

34
2 ej.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES

" Z A R A G O Z A "

**EMPLEO DEL RANGO INTERNACIONAL
NORMALIZADO (R.I.N.), COMO METODO
DE CONTROL PARA PACIENTES A
QUIENES SE LES ADMINISTRAN
ANTICOAGULANTES ORALES.**

**PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO**

MARIO VAZQUEZ CISNEROS

DIRECTORES DE TESIS

Q. F. B. MARTHA LEGORRETA HERRERA

Q. F. B. FRANCISCO ACUÑA MORENO



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

México, D. F. 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.

I N D I C E

TITULO. -----	Pág.
INTRODUCCION. -----	2
1.0.- Antecedentes históricos. -----	2
1.1.- Hemostasis. -----	5
1.2.- La vitamina k. -----	12
1.3.- Anticoagulantes. -----	14
1.4.- Enfermedades que requieren anticoagulantes orales para su tratamiento. -----	18
1.5.- Tromboplastinas. -----	20
1.6.- Preparación Internacional de Referencia (P.I.R.), para la estandarización de tromboplastinas. -----	28
FUNDAMENTACION DEL TEMA. -----	37
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA. -----	39
OBJETIVOS. -----	41
HIPOTESIS. -----	42
MATERIAL Y METODO. -----	43
RESULTADOS. -----	59
DISCUSION DE RESULTADOS. -----	80
CONCLUSIONES. -----	87
PROPUESTAS Y/O RECOMENDACIONES. -----	90
ANEXOS. -----	91
a).- Preparación de extracto salino de cerebro humano. -----	92
b).- Formulas del método de regresión ortogonal para la obtención del Índice de Sensibilidad Internacional (I.S.I.). -----	95

	Pág.
c).- Obtención de la ecuación del R.I.N. o C.I.N. --	97
d).- Recomendaciones en la obtención de las muestras para su mejor control de calidad. -----	98
e).- DEFINICIONES. -----	101
f).- ABREVIATURAS. -----	104
BIBLIOGRAFIA. -----	106

**Uso del Rango Internacional Normalizado (R.I.N.),
como método de control para pacientes a quienes se
les administran anticoagulantes orales.**

INTRODUCCION.

1.0. ANTECEDENTES HISTORICOS.

En los años 20s. Schofiel, descubre la enfermedad del trébol dulce en el ganado, produciendo hemorragias graves por comer heno de trébol dulce mal curado, observaron que tenia una substancia tóxica que interrumpia el mecanismo normal de coagulación, - Hederick, señalo la deficiencia del factor II (protrombina) en estos animales, sugiriendo que el agente tóxico del heno era un producto cumarinico, cuyo efecto era reversible al interrumpir el consumo del heno.

En 1934 Link y Campbell, identifican la substancia como la 3,3'-metilen-bis(4-hidroxycumarina). Simultaneamente con éste descubrimiento, Armand Quick creo un método cuantitativo, midiendo el tiempo de coagulación por una sola vía, la cual determina en una sola etapa la protrombina(F.II), que es capaz de revelar su deficiencia combinada con los factores V,VII y X, aun que se acepta que determina especialmente el factor VII. Posteriormente se uso esta prueba para el control del tratamiento con anticoagulantes orales, derivados de la cumarina, además de otros factores vitamino K dependientes (F. II,VII,IX y X).

En los 40s. aparecieron los primeros estudios de la bishidroxycumarina, posteriormente abundaron las publicaciones clínicas que incluían a este como anticoagulante en situaciones médicas y quirúrgicas. En las últimas décadas se han estudiado compuestos químicamente relacionados con la bishidroxycumarina tales como las Idantoínas (fenidiona-difenadiona) y Cumarinicos (warfarina médica y acenocumarina), denominados anticoagulantes orales, por su vía de administración. (9).

Hoy en día, el tratamiento con anticoagulantes orales es co-

mún en pacientes con problemas de coagulación, que se les monitorea en base a los resultados del tiempo de coagulación determinado en el plasma de éstos, haciendo la prueba del tiempo de protrombina de Armand Quick, que requiere extractos tisulares -- que son las tromboplastinas que son usualmente de origen animal y humano, como las de cerebro, pulmón y placenta. Por lo que es estas tromboplastinas de diferente origen conducía completamente a diferentes niveles de tiempos de protrombina lo que origino la necesidad de transformar los tiempos de protrombina a una escala común. Las investigaciones para su obtención tomaron casi 40 -- años para alcanzar una conciencia internacional con respecto a la estandarización (normalización), en el tiempo de protrombina para el control de los pacientes que se les trata con anticoagulantes orales. (7,9,19).

Y así en 1977 se realizó un estudio comparativo con 10 de -- los principales laboratorios del mundo, por el B.C.R.(Comité -- Europeo en su Agencia de Referencias), con colaboración de la -- O.M.S.(Organización Mundial de la Salud), siendo 5 las trombo- . plastinas de referencia, donde 3 fueron de B.C.R. y 3 de la -- O.M.S., dando a los extractos tisulares de cerebro humano la -- clave de 67/40 y BCT/099 y del tipo de bovino con clave 68/434 OBT/79, y del tipo de conejo con clave 70/178 y RBT/79. La -- tromboplastina de cerebro humano 67/40 fué designada como la pre paración primaria de referencia (P.P.R.), y las demás tromboplas tinas 68/434 y 70/178, fueron designadas como preparaciones se- cundarias de referencia (P.S.R.).

El método de calibración relacionando dos tromboplastinas se expuso sus terminos con una relación lineal de logaritmos , por los tiempos de protrombina medidos en segundos. Siendo este mé- todo de calibración adoptado por la Organización Mundial de la

Salud, Comité Internacional de Trombosis y Hemostasis, Comité Internacional para la Estandarización en Hematología, O. M. S./C.I.T.H./C.I.S.M., que inicialmente fué sugerido por Biggs y Denson en 1967, posteriormente fué modificado por Morphy, Denson y M.Hills en el año de 1982, modelo modificado utilizando el método estadístico de regresión ortogonal, obteniendo una fórmula logarítmica de los tiempos de protrombina, con la cual se logra un mejor control de los pacientes a quienes se les administran anticoagulantes orales. (17).

1.1. HEMOSTASIS.

1.1.1. DEFINICION: Es el conjunto de mecanismos biológicos que interactúan entre sí, para hacer cesar una hemorragia al producirse la lesión o la apertura de un vaso sanguíneo, inmediatamente, interviene la coagulación de la sangre que es de líquido a sólido para apturar el vaso herido. (2,3).

1.1.2. MECANISMO: Intervienen elementos celulares, como células del endotelio vascular, plaquetas y elementos plasmáticos (siendo los factores procoagulantes y por otro lado inhibidores naturales). El equilibrio establecido entre los factores mantienen la fluidez sanguínea dentro de los vasos sanguíneos denominándose normocoagulación, al haber un desequilibrio de alguno de estos elementos formadores de la hemostasis, podría inclinarse ha un estado de hipercoagulabilidad (trombosis) ó un estado de hipocoagulabilidad (hemorragia). (2).

La hemostasis se divide en dos partes:

- Hemostasis Primaria.
- Hemostasis Secundaria ó Etapa Bioquímica, que se divide en cuatro fases:
 - 1er. Fase ó Generación de Tromboplastina.
 - 2a. Fase ó Generación de Trombina.
 - 3er. Fase ó Generación de Fibrina.
 - 4a. Fase ó Generación de Plasmina (Fibrinolisis).

Hemostasis primaria es el primer paso para detener una hemorragia participando capilares y plaquetas, eventos que suceden cronológicamente, desde la lesión del capilar hasta la formación de un acumulo estable de plaquetas conocida como tapón hemostático primario, que son los siguientes:

I.- VASOCONSTRICCIÓN.

II.- EXPOSICIÓN DEL SUBENDOTELIO.

III.- ADHESIVIDAD PLAQUETARIA.

IV.- AGREGACIÓN PLAQUETARIA.

V.- ETAPA DE LIBERACIÓN PLAQUETARIA.

(I) VASOCONSTRICCIÓN: Al lesionarse un vaso sanguíneo ó capilar inmediatamente sufre una constricción, y la explicación más reciente es de que se encuentran células intercaladas en los capilares, que tienen receptores para aminas vasoactivas (por ejemplo la serotonina), llamados pericitos que son los que producen la vasoconstricción. Esto reduce el calibre, frenando la salida de la sangre y lentifica la circulación, favoreciendo que plaquetas y glóbulos rojos se pongan en contacto con el subendotelio, durante unos segundos la vasoconstricción, que posteriormente se reforzará con la liberación de adrenalina y noradrenalina de las plaquetas.

(II) EXPOSICIÓN DEL SUBENDOTELIO: Un vaso intacto, tiene el endotelio vascular y elementos fijos una carga negativa en su membrana, que determina la repulsión electrostática (potencial Z ó zona de interfase), impidiendo la aglutinación espontánea entre éstos. Al lesionarse el vaso, el subendotelio se expone y como está formado de colágeno y elastina, el colágeno tiene en la posición ϵ de la molécula un radical amino que es de carga positiva, produciendo una diferencia de cargas entre elementos fijos (plaquetas y glóbulos rojos) y el subendotelio, provocando una atracción electrostática entre el borde roto ó lesionado del capilar y las plaquetas.

(III) ADHESIVIDAD PLAQUETARIA: Es la capacidad que tienen las plaquetas de adherirse a superficies extrañas (como el colá-

geno). La unión plaquetaria, además de llevarse a cabo diferencias de cargas, también se realizan reacciones químicas entre ellas y el colágeno, por tener receptores en la membrana plaquetaria, para radicales libres subendotelio, la unión provoca una permeabilidad de la membrana plaquetaria, permitiendo la penetración de iones calcio y la salida de ADP (adenosin difosfato), — produciendo la activación a nivel de la trombostenina, que realiza la contracción a la plaqueta, adquiriendo la forma ameboides con la emisión de pseudópodos.

(IV) AGREGACION PLAQUETARIA: Es la capacidad que tiene la — plaqueta de unirse entre sí con otras plaquetas, teniendo dos — etapas; 1er. etapa, es reversible, esta acondicionada por la exposición de cargas contrarias en sus membranas, uniéndose como rompecabezas. 2a. etapa al liberar ADP, que forma puentes entre ellas, ésta es una unión irreversible. Para ser bien llevada la agregación plaquetaria, se requiere la participación de fibrinógeno (F. I), presente en la plaqueta y la fracción antigénica del factor VIII, presente en células endoteliales.

(V) ETAPA DE LIBERACION PLAQUETARIA: Una nueva constricción provocada por la trombostenina, produce la liberación por tubos y poros de la membrana plaquetaria y diversos compuestos. El ADP, es la señal de agregación para otras plaquetas, aminas vasoactivas como la serotonina, produciendo vasoconstricción, ayudando al cierre del vaso, los factores 3 y 4 plaquetarios, que participan en la hemostasis plasmática. (2,4,5,10,11).

El mecanismo de la liberación de ADP es regulado por prostaglandinas, que son ; el Tromboxano (A2) y la Prostaciclina — (PGI2), que ejercen efectos opuestos.

El Tromboxano (A2) incrementa la liberación del ADP, se libera por la plaqueta y sintetizada a partir del ácido araquidónico

provoca la vasoconstricción y agrgación plaquetaria. Y simultáneamente hay liberación de la prostanglandina PGI₂, donde ésta disminuye la liberación del ADP, siendo sintetizado a partir del ácido araquidónico de las células endoteliales que lo liberan, y esta tiene efecto antagónico, provocando la vasodilatación e inhibición de la agregación plaquetaria.

A su vez estas prostanglandinas son reguladas a través del 2o mensajero, el adenosín monofosfato ciclico (AMPC), que equilibra la producción y la liberación de tales substancias con efectos antagónicos, produciendo un equilibrio, tal que en el momento oportuno frena la agregación plaquetaria, impidiendo y limitando el tapón hemostático solo en sitios requeridos.

Disminuyendo el nivel del AMPC, disminuye el A₂ su nivel, -- por lo tanto aumenta la liberación de ADP.

Al aumentar el nivel del AMPC, la PGI₂ aumenta la prostanglandina el cual disminuye la liberación de ADP. (3,10,11).

PLAQUETA (TROMBOCITO).

Se origina en médula ósea, a partir del megacariocito (2×10^4) en sangre periférica existen aproximadamente 250,000 pla./ mm³. (150000-450000). Este valor se aumenta en trombocitosis, como infecciones crónicas y leucemias mielóide. Y disminuye en trombocitopenia, como anemia aplástica y púrpura trombocitopenia.

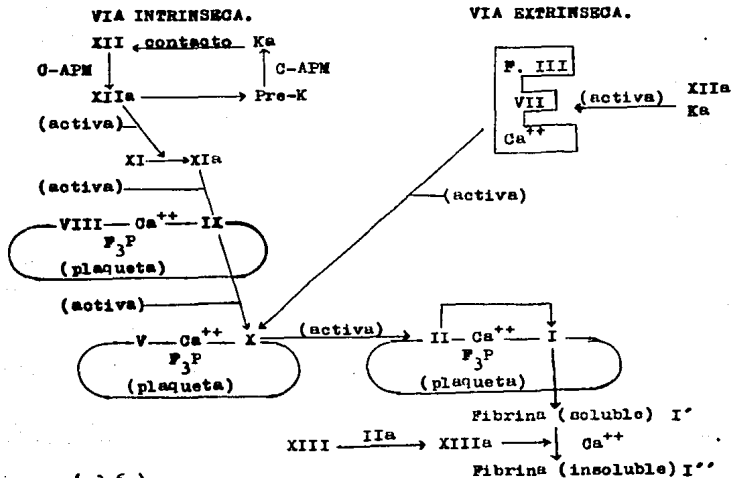
La vida media de las plaquetas es de 7 a 10 días, destruyéndose en el bazo, siendo sus funciones como:

- 1.- Formación del tapón plaquetario (tapón hemostático primario).
- 2.- Proporcionar un lugar de encuentro para las proteínas de coagulación (factor 3 plaquetario), que son fosfolípidos plaquetarios.
- 3.- Fagocitosis de complejos ag-ac. y virus. (4,5).

