

26
2 ej.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES
"ZARAGOZA"

INCIDENCIA DEL SINDROME TROMBOCITOPENIA-
TROMBOSIS INDUCIDO POR HEPARINA FUNDA-
MENTADO EN PARAMETROS HEMOSTATICOS.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
JUAREZ GARCIA LEONOR



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

México, D. F.

Abril de 1989



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CONTENIDO

	Página
I INTRODUCCION	1
1.1 Características de un trombo	1
1.2 Trastornos trombóticos	3
Tromboembolia pulmonar	4
Embolia arterial	5
Tromboflebitis	5
1.3 Factores clínicos de riesgo para la trombosis	6
1.4 Fármaco en el tratamiento anticoagulante: Heparina	7
Química y origen	7
Mecanismo de acción	9
Absorción, destino y excreción	10
Toxicidad	11
Antagonistas de la heparina	11
Otras acciones de la heparina	11
1.5 Características de la plaqueta	12
Estructura	12
Función	14
Adhesividad plaquetaria	15
Agregación plaquetaria	16
Reacción de liberación de la plaqueta	17
Actividad coagulante de las plaquetas	18
Producción de plaquetas	19
1.6 Trombocitopenia inducida por heparina	20
1.7 Estudios preliminares	23
II FUNDAMENTACION DEL TEMA	30

	Página
III PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	31
IV OBJETIVOS	32
V HIPOTESIS	33
VI MATERIAL Y METODOS	34
Instrumentos	34
Sustancias	34
Soluciones	35
Material biológico	35
Material de vidrio	35
Otros	36
Equipos de reactivos	37
Metodología	37
Técnicas	39
Cuenta de plaquetas	39
Tiempo de sangrado	40
Tiempo de coagulación	40
Retracción del coágulo	40
Tiempo de protrombina	41
Tiempo de tromboplastina parcial	42
Determinación de fibrinógeno	43
Determinación de hemoglobina	43
Hematócrito	44
Cuenta de leucocitos	44
Calcio sérico	45
Determinación de colesterol total	46
Determinación de triglicéridos	46
Análisis de varianza	47

	Página
VII RESULTADOS	50
Tabla No. 1	52
Tabla No. 2	53
Tabla No. 3	54
Gráfica No. 1	56
Gráfica No. 2	57
Gráfica No. 3	58
Gráfica No. 4	59
Gráfica No. 5	60
Tabla No. 4	62
Tabla No. 5	63
VIII ANALISIS DE RESULTADOS	64
IX CONCLUSIONES	70
X APENDICE A: Preparación de soluciones	72
XI APENDICE B: Resultados obtenidos de las pruebas del laboratorio de cada uno de los pacientes tratados con heparina	75
XII APENDICE C: Resultados obtenidos de las pruebas del laboratorio de cada uno de los pacientes control	83
XIII BIBLIOGRAFIA	84

1.1 CARACTERISTICAS DE UN TROMBO

Un trombo es una masa derivada de la sangre que se forma en las superficies endovascular e endocárdica. Es probable que refleja una hipersensibilización del mecanismo hemostático a la alteración de las superficies vasculares bajo estados variables de flujo. Los trombos pueden producirse en cualquier sitio de la circulación, en arterias, venas y capilares e en las cámaras del corazón. El trombo puede ocluir un vaso sanguíneo, lo cual conduce a isquemia o infarto, e incluso puede adherirse a un costado del vaso e cámara cardíaca, permitiendo a la sangre fluir a lo largo de sus bordes libres (trombo mural). Los trombos pueden producir embolia torrencial abajo para ocluir los vasos distales. Es poco común que un trombo exclusivo se forme en una arteria grande; este tipo de trombo tiende a formarse en arterias de tamaño medio, estenosadas e en vases menores de la microcirculación. Los trombos exclusivos se forman con más facilidad en las venas. La oclusión vascular trombótica e tromboembólica participan de manera preponderante en la patogenia de la enfermedad coronaria oclsiva y el accidente cerebrovascular, por lo que son causa importante de morbilidad y mortalidad en el hemisferio occidental. (18, 25, 29)

Aunque el endotelio normal no es reactivo con la circulación sanguínea, el daño vascular activa las plaquetas y la cascada de la coagulación que son esenciales para la formación de un trombo. Los tres factores principales que determinan el sitio y extensión de un trombo son: 1) los efectos mecánicos en los cuales predomina la circulación

sanguínea; 2) las alteraciones en los componentes sanguíneos, y 3) cambios en la pared vascular. Es la interacción entre estos tres factores lo que determina la clase de trombo que se forma dentro del compartimiento vascular. Por ejemplo, la lesión en una vena con flujo sanguíneo lento o detenido conducirá casi siempre a un trombo que contiene un abundante cantidad de fibrina y eritrocitos (trombo rojo). Por el contrario, un trombo que se forma en la circulación arterial donde el flujo está relativamente intacto, consistirá en gran parte de plaquetas y algo de fibrina (trombo blanco). (18, 25, 29)

La estructura y localización de los trombos son influenciadas notablemente por la circulación de la sangre. En los vasos normales, la sangre fluye con un patrón característico de corriente (denominada "flujo laminar"). Los componentes celulares de la sangre se repelen mutuamente por sus cargas eléctricas, manteniéndose separados uno del otro y del revestimiento endotelial. Las irregularidades de las paredes arteriales producen un patrón de flujo acelerado que favorece la formación de trombos. Cuando la circulación es obstruida por un trombo oclusivo en una arteria, la coagulación de la sangre distal y proximal a la oclusión en las áreas estancadas con circulación interrumpida surge una extensión de trombo rojo a partir del trombo blanco oclusivo inicial. (18, 25, 29)

En las arterias, otro efecto del flujo sanguíneo es limitar el tamaño de los trombos. Cuando un trombo crece e interactúa con la sangre circulante, aumenta la tendencia al desdoblamiento de las plaquetas en la superficie expuesta a los efectos de alteración y deslizamiento del flujo. En situaciones en que la circulación no es retardada ni está detenida, los agentes que conducen la formación de agregados plaquetarios y la activación de la coagulación serán

diluidas con rapidez por la sangre en movimiento. Por consiguiente, es difícil que se forme un trombo exclusivo a menos que haya sitios donde la circulación sanguínea esté alterada o detenida. (18, 25, 29)

En las venas, los trombos tienden a formarse en las bolsas de las válvulas y en lugares de estasis máxima en canales relativamente estancados. Algunos trombos venosos pueden comenzar como agregados plaquetarios en las válvulas venosas, en los senos venosos intramusculares de las venas de las piernas. La estasis acompañada de lesión vascular se considera un factor etiológico importante en la formación de trombos venosos. Debido a la circulación sanguínea lenta de las venas, la activación del proceso de coagulación conduce a formación abundante de fibrina, que incluye a eritrocitos productores de trombo rojo característicos. (18, 25, 29)

Los estudios de formación de trombos han demostrado que cuando la pared vascular es lesionada, un trombo rico en plaquetas se forma con rapidez y experimenta episodios de disolución y reconstrucción. Los elementos que forman el trombo crónico experimentan restitución. Por ejemplo, conforme la fibrina y las plaquetas se van perdiendo de trombos pulmonares experimentales por fibrinólisis, nueva fibrina y nuevas plaquetas son depositadas a través de la activación adyacente al émbolo. La fibrina continúa depositándose en los trombos de la arteria coronaria en el hombre varias horas después de haberse formado un trombo. A la experimentación, la manera más rápida de eliminar un trombo como éste puede consistir en la administración simultánea de heparina y activadores del mecanismo fibrinolítico. (18, 25, 29)

La embolia pulmonar se presenta por trombos en la circulación venosa e lado derecho del corazón (tromboembolia), tumores que han invadido la circulación venosa (embolia tumoral), u otras fuentes (líquido amniótico, aire, grasa, médula ósea y material intravenoso extraño). (19, 23, 26, 32)

Más de 90% de las embolias pulmonares provienen de coágulos de las venas profundas de las extremidades inferiores; el resto se desarrolla en el lado derecho del corazón e venas de las extremidades superiores. La mayor parte de los trombos venosos profundos se erigen en las pantorrillas y 80% de ellos se resuelven de manera espontánea sin embolización. El resto puede propagarse hacia las venas iliofemorales. La retina del trombo en propagación en estas venas proximales permite que migre un coágulo hacia la vena cava superior y finalmente a los pulmones. Hasta un 50% de los pacientes con tromboembolia venosa profunda del sistema iliofemoral tiene embolia pulmonar clínicamente importante. (19, 23, 26, 32)

La terapéutica para la tromboembolia pulmonar incluye medidas preventivas, definitivas y adyuvantes. Las primeras intentan reducir el riesgo de embolia recurrente y no tienen un beneficio comprobado una vez ocurrida la tromboembolia. El tratamiento definitivo consiste en la intervención farmacológica e quirúrgica para eliminar el trombo de la arteria pulmonar. (19, 23, 26, 32)

En la embolia pulmonar establecida está método es preventivo más que definitivo. El anticoagulante de elección para la tromboembolia pulmonar aguda es la heparina, que inhibe la trombina y otros factores de la coagulación potenciando la antitrombina III; no disuelve los trombos establecidos pero evita su propagación distal. La hepari-

na reduce el índice de recurrencias en embolia pulmonar y puede disminuir la mortalidad por recurrencias. (19, 23)

1.2.2 EMBOLIA ARTERIAL

La embolia arterial suele ser una complicación de las cardiopatías. Los émbolos tienden a alojarse en la bifurcación de las arterias mayores con más de la mitad dirigiéndose a la bifurcación aórtica o en los vasos de las extremidades inferiores. Los émbolos de las ulceraciones arteriales suelen ser pequeños, dando lugar a sin tomas transitorios en los dedos de los pies o en el encéfalo. Los síntomas iniciales son dolor, adormecimiento, frialdad y hormigueo, los signos incluyen falta de pulsaciones en las arterias distales al bloqueo, palidez, debi lidad, rigidez o parálisis de los músculos afectados. (19)

El tratamiento de elección en casi todos los casos tempranos de émbolos en las extremidades. Debe realizarse dentro de las primeras 4 a 6 horas del episodio embólico si es posible, si se demora más el tratamiento o si hay pruebas clínicas de necrosis de los tejidos, debe realizarse la embolectomía y en algunos casos aceptarse la posibilidad de amputación. (19, 23, 26, 32)

La heparina sódica por vía intravenosa, se debe dar tan pronto como se sospecha o se hace diagnóstico en un esfuerzo por impedir la trombosis distal y continuarse hasta el momento de la operación. (19, 23, 26, 32)

1.2.3 TROMBOFLEBITIS

La tromboflebitis es la oclusión parcial o completa de una vena por un trombo con reacción inflamatoria consecutiva de la pared de la vena. Un traumatismo del endotelio de la pared venosa que dé lugar a exposición de los tejidos subendoteliales a las plaquetas de la sangre venosa, puede iniciar la trombosis, especialmente si existe cierto grado de estasis venosa. Se forman agregados de pla

quetas en la pared venosa y luego ocurre depósito de fibrina, leucocitos y finalmente eritrocitos; se produce un trombo que luego puede propagarse a lo largo de las venas en forma de un coágulo flotante libre. En un término de 7 a 10 días, este trombo llega a adherirse a la pared de la vena y se presentan cambios inflamatorios secundarios, aun que todavía puede persistir la cola que flota libremente. Finalmente, el trombo es invadido por fibroblastos, lo cual da por resultado cicatrización de la pared de la vena y destrucción de las válvulas. (19, 23, 26, 32)

El tratamiento con anticoagulantes se considera como el tratamiento preferido en pacientes con tromboflebitis profunda con embolia pulmonar o sin ella. La heparina actúa con rapidez y constituye el anticoagulante de elección para la terapéutica a corto plazo, sólo puede administrarse por vía parenteral, siendo necesaria la hospitalización. (19, 23, 26, 32)

1.3 FACTORES CLINICOS DE RIESGO PARA LA TROMBOSIS

En la trombosis venosa, se produce un aumento de la estasis por inmovilización, obesidad, insuficiencia cardíaca congestiva o por embarazo. Otros factores importantes de riesgo incluyen la cirugía reciente, la enfermedad neoplásica, los padecimientos mieloproliferativos o el síndrome nefrótico. (18, 23, 26)

Entre los factores de riesgo para la enfermedad arterial están la hipertensión, el tabaquismo, la hiperlipidemia, la diabetes y en ocasiones la trombocitemia esencial. (18, 23, 26)

De éstas, la hipertensión representa el mayor riesgo para las arterias cerebrales, en tanto que fumar y la diabetes para las arterias periféricas. La falta de ejer-

cicio se considera como factor mayor de riesgo de patología de la arteria coronaria.

Un problema clínico que ha propiciado gran controversia se relaciona con el grado de riesgo producido por los estrógenos en los agentes anticonceptivos orales en la predisposición de las mujeres a la enfermedad tromboembólica arterial y venosa. (18, 23, 26)

1.4 FARMACO EN EL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE: HEPARINA

La heparina fue descubierta en 1916, introducida clínicamente en 1935, y llega a ser establecida finalmente como un excelente agente para el manejo de eventos tromboembólicos en 1960. La utilización de la heparina para manejo y prevención de tromboembolismo llega a ser ampliamente aceptada. A pesar de las grandes cantidades de heparina administrada, las complicaciones son bajas. Las complicaciones más comunes son hemorragias en un 7 a 10 % y reacciones de sensibilidad en 2 a 5% de los pacientes que reciben heparina. (12, 20)

1.4.1 QUIMICA Y ORIGEN

La heparina es un grupo heterogéneo de mucopolisacáridos aniónicos de cadena recta, llamados glucosaminoglicanos, cuyo peso molecular promedio es de 15 000 daltons. Menos del 1% de los glucosaminoglicanos nativos obtenidos por hidrólisis alcalina de un núcleo proteico conjugado de unión covalente es heparina. La heparina comercial consiste en polímeros de dos unidades repetitivas de disacáridos: ácido D-glucosamina-L-idurónico y ácido D-glucosamina-D-glucurónico. En la estructura que se muestra en la figura No.1, la unidad superior de disacáridos se compone de un ácido idurónico y de un resto de glucosamina, y la unidad inferior contiene restos de ácido glucurónico y glucosamina.

La heparina es muy ácida per su contenido de grupos sulfato y ácido carboxílico de unión covalente. Sulfamidas y sulfato ésteres se forman en las posiciones 2 y 6, respectivamente, de la glucosamina y un sulfato éster se encuentra también en el grupo 2-OH del ácido idurónico.

La heparina comercial se prepara con pulmón bovino y mucosa intestinal porcina, pero también puede obtenerse de ovejas y ballenas. La heparina existe intracelularmente en los tejidos de mamíferos que contienen mastocitos, pero solamente en una forma macromolecular, de 750 000 daltons, por lo menos. Esta heparina grane tiene solamente del 10 al 20% de la actividad anticoagulante de la heparina comercial. Cuando la heparina nativa, se libera de su estado ligado e inactivo en los gránulos metacromáticos de los mastocitos, es ingerida y rápidamente destruida por los macrófagos. (20, 21, 22, 24, 31)

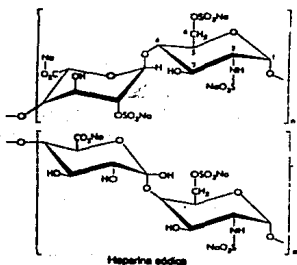


FIGURA No. 1

Los sitios específicos en la heparina se unen con un enlace iónico a los grupos amino de los residuos de la lisina en la antitrombina III, intensificando la reactividad de un residuo específico de arginina (+). Este se une a la bolsa de aspartato (-) de la serina proteasas (por ejemplo, trombina, factores IXa, Xa, VIIa, XIa y plasmina) formando un complejo enzima-inhibidor estable covalente. Además la heparina puede actuar de manera independiente con la trombina e con el factor IXa para modular la reactividad proteasa-inhibidor, pero en cuanto a la cinética, estas reacciones pueden ser de importancia secundaria en su efecto anticoagulante, ver figura No. 2 y figura No. 3.

