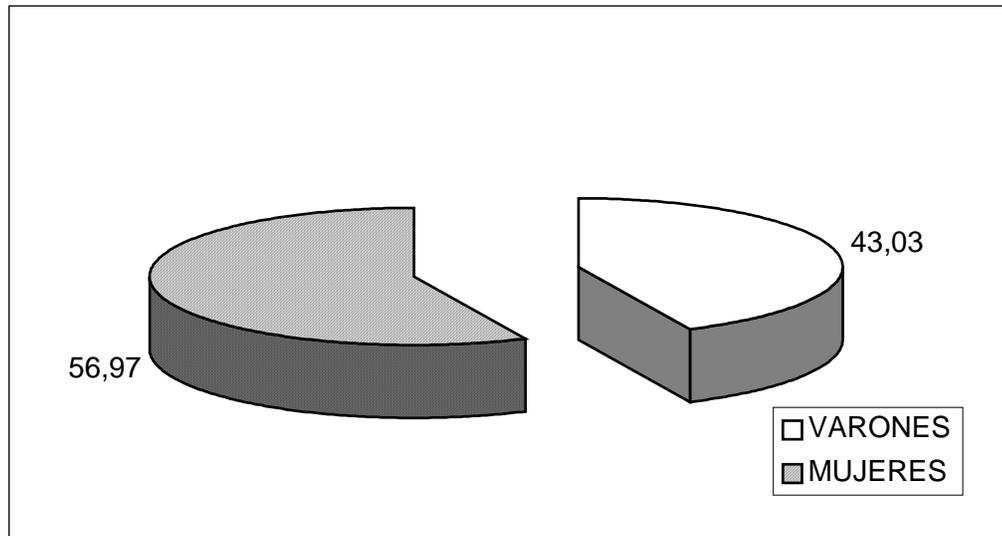


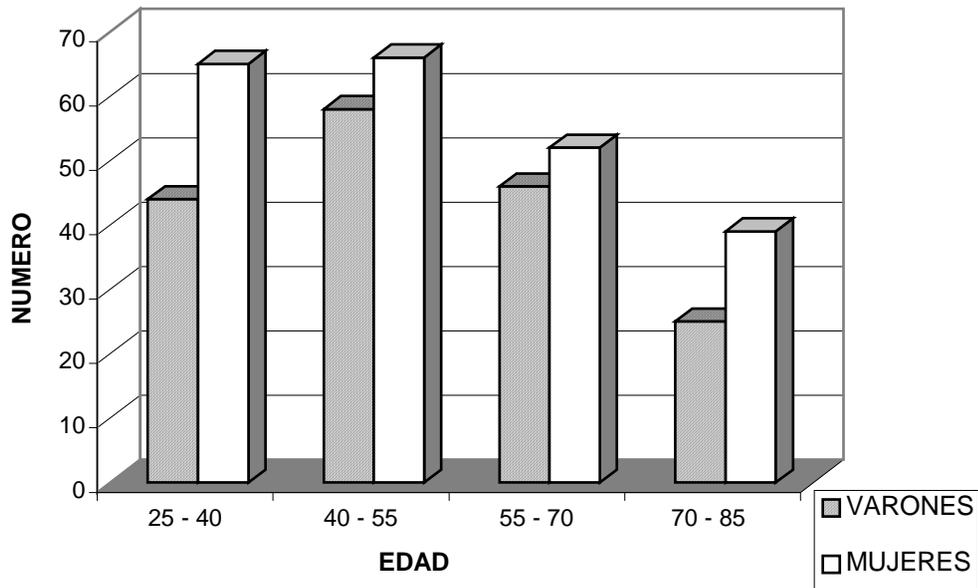
TABLA Nº 6

PACIENTES SEGÚN GENERO Y EDAD ASISTENTES AL INSTITUTO SELADIS DURANTE LA GESTION 2004.

GÉNERO	EDAD				NUMERO	PORCENTAJE
	25 - 40	40 - 55	55 - 70	70 - 80		
VARONES	44	58	42	26	170	43,03
MUJERES	65	66	55	39	225	56,96
TOTAL	109	124	97	65	395	100