Hemostasis secundaria, también llamada hemostasis plásmatica etapa bioquímica ó de coagulación. Su finalidad es depositar y generar fibrina a nivel del tapón hemostático primario, después de reacciones bioquímicas catalizadas por el Calcio (Ca^{++}).

Hay participación de substancias, que en su mayoría son globulinas, denominados factores plasmáticos de coagulación. También intervienen inhibidores biológicos como antitrombina III ó antiplasmina, que se encargan de equilibrar la hemostasis plásmatica. (2).

1.1.3. CASCADA ENZIMATICA DE COAGULACION.



1.1.4. FACTORES DE COAGULACION Y SUS SINONIMOS.

Factores.	Sinonimos más comunes.
I	Fibrinógeno a Fibrina.
I'	Monomero de Fibrina.
I''	Polimero de Fibrina.
II	Protrombina a Trombina.
III	Tromboplastina Tisular (histídica).
IV	Calcio (Ca^{++}), Catalizador.
V	Proacelerina (factor labil).
VI	Acelerina (No es usado).
VII	Procombentina (factor estable).
VIII	Factor o Globulina Antihemofílico (Tipo A), GAH.
IX	Componente Tromboplasmaico del Plasma (Tipo B), (Factor Christmas), CTP.
X	Prower - Stuart.
XI	Antecedente Tromboplasmaico del Plasma (Tipo C), A.T.P.
XII	Hageman.
XIII	Factor Estabilizador de la Fibrina.
KHM ó G-APM	Ginínogeno de Alto Peso Molecular ó Fitzgerald.
Pre-K	Precalicreina, Factor Fletcher.
Ka.	Calicreina.
F ₃ ^P	Factor tres Plaquetario, Actividad coagulante de fosfolípidos.
F ₄ ^P	Factor cuatro Plaquetario, Actividad antiheparínica de las plaquetas.

(2,3,4,5,6.).

1.1.5. CARACTERÍSTICAS DE LOS FACTORES DE COAGULACION.

F.	P.N.	VIDA MEDIA	CLASIFICACION	VIA	SINTESIS	PRODUCTO ACTIVO	CONCENTRACION PLASMATICA.	CMs	CARACTERÍSTICAS MOLECULARES.	DISCREPANCIAS O ENF. DEFICITARIAS.
° I	330000 a 340000 (h, b)	109 ± 13hs.	beta-globulina.	C.	Hígado y Megacario-cito.	Fibrina.	1.5-3.5 gr./l. 300-100 mg./dl.	4%	1 dímero con 2 mitades iguales con 3 cadenas y monómero de fibrina con dos heptímeros.	Afibrinogenemia. Hipofibrinogenemia
° II	62000 a 75000 (6800 h.).	48hs.	alfa-2-globulina.	C.	Hígado.	Trombina.	0.1-0.2 gr./l.	3%	Es una apoenzima con 18 aminoácidos.	Hipoprotrombinemia Def. de Vit. K.
° III	20000 subun- dad.	-----	Fosfolípido	E.	Todos los tejidos.	-----	-----	-----	Lipoproteína.	-----
IV	40.08 P.atm.	-----	Mineral.	I.E. C.	-----	-----	5-20 mg./dl.	-----	Molécula catalizadora de las reacciones enzimáticas.	-----
° V*	29000 a 30000	18hs.	beta-globulina.	I.E. C.	Hígado.	Acelerina (V).	-----	-----	Factor del complejo Xa, PP ₃ y el calcio.	Fosfomorfalia congénita.
° VII*	60000 a 45000b.	3-6hs.	beta-globulina.	C.	Hígado.	Convertina (VIIa).	0.0005-0.002 gr./l.	-----	-----	Def. de Vit. K.
° VIII	1,1 x 10 ⁶ (h, b).	12 h.	Glucoproteína.	I.	Células del sistema fagocito-mononuclear.	AHPa (VIIIa).	0.005 - 0.01 gr./l.	6%	1 unidad con tres subunidades que son la antígeno, función y fracción del tiempo de generación.	Hemofilia A o B. Glucosidosis
° IX*	55400 b ± 1200	26hs.	beta-globulina.	I.	Hígado.	Primas (IXa).	0.01-0.02 gr./l.	26%	Una cadena polipeptídica.	Hemofilia B. Def. de Vit. K.
° X*	46000 no activa. 25000 est.	48hs.	gamma-globulina.	I.E. C.	Hígado	Stuart (Xa).	0.01-0.02 mg./dl.	10%	Una cadena polipeptídica.	Def. congénita. Def. de Vit. K.
° XI	210000 h.	60hs.	beta-2-globulina.	I.	Hígado.	PTA 2. (XIa).	-----	12%	-----	Hemofilia 2.
° XII	74000 h.	50-70 hs.	gamma-globulina.	I.	Hígado.	HP 2. (XIIa).	-----	15%	3 cadenas polipeptídicas.	Def. congénita.
XIII	14000 plaqueta. 32000 plasma	3-7 días.	alfa-2-globulina.	C.	Hígado.	PSF a. (XIIIa).	-----	2.5%	4 subunidades, cada una con dos polipeptidos.	Def. congénita

* Vitamínico dependientes E= Extrínseco.
° Reacciones que requieren calcio.

I = Intrínseco. C = Común.
h = hombre. b = bovino.

(2,4,5,10,11). E

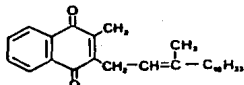
1.2. LA VITAMINA K.

- PAPEL FISIOLÓGICO: El nombre de la vitamina K es designada a varias sustancias liposolubles para la formación de protrombina (F. II), por el hígado y factores VII, IX, y X, siendo el principal el F. VII, para mantener una coagulación adecuada, su carencia provoca hemorragias espontáneas. Esto es porque la vitamina K confiere actividad biológica a los factores vitamina K dependientes al participar en su modificación posribosomal. (7).

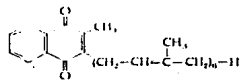
- ORIGENES DE LA VITAMINA K: Se encuentra en los vegetales verdes como la espinaca, coliflor, alfalfa como vitamina K_1 y en las bacterias, harina de pescado putrefacto, heces humanas, como vitamina K_2 .

La vitamina K en los mamíferos se sintetiza en el intestino por bacterias como la E. coli. Por su absorción requiere la presencia de las sales biliares como sucede con grasas y sustancias liposolubles.

- REQUERIMIENTOS DIARIOS DE LA VITAMINA K: Debido a que la vitamina K se forma en el intestino por la actividad enzimática bacteriana, por lo general en cantidades suficientes, por lo que es raro la deficiencia por anomalías dietéticas. Sin embargo es conveniente el aporte de 2 mg. diarios al organismo. (5,6,7).



Fitonolone (vitamina K_1)



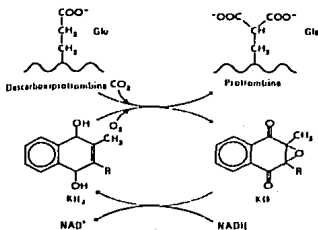
Vitamina K_2
(forma quinónica)

ESTRUCTURA QUIMICA DE LA
VITAMINA K. (6,10).

1.2.1. BIOSINTESIS DE FACTORES VITAMINA K DEPENDIENTES.

Ninguna de las cadenas laterales de aminoácidos de las proteasas séricas (factores de coagulación), poseen la carga doble negativa necesaria para unirse al fosfolípido plaquetario o tisular mediante puentes de calcio con cargas dobles positivas -- (la razón de esto es que el calcio en realidad une las proteasas séricas a los fosfolípidos mediante cargas electrostáticas). El ácido glutámico, es un aminoácido contenido en las proteasas séricas, posee una cadena lateral con una carga negativa única. La vitamina K enzimáticamente agrega un grupo carboxilo (COO^-) a la cadena lateral del ácido glutámico en el carbono gamma (γ), -- para producir la doble carga negativa. Por eso la denominación de ácido gamma carboxi-glutámico.

La vitamina K agrega enzimáticamente este carboxilo (COO^-) a cuatro proteasas séricas (II, VII, IX, X), que se unen al fosfolípido plaquetario o al tisular, por lo que se denominan factores dependientes de la vitamina K. Proceso del cual es indispensable para llevarse a cabo correctamente la coagulación en sus diferentes vías. (3,5,6).



BIOSINTESIS DE LOS FACTORES VITAMINA K DEPENDIENTES. (6).

En el ciclo de la vitamina K existen interconversiones metabólicas relacionadas con la síntesis de los factores de coagulación. Las vitaminas K_1 o K_2 , se reducen a la forma hidroquinona (KH_2). La oxidación por puros a epóxido de la vitamina K - - (KO), está apegada a la carboxilación de residuos de glutamato - (Glu) a gamma (γ) carboxiglutamato (Gla). La reducción enzimática del epóxido con nicotinamida adenina dinucleótido reducido (NADH) como factor regenera la vitamina KH_2 . (6).

1.3. ANTICOAGULANTES.

Son fármacos y sustancias químicas que por una o varios mecanismos tienen la capacidad de bloquear el mecanismo de la hemostasis o retardar la hemostasis inhibiendo la formación de fibrina que se pueden clasificar en:

1.- Anticoagulantes que actúan "in vitro"; son sustancias -- descalcificantes de sangre extraída como el EDTA (disódica), Citrato y Oxalato de sodio, Acido Citrato de Extrosa (ACD) y Fosfato de Extrosa (CPD), que fijan el calcio, en forma de precipitados ó como complejos.

2.- Anticoagulantes que actúan in vivo; que al administrarse en el organismo actúan éstos, son sintéticos o anticoagulantes - orales, que se les llama hipoprotrombínicos por el factor II, - además de los factores V, VII, y X, son los cumarínicos que - - poseen una molécula similar a la vitamina K , llamados vitamina-K dependientes.

3.- Los anticoagulantes que actúan "in vivo" e "in vitro", - - como la Heparina, siendo esta un mucopolisacrido sulfatado.(7).

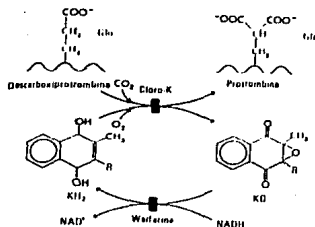
Los anticoagulantes que se utilizan más, terapéuticamente -- son del segundo y del tercer grupo, por lo que el anticoagulante ideal para su uso terapéutico sería:

- 1.- Debe ser eficaz por vía bucal como parenteral.
- 2.- De acción rápida, preferentemente a una hora de su administración.
- 3.- Debe poseer un amplio margen de seguridad y estar libre de reacciones colaterales.
- 4.- No debe tener acción acumulativa ni originar toxicidad crónica.
- 5.- Debe existir una relación cuantitativa entre la dosis y la respuesta anticoagulante, con uniformidad de éste último en los distintos pacientes.
- 6.- La actividad anticoagulante no ha de requerir control diario de laboratorio, debiendo ser medible mediante procedimientos simples al alcance del paciente.
- 7.- El efecto debe cesar pronto una vez interrumpida la administración o cuando se administra una droga antagónica.
- 8.- Debe ser económico.

Aunque éste fármaco sería el ideal, no se ha podido sintetizar . (6,7,8).

1.3.1. MECANISMO DE ACCION DE LOS FARMACOS ANTICOAGULANTES ORALES.

Los anticoagulantes cumarínicos bloquean la gamma-carboxilación de diversos residuos del glutamato en la protrombina (F.II) y en los factores VII, IX y X, lo que genera moléculas biológicamente inactivas en la coagulación. La carboxilación de las proteínas se acoplan en forma fisiológica con la desactivación oxidativa de la vitamina K. El anticoagulante impide el metabolismo reductivo del epóxido de vitamina K hacia su forma activa de hidroquinona. La oxidación de la vitamina K se inhibe por el análogo clorado de la vitamina K (cloro-K), en tanto que la reducción del epóxido es el paso sensible de los anticoagulantes orales(6,22).



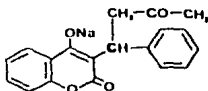
BLOQUEO DE LA BIOSINTESIS DE
LOS FACTORES VITAMINA K DE -
PENDIENTES. (6, 22).

Hay un retardo de aproximadamente 8-12 hrs. en el inicio de los fármacos (warfarina sodica y acenocumarina). Su efecto anti coagulante resulta de un equilibrio entre la síntesis parcialmente inhibida y la degradación sin cambios de los cuatro factores de coagulación que dependen de la vitamina K. El efecto hipoprotrombinémico depende de la velocidad de degradación de estos en circulación, debido a las vidas medias de los factores VII, IX, X y II en 6, 24, 40 y 60 hrs. respectivamente. (3,6,7,8,22).

" ESTRUCTURAS QUIMICAS DE LOS FARMACOS ANTICOAGULANTES ORALES."