(13,24)

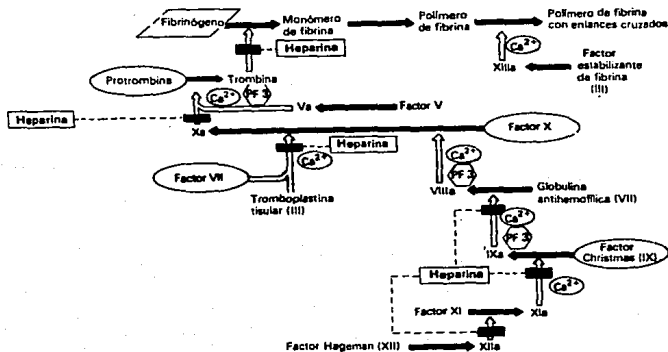


FIGURA No. 2

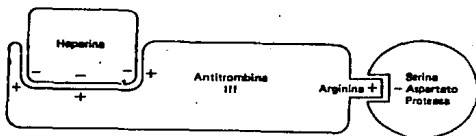


Figura No. 3

1.4.3 ABSORCIÓN, DESTINO Y EXCRECIÓN

La heparina cruza mal las membranas debido a su polaridad y gran tamaño molecular. Por ello no se absorbe de sitios gastrointestinales y sublinguales, su paso a través de la placenta y la leche materna también se obstaculiza. El sitio de inyección por vía subcutánea profunda o intradiposa se emplea cuando se elige el tratamiento con dosis pequeñas de heparina y para el tratamiento de pacientes ambulatorios. La inyección por vía intramuscular de heparina debe evitarse porque grandes hematomas pueden formarse en el sitio de inyección. La administración de grandes dosis de heparina se logra mediante la inyección por vía intravenosa continua o intermitente. La actividad anticoagulante de la heparina desaparece de la sangre por aparente cinética de primer orden, pero la vida media depende de la dosis. Cuando 100, 400 u 800 Unidades/kg de heparina se inyectan por la vía intravenosa, la vida media aproximada de la actividad anticoagulante es aproximadamente de 1, 2 y 3 horas respectivamente. La heparina es metabolizada en el hígado por una enzima llamada heparinasa, y los productos metabó-

lices inactivos se excretan por la orina. La heparina en sí aparece en la orina sólo después de la administración por vía intravenosa de grandes dosis. (20, 21, 22)

1.4.4 TOXICIDAD

A excepción de su efecto anticoagulante, la heparina es bastante inerte desde el punto de vista farmacológico. El empleo clínico puede favorecer la hemorragia mucosa e a través de una herida, especialmente si la dosificación es excesiva. Algunos autores creen que puede precipitar la hemorragia cerebral en pacientes susceptibles. Las mujeres ancianas resultan especialmente sensibles a la heparina. Pueden formarse hematomas en los puntos de inyección subcutánea. En el ser humano el tratamiento heparínico a largo plazo puede originar osteopenia. También se han comunicado de síntomas sugestivos de hipersensibilidad e inhibición de la secreción de aldosterona. (20, 21, 22)

1.4.5 ANTAGONISTAS DE LA HEPARINA

En el caso de hemorragia pequeña durante la administración de heparina basta interrumpir el fármaco e disminuir la dosis. Cuando surge hemorragia importante se emplean antagonistas específicos, como sulfato de protamina, que puede reaccionar con la heparina para formar compuestos estables. (21, 22)

1.4.6 OTRAS ACCIONES DE LA HEPARINA

La heparina inyectable disminuye el enturbiamiento del plasma que normalmente se observa después de ingerir una comida rica en grasa. La grasa que se absorbe es transportada en el plasma, unida a una proteína, y forma partículas de diversos tamaños que consisten más bien en complejos de proteína-triglicéridos (quilomicrones). La heparina puede liberar una lipasa de la pared capilar que desdoba los quilomicrones, y los ácidos grasos liberados se disuelven en el plasma. La heparina pesadamente forma un componente de

esta lipasa de lipoproteína, y actúa al unir la lipasa al substrate. Esta acción antilipemiante de la heparina ocurre con dosis menores que las necesarias para el tratamiento anticoagulante. No se ha delucidado la importancia clínica de este efecto, ver figura No. 4. (20, 21, 22)

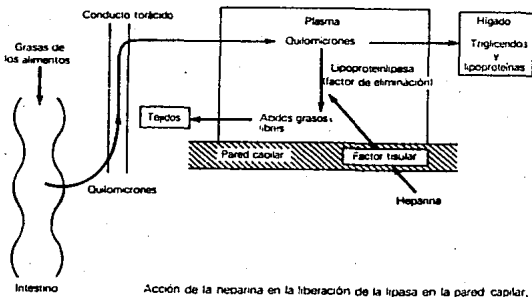


FIGURA No. 4

1.5 CARACTERÍSTICAS DE LA PLAQUETA

1.5.1 ESTRUCTURA

Las plaquetas circulan como discos citoplásmicos anucleados con un diámetro promedio de 3 a 4 μ m y un volumen de 10 fl. La distribución de tamaño de las plaquetas es muy amplia comparada con las demás células sanguíneas. En el estado inactivo la forma discoidal se conserva por un citoesqueleto circular de microtúbulos.

Los receptores glicoproteínicos de su membrana median

Las reacciones superficiales por contacto de viscosidad, cambio de forma, adherencia, contracción interna y aglutinación. La activación por contacto de los fosfolípidos de la membrana también promueve actividades procoagulante y la producción de ácido araquidónico. La membrana superficial se continúa con un sistema membranoso de canales abiertos e interdigitado con el sistema tubular denso que no contiene contacto con la superficie. Los canales del sistema canalicular abierto y el sistema tubular denso en las plaquetas forman complejos membranosos entrelazados, cuya morfología es similar a la asociación de los túbulos transversales y los sarcotúbulos en las células musculares embrionarias. Este débil sistema membranoso al parecer constituye el mecanismo que regula el calcio. Los filamentos submembranosos y los filamentos citoplásmicos de la zona sol-gel forman el sistema contráctil de la plaqueta. Las plaquetas contienen cantidades importantes de proteínas musculares, incluyendo actina, miosina, troponina, α -actinina, proteína fijadora de actina, filamina y troponina, ver figura No. 5. (18, 20, 25, 29)

La energía para la contracción proviene del metabolismo aeróbico en la mitocondria y de la glucólisis anaeróbica que utiliza los gránulos de glucógeno de reserva. En las plaquetas hay tres tipos de gránulos de reserva: 1) los gránulos α , que son los más numerosos y que contienen proteínas específicas de las plaquetas (factor plaquetario 4, trombosfobulina β , factor de crecimiento producido por las plaquetas) y proteínas que también se encuentran en el plasma (fibrinectina, albúmina, fibrinógeno y los factores V, y VIII de la coagulación); 2) gránulos o cuerpos denses, que contienen ADP de reserva, serotonina, calcio y fosfatos, y 3) vesículas lisosómicas. Su secreción implica la liberación de los componentes de los gránulos de reserva hacia el

interior del sistema canalicular abierto. (18, 20, 25, 29)

Las plaquetas son células de masa sensibles que res-
ponen a estímulos leves formando pseudópodos que se retraen
 en forma espontánea. Un estímulo un poco más intenso hace
 que las plaquetas se vuelvan adherentes de manera reversi-
 ble sin pérdida de su forma discoidal. Si se aplica otro es-
 tímulo, se produce un cambio en la forma de la plaqueta,
 cambiando a esferas irregulares con pseudópodos puntisugados
 y puede acompañarse por una contracción interna (arracimado
 central de los organelos) que es ocasionada por un incremen-
 te en la concentración de calcio citoplásmico; esta contrac-
 ción también es reversible. La extrusión o explosión del
 contenido granular almacenado requiere contracción interna.
 Los productos secretorios facilitan la aglutinación de pla-
 quetas y conducen a una masa plaquetaria fusionada e imper-
 meable. (18, 20, 25, 29)

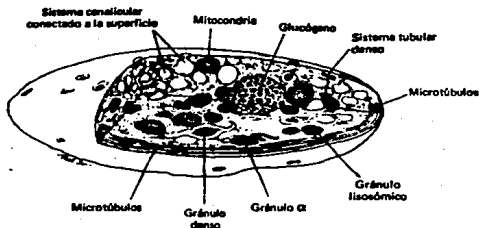


FIGURA No. 5

1.5.2 FUNCION

Las plaquetas son esenciales para la homeostasia normal y realizan cuatro funciones distintas en respuesta al flujo vascular: 1) adhesión de las plaquetas a las estruc-

turas expuestas del tejido conectivo subendotelial; 2) agregación de las plaquetas por captación de ADP, tromboxano A_2 y trombina, debido a la transformación de las plaquetas inactivas en esferas reactivas con pseudópodos puntia-gués, que interactúan una con otra a través de puentes de fibrinógeno dependientes de calcio; 3) contribución de la actividad plaquetaria coagulante al proceso de coagulación la cual estabiliza el tapón con una red de fibrina, y 4) retracción de la masa plaquetaria para proporcionar un trombo denso, ver figura No. 6. (18, 20, 25, 29)

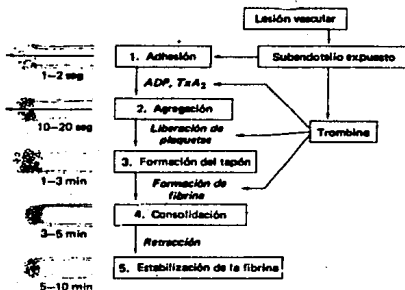


FIGURA No. 6

1.5.2.1 ADHESIVIDAD PLAQUETARIA

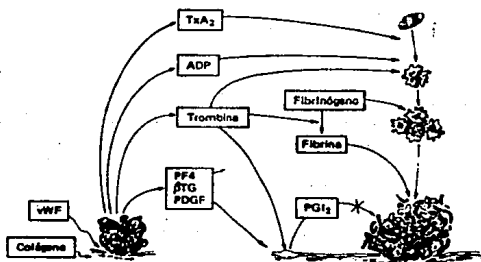
El traumatismo vascular y la denudación endotelial exponen las estructuras subendoteliales a la sangre circulante. El proceso de la adhesividad plaquetaria consiste en la interacción de las glicoproteínas de la superficie de la plaqueta (GPI_b) con elementos del tejido conectivo del subendotelio y requiere al factor VIII/factor de von

Willebrand (vWF) como un factor plasmático. Al parecer el factor de von Willebrand expuesta. La GPI_b de la membrana plaquetaria actúa como el receptor de superficie para el vWF; ver figura No. 7. (18, 20, 25, 29)

1.5.2.2 AGREGACION PLAQUETARIA

La ruptura de los vasos no sólo induce la adhesión plaquetaria, sino que también inicia una serie de reacciones complejas e interdependientes que incluyen: 1) la liberación del ADP de los gránulos densos de las plaquetas adherentes; 2) la formación de cantidades pequeñas de trombina, y 3) la activación de la fosfolipasa de la membrana plaquetaria para formar tromboxano A₂. Estas tres reacciones actúan en conjunto para captar plaquetas de la circulación y producir el tapón hemostático inicial, ver figura No. 7. (18, 20, 25, 29)

FIGURA No. 7



Funciones hemostáticas de la plaqueta. Las plaquetas por lo común no son reactivas contra el endotelio vascular intacto. La lesión en un vaso inicia la adherencia plaquetaria con el factor de von Willebrand (vWF) como cofactor plasmático importante. Las plaquetas adherentes liberan el contenido de los gránulos densos, incluyendo ADP, y de los gránulos α , incluyendo el factor plaquetario 4 (PF4), la tromboglobulina β (STG) y el factor del crecimiento producido por las plaquetas (PDGF). La trombina es formada localmente mediante el factor tisular, el factor XII_a y la actividad plaquetaria procoagulante. El tromboxano A₂ (TxA₂) es sintetizado a partir del ácido araquidónico liberado por las fosfolipasas de la membrana. Al ser liberado el ADP, el tromboxano A₂ y la trombina captan plaquetas circulantes adicionales para agrandar la masa plaquetaria. La fibrina producida por la trombina estabiliza la masa plaquetaria. La PG₁₂ liberada por la pared vascular en respuesta a la trombina limita la formación del trombo al inhibir un depósito mayor de plaquetas.

1.5.2.3 REACCIÓN DE LIBERACIÓN DE LAS PLAQUETAS

La reacción de liberación es un proceso secretorio, por que las sustancias almacenadas de los gránulos son extraídas de la plaqueta. El ADP, la adrenalina, el tejido conectivo subendotelial y la trombina son los agentes fisiológicamente importantes, inductores de la liberación. El mecanismo exacto por el cual el ADP, la celágena o la trombina inician la reacción granular es un proceso mediado por la membrana en el que intervienen glucoproteínas específicas localizadas en la superficie de la plaqueta. Se han identificado receptores para los agonistas de importancia fisiológica -ADP, adrenalina, celágena y trombina-. La fijación de estos agonistas inicia la formación de intermediarios que activan el aparato secretorio-contráctil. Aunque la trombina y la celágena pueden inducir la agregación plaquetaria y la liberación directa, estos agentes también estimulan la vía del ácido araquidónico en la plaqueta mediante la activación del complejo fosfolipasa de la membrana. El ácido araquidónico formado es convertido con rapidez a tromboxano A_2 , provoca movilización intracelular del calcio y también se libera hacia el microambiente, donde actúa como agonista directo para producir agregación plaquetaria y vasoconstricción adicionales. El calcio movilizado es el estímulo principal para el inicio de la secreción de gránulos densos. El ADP y serotonina son los productos más importantes de la reacción de liberación plaquetaria. El aumento de calcio intracelular también inhibe la adenilato ciclasa, para reducir los niveles de AMP cíclico, lo que fomenta más aún la agregación y liberación. A diferencia de lo anterior la PGI_2 , producto principal de la ciclooxigenasa de células endoteliales, estimula la adenilato ciclasa, para aumentar el AMP cíclico plaquetario y bloquear la moviliza-

ción de calcio y sus consecuencias. De esta manera la PGI_2 reduce la reactividad plaquetaria. (18, 20, 25, 29)

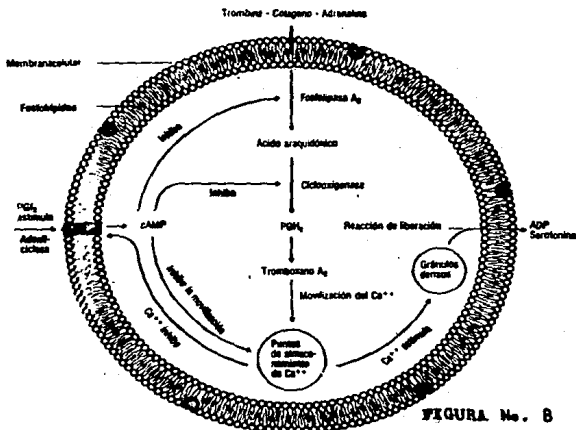


FIGURA No. 8

1.5.2.4 ACTIVIDAD COAGULANTE DE LAS PLAQUETAS

Cuando las plaquetas se agregan, se produce su actividad coagulante, incluyendo una fosfolipoproteína de la membrana (factor plaquetario 3) en la superficie de las plaquetas agregadas. Esta fosfolipoproteína acelera dos fases esenciales de la secuencia de la coagulación sanguínea (la acción del factor X y la conversión de la protrombina a trombina). Las plaquetas además favorecen la activación proteolítica del factor XII por la calicreína y el factor XI por dos mecanismos, uno dependiente del factor XII y otro independiente. La superficie de las plaquetas agregadas sirve como sitio donde la trombina puede formarse con rapidez excediendo la capacidad inhibitoria de los mecanismos anticoagulantes de la sangre. La trombina tie-

ne otros efectos sobre las plaquetas y también produce fibrina polimerizante que se adhiere a la superficie de la masa plaquetaria. (18, 23)

1.5.3. PRODUCCION DE PLAQUETAS

En el proceso de producción de las plaquetas, los megacariocitos de la médula ósea proceden a lo largo de 5 fases sobrepuestas de madurez: 1) formación de células poliploides identificables de precursoras diploides cuya morfología no es definida; 2) replicación nuclear dentro de cada célula (reduplicación endotelial); 3) maduración y división citoplásmica en subunidades plaquetarias; 4) liberación de plaquetas preformadas a la circulación, y 5) procesamiento final del material nuclear residual por células fagocíticas mononucleares tisulares, ver figura No. 9. (18)