CUADRO Nº 6

PACIENTES SEGÚN GENERO Y EDAD ASISTENTES AL INSTITUTO SELADIS DURANTE LA GESTION 2004

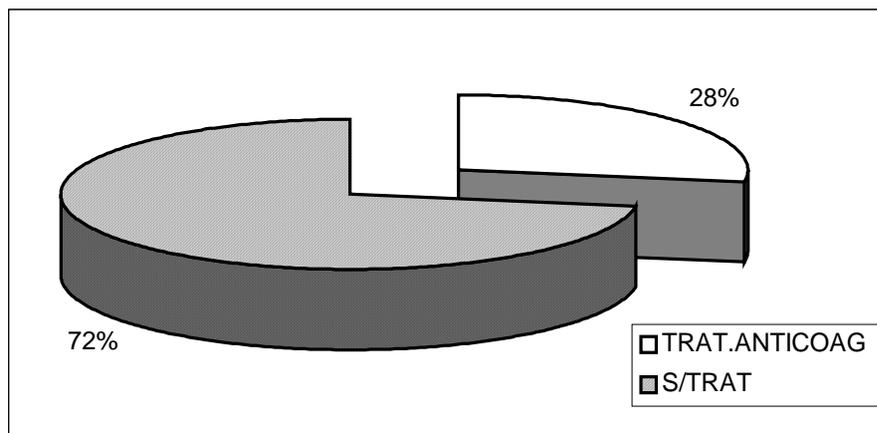


Del total de pacientes registrados durante la gestión 2004, un 27,5% recibía tratamiento anticoagulante y el 72,5% no tenía ningún tipo de terapia. (Tabla 7 y Cuadro 7).

TABLA Nº 7

PACIENTES ASISTENTES AL INSTITUTO SELADIS CON Y SIN TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE DURANTE LA GESTION 2004

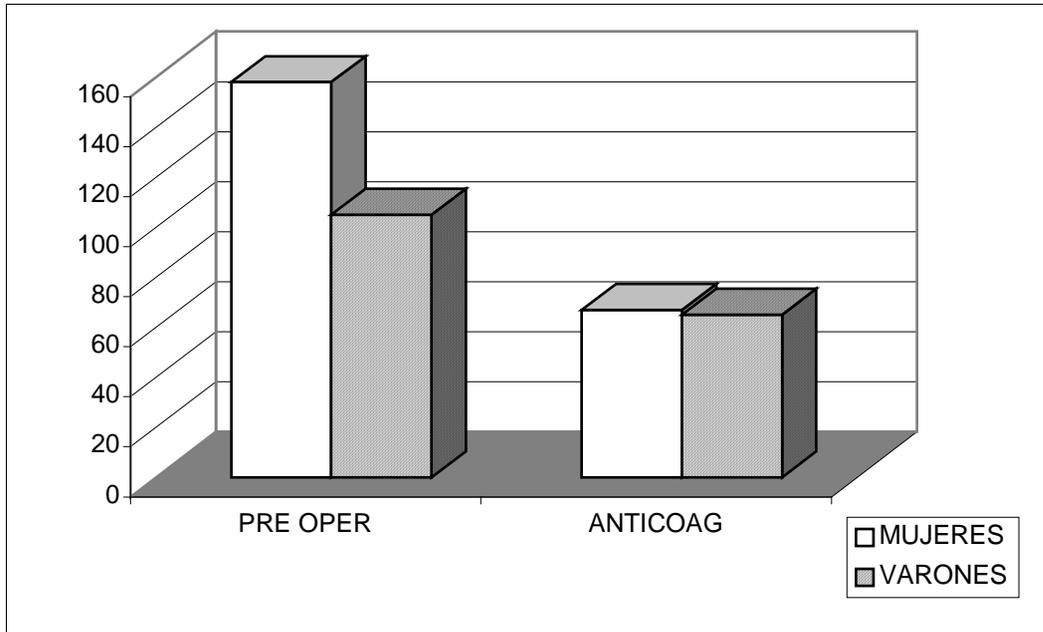
CONDICION	CON TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE	SIN TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE
PORCENTAJE DE PACIENTES	27,5	72,5
TOTAL	75	197

CUADRO N° 7**PORCENTAJE DE PACIENTES ASISTENTES AL INSTITUTO SELADIS CON TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE DURANTE LA GESTIÓN 2004**

Los pacientes solicitantes según tipo de orden médica que asistieron al Instituto SELADIS durante la gestión 2004, fueron en el caso de las mujeres de 158 con una solicitud pre-operatoria, y para un control de anticoagulación 67. Para el grupo de varones asistieron para su control 65, y con una solicitud pre-operatoria 105 pacientes. (Ver tabla y cuadro 8)

TABLA N° 8**PACIENTES SOLICITANTES DE TP SEGÚN TIPO DE SOLICITUD ASISTENTES AL INSTITUTO SELADIS DURANTE LA GESTIÓN 2004**

GENERO	SOLICITUD PRE OPERATORIA	CONTROL DE ANTICOAGULACION
MUJERES	158	67
VARONES	105	65
TOTAL	263	132

CUADRO Nº 8**PACIENTES SOLICITANTES DE TP SEGÚN TIPO DE SOLICITUD ASISTENTES AL INSTITUTO SELADIS DURANTE LA GESTIÓN 2004**