WARFARINA SODICA.

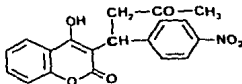
(4-hidroxi-3-(3-oxo-1, fenilbutil)-2H-1-benzopirano-2-ona).



Warfarina sódica

ACENOCUMARINA (Acenocumarol).

(4-hidroxi-3-(4-nitrofenil)-3-oxibutil-2H-1-benzopirano-2-ona).



Acenocumarol

(6,8,10,11).

L.4. ENFERMEDADES QUE REQUIEREN DE ANTICOAGULANTES ORALES PARA SU TRATAMIENTO.

a).- AFECCIONES TROMBOLITICAS.

TROMBOSIS: Es la formación de una masa sólida o tapón por constituyentes de la sangre, dentro del corazón o de los vasos sanguíneos, el trombo que se forma puede desprenderse parcial o totalmente y trasladarse a otro sitio vascular, cuando esto ocurre, el trombo o fragmento se denomina émbolo. Y el conjunto de los estados patológicos que acompañan de tales trombos o émbolos se denominan enfermedades o trastornos trombolicos.

Principales casos en que se producen trombosis son :

1.- FLEBOTROMBOSIS (TROMBOSIS POSOPERATORIO Y DEL POSPARTO).

Estas trombosis venosas se producen generalmente en los miembros inferiores, por retardo de la circulación en dichos miembros por inmovilidad muscular y a pequeñas lesiones del endotelio vascular por comprensión contra la mesa de operaciones o la cama, lo mismo que sucede en los pacientes con infarto al miocardio a un reposo en cama demasiado prolongado estricto. Se produce trombosis venosa, que forma un trombo rojo (contiene numerosos eritrocitos).

2.- TROMBOFLEBITIS (INFECCION). En este caso los microorganismos lesionan el endotelio venoso en una zona amplia, en la que se fijan las plaquetas y se forman finalmente un coágulo adherente, firme y que por lo general llena la luz del vaso.

3.- ATEROSCLEROSIS: Se producen lesiones en el endotelio arterial debido a las placas ateromatosas, así como por hemorragias en la íntima con desgarro del tejido. El trombo blanco contiene plaquetas y fibrina, pero a veces contiene eritrocitos como en la trombosis venosa. Estas trombosis arteriales con obstruc -

ción vascular son graves, como en el caso de la trombosis coronaria.

4.- **ENDOCARDITIS Y FIBRILACION AURICULAR:** Los trobos se forman en las válvulas cardíacas lesionadas en el primer caso, y en las aurículas funcionalmente paralizadas en el segundo.

b).- AFECCIONES HEMORRAGICAS.

1.- **HEMORRAGIAS:** Sin alteraciones vasculares, plaquetaria ni de la coagulación, por las lesiones traumáticas de los vasos, por erosiones de vasos por procesos patológicos por ejemplo úlcera y cancer gástrico, tuberculosis pulmonar y tumores uterinos. En esas circunstancias los exámenes hematológicos referentes a la función hemostática son normales y el tratamiento es puramente local.

2.- **AFECCIONES HEMORRAGICAS POR ALTERACION VASCULAR O/Y FLAQUETA RIA; (PURPURAS).** Hay hemorragias en la piel (petequias), mucosas y órganos internos, por infecciones tóxicas, hematológicas o causas desconocidas.

3.- **ALTERACIONES HEMORRAGICAS POR DEFECTOS DE LA COAGULACION.**

A.- **HEMOPILIA.**

B.- **HIPOPROTROMBINEMIA:** Deficiencia de vitamina K, ictericia obstructiva, afecciones intestinales, enfermedades hemorrágicas del recién nacidos, enfermedades hepáticas, administración de drogas.

C.- **AFIBRINOGENEMIA:** Existen dos tipos que son la congénita y la adquirida. (6).

1.5. TROMBOPLASTINAS.

DEFINICION: La tromboplastina, es un extracto tisular que tiene la propiedad de acelerar la activación de la coagulación sanguínea por vía extrínseca suslayando así algunas reacciones de la vía intrínseca. La tromboplastina preparada de mamífero tienen proteínas y fosfolípidos. Preparaciones que sólo tienen extractos tisulares que son denominados simples y con otros componentes, como fibrinógeno, factor V o calcio que se les denominó combinados. También se les clasifica por tipos, según el origen del tejido (humano, bovino de cerebro o pulmón de conejo o placenta humana). (19).

1.5.1. CARACTERISTICAS DE TROMBOPLASTINA HISTICA (F.III).

Se podría considerar el factor III de coagulación (F.III), como cualquier sustancia capaz de transformar la protrombina en trombina que en tejidos lesionados liberan una mezcla de sustancias todavía no muy bien clasificadas que son termoestables y termolábiles. Estas sustancias complejas de tipo lipoproteíca asociada a la fracción microsomal de las células, cuyas fracciones lipídicas se parecen a la cefalina y son fosfolípidos con base de colesterol (según algunos autores).

No se encuentra en plasma en condiciones normales, pues se encuentra universalmente distribuido en todos los tejidos, su máxima concentración se encuentra en la íntima de los vasos sanguíneos en particular a nivel de las membranas plasmáticas de las células endoteliales. El cerebro, pulmón y placenta son ricos en actividad de la tromboplastina hística y tiene el poder procoagulante más intenso que todos los demás factores, estos son

utilizados para la preparación de tromboplastina hística en los laboratorios para la prueba del tiempo de protrombina.

Este factor contribuye a la defensa fisiológica de la hemostasia por la vía extrínseca. Por lo que se pensó que los linfocitos eran el factor tisular por su actividad procoagulante, en la formación de trombina " in vivo ".

Se observó que la supresión del 95% de fosfolípidos del factor tisular, tenían como consecuencia la pérdida del 98% de su actividad biológica, que se recuperaba su actividad del tejido extraído añadiendo fosfolípidos de cerebro o fosfolípidos muy purificados, encontrando que el fosfolípido más activo de los ensayados fué la fosfatidilenolamina, por lo que se considero que el factor tisular es una lipoproteína y su poder coagulante que depende de los lípidos.

Su peso molecular se desconoce todavía, pero la formación de agregados y su subunidad única, que tiene es de un peso molecular de 20000 , sin embargo se desconoce el complejo de este factor de coagulación. (4,5,6,7,8,10,11).

**1.5.2. PREPARACIONES INTERNACIONALES DE REFERENCIA
DE TROMBOPLASTINAS (P.I.R.T.).**

La preparación internacional de referencia de tromboplastina (P.I.R.T), establecida en 1976-1977, por el Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud en Patrones Biológicos; se conserva en ampollitas cerradas de vidrio que contienen tromboplastina liofilizada, preparada con cerebro humano con un Índice de Sensibilidad Internacional (I.S.I.), por definición de 1.0.

La P.I.R.T. de bovino combinado, fué establecido en 1978 y se le asignó el I.S.I. de 1.0.

La P.I.R.T. de conejo simple, se estableció en 1982, asignándole un I.S.I. de 1.4 (W.H.O./B.S./82, 1348).

Este material se encuentra bajo la custodia del Servicio de Transfusión Sanguínea de la Cruz Roja Neerlandesa de Amsterdam, que distribuye gratuitamente muestras a los laboratorios Nacionales de Inspección que lo solicite. (19).

1.5.3. CARACTERISTICAS DE MATERIALES PARA TROMBOPLASTINAS DE REFERENCIA.

Codigo o clave de material de referencia.	OMS 67/40	OMS 68/434	OMS 70/178	BCR BCT/099	BCR OBT/79	BCR RBT/79
Tisulares de tipo cerebral.	Humano.	Bovino.	Conejo.	Humano.	Bovino.	Conejo.
Simple(S)/Combinado(C) (I).	(C)	(C)	(S)	(S)	(C)	(S)
Frascos/ Ampolletas.	Ampolleta de vidrio sellada.	Ampolleta de vidrio sellada.	Ampolleta de vidrio sellada.	Frasco de hule con tapon.	Ampolleta de vidrio sellada.	Ampolleta de vidrio sellada.
Marca de masa o volumen (\pm sd).	2.051 \pm 0.025 gr.	2.2 \pm 0.01 gr.	1.029 \pm 0.01 gr.	1.45 \pm 0.03 gr.	2.211 \pm 0.005 gr.	0.5 \pm 0.02 ml.
Fase Gaseosa.	Nitrogeno	Vacio.	Nitrogeno	Vacio.	Vacio.	Nitrogeno (86.7KPa)
Masa de la fracción de agua despues de la liofilización (Kg /Kg).	0.0064	0.023	0.0769	0.02	0.076	0.01
Para ser reconstituido con :	2.0 ml. Cacl ₂ (3.2 mmol/L)	2.0 ml. Cacl ₂ (3.2 mmol/L)	1.0 ml. de agua destilada.	1.0 ml. de agua + fenol (0.5 gr/L).	2.0 ml. Cacl ₂ (3.2 mmol/L):	0.5 ml. agua destilada.
pH.				6.5	7.7}	6.5
Hemoglobina.				(b.d.l.) ²	(b.d.l.) ²	(b.d.l.) ²

1).- Tambien conteniendo fibrinogeno y factor V de coagulacion.

2).- Bajos limites detectados.

O.M.S. = Organización Mundial de la Salud.

E.C.R. = Comité Europeo de su Agencia de Referencias.

(18)

1.5.4. CALIBRACION DE TROMBOPLASTINAS.

La calibración se realiza por comparación con la preparación internacional de referencia de tromboplastina (P.I.R.T.) apropiada y definiendo el índice de sensibilidad internacional (I.S.I.) obtenido con el método de calibración, utilizando el método estadístico de regresión ortogonal. (17,18,19).

Calibrando cada lote de tromboplastinas por comparación con una preparación de referencia nacional o de trabajo, la cual consistirá de un lote de la misma tromboplastina o de una tromboplastina análoga calibrada frente a la preparación internacional de referencia apropiada (es decir de la misma especie). (19).

1.5.4.1. CRONOLOGIA DE CALIBRACION DE LAS TROMBOPLASTINAS.

- 10- Se calibran las tromboplastinas de referencia internacional (Primaria o Secundaria).
- 20- Se calibran las preparaciones de referencia nacional o de trabajo de tromboplastinas (con las preparaciones primarias o secundarias de referencia).
- 30- Por último se calibra individualmente cada lote de tromboplastinas con las preparaciones de trabajo. (19).

La calibración del material internacional de referencia y las que vayan a sustituirlas se hará mediante estudios comparativos internacionales. Y así la preparación de referencia de trabajo debiera satisfacer las especificaciones de la O.M.S. las cuáles las tromboplastinas de origen humano se calibrarán por comparación con la preparación internacional de referencia (P.I.R.), de tromboplastina humana combinada (clave: 67/40), las tromboplastinas de cerebro de conejo y de pulmón de conejo se ca

libran por comparación con las segundas preparaciones de referencia de tromboplastina de conejo simple (clave; RBT/79), y las -- tromboplastinas de origen bovino se calibrarán por comparación con la preparación internacional de referencia de tromboplastina de bovino combinada (clave; 68/434).

En el caso de las preparaciones locales, la calibración estará a cargo del servicio nacional de inspección o del laboratorio designado por éste, mientras que en el caso de una preparación de referencia de trabajo se encargaran de la calibración -- los fabricantes. (18,19).

1.5.5. ESPECIFICACIONES QUE DEBE TENER LA TROMBOPLASTINA.

(CADA LOTE DEBE SASTIFACER LOS SIGUIENTES CRITERIOS).

- 1.- Sensibilidad al efecto inducido para la cumarina, determinada por el tiempo de protrombina, utilizando plasmas normales y cumarinizados, sin exeder de 2.5 de I.U.I.
 - 2.- Prueba de la sensibilidad al defecto del factor VII .
 - 3.- Contenido de hemoglobina; preparaciones exentas de hemoglo + bina.
 - 4.- Opacidad y Volumen de Sedimentación; preparaciones adecuadas para el uso de equipo fotosensible.
 - 5.- Ausencia de agentes infecciosos; especificando las pruebas para detectar contaminantes microbiológicos y en derivados de tejido humano, la ausencia de virus de la hepatitis(VHB) del tipo B.
 - 6.- Estabilidad ; la comprobación de la estabilidad por método de degradación acelerada.
- Sin incubar a más de 37°C. para esta prueba, en general debe

mantenerse activas y estables, a juzgar por el cociente de los tiempos de protrombina del plasma cumarinizado durante 6 meses a 37°C.

Nota: No debe usarse ninguna tromboplastina que pierda actividad en la prueba de degradación acelerada. (19).