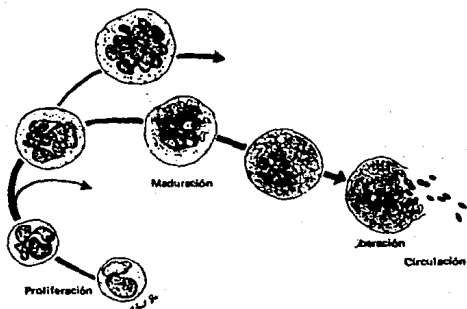


FIGURA No. 9

La producción de plaquetas en la médula está regulada para alcanzar los requerimientos de plaquetas circulantes, quizá mediante un estimulador humoral (trombopoietina), así como la eritropoyesis es regulada por la eritropoietina. Este estimulador humoral actúa al incrementar:

1) el índice de formación de megacariocitos a partir de las células precursoras; 2) la reduplicación endotelial y en consecuencia la cantidad de citoplasma productar de plaquetas per megacariocitos; 3) el índice de maduración y liberación citoplásmica. Al parecer el número de células y su tamaño (pleisia) son regulados en forma independiente. (18, 23)

La concentración de las plaquetas circulantes es aproximadamente $250\ 000 \pm 40\ 000$ per μl en los sujetos normales. Dos terceras partes del total de plaquetas están en la circulación sanguínea general, en tanto que el otro tercio se conserva como un depósito en el bazo. (18, 23)

1.6 TROMBOCITOPENIA INDUCIDA POR LA HEPARINA

Puede definirse la trombocitopenia como el hallazgo de un número de plaquetas inferior a $100\ 000/\text{mm}^3$. El número de plaquetas del orden de $40\ 000$ a $60\ 000/\text{mm}^3$ puede estar asociado con hemorragia posttraumática. A veces hay hemorragia espontánea con número de plaquetas inferior a $20\ 000/\text{mm}^3$, y a estos niveles la hemorragia gastrointestinal e del sistema nervioso central constituye una auténtica amenaza para el paciente. (23, 25, 26, 30, 32)

La heparina per vía subcutánea e intravenosa disminuye en ocasiones los niveles de plaquetas circulantes a través de mecanismos no bien conocidos. (23, 25, 26, 30, 32)

En varios estudios se menciona que la heparina causa de un 17 a un 60% de disminución en los niveles plaquetarios cuando se inyecta per vía intravenosa en sujetos humanos. Otros estudios no logran confirmar este efecto. Desde entonces se ha sugerido que la trombocitopenia heparínica es artificial, y está causada per la agregación de las plaquetas tras la recogida de la sangre y, posible

mente relacionada con la capacidad de la heparina para promover la agregación plaquetaria. Sin embargo estudios recientes han indicado que la heparina es capaz de provocar una trombocitopenia genuina, a veces profunda, en ocasionales enfermos tratados por trombosis. El mecanismo de estos efectos es desconocido: en varios casos la heparina parecía precipitar la coagulación intravascular difusa, mientras que en otros se sugería un proceso inmunológico. La reinfusión de heparina en varios de estos enfermos causaba una recidiva de la trombocitopenia. Parece posible que la heparina cause trombocitopenia por un mecanismo tanto inmunológico como no inmunológico. (25)

Posibles mecanismos inmunológicos: cuando se une a una proteína la heparina actúa como un hapteno, provocando el nacimiento y la síntesis de anticuerpos en individuos sensibilizados. Se admitió primero que el hapteno se fijaba a la proteína de la plaqueta, y este complejo de hapteno-plaqueta originaba el anticuerpo y respondía a él. Sin embargo, datos recientes sugieren que el hapteno se une a una proteína plasmática portadora, y que es este complejo el que desencadena el anticuerpo y se combina con él. La fijación subsiguiente del complejo antígeno-anticuerpo a la membrana de la plaqueta depende de una afinidad al usar entre el complejo inmune y la membrana; la plaqueta en realidad es un testigo inocente, de la reacción inmunológica. Desafortunadamente para las plaquetas, el revestimiento con complejos de antígeno-anticuerpo provoca aglutinación, fijación de complemento y destrucción, ver figura No. 10. (24, 26)

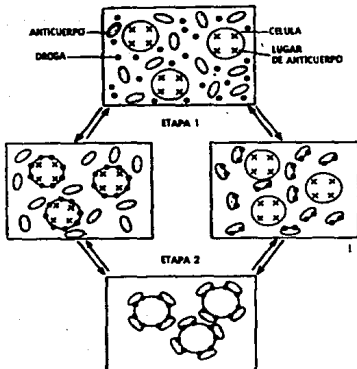


FIGURA No. 10

La mezcla inicial consiste en plaquetas, fármaco y anticuerpo dependiente del medicamento. Izquierda: las plaquetas quedan recubiertas por el fármaco; el complejo plaquetas-medicamento reacciona luego con el anticuerpo. Derecha: el fármaco se combina primero con el anticuerpo; el complejo anticuerpo-medicamento recubre luego las plaquetas. (25)

1.7 ESTUDIOS PRELIMINARES

En 1964 Roberts, Resate y Resate de la Universidad de Pennsylvania reportaron un grupo de once pacientes, quienes sufrieron inexplicablemente embelización arterial, mientras se les trataba con heparina, parecía irrazonable que el uso de esta droga pudiera ser la causa de embelía arterial. (1)

Los pacientes presentaron eventos embólicos a partir en su mayoría en el décimo primer día de iniciarse el tratamiento con heparina. Todos los pacientes recibieron la heparina por vía subcutánea e vía intramuscular. (1)

El aspecto de los embolos removidos, se describen de color pálido, aparentemente compuestos de fibrina y plaquetas, microscópicamente se observaron pocas células rojas libres. Todos los pacientes fueron mayores de 50 años de edad, los más jóvenes de 53 y los más viejos de 82.

Roberts, Resate y Resate, mencionan la posibilidad de un factor sérico antiheparina, que fuera el resultado de un mecanismo antígeno-anticuerpo, donde la heparina es la sustancia extraña que cause la aglutinación plaquetaria la cual está ligada a la presentación de tales manifestaciones tromboembólicas. (1)

En 1969 Natelson y cols, del Methodist Hospital en Texas, reportaron el caso de un paciente con cáncer gástrico quien desarrolló trombocitopenia mientras recibía manejo con heparina sélica en el décimo tercer día, sugieren que la trombocitopenia inducida por heparina es leve, transitoria y probablemente relacionada a una agregación plaquetaria reversible e incremento en la adhesividad plaquetaria. El mecanismo por el cual la heparina sélica produce trombocitopenia en el paciente es incier-

te. (2)

En 1973 en el Centro Médico de la Universidad de Duke; Rhodes y cols, reportaron dos pacientes que presentan trombocitopenia inducida por heparina. En ambos pacientes existió una marcada tolerancia a la heparina, durante un período de inducción al cual fue seguido por infarto al miocardio y trombocitopenia. Las complicaciones trombóticas y hemorrágicas ocurrieron en el período de pos-infarto. Debido a la presencia de trombocitopenia se detuvo la administración de la heparina, hasta el recobro plaquetario, al administrar nuevamente heparina, se observó un decremento rápido y sustancial en la cuenta plaquetaria. Los estudios de agregación plaquetaria y fijación del complemento in vivo antes y después del recobro en la cuenta plaquetaria, establecieron una dependencia de la heparina a un anticuerpo, causante de la trombocitopenia. (3)

Nuevamente Rhodes y cols. en 1976, estudia seis pacientes con trombocitopenia inducida por heparina. Incluye otros efectos indeseables por la terapia con heparina: hipersensibilidad y anafilaxia. Además menciona los razgos de mayor importancia durante el período de latencia a la trombocitopenia causada por la heparina: a) incremento a la tolerancia de heparina, b) recurrencia miocárdial, cerebral, pulmonar y/o tromboembolismo periférico arterial, c) trombocitopenia con cuenta de plaquetas tan baja como $5\ 000 / \text{mm}^3$, d) Recuperación de la trombocitopenia seguida de la discontinuidad de la terapia heparínica. (4)

Ellos consideran que la heparina es como un antígeno impotente, que probablemente actúa de manera similar a un hapteno y puede: 1) combinarse con las plaquetas formando un enlace droga-plaqueta, un antígeno portador-hapteno, que estimula la formación de anticuerpos, y así la lisis

de las plaquetas de manera inmunológica, é, 2) se combina con una proteína "portadora" del plasma formando el antígeno. El antígeno portador-heparina, que induce la formación de anticuerpos, formando un complejo con un componente de la membrana de la plaqueta, destruyendo las plaquetas como un "espectador inocente". (4)

Elles realizaron pruebas de agregación plaquetaria, aglutinación y fijación del complemento. (4)

En el grupo de paciente reportado por Rhoads y cols., existió un predominio por el sexo femenino en un rango de edad que oscila de 44 a 69 años y la trombocitopenia se presenta entre el octavo y décimo día del tratamiento, te dos desarrollaron complicaciones tromboembólicas. (4)

Babcock y cols., del Servicio de Hematología en el Colegio de Medicina de Albany en 1976, reporta cinco casos de trombocitopenia inducida por heparina. Cada uno de los pacientes tuvo problemas de trombosis arterial o venesa, y todos desarrollaron una trombocitopenia severa, cuando recibían heparina por vía intravenosa después de los 6 a 13 días. Al suspender la administración de la heparina retornaban a niveles normales en la cuenta plaquetaria a los cinco días. Ellos reafirman el mecanismo inmune por destrucción de las plaquetas, causando la trombocitopenia propuesta por Rhoads; ellos realizaron pruebas de agregación plaquetaria y la técnica de disponibilidad del factor plaquetario 3. (5)

Powers y Guthbert en 1979, el propósito de su estudio fue determinar la frecuencia de trombocitopenia en pacientes tratados con heparina sódica de origen de intestino porcino por vía intravenosa, solamente cuatro de 120 pacientes con sospecha de tromboembolismo venoso mostraron una disminución en la cuenta de plaquetas. En dos de estos pa-

cientes, la heparina no fue considerada ser la causa de trombocitopenia ya que la disminución de la cuenta plaquetaria fue transitoria, continuando la terapia con heparina. Estos resultados indican que la trombocitopenia es una complicación poco común en pacientes sometidos al manejo con heparina obtenida de la mucosa del intestino porcino. (6)

Garrison del Departamento de Medicina Interna de la Universidad de Utah en 1980, estudió 50 hombres con administración de heparina profiláctica subcutánea, sólo encontré que tres pacientes (6%) presentaron disminución significativa de la cuenta plaquetaria refiriendo que tal complicación es rara al menos en hombres y bajo el régimen de dosis profiláctica, por lo que esta complicación no es común y su incidencia no puede ser extensiva al sexo femenino y a diferentes esquemas de manejo de heparina. (7)

En 1980 Salzman y cols., estudiaron los efectos de la heparina y fracciones de heparina en la agregación plaquetaria, deduciendo que: La heparina extraída de mucosa intestinal porcina induce la agregación de las plaquetas en plasma citratado rico en plaquetas y aumenta la agregación plaquetaria y la secreción de serotonina inducida por otros agentes. (8)

La fraccionación de la heparina en columna de Sephadex G-100, varió en peso molecular, obteniendo pesos moleculares, de acuerdo a la afinidad a la antitrombina III. (8)

Las fracciones de peso molecular alto (promedio, 20 mil), fueron más reactivas con las plaquetas que las fracciones de peso molecular bajo (7 000). La actividad anti-coagulante no es paralela a la reactividad plaquetaria de las fracciones de heparina. Las fracciones de peso molecular alto en preparaciones de alta e baja afinidad antitrem-

binica son igualmente activas en la inducción de agregación plaquetaria. En fracciones de peso molecular bajo hay una relación inversa entre la reactividad plaquetaria y la actividad anticoagulante en un plasma rico en plaquetas normal, pero en plasma rico en plaquetas disminuye la antitrombina. Las fracciones de peso molecular alto y la baja afinidad antitrombina reaccionan igualmente con las plaquetas. (8)

Estos resultados sugieren que la formación de un complejo heparina-antitrombina protege a la plaquetas de la agregación inducida por la heparina. (8)

La selección de fracciones de heparina de peso molecular bajo y alta afinidad antitrombina pueden prepararse como terapia anticoagulante y desarrollar materiales heparina-cubierta tromboresistentes artificiales. (8)

Duncan en el Institute Nacional de Biología en London y Schech y cols., en el Departamento de Medicina Interna del Hospital de la Universidad de Zurich en 1986; realizaron estudios que apoyan la propuesta por Salzman, basándose en la obtención artificial de fracciones de heparina de bajo peso molecular, probando su actividad anticoagulante en animales de experimentación y comprobando su actividad por medio de pruebas de coagulación. (9 y 10)

Cheng y cols., de la Universidad de Sidney en 1982 estudió once pacientes con trombocitopenia inducida por heparina; él identificó dos grupos diferentes de pacientes: 1) aquellos que desarrollaron trombocitopenia leve de inicio temprano de 1 a 2 días después del inicio del tratamiento con heparina, su curso asintomático, y, 2) aquellos que desarrollaron trombocitopenia grave, se inició tarde (al octavo día de la exposición a la heparina) acompañada de fenómenos tromboembólicos. (11)

Cheng y cols., identificaron un factor en el suero que induce la síntesis de tromboxano B_2 dependiente de la heparina, liberación serotoninéica, y posterior agregación plaquetaria. El factor del suero mostró ser una inmunoglobulina, IgG. Estos resultados sugieren que el mecanismo de la trombocitopenia severa inducida por la heparina es inmunológica y esta asociada a complicaciones tromboembólicas que puede ser atribuida a una activación *in vivo* de la prostaglandina plaquetaria e inducción de agregación plaquetaria por el anticuerpo dependiente de la heparina. Otro mecanismo posible de la trombocitopenia causada por la heparina, es la probable acción directa de la heparina en las plaquetas. (11)

En 1983, Donald y cols., estudiaron 16 pacientes con trombocitopenia inducida por heparina. Las manifestaciones clínicas fueron hemorragias muy frecuentes y eventos tromboembólicos. Las pruebas de laboratorio revelaron baja cuenta de plaquetas, incremento en la resistencia a la heparina y agregación plaquetaria cuando se adicionaba heparina al plasma del paciente. Las pruebas inmunológicas demostraron la presencia de un anticuerpo de la membrana de la plaqueta dependiente de la heparina. (12)

El manejo consiste de; cesación de la heparina, agentes antiagregantes y formas de anticoagulantes alternativos. (12)

Derek y cols., en 1984 realizaron un estudio, donde se asocia la terapia de la heparina con la incidencia de trombocitopenia; observando que ocurre en aproximadamente el 5% de los pacientes que reciben la droga. La incidencia es más alta con heparina bovina que con heparina porcina. La trombocitopenia acontece de los 6 a 12 días después de la iniciación del tratamiento. (13)

La infusión intravenosa de la heparina puede producir trombocitopenia transitoria. (13)

Christopher e Ibbister, en 1985, realizaron una revisión sobre el síndrome trombocitopenia-trombosis inducido por heparina, cuando se conocen su incidencia, obtienen de una incidencia de trombocitopenia de 0 - 30% en pacientes tratados con heparina tanto por vía subcutánea como por vía intravenosa. Otros autores opinan que la incidencia es aproximadamente de 3 - 5%. (14)

Ansell y cols., en la Escuela de Medicina de la Universidad de Massachusetts en 1985, realizó un estudio prospectivo con 104 pacientes para determinar la frecuencia de trombocitopenia severa inducida por heparina, en pacientes que recibían heparina de origen bovino ó porcino, ellos reportan una incidencia del 10%, sin diferencia significativa entre ambos tipos de heparina. (15)

Blockmans de la Universidad de Leuven en Bélgica en 1986, encontró que la agregación plaquetaria puede ser inducida por ciertas fracciones de heparina de bajo peso molecular. (16)

FUNDAMENTACION DEL TEMA

Debido a que en México no se han llevado a cabo estudios sobre el síndrome trombocitopenia-trombosis inducido por heparina, debido a que la información que se tiene de él hasta hoy es extranjera, surge la necesidad de realizar un estudio en nuestro país, y de esta manera darle la importancia en el cual está situado en la práctica médica, ya que constantemente se utiliza a la heparina como el fármaco de elección para el tratamiento de trastornos trombóticos en los pacientes.