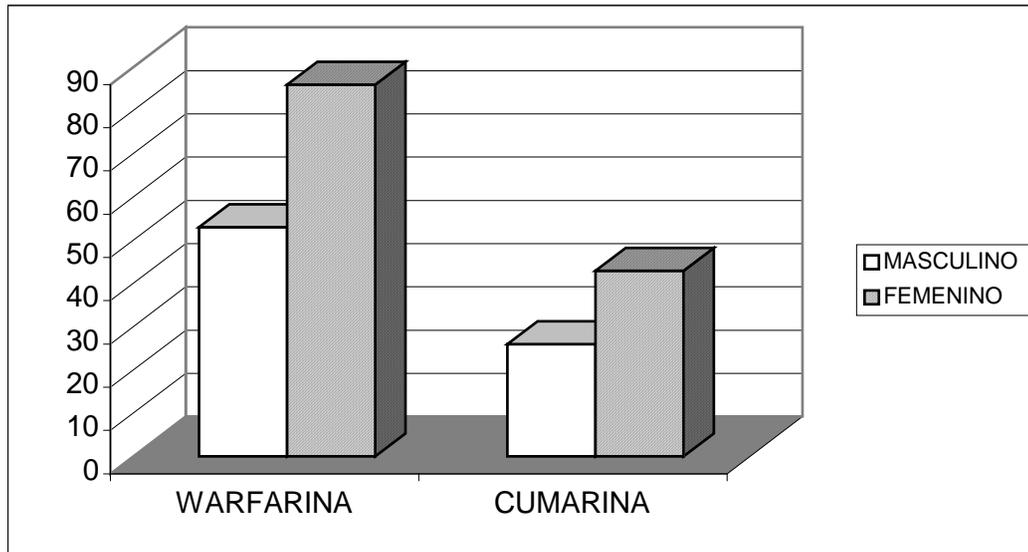
Se agruparon a los pacientes de acuerdo al género y al tipo de anticoagulante utilizado en la terapia anticoagulante durante ambas gestiones 2003 y 2004, obteniendo valores de 139 pacientes tratados con warfarina (53 varones y 46 mujeres) y 69 con Cumarina (26 varones y 43 mujeres). (Tabla y Cuadro 9).

TABLA Nº 9**NUMERO DE PACIENTES ASISTENTES AL INSTITUTO SEGÚN TIPO DE ANTICOAGULANTE UTILIZADO DURANTE LAS GESTIONES 2003 Y 2004**

GENERO	WARFARINA	CUMARINA	TOTAL
MASCULINO	53	26	79
FEMENINO	86	43	129
TOTAL	139	69	208

CUADRO Nº 9

NÚMERO DE PACIENTES ASISTENTES AL INSTITUTO SELADIS SEGÚN GÉNERO Y TIPO DE ANTICOAGULANTE UTILIZADO DURANTE LAS GESTIONES 2003 Y 2004



PARA EL CÁLCULO DE LA FRECUENCIA:

a) GESTIÓN 2003:

$$\text{FRECUENCIA} = \frac{\text{Número de casos}}{\text{Total de Pacientes}} \times 100$$

$$\text{FRECUENCIA} = \frac{50}{222} \times 100$$

Frecuencia = 22.52%

b) GESTIÓN 2004:

$$\text{FRECUENCIA} = \frac{\text{Número de casos}}{\text{Total de Pacientes}} \times 100$$

$$\text{FRECUENCIA} = \frac{75}{197} \times 100$$

Frecuencia = 38.07%

IX. CONCLUSIONES.

- A. La frecuencia de pacientes de 25 a 80 años asistentes al servicio de Hematología del Instituto SELADIS fue de 22.5% durante la gestión 2003 y de 38% en la gestión 2004. Existiendo un incremento del 15.5% sobre el total de los casos.
- B. Los pacientes solicitantes de la prueba Tiempo de Protrombina fueron pacientes varones (43,3%) con respecto al grupo de mujeres (56.7%) durante la gestión 2003; en el 2004 hubo un incremento de pacientes del sexo femenino (56,97%) con respecto al grupo de pacientes varones (43,03%). Predominando el sexo femenino en ambas gestiones.
- C. El grupo etáreo más sobresaliente de pacientes solicitantes fue el comprendido entre las edades de 55 a 70 años (98 casos) en la gestión

2003; durante la gestión 2004 el grupo correspondiente a pacientes que están comprendidos entre los 40 a 55 años de edad (124 casos). La media de edad en ambas gestiones fue de 55 años.

D. Del total de solicitudes (667 casos), un 68.8% correspondió a pacientes con solicitud de pruebas pre-operatorias, y un 31.2% a solicitudes para control de anticoagulación.