1.5.6. PROCEDIMIENTO DE CALIBRACION PARA TROMBOPLASTINAS.

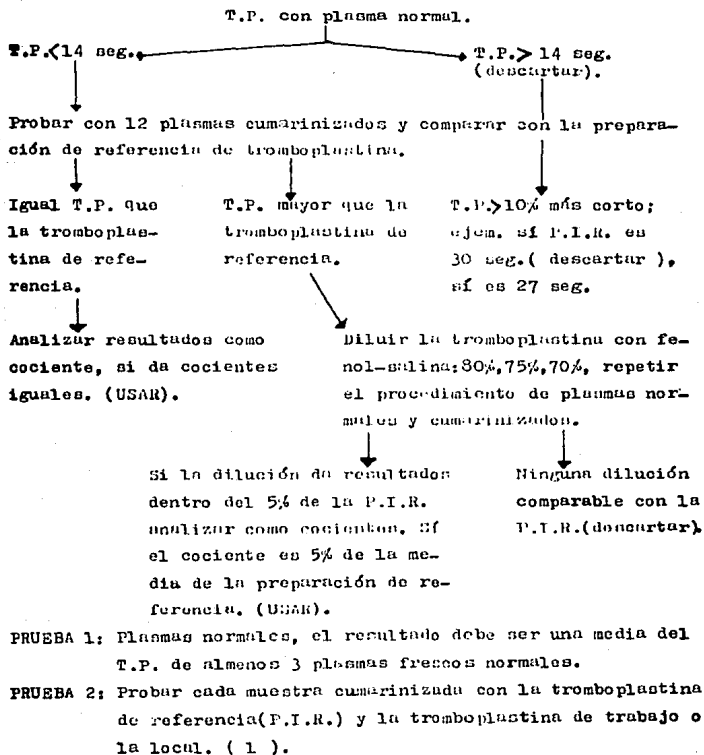
Se determinaran los tiempos de protrombina de plasmas normales y cumarinizadas, tanto con la tromboplastina de referencia como con la tromboplastina problema. Los plasmas usados consisten en preparaciones frescas procedentes de individuos aislados o mezclas liofilizadas ó congelados de plasmas procedentes de sujetos sanos y de pacientes sometidos a tratamiento anticoagulante.

Existen dos métodos que utilizan los dos diferentes formas de plasmas en la calibración.

Método 1: Calibración de una preparación de referencia nacional o de trabajo de tromboplastina utilizando muestras individuales de plasma fresco.

Método 2: Calibración individual de lotes de tromboplastinas utilizando mezclas de plasmas. (17,18,19).

1.5.7 ESQUEMA DE ESTANDARIZACION DE LAS TROMBOPLASTINAS.



1.6. PREPARACION INTERNACIONAL DE REFERENCIA(P.I.R.) PARA
LA ESTANDARIZACION DE TROMBOPLASTINAS.

El método sugerido por Biggs y Denson a la O.M.S. se basó en observaciones empíricas en cuadros clínicos de pacientes, usando dos tromboplastinas diferentes que conforman una línea recta, -- que denotaba un origen en el punto (1.1) (fig. I), y no el cero por la relación de una a otra. Obteniendose como única variable la pendiente (b) de la línea, que es estimada como constante que en el cociente del T.P., puede ser proporcionalmente equivalente para la otra tromboplastina, usando la ecuación :

$$Y - 1 = b (X - 1) \dots\dots\dots (I).$$

Donde, X y Y son valores de los cocientes de los T.Ps. en el eje horizontal y vertical respectivamente.

La O.M.S. se basó sólo en la ecuación I y la pendiente fué determinada como constante de calibración, y así la tromboplastina representada en el eje horizontal para la P.I.R., b se le designó como constante de calibración internacional (C.C.I.) para la tromboplastina representada en el eje vertical. La C.C.I. para la P.I.R. primaria (67/40), se le designó el valor de 1.0.

Por lo que cualquier tromboplastina puede ser calibrada asignándole un C.C.I. y así cualquier cociente de T.P. puede ser convertido usando la ecuación I, en la operación equivalente como si hubiera sido la misma P.I.R., usando la conversión de la -- ecuación I que es : $X = (Y - 1) / b + 1 \dots\dots\dots (II).$

Donde, el valor de la C.C.I. se sustituye en lugar de b y el cociente del T.P. en lugar de Y. El valor de X se obtiene de estos dos datos o valores, llamandosele cociente o proporción internacional de calibración (C.I.R.).

Pero como la P.I.R. no era suficiente para calibrar directamente las tromboplastinas, se requirió la calibración de preparaciones de referencia secundaria (P.R.S.) la cual podría ser usada en vez de la P.I.R. primaria, para la calibración de preparaciones de trabajo. Siendo similar el C.C.I. de la P.I.R. y la P.R.S. y la obtención del C.C.I. de trabajo en terminos de la P.R.S. que se calculo como :

$$C.C.I._t. = b_{t.s.} \times C.C.I._g. \dots \dots \dots (III).$$

(17,18,19,21,23).

Donde, C.C.I._g es la pendiente de la tromboplastina secundaria, b_{t.s.} es la pendiente obtenida de la tromboplastina de trabajo, y el C.C.I._t es la constante de calibración internacional para la preparación de trabajo.

Pero esta acarreo errores estadísticos por lo que la O.M.S. modificó este esquema por tener los siguientes problemas:

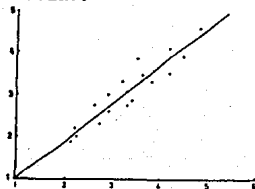
- 1.- Es práctico el modelo de Biggs y Denson pero no es valido en todos los casos.
- 2.- Es teórico y concierne en la necesidad para definir requerimientos estadísticos para operar el esquema de la O.M.S. comparable a aquellas que se aplican a otras areas de estandarización biológica.

Las excepciones se han encontrado en tromboplastinas de muy diferente sensibilidad que han sido comparadas y la constante de calibración ha sido marcadamente diferente a 1.0, por lo que es improbable su relación entre los dos grupos de cocientes de los T.P. que no pasan en el punto (1.1.), dando una relación curva (fig. 2), por lo que la tentativa de asignar una constante de calibración se pudiera abandonar. Siendo errores los cocientes de los T.Pa. del paciente (numerador) y cociente de los --

T.P.s. normales (denominador), es el error experimental por la medición del T.P. y la variación biológica que contribuye a esparcir en el T.P. entre las pruebas de los plasmas.

Cociente T.P.
bovino.

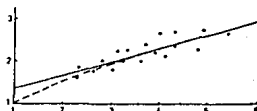
(17,18,19,21).



Cociente T.P.
Humano.

fig.# 1.

Cociente T.P.
conejo.



Cociente T.P.
Humano.

fig.# 2

(17).

Por lo que el método de la O.M.S. fué revisado y se modificó en la forma de trazar y en lugar del cociente del T.P. y el T.P. en sí mismo, se trazará sobre escalas logarítmicas, alternativa considerada por Murphy, Denson y W.Hill, realizando esto con el método de regresión ortogonal, teniendo otras ventajas (fig. 3)

- 1.- La gráfica indica el número y la esparción de puntos individuales de los pacientes como de los normales del mismo modo.
- 2.- Esta aparea las observaciones impiricas que estan en relación de una a otra cerca de la línea , similar al modelo de Higge y Denson que rompe abajo (fig. 4).
- 3.- Los puntos de los datos de la figura 3 son todas las observaciones independientes. La operación estadística de la relación de calibración se ajustan y esta precisión del cálculo

aproximado son transmisiones relativamente derechas. (fig. 5).

La relación de dos tromboplastinas en el logaritmo del T.P., el diagrama del T.P. se observa que es lineal un esquema análogo de calibración al esquema original de la O.M.S. que puede ser -- implementado como sigue :

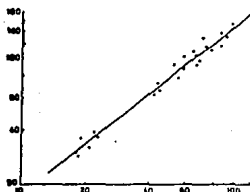
La ecuación es;

$$\log. T.P._v = c \log. T.P._h + d \dots (IV).$$

Donde, c es la pendiente, d es la intercepción, v y h los ejes vertical(ordenada) y horizontal (abscisa).

Seg. T.P.

ovino.

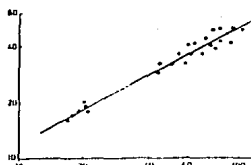


Seg. T.P.
humano.

fig. # 3

Seg. T.P.

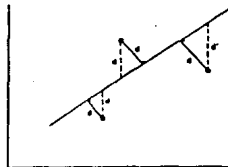
conejo.



Seg. T.P.
humano.

fig. # 4

eje. Y.



eje. X.

fig. # 5

La ecuación tiene dos constantes a la hora de que no se obli ga el de pasar en un punto fijo, pudiendo ser más complejo por ser ecuación para el T.P. y no para el cociente del T.P., sin em bargo puede ser convertida en una ecuación para el cociente del T.P. en una forma más sencilla que es :

$$Y = X^0 \dots \dots \dots (V).$$

Donde, Y y X son cocientes del T.P. para las tromboplastinas

representadas en los ejes vertical (ordenada) y horizontal (abscisa) respectivamente.

La ecuación incluye la intercepción, que no se necesita para convertir el cociente del T.P. así como en la ecuación 1, que requiere una constante para definir la relación de la calibración para el cociente del T.P. (se nota la complejidad para los T.P. y para el cociente del T.P. en estas dos ecuaciones mostradas enseguida en la tabla A.). (16,17,18,19,21).

Tabla A. Comparación de la ecuación para T.P. y el cociente de T.P. y el método de calibración revisado.

Esquema Original.	
T.P. :	$T.P._v = NTP_v (b (T.P._h / NTP_h - 1) + 1) .$
Cociente T.P.:	$Y = b (X - 1) + 1 .$

Esquema Revisado.	
T.P. :	$T.P._v = \text{antilog.} (c \log. T.P._h + d) .$
Cociente T.P.:	$Y = X^c .$

(17,18,19).

**1.6.1. NUEVA TERMINOLOGIA E INVERSION DE LA RELACION
DE CALIBRACION.**

El G.C.I. (Cociente de Calibración Internacional), se define como la pendiente (b), cuando la preparación de referencia internacional (P.I.R.), fué representada sobre el eje horizontal (Ec. I) así entonces el cociente del T.P. ($T.P._x$) (Y), para la otra - - - - - tromboplastina en términos de cocientes de T.P. ($T.P._x$) (X), para la P.I.R..

En la practica la ecuación I fué usada para otro camino, este es : X fué para ser calculado de Y (Ec. II). Por lo que no ha bía razón para que el G.C.I. se definiera de esta forma invertida. Por lo que se sugirió la inversión de la calibración para ser más directa, para representar la P.I.R. sobre el eje vertical, evitando el uso de el esquema para hacer la inversión innecesaria de la calibración para cada $T.P._x$ para convertirlo a la escala estandarizada.

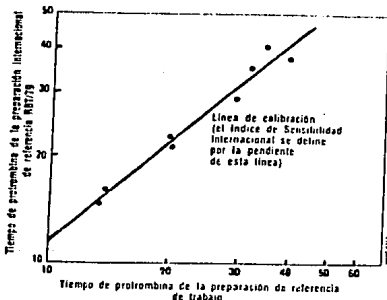
Los dos cambios de la O.M.S. adoptados, del modelo modificado de calibración y la inversión de la calibración que se realizó al mismo tiempo y para evitar confusiones del esquema original se ideó una nueva terminología que es la siguiente :

La G.C.I. (Cociente de Calibración Internacional) es el I.S.I. (Indice de Sensibilidad Internacional), para denotar la pendiente " c " de la línea de calibración en un diagrama de logaritmos de T.P. donde la P.I.R. (67/40), es representada sobre el eje -- vertical. Y el R.I.N. o C.I.N. (Rango Internacional Normalizado o el Cociente Internacional Normalizado), es para denotar el cociente del T.P. " Y " calculado de la ecuación $Y = X^c$, donde " c " es el Indice de Sensibilidad Internacional. (17).

**1.6.2. CALIBRACION DE REFERENCIA PARA TROMBOPLASTINAS
DE TRABAJO.**

Cada tromboplastina de trabajo es una preparación que necesita tener asignado un índice de sensibilidad internacional -- (I.S.I.), para la calibración contra una preparación internacional de referencia secundaria o primaria de un I.S.I. conocido, -- si esto es fabricado para su venta comercial o es producido localmente ya que no es comercial. La calibración de una tromboplastina en general, es más precisa cuando las comparaciones son hechas entre preparaciones similares de la misma especie.

El modo básico de calibración es para medir los tiempos de protrombina(T.P.), para un cuadro de pacientes y de plasmas normales, usando ambas tromboplastinas y para ajustar una línea de calibración a una gráfica donde los logaritmos de los T.Ps. para la preparación de referencia son graficadas sobre el eje de las ordenadas (vertical) y los logaritmos de los T.Ps. para la preparación de trabajo son graficados sobre el eje de las abscisas (horizontal), como en la gráfica siguiente. (17,19).



El número de plasmas de pacientes y de los normales, varían de acuerdo a la naturaleza de la preparación de trabajo, y para producir tromboplastinas comercialmente, estos números pueden ser estipulados por la apropiada autoridad de control nacional.

Alternativamente un mínimo nivel de precisión estadística para la pendiente de la línea de calibración ajustada que pueda ser especificado (17,19). La calibración de una preparación de tromboplastina de trabajo puede ser llevada solamente o enteramente más allá de un solo centro, especialmente si el material es destinado solo para el uso del centro único o alternativamente múltiples centros que pueden ser involucrados. En el caso de múltiples centros, el ejercicio de calibración será similar al de una tromboplastina de referencia internacional (primaria o secundaria), se considera la ecuación III, con la nueva terminología, que en seguida se muestra: (17,19,20,22).

$$I.S.I. \text{PRT.} = I.S.I. \text{PIR.} \times C_{\text{PIR. PRT.}}$$

Donde, el I.S.I. para la preparación de referencia de trabajo ($I.S.I. \text{PRT.}$), es obtenida multiplicando el I.S.I. de la preparación internacional de referencia (primaria o secundaria) ($I.S.I. \text{PIR.}$), con la pendiente de calibración entre la preparación internacional de referencia y la preparación de referencia de trabajo ($C_{\text{PIR. PRT.}}$). La imprecisión estadística del $I.S.I. \text{PRT.}$, esta compuesta no solo de esta imprecisión en la pendiente de calibración en su estadística ($C_{\text{PIR. PRT.}}$), sino también en errores en la calibración de la preparación de referencia secundaria, que es más común para estas calibraciones de la preparación de la tromboplastina de trabajo. Por esta razón la preparación de tromboplastina de referencia internacional debe ser llevada más allá de extremos cuidados, ya que cualquier

error en este I.S.I. sera transmitido a todas las preparaciones calibradas de trabajo contra estas y por último a un gran número de pacientes que dependen del C.I.R. o R.I.N. (17,19).