Este estudio comprende la información necesaria para determinar los factores de riesgo, integrando datos del laboratorio, en los pacientes con trastornos trombóticos que requieren el tratamiento con heparina.

En el presente trabajo se muestra a las personas en el ramo de salud la importancia que tiene el realizar estudios a nivel nacional sobre problemas que se presentan cotidianamente en la práctica médica, como lo es el síndrome trombocitopenia-trombosis inducido por la heparina siendo así capaces de dar una adecuada solución a estos problemas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Después de 25 años de reconocimiento inicial de la presencia de manifestaciones tromboembólicas recurrentes en pacientes sometidos a diferentes esquemas de manejo con heparina y a la identificación de trombocitopenia como un factor inicial de la génesis de tales manifestaciones; no obstante las investigaciones realizadas a la fecha, aún en el ramo de salud se desconoce la fisiopatología de esta entidad. Siendo ésta la limitación más importante para poder brindar una solución adecuada cuando alguna de las manifestaciones del amplio espectro clínico del síndrome trombocitopenia-trombosis inducido por heparina se presenta.

La impredecibilidad de éste desorden lo hacen en particular peligroso y sugiere una vigilancia más estrecha de aquellos pacientes sometidos a esquemas diferentes de manejo con heparina. La falta de estudios controlados en nuestro medio con respecto a la identificación de ésta entidad (síndrome trombocitopenia-trombosis inducido por heparina), y al uso más difundido de la heparina para manejo de fenómenos tromboembólicos como para prevención de los mismos; obligan a la realización del presente estudio, con objeto de determinar la frecuencia del síndrome trombocitopenia-trombosis inducido por heparina en pacientes sometidos a diferentes esquemas de manejo con heparina, fundamentado en éste trabajo con pruebas de laboratorio en función de parámetros hemostáticos.

OBJETIVOS

- 1.- Valorar el mecanismo hemostático de la coagulación en cada paciente con diagnóstico de trombosis, durante el tratamiento con heparina por medio de la determinación de parámetros hemostáticos.
- 2.- Relacionar la determinación de colesterol, triglicéridos y calcio sérico, con el estado del paciente durante el tratamiento con heparina.
- 3.- Valorar la calidad plaquetaria en el paciente durante el tratamiento con heparina.
- 4.- Determinar la incidencia del síndrome trombocitopenia-trombosis inducido por heparina en pacientes sometidos a diferentes esquemas del tratamiento con heparina.

HIPOTESIS DE TRABAJO

H_1 (Hipótesis alterna)

La heparina es capaz de inducir trombocitopenia-trombosis durante su utilización en diferentes esquemas (dosis terapéuticas, profilácticas y ultradosis).

H_0 (Hipótesis nula)

El uso de heparina en diferentes esquemas (dosis terapéuticas, profilácticas y ultradosis), no induce trombocitopenia-trombosis.

H_1 (Hipótesis alterna)

Los niveles de triglicéridos y colesterol séricos están elevados en el síndrome trombocitopenia-trombosis.

H_0 (Hipótesis nula)

Los niveles de triglicéridos y colesterol séricos no están elevados en el síndrome trombocitopenia-trombosis.

MATERIAL Y METODOS

INSTRUMENTOS

Espectrofotómetro	Spectronic 20	Bausch & Lomb
Fotómetro	Model M	E. Leitz, Inc
Centrífuga	Servall GLC-2B	Brake
Microcentrífuga	Model 1-CMH-24	insesa
Microscopio	Zeiss	West Germany
Computadora	Modelo 910, Turbo 12 Mb.	Printaferm
Baños maría	Chicago Surgical & electrical CO. Metro se park, illinois.	

SUSTANCIAS

Acido acético glacial, R.A., E. Merck, Darmstadt.
 Acido etilendiaminetetracético, sal disódica (EDTA), R.A.
 Sigma de México, S.A.
 Azul de metileno, R.A., E. Merck, Darmstadt.
 Bicarbonato de sodio, R.A., Sigma de México, S.A.
 Cianuro de potasio, R.A., E. Merck, Darmstadt.
 Citrato de sodio, R.A., E. Merck, Darmstadt.
 Cloruro de sodio, R.A., Sigma de México, S.A.
 Etanol, Comercial.
 Ferricianuro de potasio, R.A., E. Merck, Darmstadt
 Oxalato de amonio, R.A., E. Merck, Darmstadt.
 Oxalato de potasio, R.A., E. Merck, Darmstadt.

Acido etilendiaminetetracético, sal disódica (EDTA) al 10%

Citrato de sodio 0.1 N

Cloruro de sodio al 0.85%

Diluyente de Drabkin

Diluyente de Turk

Mezcla de oxalatos de Wintrobe

Oxalato de amonio al 1%

Solución para determinación de triglicéridos

Soluciones para la determinación de calcio:

- 1) solución amortiguadora
- 2) solución de color
- 3) solución patrón (10 mg/dl)

Soluciones para la determinación de colesterol:

- 1) solución patrón de colesterol (200 mg/dl)
- 2) solución de color
- 3) solución ácida

Solución Hepar th

MATERIAL BIOLÓGICO

Sangre venosa total

Sangre recogida con sequestrante (EDTA al 10%)

Plasma citratado

Plasma oxalatado

Suero

MATERIAL DE VIDRIO

Cajas de petri

Cámaras de Neubauer

Capilares con y sin heparina

Cubrehematímetros

Matraz volumetrica de 100 ml
Matraz volumetrica de 1000 ml
Pipetas de glóbulos blancos
Pipetas graduadas de 0.1 ml
Pipetas graduadas de 1.0 ml
Pipetas graduadas de 2.0 ml
Pipetas graduadas de 5.0 ml
Pipetas de 20 μ l
Probetas de 100 ml

Termómetro

Tube de ensaye de 13 x 100 mm
Tube de ensaye de 8 x 50 mm
Vases de precipitade de 100 ml
Vases de precipitade de 500 ml

OTROS

Alambres en espiral

Aplicadores

Bulbes para pipetas de glóbulos blancos

Cronómetro

Gasas

Gradillas

Jeringas de 10 ml

Jeringas de 20 ml

Lancetas esteriles

Ligadura

Pañal filtro

Terundas

EQUIPOS DE REACTIVOS

Tiempo de protrombina Laborateries LAFON
 Tiempo de tromboelastina parcial Laborateries LAFON
 Calcio colorimetrico Laborateries BIOXON DE MEXICO
 Colesterol Laborateries BIOXON DE MEXICO
 Trigliceridas Laborateries BEHRING

METODOLOGIA

- 1) Los pacientes fueron incluidos en tres grupos diferentes, de acuerdo al esquema de manejo con heparina (de sus terapéuticas, profilácticas y ultrasésis), 20 a 30 000 UI/día I.V.; 5 000 UI cada 12 horas, subcutánea; 1 UI por kilogramo por hora, intravenosa; respectivamente.
- 2) Se efectuó la determinación de la cuenta plaquetaria basal en los pacientes sometidos a heparinoterapia en sus diversas modalidades.
- 3) Se realizó un control diario de la cuenta plaquetaria hasta la duración del manejo con heparina.
- 4) Aquellos pacientes que presentaron un resultado en la cuenta plaquetaria menor del 30% del basal registrado se tomó un control ese mismo día, de una nueva cuenta plaquetaria.
- 5) Se efectuaron determinaciones basales de BH, TP, TTP, TC, TS, fibrinógeno, retracción del coágulo, calcio sérico, colesterol sérico y triglicéridos en suero.
- 6) Se realizó un control diario de los parámetros mencionados en el párrafo anterior, hasta la duración del manejo con heparina.

- 7) El universo de trabajo estuvo formado por todos los pacientes de Medicina Interna, en condiciones médico-quirúrgicas que requirieran manejo con heparina en diferentes esquemas en el Hospital General de Cd. Nezahualcoyotl.
- 8) Se excluyeron los pacientes portadores de condiciones propias para el desarrollo de trombocitopenia (sepsis, desórdenes primarios de médula ósea, uso de prótesis valvulares, enfermedades de tejido conectivo, antecedentes de radiación, uso de fármacos con elevado potencial de desarrollo de trombocitopenia-citotóxicos, diuréticos tiazídicos etanol, estrógenos, quinidina, quinina, alfa-metil dopa, sales de oro, etc.).
- 9) Se tomó un grupo de pacientes (grupo control), a quienes se les determinaron todos los parámetros - BH, TP, TTP, TS, TC, fibrinógeno, retracción del coágulo, calcio sérico, colesterol sérico y triglicéridos en suero -, para tomar rangos de referencia, de estos parámetros con las técnicas empleadas en las determinaciones.
- 10) Los pacientes del grupo control, no presentaban problemas trombóticos y pertenecían a los pacientes externos del Hospital General de Cd. Nezahualcoyotl.
- 11) Se realizó el análisis estadístico (análisis de varianza) y pruebas de rastreo gráfico de los datos obtenidos, interpretando los resultados y obteniendo conclusiones.

Cuenta de plaquetas

- 1) Con una pipeta de glóbulos blancos de bulbo, se aspira líquido de dilución (exalate de amonio al 1%) hasta la señal 0.5. Luego, con sangre venosa recogida se bre sequestrana (EDTA), se aspira sangre hasta la señal 1. Finalmente, se aspira líquido de dilución hasta la señal 11.
- 2) Se mezcla inmediatamente durante 20 a 30 segundos a mano. Luego se llenan los dos lados de la cámara de recuento de Neubauer y se deja sedimentar durante 20 minutos en una caja de petri cuyo fondo esta cubierto por un disco húmedo de papel filtro. La preparación no debe dejarse mucho tiempo en la pipeta antes de llevarse a la cámara de Neubauer.
- 3) La cámara se lleva a la platina del microscopio. Se observa con el objetivo al seco fuerte (x 40), reduciendo adecuadamente la iluminación, y se procede a contar las plaquetas, en ochenta cuadrados pequeños, uno central y cuatro cuadrados medianos angulares del gran cuadrado central. Las plaquetas se presentan como pequeños cuerpos de gran índice de refracción.
- 4) Cálculo: El número de plaquetas contadas se multiplica por 1 000 para dar la cifra por milímetro cúbico de sangre.
- 5) Valores normales: De 150 000 a 500 000 plaquetas por milímetro cúbico.

Tiempo de sangrado

- 1) Limpiar la zona de punción con una torunda impregnada de alcohol.
- 2) Con una lanceta estéril hacer una punción de 3 mm de profundidad procurando no abarcar venas visibles. Poner en marcha el cronómetro.
- 3) Cada 15 segundos se limpia la sangre que ha fluído, con papel filtro, sin tocar la superficie de la piel, hasta observar que la sangre deje de fluir, en ese momento detener el cronómetro y leer el tiempo transcurrido.
- 4) Valores normales: 1 a 3 minutos.

Tiempo de coagulación

- 1) Limpiar la zona de punción con una torunda de alcohol.
- 2) Puncionar hasta una profundidad de 3 mm con una lanceta estéril, poner en marcha el cronómetro.
- 3) Se deshecha la primer gota de sangre, a continuación se llena el capilar sin heparina hasta las 2/3 partes.
- 4) Se invierte el capilar constantemente hasta observar que ya no hay deslizamiento de la sangre, se rompe el capilar hasta observar el tiempo en que se forman los hilos de fibrina.
- 5) Valores normales: 3 a 5 minutos.

Retracción del coágulo

- 1) Se pone en un tubo pequeño 2 ml de sangre venosa, se lleva un alambre al fondo del tubo.
- 2) Se pone el tubo en un baño maría a 37°C durante una hora.

- 3) Sacar el alambre y dejarle escurrir dentro del tubo, se mide el volumen del líquido que queda en el tubo.
- 4) Cálculos: $2 \text{ ml} = 100 \%$
 $y = x$ $y =$ volumen del líquido (suero)
- 5) Valores normales: 40 a 65%

Tiempo de pretrembina

- 1) Mezcle 9 partes de sangre fresca con una parte de citrato de sodio al 3.8%. Centrifugar durante 5 minutos a 2 000 rpm, separar el plasma de inmediato en otro tubo; mantenerlo en refrigeración hasta el momento de ser analizado, se recomienda efectuar las pruebas durante las dos primeras horas a la toma de muestra.
- 2) La tremoplastina activada y la solución de cloruro de calcio 0.02M se mezclan en cantidades iguales y se usan como un suero reactivo, incubar esta mezcla en un baño maría a 37°C hasta el momento de su uso.
- 3) Colocar 0.1 ml de plasma humano normal en el fondo de un tubo de ensayo de 13 x 100mm. Ponerlo en un baño maría y esperar 1 a 2 minutos hasta alcanzar la temperatura a 37°C.
- 4) Seje fuertemente 0.2 ml de mezcla de tremoplastina cloruro de calcio 0.02 M que se encuentra a 37°C, simultáneamente poner en marcha el cronómetro.
- 5) Agitar rápidamente el tubo manteniéndolo en el baño de agua hasta 2 ó 3 segundos antes del momento de la formación del primer filamento de fibrina momento en el que se detiene el cronómetro. Realizar las pruebas por triplicado, el tiempo del primero será aproximado, los tiempos obtenidos en la segunda y tercera determinación deben confirmar el primero.
- 6) Se reporta el tiempo de pretrembina del paciente (en

segundos) así como el tiempo del control con plasma humano normal.

- 7) Los resultados se expresan en porcentaje de actividad. Para ello se traza una curva de calibración que se obtiene haciendo diluciones del plasma humano normal en solución salina isotónica y midiendo el tiempo de coagulación por duplicado para cada dilución. Estos tiempos se promedian y se proyectan en la gráfica. La curva se traza colocando en la abscisa el % de la concentración del plasma y en la ordenada el promedio del tiempo en segundos. Todos los reportes deben incluir el tiempo de protrombina de un control normal.
- 8) Valores normales: 80 a 100% de actividad.

Tiempo de tromboplastina parcial

- 1) Mezclar 9 partes de sangre recién extraída con una parte de citrato de sodio al 3.8%.
- 2) Mezclar bien y centrifugar 5 minutos a 2 000 rpm. Separar el plasma sobrenadante y guardarlo en refrigerador hasta su uso. El plasma debe analizarse antes de que transcurran 2 horas de haber sido obtenida la muestra.
- 3) Colocar un tubo con cloruro de calcio 0.02 M en un baño maría a 37°C.
- 4) Pipetear 0.1 ml de tromboplastina parcial activada en un número determinado de tubos y colocarlos en un baño maría a 37°C. Incubar no menos de un minuto.
- 5) Añadir 0.1 ml de plasma problema a la tromboplastina parcial activada. Mezclar bien e incubar durante 2 minutos a 37°C.
- 6) Señalar con fuerza 0.1 ml de cloruro de calcio 0.02 M en la mezcla de tromboplastina parcial activada-plasma, simultáneamente poner en marcha el cronómetro.

- 7) Incubar el tubo en el bañe de agua durante 30 segundos, retirarle, mantener la temperatura a 37°C mientras se continúa enservándose la formación del coágulo.
- 8) Tiempo normal: menos de 40 segundos.

Determinación de fibrinógeno

- 1) Se obtiene sangre fresca líquida (2 ml) utilizando como anticoagulante la mezcla de oxalatos de Wintrobe. Se centrifuga.
- 2) En dos tubos secos y limpios, rotulados problema y blanco, se pipetea 0.3 ml de plasma y 3.0 ml de cloruro de sodio al 0.85% exactamente.
- 3) Se mezclan y se pone el tubo problema en un bañe de agua a 56°C durante 15 minutos exactamente, dejando el blanco a temperatura ambiente.
- 4) Se retira el tubo problema y se enfría a temperatura ambiente. Se mide la turbidez a 650 nm, utilizando la dilución del plasma blanco sin calentar para establecer el cero del espectrofotómetro. La cifra de fibrinógeno se lee en una curva de calibración previa.
- 5) Valores normales: De 195 a 535 mg per 100 ml.

Determinación de hemoglobina

- 1) Colocar en un tubo de ensayo de 13 x 100 mm, 5 ml de solución de Drabkin y 0.02 ml de sangre (usar pipeta de sahli), perfectamente bien mezclada.
- 2) Mezcla por inversión y espere 10 minutos.
- 3) Lea en el espectrofotómetro a 540 m. Ajustar a 100% de transmitancia con solución de Drabkin.
- 4) Convierta el porcentaje de transmitancia en gramos de hemoglobina en 100 ml de sangre en la tabla de calibración
- 5) Valores normales: hombres de 15.5 a 20 mg/dl de sangre

mujeres; de 13.5 a 17 g/dl de sangre.