E. El tipo de anticoagulante más utilizado fue la warfarina (5 mg), en la cual la cantidad de dosis ha sido modificada por el profesional médico de acuerdo a la evolución del paciente.

X . DISCUSIÓN.

Los resultados obtenidos son parte de un seguimiento realizado en dos años calendario, sin embargo, con el transcurrir del tiempo los problemas en la cascada de coagulación se van acrecentando debido al riesgo de producirse episodios de trombosis. Por esta razón deben tomarse en cuenta los grupos etáreos con mayor probabilidad de riesgo, que según estudios ya realizados a nivel mundial están comprendidos entre las edades de 40 a 75 años.

XI. RECOMENDACIONES.

Por los resultados obtenidos en el presente trabajo se recomienda:

- ❖ Implementar programas de información, control y prevención de este tipo de trastornos dirigida a la población comprendida entre los 40 y 70 años, que es la más propensa a desarrollar problemas a nivel de la vía extrínseca de la coagulación.
- ❖ Promover que este tipo de controles sean parte de un programa de salud pública, subvencionado por los gobiernos departamentales y nacional.
- ❖ Realizar el control de estos pacientes de manera periódica con el fin de obtener información actualizada y así poder verificar la posibilidad de construir una curva de calibración del valor testigo con valores obtenidos de pacientes anticoagulados y ser utilizada para pacientes con el mismo problema.

XI. BIBLIOGRAFIA.

1. AGGELER , M; et al. **HEREDITARY TRANSMISIÓN OF EXCEPTIONAL RESISTANCE TO COUMARIN ANTICOAGULANTS DRUGS.**
2. ALBERTO, F. ; BARRERA L, FORASTIERO R, et al. **FUNDAMENTOS PARA EL MANEJO PRÁCTICO EN EL LABORATORIO DE HEMOSTASIA .** Grupo CAHT. Buenos aires:2001.p 239-269.
3. BEERS, M; BERKOW R. M.D. **EL MANUAL MERCK DE DIAGNÓSTICO y**
4. **TRATAMIENTO.** 10ed.Madrid:Harcourt.2000.Sec.11.Cap.131.
5. BERNADETTE, R. "HEMATOLOGIA": **FUNDAMENTOS MEDICOS Y APLICACIONES CLINICAS.** PANAMERICANA.2ed.P421 -425.
6. FERNANDEZ, M. A. **ANTICOAGULANTES ORALES** :2005.P258-264
7. HOUBOUYAN, LL; JOHNSTON M; MARTINUZZO, Ma E. **Influence in three types of coagulometers on the international Sensivity Index (ISI) of rabbit, human and recombinant human tissue factor preparations. A multicenter study.** WHO:1999. p61-70.
8. ICTH/ISTH; **Protrombina time standarization: Report: of the expert panel on oral anticoagulant control.** Thromb haemost . 1988.p1073-1114.
9. KITCHEN, S. et al. **Comparison of human and rabbit brain trhomoplastin in evaluation of hemostatic defect on liver.** Lancet: 1999.2:1663.
10. LITTER, M. **COMPENDIO DE FARMACOLOGÍA.** Madrid: MANUAL MODERNO.2000.p1260-1301.
11. MANNUCCI, P. **GENETIC CONTROL ANTICOAGULATION .**Lancet:1999.p688-689.
12. NCCLS. Collection. **Transport y procesing of blood specimensfor coagulation testing and general performance of coagulation assays.** 3a ed. NCCLS editions.h-21-A3-1998.18.
13. QUICK, J. **The prothrombin time in haemophilia and in obstructive jaundice.**Biolchem. 1986.p109.
14. O'SHAUGHNESSY, M. **MANUAL OF PRACTICAL HEMOSTASIS AND TROMBOSIS:**Blawckel:1aed.2005.p195-198
15. RAHNN, et al. **FARMACOLOGÍA.** Madrid: MODERNO: 1999. p330 – 356
16. RUIZ ARGÜELLES, G. **FUNDAMENTOS DE HEMATOLOGIA: MEDICA** PANAMERICANA.2004 3ed.285-287.
17. TRIPODI, J. MANNUCCI, P. **Calibración de reactivos procedentes de placenta humana rTF/95, referencia de la Organización Mundial de la Salud para la preparación de tromboplastina humana y recombinante.**

18. http://www.umm.edu/esp_ency/article/003652.htm
19. <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma03/parte13/vitk/vitk001.htm>
20. <http://www.abcmedicus.com/articulo/medicos/2/id/209/pagina/1/anemias.html>
21. http://www.cardiouc.cl/tratamie_ac.htm
22. <http://www.med-informatica.com/Laboratorio.htm>