1.6.3. METODO DE CALIBRACION DE MATERIAL INTERNACIONAL DE REFERENCIA.

Todas las preparaciones de tromboplastinas se realizaran por estudios comparativos internacionales. Y así las preparaciones locales o de trabajo deberan sastifacer todos los criterios de inspección de las tromboplastinas. Un procedimiento del método para la obtención del I.S.I. para las preparaciones de referencia de trabajo es la siguiente, la cual es frente a una preparación internacional de referencia así sea la preparación primera o la segunda, lo cual no modifica su procedimiento en cada paso.

1.6.4. PASOS DE LA CALIBRACION EN EL LABORATORIO.

- Fecha de la realización de la prueba.
- Temperatura del baño Maria en el momento de realizar la calibración.
- Tromboplastinas: 1.- P.R.T. por ejemplo la tromboplastina de cerebro de conejo y 2.- P.I.R. por lo tanto se usará la - - tromboplastina de conejo simple (RBT/79).
- Registro del punto final: Automatizado o manual.
- Hora de comienzo del primer T.P.
- Hora de término del último T.P.
- Plasmas normales y de pacientes cumarinizados, se eligen 2 personas normales y 6 pacientes cumarinizados durante 6 semanas.
- Obtener el coeficiente de variación del I.S.I. que deberá ser del 3% o menos, para alcanzar una precisión del >3%. En ciertos países se acepta una precisión del >5%. (19).

FUNDAMENTACION DEL TEMA.

Durante varios años, a los pacientes con trastornos trombo-líticos, se les han administrado anticoagulantes orales deriva-dos de la cumarina, sin embargo la dosis de estos medicamentos deben controlarse con ajustes periodicos a cada paciente, para asegurarse de que el grado de acción del anticoagulante logrado sea suficiente, pero no excesivo. (17,19).

Estos ajustes se hacen basandose en los resultados del tiempo de protrombina (T.P.), que se determina con el método de Quick en el que se emplean extractos tisulares denominados tromboplastinas y en donde los resultados se reportan actualmente como: segundos, índices, porcentajes de actividad y cocientes (19).

Sin embargo han surgido grandes problemas tanto en el labora-torio como en el personal médico, por la variabilidad al repor-tar los resultados ya que se puede confundir la dosificación del fármaco al tener discrepancias en el reporte del T.P. y esto repercutir en la salud del paciente. (18).

Dicha variabilidad se debe al manejo de tromboplastinas con diferente sensibilidad, por ser el principal reactivo en la prueba de Quick, de ahí que se obtengan diferentes curvas de referencia, dependiendo del lote en el que se este trabajando o la marca del reactivo, dado que en el comercio existen varios tipos de tromboplastinas y para que se interpreten correctamente los resultados de la determinación del T.P. se requiere que las preparaciones esten estandarizadas y que se conozcan los principios de la estandarización. Estos trabajos se han realizado de tres formas que son; a) distribución centralizada a los laboratorios clínicos de un solo tipo de tromboplastina; b) empleo de tromboplastinas de referencia estables para calibrar la actividad bio-

lógica de otras preparaciones; c) empleo de plasmas de referencia. La segunda de estas modalidades de trabajo ha sido elegida para lograr la estandarización internacional de las normas para las tromboplastinas y el plasma empleado para vigilar el tratamiento de anticoagulantes orales, Publicado en 3lo. informe del Comité de Expertos de la O.M.S. en Patrones Biológicos. (19,20).

Otras fuentes de variación son los componentes de las tromboplastinas comerciales que pueden tener extractos tisulares (simples) o bien otros compuestos como: fibrinogeno, factor V o calcio (combinados), aunado a esto estan los diferentes orígenes -- del tejido de que proceden estos y que generalmente son: placenta humana, cerebro o pulmón de conejo o bovino. (16).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Durante el manejo de pacientes con problemas de coagulación se considera de primordial importancia la dosificación de anti-coagulantes orales, ya que concentraciones excesivas ocasionan hemorragias y la administración de dosis muy bajas trae como consecuencia trombosis. Tal dosificación se hace con base en el resultado del tiempo de protrombina (T.P.). Dado que tiene cierta desventaja de estar reportada en diferentes parametros tales como: segundos, porcentajes de actividad, cocientes e indices (16, 17,19,20,21), tal variabilidad puede confundir la dosificación - del fármaco. (21,24,25).

Esto ha llamado la atención en países como Inglaterra, Alemania, Noruega, Australia, Francia, Canada y ultimamente los Estados Unidos de America. En centros de investigación y comites internacionales como el Europeo y el Británico, se dieron a la tarea de establecer un rango óptimo terapeutico denominado Rango Internacional Normalizado (R.I.N.) o Cociente Internacional Normalizado (C.I.N.) (16,17,21), y fué aprobado por la Organización Mundial de la Salud (O.M.S.) (16).

En nuestro medio se realiza el control tradicional de estos pacientes y no se ha realizado este tipo de estudios, por lo que no se cuenta con datos que consideren la idiosincrasia del mexicano y los rangos obtenidos en otros países no podrían representar los valores reales en México.

Por lo que consideramos conveniente realizar un estudio en nuestro medio para unificar las formas de reportar el resultado del T.P. y así obtener un rango normalizado para pacientes mexicanos. (16).

Para resolver éste problema se tomaran datos personales del

estado del paciente, antes de realizar la prueba de Quick (T.P.) y con los resultados así obtenidos se le realizara el tratamiento estadístico para obtener el Rango Internacional Normalizado (R.I.N.), con la ayuda del Índice de Sensibilidad Internacional (I.S.I.), que tienen las tromboplastinas calibradas. (17,18,19, 20,21).

De esta forma se obtendrá un mejor control de los pacientes anticoagulados si se reportan los resultados del T.P. con valores del R.I.N. o C.I.N., además de las formas antes ya establecidas. (16,21,23).

OBJETIVOS.

- A) Establecer los rangos terapéuticos de los tiempos de protrombina (T.P.), reportados con valores del Rango Internacional Normalizado (R.I.N.).
- B) Implantar el control de pacientes a quienes se les administran anticoagulantes orales, por medio de los valores reportados en el Rango Internacional Normalizado (R.I.N.).
- C) Mejorar las formas de control de pacientes anticoagulados con el Rango Internacional Normalizado (R.I.N.), además de las formas ya establecidas.
- D) Correlación existente, entre la dosis del anticoagulante oral y valores obtenidos del Rango Internacional Normalizado (R.I.N.), al igual que el Tiempo (seg.), en las diferentes circunstancias de cada grupo de pacientes anticoagulados.
- E) La frecuencia de la administración de los anticoagulantes orales en relación con el sexo y la edad de los pacientes.
- F) Fármacos más empleados en el tratamiento de pacientes anticoagulados, además de anticoagulantes orales.

HIPOTESIS.

El R.I.N. de los pacientes a quienes se les administran anticoagulantes orales debera tener un rango de 2 a 3 para tener un estado óptimo de coagulación.

M A T E R I A L
Y
M E T O D O S

MATERIAL

- 50 a 60 Trombotubos profesionales.
- 100 a 150 Tubos de ensayo de 13 x 75 y 12 x 100.
- 2 Matraces bola de 250 ml.
- 2 Pipetas aforadas de 2 ml.
- 2 Pipetas aforadas de 5 ml.
- 1 Pipeta aforada de 10 ml.
- 3 Pipetas graduadas de 2 ml.
- 1 termómetro de -20 a 50 °C.
- 2 Gradillas.
- 1 Charola para transportar las muestras con hielo.
- Jeringas desechables estériles.
- Agujas desechables estériles.

INSTRUMENTOS

- 1 Baño María, modelo BMT-4, MAPSA.
- 1 Centrifuga, (Optima II, Tipo BHG 702). I.E.C.

SOLUCIONES

- Solución salina (NaCl al 0.9%).
- Citrato de sodio 0.11 mol/l.

REACTIVO

- Tromboplastina liofilizada cálcica de placenta humana.

MATERIAL BIOLÓGICO

- Plasma humano.

METODOLOGIA

Se toman dos grupos de pacientes :

En el grupo A se eligieron 130 pacientes de ambos sexos, de edades comprendidas entre 20 - 70 años, que esten controlados -- con anticoagulantes orales, que su terapia haya empezado por lo menos 6 semanas antes de la prueba del tiempo de protrombina -- (T.P.) y así conocer el inicio de la terapia y el último cambio de dosis de ésta.

De este grupo se obtendrán dos subgrupos:

El A' que son el grupo de pacientes sin complicaciones de -- coagulación .

El A'' que son el grupo de pacientes con complicaciones en la coagulación como trombosis y hemorragias.

El grupo B , es el grupo control; se elegirán 130 pacientes de ambos sexos de edades comprendidas entre 20 - 70 años, que se ran preoperatorios , de los servicios de Ginecología, Urología , Traumatología, Ortorrinolaringología, sin la administración de - ningún tipo de fármaco y sin problemas de coagulación.

CRITERIOS DE INCLUSION.

- Se tomaron dos grupos de pacientes, que son anticoagulados y preoperatorios.
- El grupo de los pacientes anticoagulados son los que reciben una terapia de anticoagulantes orales durante 6 semanas por lo menos de su dosis de impregnación del fármaco.
- Tratamiento del anticoagulante oral deberá de ser por los fármacos de warfarina sodica y acenocumarina.
- Pacientes sin antecedentes ictericos, alteraciones de los lípidos plasmáticos o con algún tipo de enfermedades o lesión hepática, renal o hemostática.
- Pacientes que no importe la administración de otro tipo de fármaco que complemente su terapia, además del anticoagulante -- oral, que se conozca en el tratamiento.
- Personas que se consideran entre las edades de 20 a 70 años.
- Conocimiento de su última dosis de su terapia antes de la prueba del tiempo de protrombina (T.P.).
- Pacientes anticoagulados que tengan o no tengan alguna complicación después de recibir su terapia del anticoagulante oral.
- El grupo preoperatorio o control, son los que no tienen ningún tipo de problema hemostático.
- Pacientes que son captados en los diferentes servicios para -- una cirugía programada.
- Pacientes preoperatorios que no han recibido ningún tipo de -- fármaco, incluyendo los anticoagulantes orales, estos son captados en los diferentes servicios médicos, sin importar el sexo y que sean comprendidos entre las edades de 20 a 70 años.
- Pacientes que no tengan alguna enfermedad hepática o problema hemostático reconocido.

CRITERIOS DE EXCLUSION.

- Pacientes anticoagulados que tengan menos de seis semanas de control con anticoagulantes orales.
- Pacientes que tengan o sufran un padecimiento hepático y que se les administre anticoagulantes orales.
- Pacientes que tomen algún fármaco que altere directamente al anticoagulante oral , en su dosificación.
- Pacientes que no conozcan sus antecedentes para la realización de la prueba del tiempo de protrombina (T.P.).
- Pacientes que toman otro tipo de anticoagulante que no sea los derivados cumarínicos como la warfarina sódica y la acenocumarina.
- Pacientes de menos de 20 y más de 70 años de edad.

TECNICA.

- 1.- Extracción de sangre y obtención del plasma.
 - Mediante una jeringa estéril aspirar 3 ml. de sangre venosa, lo cual debe ser con buena punción y rápida recolección.
 - Mezclar 1 parte (0.25 ml.) de citrato de sodio (0.11 mol/l) con 9 partes (2.25 ml.) de sangre venosa en el trombotubo , resvalando la muestra por la pared del tubo y aforando en la marca (2.5 ml.).
 - Agitar suavemente , evitando la formación de espuma.
 - Evitar la hemólisis de la muestra.
 - El trombotubo con la muestra de sangre citratada se centrifuga durante 10 min. a 3000 r.p.m. (1500 x G).
 - Recoger el plasma sobrenadante.
 - Conservar el plasma entre 5-8 °C. en el hielo , hasta realizar la prueba del tiempo de protrombina (T.P.).
 - Se debe procesar en un máximo de 4 hrs.
- 2.- Preparación de la tromboplastina liofilizada.
 - Disolver o hidratar la tromboplastina liofilizada cálcica con 10 ml. de agua destilada.
 - Pasarlo a un tubo de ensayo 13 x 75 .
 - Incubarlo a 37 °C. durante 15 min., por lo menos antes de usarlo.

3.- Realización de la prueba de Quick (T.P.).

- Pipetear en un tubo de ensayo 13 x 100 , 0.1 ml. de plasma citratada , que ésta a una temperatura de 5 a 8 °C.
- Incubar el tubo con la muestra 2 min. a 37 °C. en el baño Maria.
- Pipetear el reactivo de tromboplastina 0.2 ml. preincubado a 37 °C., al tubo de ensayo en donde ésta el plasma incubado.
- Simultaneamente con el agregado de la tromboplastina, se pone en marcha el cronómetro para determinar el tiempo de protrombina , en el momento en que visualmente se reconosca la formación de la fibrina en el tubo de ensaye.