Hematócrite

- 1) Llène con sangre venosa las dos terceras partes de dos tubos heparinizados (microhematócrite).
- 2) Cierre el extremo más distante de la sangre con la flama y hágale un movimiento de rotación.
- 3) Centrifugue el tubo en una centrífuga especial 5 minutos a 12 000 rpm.
- 4) Lectura de microhematócrites: Ponga el tubo capilar en el surco del indicador de plástico, cuide de que el extremo inferior de la columna de glóbulos rojos coincida con la línea negra de dicho indicador,
- 5) Gire el disco inferior de manera que la línea de 100% quede abajo de la línea roja del indicador y sostengalo en esta posición.
- 6) Por medio del orificio gire el disco superior para que la línea espiral intercepte al tubo capilar en la interfase glóbulos rojos-glóbulos blancos. El microhematócrite en mililitros por ciento se lee en el punto de la escala que queda abajo de la línea del indicador de plástico.
- 7) Valores normales: hombres; 40 a 54%
mujeres; 37 a 47%

Cuenta de Leucocitos

- 1) Aspire sangre bien mezclada con una pipeta para glóbulos blancos hasta la marca 0.5.
- 2) Aspire líquido de Turk con la misma pipeta hasta la marca 11 (debe retarse la pipeta mientras se aspira el diluyente).
- 3) Agite la pipeta 90 segundos, aproximadamente, para conseguir una suspensión uniforme.

- 4) Tire tres o cuatro gotas del contenido de la pipeta, limpie la punta de esta con gasa o papel absorbente y llene la cámara para contar glóbulos en una forma tal que la introducción sea uniforme.
- 5) Espere dos minutos y cuente con objetivo seco débil, los cuadros grandes de las esquinas de la cuadrícula el resultado multiplíquelo por 50 y así obtiene el número de leucocitos en un milímetro cúbico.
- 6) Valores normales: de 5 000 a 10 000 leucocitos en un milímetro cúbico.

Calcio sérico

- 1) Marcar dos tubos de ensayo con las letras P (patrón) y M (muestra). Se recomienda utilizar material de vidrio rigurosamente limpio, la prueba es muy sensible.

- 2) Adicionar:

	Patrón	Muestra
Reactivo de color (No. 2)	2.5 ml	2.5 ml
Amortiguador (No. 1)	2.5 ml	2.5 ml

- 3) Mezclar y leer los tubos a 550 nm o con filtro verde, ajustando a cero con agua destilada. La absorbancia de la muestra será M_1 y la del patrón P_1 . Se recomienda lavar con agua destilada cuidadosamente las celdas de lectura.

- 4) Enseguida pipetear:

	Patrón	Muestra
Patrón (No. 3)	0.05 ml	-----
Suero	-----	0.05 ml

- 5) Agitar fuertemente (vortex o con varilla mezcladora) y leer a 550 nm o con filtro verde y, como en el caso anterior, ajustando a cero con agua destilada. Se obtienen así las lecturas M_2 y P_2 . El color es estable por varias horas.

6) Cálculos:
$$\frac{M_2 - M_1}{P_2 - P_1} \times 10 = \text{Calcio (mg/dl)}$$

M_1 = absorbancia inicial sin adición de la muestra.

M_2 = absorbancia final después de la adición de la muestra.

P_1 = absorbancia inicial sin adición del patrón.

P_2 = absorbancia después de la adición del patrón.

7) Valores normales: suero; 8.4 a 10.6 mg/dl

Determinación de colesterol total

1) Marcar dos tubes de ensayo con P (Patrón) y M (Muestra).

2) Pipetear:

	Muestra	Patrón
Suero	0.1 ml	----
Patrón (No.1)	----	0.1 ml
Reactivo de color listo para usarse	5.0 ml	5.0 ml

3) Mezclar bien agitando con la varilla mezcladora e con el vertex y colocarlos en baño maría a 37°C durante 10 minutos.

4) Transferir a cubetas secas del colorímetro, midiendo las absorbancias de la muestra y del patrón a 625 nm e con filtro rojo, ajustando a cero con agua destilada. El color es estable por 10 minutos.

5) Cálculos: colesterol total (mg/dl) =
$$\frac{\text{Absorbancia de la muestra}}{\text{Absorbancia del patrón}} \times 200$$

6) Valores normales: 150 a 250 mg/dl

Determinación de triglicéridos

1) Usando una pipeta apropiada, disponer 2 ml de reactivo preparado, dentro de una célula limpia y seca (1 cm al vaso de la luz).

2) Hacer todas las medidas a 500 nm usando agua destilada.

como blanco.

- 3) Colocar la celda en un baño de agua a 37°C por 3 minutos. Preincubar la muestra por el mismo tiempo en el mismo baño.
- 4) Medir la absorbancia inicial (A_0) del reactivo a 500 nm.
- 5) Pipetear 20 μ l de muestra en la cubeta, mezclar cuidadosamente, incubar a 37°C.
- 6) Medir la absorbancia final (A_f) después de 5 minutos de la edición de la muestra.
- 7) Punto final del color es estable a temperatura ambiente por una hora. Si la concentración de triglicéridos excede 1 000 mg/dl, repetir la prueba, usando muestra diluida.
- 8) Cálculos: triglicéridos (mg/dl) = $\Delta A \times 825$
 ΔA = medición de cambio de absorbancia
 $\Delta A = A_f - A_0$
 825 = factor calculado
- 9) Valores normales: suero o plasma hasta 150 mg/dl

Análisis de Varianza (computadora)

El análisis de varianza es una técnica que se puede utilizar para decidir si las medias de dos o más poblaciones son iguales. La prueba se basa en una muestra única, obtenida a partir de cada población.

Si el valor estadístico de prueba (análisis de varianza) nos impulsa a aceptar la hipótesis nula, se concluiría que las diferencias observadas entre las medias de las muestras se deben a la variación casual en el muestreo. Si se rechaza la hipótesis nula, se concluiría que las diferencias entre los valores medios de la muestra son demasiado grandes como para deberse únicamente a la casualidad (y por ello, no todos los medios de población son iguales). Los datos para

el análisis de varianza se obtienen tomando una muestra de cada población y calculando la media muestral y la varianza. La varianza de una muestra es el promedio de las desviaciones elevadas al cuadrado de la media del grupo.

Un examen de las varianzas puede revelar si todas las medias de la población son iguales o no. El análisis de varianza utiliza dos métodos un poco diferentes para estimar las varianzas de la población (iguales). Si las dos estimaciones son aproximadamente iguales, esto tiende a confirmar H_0 ; si una de las dos estimaciones es mucho mayor que la otra, esto tiende a confirmar H_1 . Si la hipótesis nula es verdadera, entonces las muestras se habrán obtenido de poblaciones con medias iguales. Y como se supone que todas las poblaciones son normales y poseen varianzas iguales, cuando H_0 es verdadera se presenta una situación conceptualmente idéntica a otra en que todas las muestras hayan sido tomadas realmente a partir de una población única. Si H_0 es falsa, entonces las muestras provendrán de poblaciones que no presentan todas la misma medida.

Una forma de calcular la varianza poblacional es sacar el promedio de las varianzas de las muestras. Como cada varianza muestral solo refleja la variación dentro de una muestra en particular, la estimación de la varianza basada en el promedio de las varianzas muestrales se llama estimación interna de varianza. Como se supone que las varianzas de la población son iguales, independientemente de si las medias lo son o no, la estimación interna de varianza no se altera por la verdad o falsedad de H_0 . Por tanto no se puede utilizar por si misma para determinar si las medias de la población podrían ser iguales. No obstante sirve como una norma de comparación respecto a la cual puede evaluarse una segunda estimación llamada estimación intermiten

te de varianza. Esta segunda estimación es sensible a diferencias entre las medias de población.

A diferencia de otras pruebas de medias que se basan en la diferencia existente entre dos valores, el análisis de varianza utiliza la razón F de las dos estimaciones, dividiendo la estimación intermitente entre la estimación interna.

El valor estadístico de prueba resultante se debe comparar con un valor tabular de F , que indicará el valor máximo del valor estadístico de prueba que ocurriría si H_0 fuera verdadera, a un nivel de significación seleccionado.

Ref: 27, 28, 29, 30, 33

En la tabla No. 1, se muestra, que se trataron 26 pacientes de Medicina Interna del Hospital General de Cd. Nezahualcoyotl con heparina, de los cuales 18 pacientes son de sexo femenino y 8 pacientes de sexo masculino, con edades en el rango de 18 a 85 años. También se observa, que 5 pacientes se trataron por vía intravenosa, 5 pacientes por infusión continua y 16 pacientes por vía subcutánea.

En la tabla No. 2, se muestra, que 18 pacientes de consulta externa del Hospital General de Cd. Nezahualcoyotl, 10 pacientes de sexo femenino y 8 pacientes de sexo masculino con edades en el rango de 23 a 34 años, conformaron el grupo de pacientes control, a quienes se les determinaron los siguientes parámetros: determinación de hemoglobina, hematócrito, cuenta de leucocitos, cuenta de plaquetas, TP, TTP, fibrinógeno, colesterol sérico, triglicéridos en suero, calcio sérico, tiempo de coagulación, tiempo de sangrado y retracción del coágulo (ver apéndice C), obteniendo valores que sirvieran de referencia al contrastarlos con los valores obtenidos de los pacientes problemas tratados con heparina.

La tabla No. 3, muestra las F calculadas, obtenidas del análisis de varianza, realizado a partir de los resultados obtenidos de la determinación de los parámetros ya mencionados (ver apéndice B) contra los días de administración de heparina en cada paciente.

Observando que si las F calculadas de cada uno de los parámetros es menor de 0.05, hay diferencia significativa con respecto a este parámetro entre los grupos, o sea que hay diferencia significativa de un día a otro, durante el

tratamiento con heparina. Si la F calculada es mayor de 0.05, no hay diferencia significativa entre los grupos con respecto a este parámetro.

Ya que en el análisis de varianza, no se observó una diferencia significativa en los resultados de la cuenta de plaquetas de los pacientes durante el tratamiento con heparina, se realizaron gráficas de rastreo en la cuenta plaquetaria, graficando: días de administración de la heparina contra cuenta de plaquetas, por paciente.

Así, las gráficas de rastreo de la cuenta plaquetaria muestran a los pacientes que presentaron trombocitopenia sintomática, asintomática y pacientes que no presenta ron ninguna trombocitopenia.

Finalmente, la tabla No. 4 y la tabla No. 5, resumen la cantidad de pacientes, con cuenta de plaquetas en los rangos especificados en estas tablas y la vía de administración de la heparina, antes y después del tratamiento con heparina.

INDICA LA VIA DE ADMINISTRACION DE LA HEPARINA, EL SEXO Y LA EDAD DE LOS PACIENTES PROBLEMAS.

NUM.	SEXO	EDAD (AÑOS)	VIA DE ADMINISTRACION DE LA HEPARINA
01	F	39	SC
02	F	27	IV
03	F	78	IV
04	F	18	SC
05	F	42	SC
06	F	39	IV
07	F	36	SC
08	M	53	SC
09	F	66	SC
10	F	66	SC
11	M	40	IC
12	F	46	IV
13	F	36	IC
14	F	55	IC
15	F	58	SC
16	M	52	SC
17	M	43	IC
18	F	64	IV
19	F	50	SC
20	M	40	SC
21	F	51	SC
22	M	75	SC
23	M	38	SC
24	F	85	SC
25	M	40	SC
26	F	54	IC

IV = vía intravenosa
 IC = infusión continua
 SC = vía subcutánea

TABLA No. 2

INDICA EL SEXO Y LA EDAD DE LOS PACIENTES DEL GRUPO CONTROL.

NUM.	SEXO	EDAD (AÑOS)
01	F	23
02	F	33
03	F	29
04	F	20
05	F	24
06	F	20
07	F	32
08	F	34
09	F	33
10	F	29
11	M	32
12	M	26
13	M	30
14	M	28
15	M	28
16	M	32
17	M	27
18	M	30

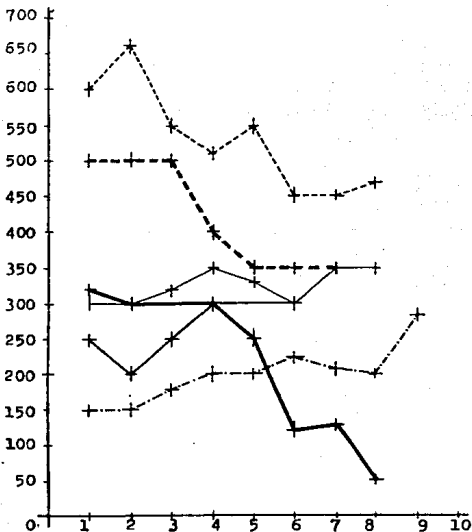
MUESTRA LAS F CALCULADAS OBTENIDAS DEL ANALISIS DE VARIANZA, REALIZADO A PARTIR DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS DE LA DETERMINACION DE LOS PARAMETROS -HEMOGLOBINA, HEMATOCRITO, CUENTA DE LEUCOCITOS, CUENTA DE PLAQUETAS, TP, TTP, FIBRINOGENO, COLESTEROL, TRIGLICERIDOS, CALCIO, TIEMPO DE COAGULACION, TIEMPO DE SANGRADO Y RETRACCION DEL COAGULO- CONTRA LOS DIAS DE ADMINISTRACION DE HEPARINA EN CADA PACIENTE.

VARIABLE	F calculada
HEMOGLOBINA	0.0286
HEMATOCRITO	0.0279
CUENTA DE LEUCOCITOS	0.7454
CUENTA DE PLAQUETAS	0.5591
TIEMPO DE PROTROMBINA	0.0002
TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL	0.0396
FIBRINOGENO	0.3459
COLESTEROL	0.8521
TRIGLICERIDOS	0.8733
CALCIO	0.3832
TIEMPO DE COAGULACION	0.0945
TIEMPO DE SANGRADO	0.6594
RETRACCION DEL COAGULO	0.9998

**GRAFICAS DE RASTREO DE LA
CUENTA PLAQUETARIA**

**(DIAS DE ADMINISTRACION DE HEPARINA VS
CUENTA DE PLAQUETAS, POR PACIENTE).**

CUENTA DE
PLAQUETAS
x 1000



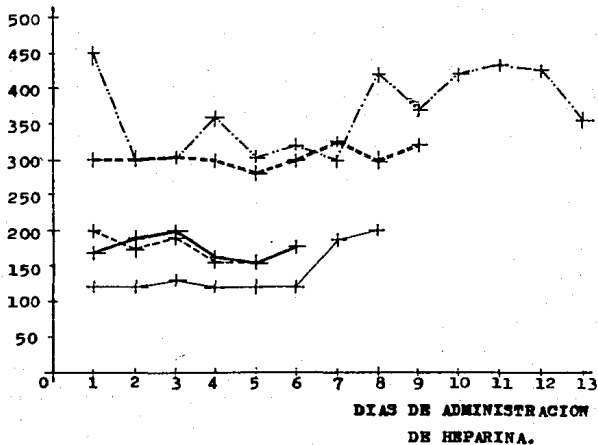
DIAS DE ADMINISTRACION
DE HEPARINA.

PACIENTE No. CLAVE

- 1 _____
- 2 _____
- 3 _____
- 4 - - - - -
- 5 - . - . -
- 6

GRAFICA No. 2

**CUENTA DE
PLAQUETAS
x 1000**



PACIENTE No.

CLAVE

7

8

—————

9

·····

10

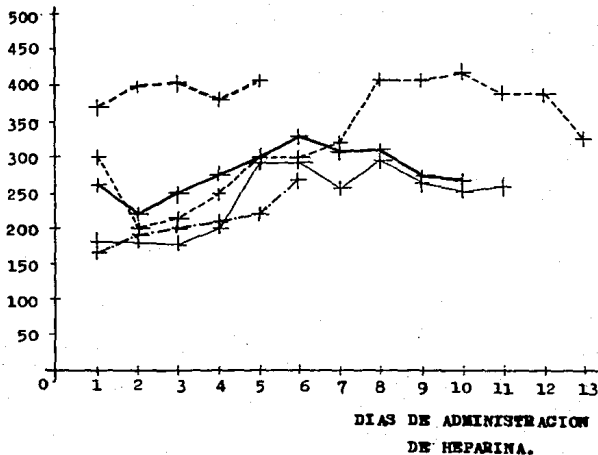
—————

11

-·-·-

GRAFICA No. 3

CUENTA DE
FLAQUETAS
x 1000



PACIENTE No.