CALCULO DEL RANGO INTERNACIONAL NORMALIZADO (R.I.N.) O EL
COCIENTE INTERNACIONAL NORMALIZADO (C.I.N.). CORRESPON-
DIENTE AL TIEMPO DE COAGULACION DE UN PACIENTE.

Ejemplo del cálculo :

Tromboplastina : De conejo con un I.S.I. de 1.5

T.P. del paciente : 28 seg.

T.P. Normal (pool) : 12 seg. (promedio).

Cociente de los tiempos de protrombina ; $R = 28 / 12 = 2.33$

Para calcular el R.I.N. o C.I.N. se usa la siguiente fórmula :

$$RIN = CIN = R^{I.S.I.}$$

En lo que el I.S.I. es el índice de sensibilidad internacional de la tromboplastina empleada para medir el cociente de los tiempos de protrombina (R) .

Así el R.I.N. = C.I.N. es $2.33^{1.5} = 3.56$

Esto es en unidades internacionales.

Si no se dispone de medios para calcular las potencias fraccionales puede utilizarse como fórmula de remplazamiento la siguiente que es : $RIN = CIN = \text{antilog. (I.S.I. } \times \log. R)$,

Así : $RIN = CIN = \text{antilog. (1.5 } \times \log. 2.33) = 3.56$

Son equivalentes las fórmulas del $RIN = CIN$, por lo que los resultados serán idénticos a menos que se introduzcan un error al redondear.

Si se utiliza un plasma normal con un tiempo de protrombina que se desvía del plasma normal de referencia se corregirá el cociente de los tiempos de protrombina en función de esta desviación.

La magnitud de la desviación depende de la tromboplastina utilizada, pero no debe de exceder del 10 %. (16,17,18,19,21,22, 23).

Si el I.S.I. es igual a " c " , de la tromboplastina de trabajo es conocida y cada paciente en el cociente del tiempo de -- protrombina (T.P.), es $X = R$, puede ser convertido en un R.I.N. que es igual a C.I.N. = Y , usando la ecuación :

$$Y = X^c$$

Para evitar la necesidad de usar una calculadora cada vez que cambie el I.S.I. del lote de las tromboplastinas se realiza una tabla de conversión simple, para no usar la calculadora en cada conversión . Si los resultados de la prueba son siempre dados como R.I.N. o C.I.N. y las decisiones clínicas de conformidad el único ajuste es solo por el I.S.I. diferente , también son completamente intercambiables entre diferentes centros, usan do diferentes tromboplastinas de trabajo. (16,17,19,22,24).

TABLA DE CONVERSION DE COCIENTES MEDIOS DE LOS TIEMPOS DE
 PROTROMBINA EN COCIENTES NORMALIZADOS INTERNACIONALES(R.I.N.=
 C.I.N.) PARA UNA TROMBOPLASTINA CON UN INDICE DE SENSIBILIDAD
 INTERNACIONAL(I.S.I.) DE 1.10

TIEMPO(Seg.)	COCIENTE MEDIO(R)	C.I.N.=R.I.N.
11.5	1.03	1.03
12.0	1.07	1.08
12.5	1.12	1.13
13.0	1.16	1.18
13.5	1.20	1.23
14.0	1.25	1.28
14.5	1.29	1.33
15.0	1.34	1.38
16.0	1.43	1.48
17.0	1.52	1.58
18.0	1.61	1.69
19.0	1.70	1.79
20.0	1.79	1.899
21.0	1.88	2.00
22.0	1.97	2.10
23.0	2.06	2.21
24.0	2.15	2.32
25.0	2.24	2.42
26.0	2.32	2.53
27.0	2.41	2.64
28.0	2.50	2.75
29.0	2.59	2.85
30.0	2.68	2.96
32.0	2.86	3.18
34.0	3.04	3.40
36.0	3.22	3.62
38.0	3.40	3.84
40.0	3.58	4.07
42.0	3.76	4.29
44.0	3.94	4.52
46.0	4.12	4.74
48.0	4.30	4.97
50.0	4.48	5.20
52.0	4.65	5.43
54.0	4.83	5.66

POOL- \bar{X} = 11.16

I.S.I. = 1.10
 LOTE = 505428
 EXPIDE = 5-90

Tromboplastina liofilizada
 extraída de placenta humana.

(16,17,19,22,23).

OBTENCION DE LA CURVA PARA MEDIR EL PORCIENTO DE
ACTIVIDAD DE LA COAGULACION PARA EL T.P.

Método:

- 1.- Obtención de un pool de plasmas normales de un mínimo de 5 donadores sanos.
- 2.- Hacer diluciones seriadas de la mezcla de plasmas normales que indicaran el porcentaje de actividad respectivamente.
- 3.- Hacer el tiempo de protrombina (T.P.), mínimo dos veces por cada dilución (debe realizarlo el mismo técnico y con el mismo método).
- 4.- Hacer la curva en un papel reciproco, colocando el porcentaje de actividad en la abscisa (Y) y el tiempo en la ordenada (X). (27,28,29).

PREPARACION DE LAS DILUCIONES.

H ₂ O (ml.)	Plasma (ml.)	% de dilución.	ml.de dilución se riada agregado del anterior.
-----	10	(1:1) 1:100%	-----
5	-----	(1:2) 1:50%	5
5	-----	(1:4) 1:25%	5
5	-----	(1:8) 1:12.5%	5
9	1	(1:10) 1:10%	-----

**RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DEL T.P. PARA CADA
DILUCION.**

% DE ACTIVIDAD.	PRUEBA DEL T.P. (SEG.).	Y (SEG.).
100	11.0,11.5,11.5,12.0,11.0	11.4
50	17.0,16.0,16.5,15.0,16.0	16.1
25	26.0,25.0,25.5,24.5,25.0	25.3
12.5	54.0,47.0,46.5,53.5,53.0	50.8
10.0	65.0,63.0,67.0,62.0,64.0	64.2

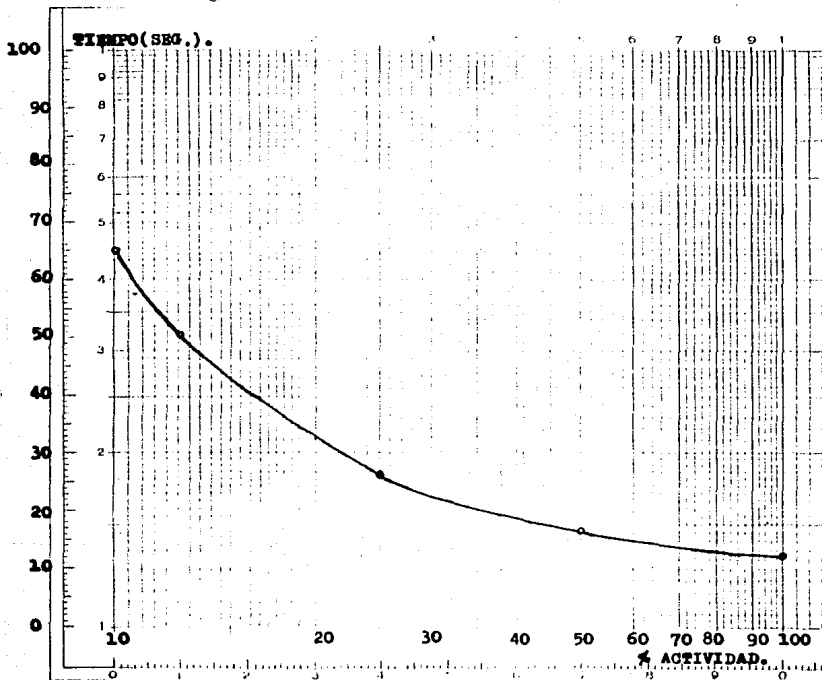
TABLA DE % DE ACTIVIDAD CONTRA SEGUNDOS DEL T.P.

Seg.	%	Seg.	%	Seg.	%
< 10.0	> 100	19.0	44.15	40.0	17.36
11.5	100	20.0	41.65	42.0	15.50
12.0	95.0	21.0	38.31	44.0	14.78
12.5	90.0	22.0	34.97	46.0	13.98
13.0	85.0	23.0	32.88	48.0	13.31
13.5	80.0	24.0	31.22	50.0	12.68
14.0	75.0	25.0	29.56	52.0	12.15
14.5	70.0	26.0	28.32	54.0	11.66
15.0	67.5	28.0	25.00	56.0	11.11
15.5	62.5	30.0	23.25	58.0	10.77
16.0	60.0	32.0	21.50	60.0	10.33
16.5	55.0	34.0	19.81	62.0	10.00
17.0	50.0	36.0	18.68	64.0	9.48
18.0	46.6	38.0	17.36	--	--

(27,28,29).

GRAFICA DEL PORCENTAJE DE LA ACTIVIDAD DE COAGULACION.
(TRAZADO EN PAPEL LOGARITMO, % ACTIVIDAD / SEG.).

DATA
 N.º 224
 MES 1-52
 AÑO 52



(27,28,29).

CALCULOS PARA LA OBTENCION DE LOS PROMEDIOS DEL
PR, I.S.I., R.I.N. = C.I.N., DE LOS PACIENTES
ANTICOAGULADOS Y PREOPERATORIOS.

- Se uso 5 tromboplastinas (Thromborel-S), con diferente I.S.I.

ANTICOAGULADOS. n = 130.

I.S.I.		# de pacientes.		\bar{X}	I.S.I.
a)	1.14	108	= 122.72	$\bar{X} = \frac{148.46}{130}$	= 1.142
b)	1.15	4	= 4.6	R.I.N. =	2.93
c)	1.16	6	= 6.96	2.93 = PR ^{1.142}	
d)	1.18	11	= 12.98		
e)	1.20	<u>1</u>	= <u>1.20</u>	$1.142 \sqrt{2.93}$	$= 1.142 \sqrt{PR^{1.142}}$
		n = 130	$\sum 148.46$		
					PR = 2.5612

- Se uso 2 tromboplastinas (Thromborel-S), con diferente I.S.I.

PREOPERATORIOS. n = 130.

I.S.I.		# de pacientes.		\bar{X}	I.S.I.
a)	1.08	42	= 45.36	$\bar{X} = \frac{142.16}{130}$	= 1.093
b)	1.10	<u>88</u>	= <u>96.80</u>	R.I.N. =	1.0702
		n = 130	$\sum 142.16$	1.0702 = PR ^{1.093}	
\bar{X}	= promedio aritmético.				
n	= número de pacientes.			$1.093 \sqrt{1.0702}$	$= 1.093 \sqrt{PR^{1.093}}$
\sum	= suma del total.				
PR	= Cociente Promedio.				PR = 1.0641
I.S.I.	= Índice de Sensibilidad Internacional.				
R.I.N.	= Rango Internacional Normalizado.				
C.I.N.	= Cociente Internacional Normalizado.				

CALCULOS PARA LA OBTENCION DE LOS PROMEDIOS DEL
PR, I.S.I., R.I.N., C.I.N., DE LOS PACIENTES
ANTICOAGULADOS EN LAS DIFERENTES CIRCUNSTANCIAS.

- Se uso 4 tromboplastinas (Thromborel-S), con diferente I.S.I.

PACIENTES CON HEMORRAGIAS. n = 55 .

I.S.I.	# de pacientes.			
a) 1.14	48	=	54.72	$\bar{X} = \frac{62.90}{55} = 1.14363$ $R.I.N. = 3.5323$ $1.143 \sqrt{3.532} = 1.143 \sqrt{PR^{1.143}}$ $PR = 3.014605$
b) 1.15	2	=	2.30	
c) 1.16	1	=	1.16	
d) 1.18	4	=	4.72	
	n = 55	Σ	62.90	

- Se uso 5 tromboplastinas (Thromborel-S), con diferente I.S.I.

PACIENTES SIN COMPLICACIONES. n = 54 .

I.S.I.	# de pacientes.			
a) 1.14	44	=	50.16	$\bar{X} = \frac{61.87}{54} = 1.14574$ $R.I.N. = 2.444$ $1.145 \sqrt{2.4442} = 1.145 \sqrt{PR^{1.145}}$ $PR = 2.18159$
b) 1.15	1	=	1.15	
c) 1.16	4	=	4.64	
d) 1.18	4	=	4.72	
e) 1.20	1	=	1.20	
	n = 54	Σ	61.87	

- Se uso 4 tromboplastinas (Thromborel-S), con diferente I.S.I.

PACIENTES CON TROMBOZIS. n = 21 .

I.S.I.	# de pacientes.			
a) 1.14	16	=	18.24	$\bar{X} = \frac{24.05}{21} = 1.145238$ $R.I.N. = 2.613$ $1.145 \sqrt{2.613} = 1.145 \sqrt{PR^{1.145}}$ $PR = 2.3133$
b) 1.15	1	=	1.15	
c) 1.16	3	=	3.48	
d) 1.18	1	=	1.18	
	n = 21	Σ	24.05	

- X** = promedio aritmético.
n = número de pacientes.
 Σ = suma total.
PR = Cociente Promedio.
I.S.I = Índice Sensibilidad Internacional.
R.I.N. = Rango Internacional Normalizado.
C.I.N. = Cociente Internacional Normalizado.

RESULTADOS.

En la tabla I se tabularon los resultados encontrados en el grupo control del tiempo de protrombina (T.P.), como son los parámetros del tiempo, porcentaje de actividad y el rango internacional normalizado (R.I.N.), además de la edad de los pacientes.

Y en la tabla II se tabulan estos mismos parámetros obtenidos del tiempo de protrombina (T.P.), para pacientes anticoagulados. Como ya se ha mencionado, estos pacientes anticoagulados pueden presentar complicaciones en su mecanismo de coagulación o no tener complicaciones, por efectos del anticoagulante oral, -- los cuales se incluyen en las tablas III, que son un grupo de pacientes trombozados, en la tabla IV, que es el grupo con problemas hemorrágicos y en la tabla V, el grupo de pacientes sin complicaciones .

Posteriormente se tiene las tablas VI y VII, de pacientes -- anticoagulados que se les administra diferentes anticoagulantes orales, que es la warfarina sodica y acenocumarina respectivamente.

En las tablas VIII, IX y X , se muestran los resultados obtenidos de una media y desviación estandar para un análisis de varianza utilizando la prueba estadística de T.Student, para las diferencias entre sanos y anticoagulados en las tablas VIII, IX y en la tabla X diferencias entre pacientes con warfarina sodica y acenocumarina.

Y en la tabla XI se muestran los índices establecidos de los grupos control y anticoagulados como el P.R., I.S.I. y el R.I.N. y se comparan con los valores reportados en la literatura internacional que se muestran en la tabla XII.

En la tabla XIII, se comparan los valores del P.R., I.S.I. y el R.I.N., obtenidos de los pacientes anticoagulados en diferentes circunstancias como son; los problemas hemorrágicos, de trombozosis y sin complicaciones aparentes, son estos los índices promedios de nuestras investigaciones. Y en comparación con la tabla XIV, se muestran los promedios y rangos del R.I.N. reportados en la literatura de las personas normales y pacientes anticoagulados, de las diferentes agrupaciones y asociaciones.

En la tabla XV, se muestran el número de pacientes anticoagulados, tanto del sexo femenino como masculino y el diferente anticoagulante oral que se les administra en las diferentes circunstancias de estos pacientes, como los hemorrágicos, trombozados y los que aparentemente no tienen complicaciones, al igual que en la tabla XVI, se presentan los rangos y promedios de la edad, el pool, el I.S.I. y la dosis de cada fármaco como la warfarina sodica y la acenocumarina, en las diferentes circunstancias de cada grupo de pacientes anticoagulados, así como los 130 pacientes agrupados.

En la tabla XVII, solamente se da a conocer un porcentaje de los diferentes fármacos que se les administro a nuestra población de pacientes anticoagulados, además del anticoagulante oral.

En seguida se encuentran las gráficas Ia y Ib, en estas se presentan las correlaciones gráficas entre el tiempo(seg.) y dosis(mg./día), que es la gráfica Ia, y R.I.N. con dosis(mg./día) en la gráfica Ib, por medio de la ecuación de la recta y el factor de correlación.

Y así en la gráfica II(a,b,c), se muestran comparativamente cada una de las circunstancias de los pacientes anticoagulados con la correlación del R.I.N. con la dosis, y así mismo en las gráficas III(a,b,c), la correlación de tiempo(seg.) y dosis, con

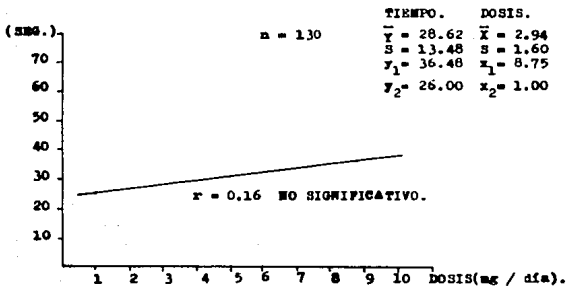
la ecuación lineal y el coeficiente de correlación.

En las gráficas IV(a,b) y V(a,b), se muestran las correlaciones entre el R.I.N. con dosis(mg./día), y el tiempo(seg.) con la dosis(mg./día), comparandolos con los diferentes anticoagulantes orales estos son warfarina sodica en la gráfica IV(a,b) y la ace nocumarina en la gráficas V(a,b).

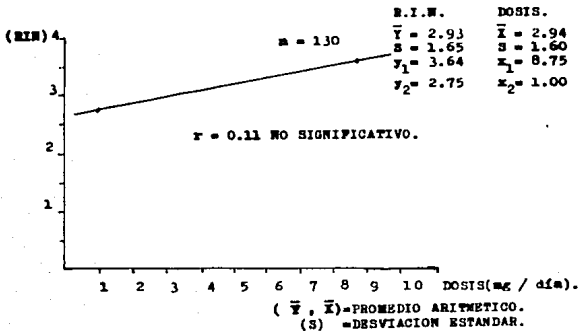
GRAFICAS DE CORRELACION DE PACIENTES ANTICOAGULADOS.

62

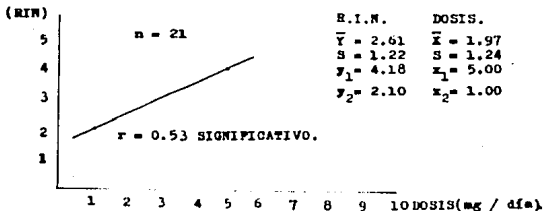
GRAFICA # I a. DE CORRELACION ENTRE TIEMPO (SEG.)
Y DOSIS (mg / día).



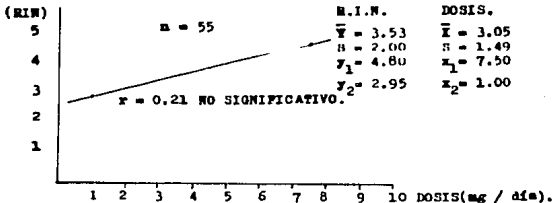
GRAFICA # I b. DE CORRELACION ENTRE EL R.I.W.
Y DOSIS (mg / día).



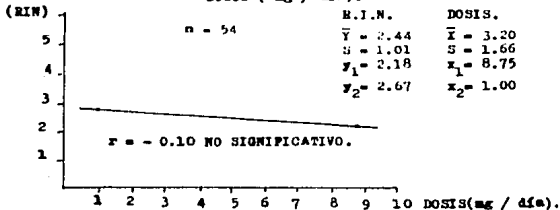
GRAFICA # II a. DE CORRELACION DE PACIENTES CON TROMBOSIS ENTRE R.I.N. Y DOSIS(mg/día).



GRAFICA # II b. DE CORRELACION DE PACIENTES CON PROBLEMAS HEMORRAGICOS ENTRE R.I.N. Y DOSIS(mg / día).



GRAFICA # II c. DE CORRELACION DE PACIENTES SIN COMPLICACIONES ENTRE R.I.N. Y DOSIS (mg / día).

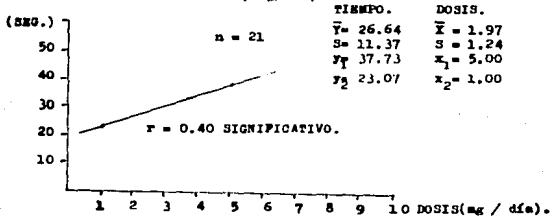


(\bar{Y}, \bar{X}) = PROMEDIO ARITMETICO.
(S) = DESVIACION ESTANDAR.

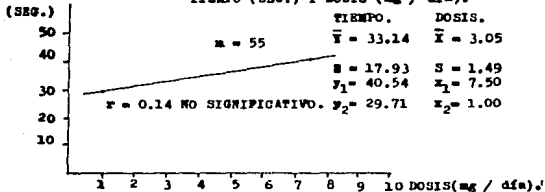
GRAFICAS DE CORRELACION DE PACIENTES ANTICOAGULADOS.

64

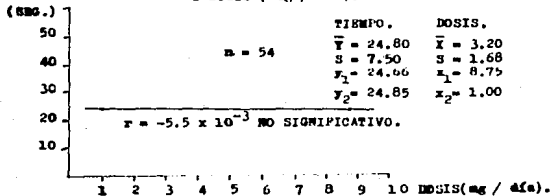
GRAFICA # III a. DE CORRELACION DE PACIENTES CON
TROMBOSIS ENTRE TIEMPO (SEG.) Y
DOSIS (mg/día).



GRAFICA # III b. DE CORRELACION DE PACIENTES CON
PROBLEMAS HEMORRAGIOSOS ENTRE
TIEMPO (SEG.) Y DOSIS (mg / día).



GRAFICA # III c. DE CORRELACION DE PACIENTES SIN
COMPLICACIONES ENTRE TIEMPO (SEG.)
Y DOSIS (mg / día).

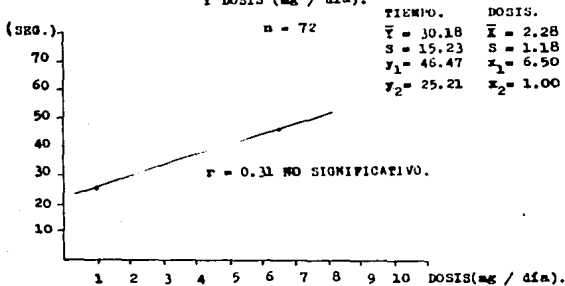


(\bar{Y} , \bar{X}) = PROMEDIO ARITMETICO.
(S) = DESVIACION ESTANDAR.

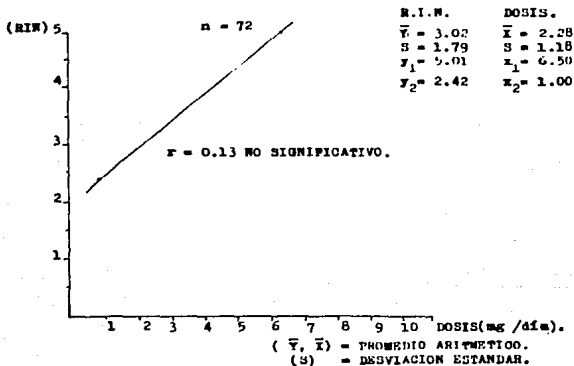
GRAFICAS DE CORRELACION DE PACIENTES ANTICOAGULADOS
CON ACENOCUMARINA.

65

GRAFICA # IV a. DE CORRELACION ENTRE TIEMPO (SEG.)
Y DOSIS (mg / día).



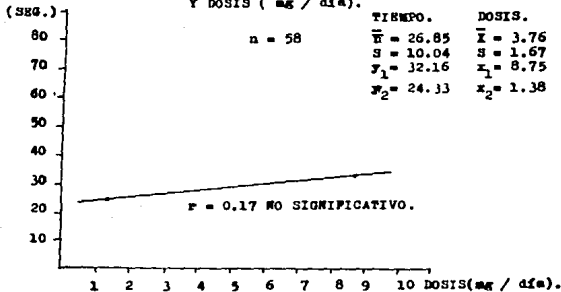
GRAFICA # IV b. DE CORRELACION ENTRE EL R.I.N.
Y DOSIS (mg / día).



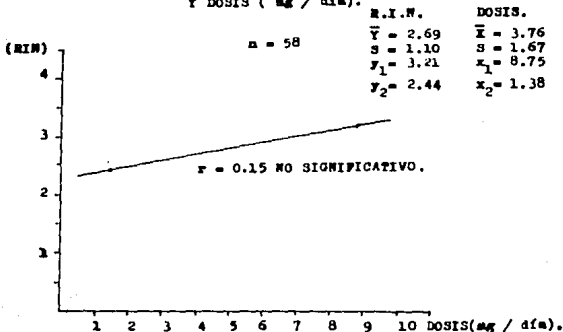
GRAFICAS DE CORRELACION DE PACIENTES ANTICOAGULADOS
CON WARFARINA SODICA.

66

GRAFICA # V a. DE CORRELACION ENTRE TIEMPO (SEG.)
Y DOSIS (mg / día).



GRAFICA # V b. DE CORRELACION ENTRE EL R.I.N.
Y DOSIS (mg / día).



(\bar{Y} , \bar{X}) = PROMEDIO ARITMETICO.
(s) = DESVIACION ESTANDAR.

TABLA I. GRUPO CONTROL (PREOPERATORIO). n = 130.