CLAVE

12

13

-.-.-.-

14

————

15

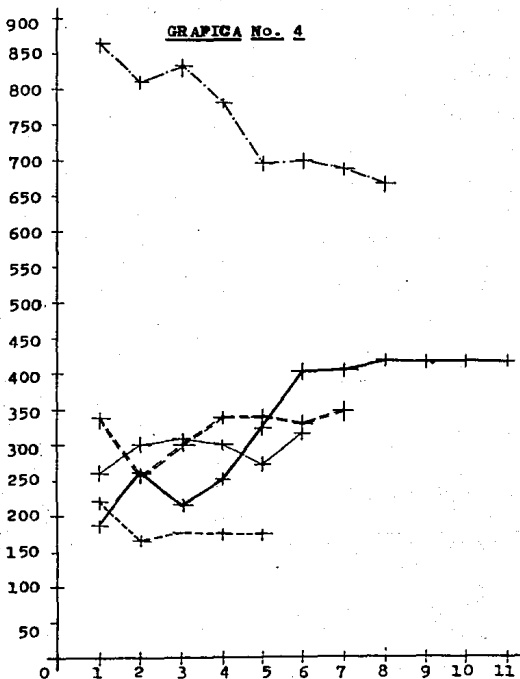
.....

16

————

CUENTA DE:
PLAQUETAS
x 1000

GRAFICA NO. 4



PACIENTE No.

CLAVE

DIAS DE ADMINISTRACION
DE HEPARINA.

17

—————

18

—————

19

- - - - -

20

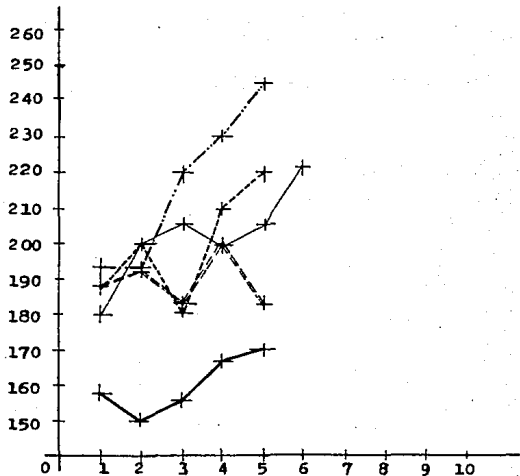
.....

21

=====

GRAFICA No. 5

CUENTA DE
PLAQUETAS
x 1000'



DIAS DE ADMINISTRACION
DE HEPARINA.

PACIENTE No.

CLAVE

22	—
23	- - - - -
24
25	- · - · -
26	- - - - -

LA TABLA No. 4 Y LA TABLA No. 5, MUESTRAN LA CANTIDAD DE PACIENTES, CON CUENTA PLAQUETARIA EN LOS RANGOS ESPECIFICADOS Y LA VIA DE ADMINISTRACION DE LA HEPARINA, ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO.

ANTES DEL TRATAMIENTO CON HEPARINA

TABLA No. 4

No. DE PACIENTES	INTRAVENOSA		SUBCUTANEA		INFUSION CONTINUA		TOTAL DE PACIENTES 26 - 100%
	F	M	F	M	F	M	
MAYOR DE 500 000 PLAQUETAS	0	0	2	0	0	0	2 - 7.7%
DE 450 000 a 500 000 PLAQUETAS	0	0	1	0	0	0	1 - 3.85%
DE 150 000 a 450 000 PLAQUETAS	5	0	7	5	3	2	22 - 84.6%
DE 100 000 a 150 000 PLAQUETAS	0	0	0	1	0	0	1 - 3.85%
MENOR DE 100 000 PLAQUETAS	0	0	0	0	0	0	0 - 0%
TOTAL	5	0	10	6	3	2	26 - 100%

DESPUES DEL TRATAMIENTO CON HEPARINA

TABLA No. 5

No. DE PACIENTES	INTRAVENOSA		SUBCUTANEA		INFUSION CONTINUA		TOTAL DE PACIENTES 26 - 100%
	F	S / M	F	16 M	F	5 M	
MAJOR DE 500 000 PLAQUETAS	0	0	1	0	0	0	1 - 3.85%
DE 450 000 a 500 000 PLAQUETAS	0	0	1	0	0	0	1 - 3.85%
DE 150 000 a 450 000 PLAQUETAS	4	0	8	6	3	2	23 - 88.46%
DE 100 000 a 150 000 PLAQUETAS	0	0	0	0	0	0	0 - 0%
MEJOR DE 100 000 PLAQUETAS	1	0	0	0	0	0	1 - 3.85%
TOTAL	5	0	10	6	3	2	26 - 100%

ANALISIS DE RESULTADOS

Como se puede observar en las tablas No. 1 No. 4, que resumen las condiciones de los pacientes antes del tratamiento con heparina, se deduce: que se trataron 26 pacientes con edades en el rango de 18 a 85 años de edad, estos pacientes cumplían con las condiciones especificadas para el tratamiento con heparina y la vía de administración que se utilizó (vía intravenosa, vía subcutánea e infusión continua).

Se observa que por vía intravenosa se trataron 5 pacientes de sexo femenino, por vía subcutánea se trataron 10 pacientes de sexo femenino y 6 pacientes de sexo masculino, y por infusión continua se trataron 3 pacientes de sexo femenino y 2 pacientes de sexo masculino.

A estos pacientes se les realizó un control diario de los siguientes parámetros: determinación de hemoglobina, hematócrito, cuenta de leucocitos, cuenta de plaquetas, TP, TTP, fibrinógeno, colesterol sérico, triglicéridos en suero, calcio sérico, tiempo de coagulación, tiempo de sangrado y retracción del coágulo; siendo el control mínimo de 5 días y el control máximo de 13 días (ver apéndice B). Se observó de esta manera tanto en los resultados del laboratorio como clínicamente la evolución del paciente durante el tratamiento con heparina.

Se tomó una muestra control de 18 pacientes clínicamente estables; 10 pacientes de sexo femenino y 8 pacientes de sexo masculino, con edades en el rango de 23 a 34 años de edad (ver tabla No. 2), se les determinaron los parámetros antes mencionados, obteniendo así valores que sirvieran de referencia al contrastarlos con los valores obtenidos de los parámetros determinados en los pacientes

problemas durante el tratamiento con heparina.

Se realizó un análisis de varianza, que contrasta el parámetro determinado con los días de administración de la heparina.

Del análisis de varianza se puede deducir, que la hemoglobina, el hematócrito, el TP y el TTP tienen una diferencia significativa los grupos, o sea que hay diferencia en la determinación de estos parámetros de un día a otro (ver tabla No. 3).

En el análisis de varianza se observa estadísticamente, una ligera disminución en el valor del hematócrito y en la concentración de la hemoglobina en los pacientes durante el tratamiento con heparina (ver tabla No. 3 y el apéndice B); en este caso estos parámetros guardan relación entre sí, ya que la hemoglobina es parte fundamental del eritrocito, y el paquete eritrocitario corresponde al valor del hematócrito. Siendo las posibles causas de esta disminución: La dieta correspondiente al diagnóstico del paciente, la toma de muestra sanguínea de los pacientes, que fue diariamente de 10 a 15 ml de sangre para la determinación de los parámetros mencionados, o bien debido a fármacos que se administraron necesariamente para el tratamiento de otros padecimientos en los pacientes incluidos en el tratamiento con heparina (por ejemplo, cloranfenicol e hipoglucemiantes).

En el análisis de varianza se observa estadísticamente un cambio significativo en los valores del TP y TTP durante el tratamiento de los pacientes con heparina (ver tabla No. 3 y el apéndice B), observando una disminución significativa en el porcentaje de actividad en el TP, o sea un alargamiento en el tiempo de protrombina, así como un alargamiento en el tiempo de trombolastina parcial (TTP). Esto es debido al mecanismo anticoagulante de la

heparina: Los sitios específicos en la heparina se unen con enlace iónico a los grupos amino de los residuos de lisina en la antitrombina III, intensificando la reactividad de un residuo específico arginina (+). Este se une a la bolsa aspartato (-) de la serina proteasas (por ejemplo, trombina, factores IXa, Xa, VIIa, XIa y plasmina) formando un complejo covalente enzima-inhibidor estable. Además la heparina puede actuar de manera independiente con la trombina o con el factor IXa para modular la reactividad proteasa-inhibidor (ver figura No. 2 y figura No. 3).

La heparina ejerce su actividad anticoagulante teniendo acción tanto en la vía intrínseca como extrínseca de la coagulación, por lo cual se ven afectadas las pruebas de coagulación: TP y TTP.

El TP rastrea el sistema extrínseco de la coagulación, ya que en ella interviene un activador tisular que por lo general es extrínseco a la circulación. Este tiempo es prolongado por la reducción en las concentraciones del factor VII así como en el valor de los factores de la vía común. (factores X, V, protrombina y fibrinógeno); mientras que el TTP mide los factores intrínsecos de la coagulación (XII, XI, IX y VIII) y los factores de la vía común.

Ya que en el análisis de varianza no se determinó significativamente un cambio en la cuenta plaquetaria y por lo tanto incidencia de trombocitopenia, debido a que los valores obtenidos de las plaquetas diariamente durante el tratamiento con heparina caen dentro de los valores de referencia. Se realizaron gráficas de rastreo de la cuenta plaquetaria (gráficas No. 1, 2, 3, 4 y 5); graficando días de administración de heparina contra la cuenta de plaquetas, así, se observa en las gráficas No. 1, 2 y 4 que hubo pacientes con trombocitopenia asintomática, por tanto existió una

disminución en la cuenta plaquetaria durante el tratamiento con heparina, pero como la disminución de la cuenta plaquetaria cae dentro de los valores de referencia, no se observe clínicamente alguna sintomatología, es el caso característico de los siguientes pacientes (ver gráficas No. 1, 2, 4 y el apéndice B):

paciente No. 4 (de 600 000 a 470 000 plaquetas/mm³)

paciente No. 5 (de 500 000 a 350 000 plaquetas/mm³)

paciente No. 9 (de 200 000 a 155 000 plaquetas/mm³)

paciente No. 19 (de 865 000 a 667 000 plaquetas/mm³)

paciente No. 20 (de 220 000 a 174 000 plaquetas/mm³)

Todos estos pacientes fueron tratados con heparina por vía subcutánea, 4 pacientes de sexo femenino y un paciente de sexo masculino (ver tabla No. 1).

Estos pacientes representan el 31.25% de los pacientes tratados con heparina por vía subcutánea, y el 19.23% del total de pacientes tratados con heparina.

También se observa en la gráfica No. 1, a la paciente No. 3, paciente de sexo femenino con edad de 78 años (ver tabla No. 1), a quien se le administró heparina por vía intravenosa, presentó trombocitopenia sintomática, con una cuenta plaquetaria inicial de 320 000 plaquetas/mm³ y finalmente muere con cuenta plaquetaria de 50 000 plaquetas/mm³, esta paciente fue no significativa en el análisis de varianza, pero al realizar el rastreo gráfico de la cuenta de plaquetas se hace notable la disminución en la cuenta de las plaquetas conforme pasaron los días de administración de la heparina, presentando clínicamente y por los datos del laboratorio trombocitopenia.

Esta paciente representa el 20% de los pacientes tratados con heparina por vía intravenosa, y el 3.85% del total de pacientes tratados con heparina.

Como se observa en las tablas No. 4 y 5, que resumen

las condiciones de los pacientes antes y después del tratamiento con heparina, se deduce que: en el tratamiento por vía subcutánea, un paciente de sexo femenino, con cuenta plaquetaria inicial mayor de 500 000 plaquetas/mm³ presentó trombocitopenia asintomática, sumándose a los pacientes con cuenta plaquetaria final de 150 a 450 000 plaquetas/mm³ y un paciente de sexo masculino, con cuenta plaquetaria inicial de 100 a 150 000 plaquetas/mm³, en el cual se observa un aumento en la cuenta plaquetaria final de 150 a 450 000 plaquetas/mm³. Por infusión continua, no se observó algún cambio en la cuenta plaquetaria de los pacientes tratados con heparina por esta vía. Sin embargo por vía intravenosa, se observa que un paciente de sexo femenino con cuenta plaquetaria inicial de 150 a 450 000 plaquetas/mm³ sufre una trombocitopenia bien representativa en la cuenta plaquetaria final menor de 100 000 plaquetas por mm³.

Si se realiza una comparación cualitativa entre las gráficas No. 1, 2, 4 y las tablas No. 4 y 5, se puede concluir que los pacientes que presentaron trombocitopenia asintomática, presentaron valores finales en la cuenta de plaquetas en los rangos normales (de 150 a 450 000 plaquetas/mm³), y sólo un paciente presentó trombocitopenia sintomática, de sexo femenino, con tratamiento de heparina por vía intravenosa.

Con el análisis anterior de los resultados, se deduce, que la incidencia del síndrome trombocitopenia-trombosis inducido por heparina, depende de la variabilidad biológica de los pacientes (factores hereditarios, factores ambientales, historia clínica, alimentación, otros) incluyendo el sexo y la edad de los pacientes. La vía de administración de la heparina, también es importante en la incidencia de este síndrome.

Se encontró mayor riesgo en el tratamiento con heparina por vía intravenosa (3.85% de todos los pacientes tratados con heparina, y el 20% de los pacientes tratados con heparina por vía intravenosa), en la incidencia del síndrome trombocitopenia-trombosis inducido por heparina, con mayor riesgo en personas de edad avanzada y de sexo femenino, y en pacientes tratados con heparina por vía subcutánea, se observa mayor riesgo de trombocitopenia asintomática (19.23 por ciento de todos los pacientes tratados con heparina y el 31.35% de los pacientes tratados con heparina por vía subcutánea), por infusión continua no se observó algún cambio en la cuenta de plaquetas.

No se realizaron pruebas de rastreo gráfico para los otros parámetros (cuenta de leucocitos, determinación de fibrinógeno, colesterol sérico, calcio sérico, triglicéridos en suero, tiempo de coagulación, tiempo de sangrado y retracción del coágulo), ya que estadísticamente no existe una diferencia significativa, los valores obtenidos de los parámetros de cada paciente durante los días de administración con heparina, caen dentro de los valores de referencia por lo tanto no existe el riesgo clínico por la alteración de estos parámetros, ya que las posibles alteraciones en los valores de estos parámetros están dentro de los valores de referencia.

CONCLUSIONES

70

- 1.- Durante el tratamiento con heparina se valoró el mecanismo hemostático de la coagulación en cada paciente con diagnóstico de trombosis. Al realizar el análisis de varianza de los resultados de las pruebas de coagulación, se observó un cambio significativo en el TP y TTP (alargamiento de los tiempos de protrombina y tromboplastina parcial), debido al mecanismo de acción de la heparina.
- 2.- Se realizaron determinaciones de colesterol, triglicéridos y calcio sérico, diariamente durante el tratamiento con heparina, no observando en los resultados (análisis de varianza) un cambio significativo en los valores obtenidos de estos parámetros, por lo cual deducimos que la heparina no intervino en el metabolismo del paciente, donde estos metabolitos tienen su acción.
- 3.- Se valoró la cálida plaquetaria del paciente durante el tratamiento con heparina, por medio de las pruebas de retracción del coágulo y tiempo de sangrado principalmente, resultando esta cálida plaquetaria adecuada, ya que en el análisis de varianza de los resultados obtenidos de estas pruebas, no se observa un cambio significativo.
- 4.- Debido a que en el análisis de varianza, no se observó un cambio en la cuenta plaquetaria, ya que los resultados de la cuenta de plaquetas caen dentro del rango de los valores de referencia; se realizaron pruebas de ras

treo plaquetario, en las que se observa, la incidencia de trombocitopenia asintomática en un 19.23% de todos los pacientes tratados con heparina, y el 31.25% de los pacientes tratados con heparina por vía subcutánea; incidencia de trombocitopenia sintomática por tratamiento con heparina en un 3.85% de todos los pacientes tratados con heparina y el 20% de los pacientes tratados con heparina por vía intravenosa: y por infusión continua no se observe incidencia de trombocitopenia.

- 5.- La incidencia del síndrome trombocitopenia-trombosis causado por el tratamiento con heparina, depende en gran parte de la variabilidad biológica de los pacientes (factores hereditarios, factores ambientales, historia clínica, alimentación, otros) incluyendo el sexo y la edad de los pacientes. La vía de administración de la heparina es importante en la incidencia de este síndrome.

- 6.- El presente trabajo, muestra que la incidencia del síndrome trombocitopenia-trombosis inducido por heparina, es de gran importancia en el ramo de salud, ya que cotidianamente una gran cantidad de pacientes que presentan trastornos trombóticos son tratados con heparina, ignorando las posibles reacciones alternas que se pueden presentar y por tanto el manejo adecuado del paciente en caso de llegarse a presentar estas reacciones; caso específico del síndrome trombocitopenia-trombosis inducido por la heparina.

PREPARACION DE SOLUCIONES

EDTA al 10%

Disolver 5g de EDTA en agua destilada y aferar a 100 ml.

Citrato de sodio 0.1 M

Disolver 2.94g de citrato de sodio ($\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7\cdot 2\text{H}_2\text{O}$) en agua destilada y aferar a 100 ml.

Cloruro de sodio al 0.85%

Disolver 8.5g de cloruro de sodio en agua destilada y aferar a 1000 ml.

Diluyente de Drabkin

Ferricianuro de potasio	200 mg
Cianuro de potasio	50 mg
Bicarbonato de sodio	1 g

Disolver y aferar a un litro con agua destilada.

Diluyente de Turk

Celecar 2.63 ml de ácido acético glacial en un matraz aferado de 100 ml y aferar con agua destilada. Agregar unas gotas de azul de metileno.

Mezcla de oxalatos de Nintrobe

Oxalato de amonio	1.2 g
Oxalato de potasio	0.8 g

Disolver y aferar a 100 ml con agua destilada.

Oxalato de amonio al 1%

Disolver 1g de oxalato de amonio en agua destilada y
aferrar a 100 ml.

Solución para determinación de triglicéridos

Adenosin trifosfato

Magnesio

γ -clorofenol

4-aminotipirina

Ácido de sodio

Glicero cinasa (microbial)

Peroxidasa

Glicerofosfato oxidasa (microbial)

Lipasa (microbial)

Buffer estable a 7.3

Soluciones para la determinación de calcio:

1) solución amortiguadora

dietilamina conteniendo cianuro

2) solución de color

solución ácida de orto-cresolftaleína complejona.

3) solución patrón de calcio (10 mg/dl)

Soluciones para la determinación de colesterol:

1) solución patrón de colesterol (200 mg/dl)

2) solución de color

sulfato de sodio anhídrido

3) solución ácida

anhídrido acético

ácido acético

ácido sulfúrico

Solución Hepar th

Solución inyectable, cada frasco ampula contiene:

	10 ml	5ml
Heparina sódica equiva- lente a de heparina	10 000 U.I.	25 000 U.I.
Vehículo c.b.p.	10 ml	5ml

RESULTADOS OBTENIDOS DE LAS PRUEBAS DEL LABORATORIO DE
CADA UNO DE LOS PACIENTES TRATADOS CON HEPARINA.

Pacientes No. 1

Día	Hb	Hct	Leuc	Plaq	TP	TTP	Fib	Col	Tri	Cal	TC	TS	RC
01	13.0	39	077	300	095	29.8	450	222	---	08.5	3.0	2.5	65
02	13.0	39	077	300	093	31.0	405	223	---	08.5	3.5	2.5	65
03	12.6	38	078	320	093	32.0	414	202	---	08.2	3.5	2.5	65
04	13.0	39	082	350	095	34.0	398	214	---	08.2	4.0	2.5	65
05	13.0	39	095	330	094	33.0	414	222	---	08.5	4.1	3.0	65
06	12.6	38	098	300	094	37.0	378	214	---	08.5	3.5	2.1	65
07	12.6	38	077	350	088	38.0	289	222	---	08.5	4.1	3.0	65
08	12.6	38	078	350	088	39.0	301	223	---	08.5	4.0	3.1	65

Paciente No. 2

Día	Hb	Hct	Leuc	Plaq	TP	TTP	Fib	Col	Tri	Cal	TC	TS	RC
01	12.6	38	082	250	093	26.0	710	165	---	08.4	3.0	2.1	60
02	11.6	35	086	200	088	29.0	690	159	---	08.1	4.1	2.1	60
03	11.6	35	088	250	088	30.0	710	160	---	07.8	4.5	2.5	60
04	11.6	35	087	300	087	35.0	650	160	---	08.3	3.6	2.1	59
05	11.6	35	091	300	087	35.0	557	159	---	09.0	3.9	2.3	60
06	11.6	35	087	300	088	36.0	557	160	---	08.3	4.1	2.1	60

paciente No. 3

Día	Hb	Hct	Leuc	Plaq	TP	TTP	Fib	Col	Tri	Cal	TC	TS	RC
01	20.0	60	082	320	090	26.0	380	094	---	07.3	5.0	2.1	65
02	20.0	60	073	300	090	27.0	378	095	---	07.2	5.9	2.1	65
03	20.0	60	071	300	080	29.0	344	095	---	07.0	4.5	2.9	65
04	19.6	59	073	300	063	33.0	373	097	---	07.0	4.5	2.5	65
05	19.6	59	072	250	080	35.0	344	095	---	07.5	4.1	2.5	65
06	19.6	59	074	120	079	37.0	344	100	---	07.3	5.0	2.5	60
07	19.6	59	073	128	062	37.0	344	095	---	07.0	4.9	2.5	60
08	20.0	60	073	050	043	55.0	250	124	---	07.2	19.8	--	50

Pacientes No. 4

Día	Hb	Hct	Leuc	Plaq	TP	TTP	Fib	Col	Tri	Cal	TC	TS	RC
01	15.3	47	070	600	097	25.0	344	219	---	08.5	3.0	2.1	60
02	15.3	46	087	660	093	29.0	344	218	---	08.4	3.9	2.1	60
03	15.3	46	075	550	093	29.0	344	217	---	08.4	3.5	2.5	60
04	15.0	45	076	510	093	33.0	320	217	---	08.5	4.1	2.1	64
05	15.3	46	075	550	088	37.0	344	218	---	08.6	3.5	2.1	60
06	15.0	45	082	450	088	39.0	201	212	---	09.1	3.9	2.1	60
07	15.0	45	075	450	087	39.0	226	212	---	09.1	4.0	2.1	60
08	15.0	45	074	470	087	41.0	226	219	---	09.1	4.0	2.1	60

Paciente No. 5

Día	Hb	Hct	Leuc	Plaq	TP	TTP	Fib	Col	Tri	Cal	TC	TS	RC
01	12.6	38	281	500	090	24.8	301	140	---	08.5	3.0	2.1	58
02	12.6	38	280	500	093	28.0	301	139	---	08.3	3.1	2.9	57
03	12.3	37	255	500	093	33.0	327	137	---	08.3	3.5	2.8	57
04	12.1	36	248	400	087	37.0	235	137	---	08.3	3.5	2.9	60
05	12.3	37	193	350	085	37.0	301	136	---	08.1	4.1	2.5	57
06	11.6	35	180	350	088	39.0	327	139	---	08.7	4.5	2.5	57
07	11.6	35	153	350	088	43.0	327	137	---	08.3	4.1	2.5	57

Paciente No. 6

Día	Hb	Hct	Leuc	Plaq	TP	TTP	Fib	Col	Tri	Cal	TC	TS	RC
01	13.3	40	091	150	090	24.0	642	130	---	08.8	3.1	2.9	50
02	13.6	41	090	150	095	30.0	701	136	---	09.0	3.5	2.9	50
03	13.3	40	090	177	093	35.0	642	136	---	08.8	3.5	2.9	50
04	13.3	40	090	200	086	38.0	642	124	---	08.8	4.0	2.9	50
05	13.1	39	085	200	086	38.0	642	130	---	09.2	3.9	2.5	50
06	12.3	37	092	222	086	39.0	642	130	---	09.2	4.0	2.1	50
07	12.6	38	088	208	082	39.1	607	136	---	09.0	4.1	2.0	52
08	12.3	37	090	200	081	40.0	607	136	---	09.0	4.5	2.1	52
09	12.3	37	090	283	080	40.5	607	136	---	09.0	4.5	2.1	52

Paciente No. 7

Día	Hb	Hct	Leuc	Plaq	TP	TTP	Fib	Col	Tri	Cal	TC	TS	RC
01	14.3	43	080	300	097	24.0	625	136	---	09.0	4.6	2.9	55
02	14.3	43	070	300	096	30.0	625	134	---	08.7	4.5	2.3	55
03	14.0	42	065	305	096	31.0	625	134	---	08.7	4.8	2.5	55
04	13.4	40	066	300	095	33.0	592	130	---	09.0	4.9	2.1	56

05	14.0	42	055	279	087	29.0	514	129	---	09.0	4.6	2.1	56
06	13.4	40	055	300	086	34.0	514	130	---	09.0	4.7	2.5	56
07	13.4	40	052	326	054	37.0	414	130	---	09.1	4.7	2.8	56
08	13.4	40	057	300	054	37.0	390	131	---	09.1	5.0	2.1	56
09	13.6	41	057	323	048	37.0	390	130	---	09.1	5.0	2.5	56

Paciente No. 8

Día	Hb	Hct	Leuc	PlaQ	TP	TTP	Fib	Col	Tri	Cal	TC	TS	RC
01	18.6	56	081	120	095	30.0	200	190	105	07.8	4.9	2.1	55
02	18.6	56	077	120	086	39.0	200	190	105	07.8	4.9	2.0	55
03	18.4	55	077	130	082	39.0	220	215	110	07.7	9.8	2.9	60
04	18.4	55	080	120	086	39.0	226	220	120	07.7	9.8	2.1	60
05	18.1	54	080	120	082	41.0	220	190	103	07.6	4.0	2.5	60
06	18.1	54	074	120	081	41.5	230	210	105	07.6	9.8	2.5	60
07	18.1	54	072	187	080	42.1	275	215	105	07.6	5.9	2.5	60
08	18.1	54	082	200	059	41.9	305	220	103	07.5	5.7	2.7	60

Paciente No. 9

Día	Hb	Hct	Leuc	PlaQ	TP	TTP	Fib	Col	Tri	Cal	TC	TS	RC
01	18.6	56	074	200	094	39.0	215	136	115	08.0	4.1	2.9	60
02	18.6	56	072	174	050	39.0	200	134	119	07.9	4.1	3.1	60
03	18.4	55	071	191	062	42.0	262	134	120	07.5	4.1	2.9	60
04	18.6	56	069	155	064	45.0	327	106	115	07.6	3.5	2.5	60
05	18.6	56	062	155	035	44.0	327	106	120	07.6	4.1	9.8	60

Paciente No. 10

Día	Hb	Hct	Leuc	PlaQ	TP	TTP	Fib	Col	Tri	Cal	TC	TS	RC
01	17.0	51	091	167	060	30.5	262	138	230	08.4	3.5	2.1	60
02	16.3	49	092	187	056	46.0	262	137	235	08.4	4.1	2.6	60
03	17.0	51	091	200	039	49.0	253	137	239	08.5	4.9	2.8	60
04	16.6	50	073	164	012	58.0	262	138	255	08.5	9.8	2.9	60
05	16.7	50	051	154	048	42.0	220	139	260	08.3	9.8	2.7	60
06	16.7	50	052	179	063	43.1	236	139	260	08.4	---	3.7	60

Paciente No. 11

Día	Hb	Hct	Leuc	PlaQ	TP	TTP	Fib	Col	Tri	Cal	TC	TS	RC
01	13.8	41	065	450	067	38.0	731	120	135	08.8	3.5	--	59
02	13.8	41	057	300	050	38.1	731	126	135	08.4	3.7	--	59
03	12.3	38	099	302	038	40.5	592	132	145	08.2	3.9	--	59

04	12.7	38	137	359	048	51.2	591	122	140	08.2	515	--	59
05	12.7	38	172	305	040	41.2	701	124	155	08.4	5.5	--	59
06	12.3	36	186	320	048	48.0	741	142	155	08.2	5.7	--	59
07	12.3	36	194	300	040	40.0	731	142	145	08.0	5.5	--	59
08	11.5	35	203	420	082	41.0	787	154	155	08.3	4.9	--	60
09	10.9	34	189	370	063	36.0	710	142	132	08.2	4.7	--	60
10	11.0	33	185	420	075	33.0	710	154	126	08.2	4.8	--	60
11	11.0	33	183	432	058	35.0	787	128	128	08.2	4.8	--	60
12	11.0	33	176	425	042	43.0	787	128	132	08.3	4.9	--	60
13	11.0	33	168	355	042	39.0	664	128	132	08.3	5.0	--	60

Paciente No. 12

Día	Hb	Hct	Leuc	Pla	q	TP	TTP	Fib	Col	Tri	Cal	TC	TS	RC
01	13.0	39	201	300	080	39.0	700	118	087	08.7	4.9	--	58	
02	13.6	41	152	200	058	40.0	695	120	085	08.5	5.7	--	58	
03	13.0	39	135	213	046	40.0	693	124	090	08.6	5.1	--	58	
04	13.0	39	110	250	046	47.2	701	122	085	08.4	5.0	--	58	
05	11.3	34	115	300	042	43.9	642	126	084	08.7	4.5	--	58	
06	10.6	32	120	300	046	38.0	625	122	084	08.4	5.1	--	58	
07	11.6	35	086	320	067	44.0	663	126	088	08.7	5.5	--	59	
08	10.6	32	085	410	067	40.0	541	122	085	08.4	5.1	--	59	
09	11.0	33	079	410	067	40.0	511	125	090	08.4	5.0	--	60	
10	11.3	34	067	420	050	39.0	541	130	092	08.6	5.0	--	60	
11	11.3	34	079	390	050	39.0	541	124	089	08.6	5.1	--	60	
12	11.3	34	082	390	060	44.0	541	126	087	08.7	5.1	--	59	
13	11.3	34	081	326	060	39.0	541	126	089	08.7	5.1	--	59	

Paciente No. 13

Día	Hb	Hct	Leuc	Pla	q	TP	TTP	Fib	Col	Tri	Cal	TC	TS	RC
01	12.3	37	079	165	092	40.0	444	209	165	08.0	3.0	--	48	
02	12.3	37	074	190	080	36.0	414	203	157	08.1	4.1	--	50	
03	12.6	38	072	200	063	42.0	444	209	152	08.2	3.5	--	50	
04	12.6	38	072	210	060	41.0	414	207	152	08.2	4.9	--	50	
05	12.6	38	074	220	060	41.2	392	202	157	08.5	5.1	--	50	
06	12.6	38	076	271	086	40.0	360	202	157	08.5	4.5	--	50	

Paciente No. 14

Día	Hb	Hct	Leuc	Pla	q	TP	TTP	Fib	Col	Tri	Cal	TC	TS	RC
01	12.0	36	156	180	060	45.0	625	112	254	08.5	3.5	--	60	
02	12.0	36	139	180	056	40.0	625	112	234	08.8	3.9	--	60	
03	12.6	38	139	178	078	40.0	625	112	234	08.4	4.0	--	60	

ESTA TESIS NO DEBE
 SALIR DE LA FOLIA 79

04	10.6	32	119	200	060	39.0	607	118	254	08.6	4.0	--	60
05	10.6	32	125	290	048	40.0	607	120	196	08.6	4.1	--	62
06	10.6	32	093	290	082	39.0	460	124	197	08.5	4.0	--	60
07	11.3	34	075	260	080	40.0	460	124	224	08.5	4.5	--	60
08	12.6	38	075	298	078	39.2	453	124	222	08.5	5.0	--	60
09	12.6	38	080	268	078	39.1	453	126	207	08.4	5.0	--	60
10	12.6	38	083	254	078	39.3	453	124	198	08.4	5.1	--	60
11	12.6	38	080	264	077	41.0	443	120	202	08.5	5.1	--	60

Paciente No. 15

Día	Hb	Hct	Leuc	Pla	TP	TTP	Fib	Col	Tri	Cal	TC	TS	RC
01	10.0	30	038	373	050	38.0	702	181	156	08.8	3.9	--	58
02	09.6	29	087	400	075	41.0	702	191	148	09.1	5.0	--	58
03	09.6	29	081	403	078	39.0	592	195	148	08.6	5.1	--	58
04	09.6	29	083	382	065	39.1	592	195	152	09.1	5.5	--	57
05	09.6	29	085	405	070	40.2	557	195	154	08.6	5.5	--	57

Paciente No. 16

Día	Hb	Hct	Leuc	Pla	TP	TTP	Fib	Col	Tri	Cal	TC	TS	RC
01	13.3	40	065	265	088	46.0	557	148	129	08.4	3.9	--	60
02	12.0	36	061	220	080	39.0	682	148	130	08.4	4.5	--	60
03	12.0	36	058	253	070	39.0	652	150	130	08.6	4.3	--	60
04	12.0	36	056	279	056	39.2	643	147	132	08.3	4.6	--	60
05	12.0	36	059	299	050	41.0	643	147	132	08.4	5.0	--	60
06	12.0	36	058	329	050	43.0	643	142	130	08.2	5.9	--	60
07	12.0	36	041	306	068	43.3	643	150	130	08.2	5.0	--	60
08	12.0	36	046	309	078	47.0	625	148	132	08.3	5.1	--	60
09	12.0	36	051	277	080	48.0	627	150	132	08.2	5.1	--	60
10	12.3	37	046	267	080	45.0	679	150	132	08.2	5.1	--	60

Paciente No. 17

Día	Hb	Hct	Leuc	Pla	TP	TTP	Fib	Col	Tri	Cal	TC	TS	RC
01	13.3	40	191	189	075	35.0	610	119	120	08.5	4.9	--	58
02	13.6	41	156	264	060	35.0	787	122	125	08.4	4.9	--	58
03	13.3	40	151	213	048	36.0	741	121	118	08.6	4.9	--	58
04	13.3	40	147	251	078	39.0	741	118	118	08.5	5.0	--	58
05	13.3	40	152	322	058	40.0	741	119	120	08.6	5.1	--	58
06	13.3	40	191	402	056	39.0	761	130	121	08.6	5.1	--	58
07	13.3	40	183	405	050	40.1	591	130	126	08.5	5.2	--	57
08	12.0	36	187	420	047	40.3	624	134	126	08.4	5.2	--	58
09	12.0	36	171	418	067	40.5	710	134	128	08.5	5.5	--	58

10	11.3	34	191	420	078	45.0	624	134	127	08.5	5.5	--	58
11	11.3	34	181	417	081	39.8	624	134	128	08.4	5.5	--	58

Paciente No. 18

Día	Hb	Hct	Leuc	Plaq	TP	TTP	Fib	Col	Tri	Cal	TC	TS	RC
01	11.3	34	139	260	086	39.0	572	110	115	08.0	3.5	--	60
02	11.6	35	135	300	063	40.0	591	112	110	08.2	4.0	--	60
03	11.3	34	141	308	070	41.0	610	112	100	08.0	4.5	--	60
04	11.6	35	149	300	070	43.0	591	110	100	07.8	4.7	--	60
05	12.0	36	152	274	065	44.0	624	112	110	08.0	4.5	--	60
06	12.0	36	149	317	070	46.0	624	100	104	08.2	4.9	--	60

Paciente No. 19

Día	Hb	Hct	Leuc	Plaq	TP	TTP	Fib	Col	Tri	Cal	TC	TS	RC
01	12.3	37	174	865	038	37.0	541	100	075	08.5	--	--	71
02	11.6	35	121	810	070	38.0	556	100	078	08.5	--	--	71
03	11.6	35	122	832	067	43.0	527	104	079	08.7	--	--	71
04	12.3	37	120	780	070	41.0	587	110	080	08.6	--	--	71
05	12.0	36	123	694	073	42.0	710	105	077	08.5	--	--	70
06	12.3	37	131	697	073	41.4	710	106	075	08.6	--	--	71
07	09.6	29	090	687	070	42.4	541	110	076	08.7	--	--	71
08	09.6	29	090	667	065	60.0	541	112	077	08.7	--	--	71

Paciente No. 20

Día	Hb	Hct	Leuc	Plaq	TP	TTP	Fib	Col	Tri	Cal	TC	TS	RC
01	14.0	42	177	220	045	41.0	460	135	289	07.2	--	--	58
02	14.3	43	163	166	050	44.0	491	135	293	07.4	--	--	59
03	14.3	43	165	176	058	47.0	607	137	310	07.7	--	--	58
04	14.3	43	173	174	039	48.0	607	138	253	07.9	--	--	58
05	14.0	42	181	174	048	50.0	607	137	269	07.9	--	--	58

Paciente No. 21

Día	Hb	Hct	Leuc	Plaq	TP	TTP	Fib	Col	Tri	Cal	TC	TS	RC
01	12.6	38	102	337	090	44.0	787	142	181	08.6	--	--	60
02	12.3	37	095	257	086	46.0	831	141	182	08.7	--	--	60
03	12.0	36	102	300	080	46.0	831	142	184	08.9	--	--	60
04	11.6	35	099	337	077	50.0	831	157	179	09.0	--	--	58
05	11.6	35	097	338	077	46.0	831	157	187	09.2	--	--	60
06	12.3	37	092	327	067	46.0	710	165	185	08.9	--	--	60

Paciente No. 22

Día	Hb	Hct	Leuc	Plaq	TP	TTP	Fib	Col	Tri	Gal	TC	TS	RC
01	16.0	48	052	158	065	40.0	275	142	131	08.7	4.0	--	55
02	16.0	48	051	150	078	41.0	277	134	131	08.6	4.1	--	55
03	15.6	47	060	156	056	42.0	277	141	129	08.5	4.1	--	55
04	15.6	47	055	167	050	43.3	287	142	129	08.6	4.5	--	55
05	15.6	47	054	170	056	45.0	289	146	131	08.5	4.0	--	55

Paciente No. 23

Día	Hb	Hct	Leuc	Plaq	TP	TTP	Fib	Col	Tri	Gal	TC	TS	RC
01	16.6	50	155	180	090	41.0	193	118	083	08.2	--	--	60
02	17.0	51	161	200	080	43.0	186	120	082	08.1	--	--	60
03	17.3	52	127	205	077	42.5	195	123	089	08.1	--	--	60
04	17.3	52	107	199	077	43.1	204	121	090	08.3	--	--	60
05	17.0	50	096	205	086	42.0	206	122	087	08.2	--	--	60
06	17.0	50	081	221	078	60.0	206	123	088	08.7	--	--	60

Paciente No. 24

Día	Hb	Hct	Leuc	Plaq	TP	TTP	Fib	Col	Tri	Gal	TC	TS	RC
01	14.0	42	062	188	086	46.0	261	152	121	08.9	--	--	55
02	14.0	42	061	192	080	45.0	262	149	122	08.7	--	--	55
03	13.6	41	061	183	063	45.0	261	152	121	08.8	--	--	56
04	13.6	41	059	200	063	46.3	301	151	127	08.8	--	--	56
05	13.6	41	057	183	060	48.0	273	152	131	08.7	--	--	56

Paciente No. 25

Día	Hb	Hct	Leuc	Plaq	TP	TTP	Fib	Col	Tri	Gal	TC	TS	RC
01	15.6	47	113	193	080	44.0	624	148	135	08.7	--	--	58
02	15.6	47	111	193	060	46.0	624	152	133	08.8	--	--	58
03	15.3	46	098	220	056	46.1	624	149	136	08.8	--	--	58
04	15.3	46	077	230	056	49.0	579	152	137	08.7	--	--	58
05	15.3	46	076	245	048	52.0	607	150	136	08.8	--	--	58

Paciente No. 26

Día	Hb	Hct	Leuc	Plaq	TP	TTP	Fib	Col	Tri	Gal	TC	TS	RC
01	12.6	38	081	187	094	40.0	604	148	125	08.0	4.5	--	55

02	12.6	38	081	200	070	43.0	607	147	127	08.1	4.9	--	55
03	12.6	38	079	180	063	44.0	607	149	127	08.1	5.0	--	55
04	12.3	37	079	210	050	47.0	624	148	129	08.2	5.1	--	55
05	12.3	37	076	220	050	47.0	624	147	131	08.1	5.2	--	55

ABREVIATURAS

Hb = Determinación de hemoglobina (g %)

Hct = Determinación de hematócrito (%)

Leuc = Cuenta de leucocitos X 100 ($\times \text{mm}^3$)

Pla_q = Cuenta de plaquetas X 1000 ($\times \text{mm}^3$)

TP = Tiempo de protrombina (%)

TTP = Tiempo de tromboplastina parcial (segundos)

Fib = Determinación de fibrinógeno (mg/dl)

Col = Determinación de colesterol (mg/dl)

Tri = Determinación de triglicéridos (mg/dl)

Cal = Determinación de calcio (mg/dl)

TC = Tiempo de coagulación (minutos)

TS = Tiempo de sangrado (minutos)

RC = Retracción del coágulo (%)

RESULTADOS OBTENIDOS DE LAS PRUEBAS DEL LABORATORIO DE
CADA UNO DE LOS PACIENTES CONTROL

Pac	Hb	Hct	Leuc	Plaqa	TP	TTP	Fib	Col	Tri	Gal	TC	TS	RC
01	13.9	42	075	211	098	31.0	230	180	130	08.1	4.5	1.1	60
02	15.0	45	078	230	090	33.0	318	209	125	08.4	4.8	1.5	60
03	14.3	43	070	229	087	37.2	250	212	125	08.3	3.9	1.5	58
04	15.0	45	070	200	098	34.0	265	219	125	08.1	3.1	1.3	57
05	13.0	39	080	257	100	28.0	215	213	128	08.5	5.0	1.1	70
06	13.3	40	065	240	100	29.0	250	210	127	08.4	3.9	1.3	63
07	12.8	36	055	200	100	31.0	250	209	128	08.8	4.5	1.2	65
08	13.6	41	055	190	098	32.0	250	215	128	08.5	3.0	1.2	65
09	11.6	35	077	285	098	35.0	250	205	120	08.6	4.0	1.5	60
10	14.0	42	065	263	097	29.0	220	214	121	08.7	3.6	1.2	66
11	15.1	45	074	291	100	29.0	351	210	124	08.5	3.1	1.3	66
12	16.7	50	070	293	100	35.0	350	200	120	09.4	4.5	1.9	70
13	16.6	50	078	249	097	37.0	250	195	146	09.2	4.9	1.7	60
14	15.0	45	075	270	100	33.0	250	198	114	09.4	3.9	1.6	65
15	17.0	51	051	250	100	41.0	402	195	120	09.2	5.0	1.9	67
16	17.4	53	072	220	100	41.1	269	230	170	08.0	4.1	1.5	60
17	17.1	51	065	337	097	38.0	230	240	480	10.2	3.8	1.5	65
18	16.6	50	077	259	097	39.0	255	220	129	09.5	3.1	1.5	65

ABREVIATURAS

Pac = Número del paciente control

Las abreviaturas son las mismas del apéndice B.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Roberts, B., et al; Heparin-a cause of arterial emboli?; Surgery; 55(6), 803-807(1964).
- 2.- Natelson, E., et al; Heparin-induced thrombocytopenia; Annals of Internal Medicine; 71(6), 1121-1124 (1969).
- 3.- Rhodes, G., et al; Heparin-induced thrombocytopenia with thrombotic and hemorrhagic manifestations; Surgery, Gynecology, Obstetrics; 136(1), 409-416(1973).
- 4.- Rhodes, G., et al; Heparin-induced thrombocytopenia: Eight cases with thrombotic-hemorrhagic complications; Ann Surg; 186(6), 752-758(1977).
- 5.- Babcock, R., et al; Heparin-induced thrombocytopenia; The New England Journal of Medicine; 295(5), 237-241 (1976).
- 6.- Powers, J., et al; Thrombocytopenia found uncommonly during heparin therapy; JAMA; 241(22), 2396-2397 (1979).
- 7.- Garrison, H., et al; Incidence of thrombocytopenia in medical patients on "mini-dose" heparin prophylaxis; Am Heart Journal; 99(6), 816(1980).
- 8.- Salzman, E., et al; Effect of heparin and heparin fractions on platelet aggregation; J. Clin. Invest; 65(1), 64-73(1980).

- 9.- Duncan, P.; Current status of low molecular weight heparin: *Thrombosis and Hemostasis*; 55(1), 241-242 (1986).
- 10.- Schech, U., et al; Low molecular weight heparin (KA BI 2165) as thromboprophylaxis in elective visceral surgery; 60(1), 243-246(1986).
- 11.- Cheng, B., et al; Heparin-induced thrombocytopenia: Association of thrombotic complications with heparin-dependent IgG antibody that induces thromboxane synthesis and platelet aggregation; *Lancet*; 56(1), 1246-1248(1982).
- 12.- Silver, D., et al; Heparin-induced thrombocytopenia, thrombosis and hemorrhage; *Ann Surg*; 198(3), 301-305(1983).
- 13.- Derek, J., et al; Heparin-associated thrombocytopenia; *Annals of Internal Medicine*; 100(4), 535-540 (1984).
- 14.- Christopher, K., et al; The heparin induced thrombosis-thrombocytopenia syndrome (H.I.T.T.S.): a review; *Pathology*; 17(1), 82-86(1985).
- 15.- Ansell, J., et al; Heparin-induced thrombocytopenia; *Chest*; 88(6), 878-882(1985).
- 16.- Blackman, D., et al; Heparin-induced thrombocytopenia platelet aggregation studies in the presence of heparin fractions or semi-synthetic analogues of various molecular weights and anticoagulant activities; *Thrombosis and Hemostasis*; 55(1), 90-93(1986).

- 17.- Sanford, J., et al; Platelets and their membranes in hemostasis: Physiology and Pathophysiology; Annals of Internal Medicine; 94(1), 108-118(1980).
- 18.- Thompson, A; Hemostasia y trombosis, Ed. El Manual Moderno, S.A. de C.V., México, D.F., 1985.
- 19.- Krupp, A., Diagnóstico Clínico y Tratamiento, Ed. El Manual Moderno, S.A. de C.V., 23. edición, México, D.F., 1988.
- 20.- Goodman, L., Las bases farmacológicas de la terapéutica, Ed. Médica Panamericana, 6. edición, México, D.F., 1984.
- 21.- Geth, A., Farmacología Médica, Ediciones Deyma, S.A., 11. edición, Barcelona, España, 1984.
- 22.- Bevan, J., Fundamentos de farmacología, Ed. Harla, 2. edición, México, D.F., 1982.
- 23.- Wyngaarden, J., Tratado de Medicina Interna de Cecil, Ed. Interamericana, 17. edición, México, D.F., 1987.
- 24.- Bowman, W., Farmacología; Bases bioquímicas y patológicas, Ed. Interamericana, 2. edición, México, D.F., 1984.
- 25.- William, J., Hematología, Salvat Editores, S.A., 2. edición, Barcelona, España, 1983.
- 26.- Sedeman, W., Fisiopatología Clínica, Ed. Interamericana, México, D.F., 1984.

- 27.- Lynch, J., Métodos de Laboratorio, Ed. Interamericana, 2o. edición, México, D.F., 1987.
- 28.- Todd-Sanford, D., Diagnóstico Clínico y por el Laboratorio, Ed. Marín, S.A., 11o. edición, Barcelona, España, 1978.
- 29.- Wintrobe, J., Hematología Clínica, Ed. Interamericana, 4o. edición, Buenos Aires, Argentina, 1979.
- 30.- Dacie, J., Hematología Práctica, Ediciones Toray, S.A., 2o. edición, Barcelona, España, 1986.
- 31.- Mc Gilvery, R., Bioquímica-Aplicaciones Clínicas, Ed. Interamericana, 2o. edición, México, D.F., 1986.
- 32.- Berkow, B., El Manual Merck, Ed. Interamericana, S.A. de C.V., 7o. edición, México, D.F., 1986.
- 33.- Stevenson, J., Estadística: Conceptos y Aplicaciones, Ed. Harla, 2o. edición, México, D.F., 1985.