67

#	EDAD	SEG.	%	RIN	#	EDAD	SEG.	%	RIN	#	EDAD	SEG.	%	RIN
1	68	12.5	88	1.04	45	43	12.0	95	1.04	89	32	12.0	92	1.00
2	68	12.5	88	1.04	46	43	11.7	97	1.00	90	32	11.7	97	1.00
3	66	11.0	100	0.96	47	43	11.2	100	1.00	91	32	11.2	100	1.00
4	65	12.5	88	1.09	48	42	13.5	75	1.19	92	32	11.5	100	0.95
5	65	12.2	93	1.12	49	42	13.0	81	1.10	93	31	13.5	75	1.18
6	63	12.0	92	1.00	50	42	11.5	100	1.00	94	31	13.0	85	1.14
7	62	13.0	85	1.14	51	41	13.0	81	1.14	95	31	11.7	96	1.02
8	62	12.5	92	1.04	52	41	12.5	92	1.09	96	30	14.0	69	1.24
9	62	12.0	95	1.00	53	41	12.5	92	1.09	97	30	13.0	81	1.20
10	62	11.5	100	1.04	54	41	11.7	97	1.02	98	30	12.5	88	1.09
11	61	12.0	92	1.10	55	40	13.5	75	1.19	99	29	13.0	81	1.14
12	60	12.5	92	1.09	56	40	12.0	92	1.04	100	29	12.5	92	1.04
13	60	12.0	92	1.04	57	40	12.0	92	1.04	101	29	12.5	88	1.04
14	60	11.5	100	1.04	58	39	13.0	81	1.20	102	29	12.2	93	1.07
15	57	11.2	97	1.07	59	39	11.5	100	1.00	103	29	12.5	92	1.04
16	56	12.0	95	1.04	60	38	12.0	95	1.09	104	29	12.0	95	1.00
17	55	11.7	97	1.02	61	38	11.5	100	1.00	105	29	11.5	100	1.00
18	55	11.5	100	0.97	62	37	13.5	75	1.19	106	28	12.5	88	1.09
19	54	12.5	88	1.09	63	37	13.0	85	1.09	107	28	12.5	88	1.15
20	54	11.5	100	1.00	64	37	12.2	85	1.06	108	28	12.5	88	1.04
21	53	13.0	81	1.14	65	37	12.0	95	1.09	109	28	12.0	92	1.10
22	52	13.5	75	1.13	66	37	12.0	92	1.00	110	28	11.0	100	0.95
23	52	12.0	92	1.04	67	37	12.0	92	1.04	111	27	14.0	69	1.24
24	52	11.7	96	1.02	68	37	11.5	100	1.10	112	27	13.0	85	1.19
25	50	12.5	88	1.09	69	37	11.5	100	0.95	113	27	13.0	81	1.20
26	50	12.0	95	1.04	70	36	13.7	72	1.21	114	27	12.5	92	1.09
27	50	12.0	92	1.04	71	36	12.5	88	1.09	115	27	12.0	92	1.00
28	49	12.0	92	1.00	72	36	12.5	88	1.04	116	25	13.5	75	1.19
29	49	11.5	100	1.00	73	36	12.2	93	1.07	117	25	13.0	81	1.14
30	48	11.5	75	1.25	74	36	12.0	92	1.04	118	25	12.5	88	1.00
31	48	11.5	100	1.00	75	36	11.5	100	0.97	119	25	11.5	100	1.00
32	47	13.5	75	1.14	76	35	14.0	69	1.18	120	25	11.5	100	1.00
33	47	11.5	100	0.97	77	34	13.0	85	1.09	121	24	12.0	92	1.04
34	46	13.0	85	1.14	78	34	12.0	92	1.10	122	24	12.0	95	1.04
35	46	12.5	88	1.10	79	33	13.0	81	1.14	123	24	11.5	100	0.97
36	46	12.0	92	1.10	80	33	12.5	95	1.04	124	24	11.5	100	1.00
37	46	11.5	100	0.95	81	33	12.0	95	1.04	125	23	11.5	100	1.00
38	45	13.0	81	1.14	82	33	11.5	100	1.00	126	22	13.0	85	1.14
39	44	13.5	75	1.19	83	33	11.5	100	1.04	127	22	12.7	88	1.17
40	44	13.0	81	1.20	84	33	11.5	100	0.98	128	22	11.5	100	1.00
41	44	12.2	85	0.90	85	32	13.7	72	1.21	129	21	11.5	100	1.00
42	44	12.0	92	1.04	86	32	13.0	85	1.14	130	20	12.5	92	1.14
43	44	11.5	100	1.00	87	32	13.0	81	1.09	--	--	--	--	--
44	44	11.5	100	1.00	88	32	12.0	92	1.04	--	--	--	--	--

Dosis (mg / día)

TABLA II. GRUPO DE PACIENTES ANTIBIOTICORES. n = 130.

#	DOSIS	SEG.	%	RIN	#	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44
1	8.75	14.0	75	1.25	45	3.33	38.0	16	3.9	39	1.97	21.5	36	2.08																																			
2	7.50	26.0	28	2.59	46	3.33	22.0	30	2.02	90	1.87	20.0	35	2.02																																			
3	6.87	29.0	24	2.87	47	3.21	31.5	22	3.15	91	1.87	17.5	42	1.52																																			
4	6.87	24.0	27	2.56	48	3.12	27.0	29	2.64	92	1.87	17.0	50	1.66																																			
5	6.50	24.0	27	2.45	49	3.12	27.0	29	2.64	93	1.87	17.0	44	1.64																																			
6	6.25	69.0	10	7.34	50	3.12	19.0	37	1.86	94	1.87	38.0	17	3.72																																			
7	6.25	26.0	25	2.53	51	3.00	45.0	14	4.64	95	1.78	27.5	25	2.84																																			
8	5.62	36.0	17	3.33	52	3.00	31.0	22	3.09	96	1.71	35.2	19	3.58																																			
9	5.62	25.0	29	2.42	53	3.00	30.9	22	3.09	97	1.71	34.0	18	3.27																																			
10	5.00	120	10	13.1	54	3.00	23.0	32	2.20	98	1.71	25.0	26	2.30																																			
11	5.00	58.0	10	6.02	55	3.00	22.5	33	2.14	99	1.71	19.0	37	1.68																																			
12	5.00	39.0	16	3.83	56	2.85	30.0	23	2.98	100	1.66	45.0	12	4.73																																			
13	5.00	33.0	19	3.32	57	2.57	30.0	21	2.84	101	1.66	26.0	24	2.71																																			
14	5.00	32.0	19	3.05	58	2.50	49.0	11	5.49	102	1.60	16.0	47	1.45																																			
15	5.00	29.5	23	6.78	59	2.50	43.7	14	4.82	103	1.57	36.7	18	3.58																																			
16	5.00	28.5	24	2.96	60	2.50	38.0	16	3.90	104	1.50	43.0	13	4.28																																			
17	5.00	28.0	25	2.90	61	2.50	32.5	14	3.47	105	1.50	43.0	13	4.28																																			
18	5.00	26.0	25	2.53	62	2.50	32.5	21	3.26	106	1.50	39.0	19	3.61																																			
19	5.00	26.0	25	2.53	63	2.50	31.0	24	3.43	107	1.50	32.0	19	2.92																																			
20	5.00	23.0	29	2.30	64	2.50	30.0	21	3.15	108	1.50	25.0	26	2.42																																			
21	5.00	23.0	29	2.38	65	2.50	27.0	23	2.93	109	1.50	16.0	47	1.46																																			
22	5.00	19.5	42	1.72	66	2.50	24.0	27	2.20	110	1.50	12.0	95	1.64																																			
23	4.51	76.6	10	9.14	67	2.50	23.5	27	2.37	111	1.45	44.0	14	4.01																																			
24	4.37	26.0	29	2.68	68	2.50	22.5	33	2.26	112	1.42	17.5	42	1.72																																			
25	4.37	24.0	27	2.56	69	2.50	20.0	35	2.02	113	1.38	23.5	48	2.32																																			
26	4.37	16.0	47	1.38	70	2.50	16.5	45	1.43	114	1.33	23.0	29	2.20																																			
27	4.28	38.0	16	4.33	71	2.50	14.7	68	1.76	115	1.33	31.5	22	3.31																																			
28	4.00	36.0	17	3.86	72	2.50	13.0	81	1.15	116	1.28	23.0	32	2.20																																			
29	4.00	33.5	19	3.38	73	2.28	17.2	49	1.58	117	1.28	17.0	50	1.56																																			
30	4.00	30.0	21	2.98	74	2.14	23.0	29	2.20	118	1.11	20.0	35	2.00																																			
31	4.00	30.0	23	2.84	75	2.00	43.5	13	4.91	119	1.11	16.0	47	1.45																																			
32	4.00	29.5	22	2.25	76	2.00	39.0	16	4.23	120	1.00	53.2	11	5.73																																			
33	4.00	24.0	27	2.31	77	2.00	34.0	18	3.61	121	1.00	51.2	12	5.23																																			
34	4.00	20.0	41	1.87	78	2.00	33.0	19	3.32	122	1.00	37.5	17	3.84																																			
35	4.00	20.0	35	1.87	79	2.00	33.5	20	3.38	123	1.00	23.0	29	2.38																																			
36	3.92	31.5	22	3.15	80	2.00	33.5	20	3.38	124	1.00	22.5	29	2.32																																			
37	3.75	38.0	16	3.90	81	2.00	28.7	24	2.98	125	1.00	22.0	23	2.09																																			
38	3.75	32.0	21	3.32	82	2.00	28.0	25	2.62	126	1.00	21.0	28	1.98																																			
39	3.75	21.5	36	2.04	83	2.00	25.0	26	2.63	127	1.00	20.5	39	1.93																																			
40	3.75	20.5	34	1.86	84	2.00	24.0	21	2.20	128	1.00	19.5	36	1.86																																			
41	3.75	18.0	40	1.75	85	2.00	23.0	29	2.09	129	1.00	18.5	44	1.80																																			
42	3.75	13.0	81	1.09	86	2.00	20.5	34	2.08	130	1.00	13.5	25	1.20																																			
43	3.71	31.0	22	3.25	87	2.00	17.5	48	1.53	---	---	---	---	---																																			
44	3.50	17.5	42	1.61	88	1.87	26.5	27	3.59	---	---	---	---	---																																			

DOSIS (mg./dia)

TABLAS DE PACIENTES ANTICOAGULADOS CON COMPLICACIONES. 69

TABLA III. GRUPO DE PACIENTES ANTICOAGULADOS CON

TROMBOSIS. n = 21

Dosis(mg/día)

#	DOSIS	SEG.	%	RIN	EDAD	#	DOSIS	SEG.	%	RIN	EDAD
1	5.00	58.0	10	6.02	55	12	1.33	31.5	22	2.20	62
2	5.00	23.0	29	3.38	54	13	1.33	23.0	29	2.20	62
3	3.75	20.5	34	1.86	56	14	1.11	16.0	47	1.45	64
4	3.00	23.0	32	2.20	57	15	1.00	20.5	39	1.93	70
5	3.00	22.5	33	2.14	57	16	1.00	21.0	38	1.98	68
6	2.50	32.5	19	3.43	57	17	1.00	27.0	29	2.38	65
7	2.00	48.5	13	4.91	50	18	1.00	22.0	30	2.09	63
8	1.71	34.0	18	3.27	53	19	1.00	18.0	44	1.80	63
9	1.71	43.0	18	3.27	53	20	1.00	19.0	36	1.85	63
10	1.50	34.0	13	4.28	53	21	1.00	13.5	75	1.20	46
11	1.50	12.0	95	1.04	27	---	---	---	---	---	---

TABLA IV. GRUPO DE PACIENTES ANTICOAGULADOS CON

PROBLEMAS HEMORRAGICOS. n = 55

Dosis(mg/día)

#	DOSIS	SEG.	%	RIN	EDAD	#	DOSIS	SEG.	%	RIN	EDAD
1	7.50	26.0	28	2.59	28	29	2.50	43.7	14	4.82	44
2	6.87	24.0	27	2.56	37	30	2.50	13.0	81	1.15	34
3	6.25	69.0	10	7.34	59	31	2.50	24.0	27	2.20	29
4	5.00	33.0	19	3.32	65	32	2.28	17.2	49	1.58	70
5	5.00	29.5	27	6.78	51	33	2.14	23.0	29	2.20	46
6	5.00	28.0	25	2.90	50	34	2.14	17.5	42	1.72	49
7	5.00	26.0	25	2.53	47	35	2.00	30.5	34	2.08	62
8	5.00	120	10	13.1	42	36	2.00	25.0	26	2.63	57
9	5.00	39.0	16	3.83	24	37	2.00	17.5	48	1.53	55
10	4.51	76.6	10	9.14	60	38	2.00	28.7	24	2.98	50
11	4.37	26.0	25	2.68	47	39	2.00	39.0	16	4.23	49
12	4.28	33.0	19	3.32	65	40	2.00	33.0	19	3.32	49
13	4.00	29.5	22	2.25	57	41	2.00	33.5	20	3.38	47
14	4.00	24.0	27	2.31	57	42	2.00	33.5	20	3.38	23
15	4.00	36.0	17	3.86	50	43	2.00	34.0	18	3.61	22
16	4.00	33.5	19	3.38	36	44	1.87	38.0	17	3.72	51
17	3.92	31.5	22	3.15	55	45	1.87	26.5	17	3.59	51
18	3.75	38.0	16	3.90	63	46	1.87	21.5	26	2.04	45
19	3.75	32.0	21	3.37	55	47	1.87	17.0	50	2.66	28
20	3.75	21.5	36	2.04	34	48	1.71	32.2	19	3.58	49
21	3.12	19.0	37	1.86	55	49	1.66	45.0	12	4.73	36
22	3.12	27.0	29	2.64	50	50	1.57	36.7	18	3.58	30
23	3.00	31.0	22	3.09	57	51	1.50	16.0	47	1.46	45
24	3.00	45.0	14	4.64	50	52	1.45	44.0	14	4.60	29
25	2.50	20.0	35	2.02	69	53	1.00	53.2	11	5.73	58
26	2.50	32.5	21	3.26	68	54	1.00	51.2	12	5.23	54
27	2.50	14.7	68	1.26	59	55	1.00	37.5	17	3.84	32
28	2.50	49.0	11	5.49	50	---	---	---	---	---	---

TABLA V. GRUPO DE PACIENTES ANTICOAGULADOS
SIN COMPLICACIONES. n = 54

#	DOISIS	SEG.	%	RIN	EDAD	#	DOISIS	SEG.	%	RIN	EDAD
1	8.75	14.0	75	1.25	55	28	2.51	30.0	21	3.84	61
2	6.87	29.0	24	2.87	35	29	2.50	27.0	23	2.93	67
3	6.50	24.0	27	2.45	40	30	2.50	38.0	16	3.90	60
4	6.25	25.0	25	2.53	26	31	2.50	22.5	33	2.26	56
5	5.62	36.0	17	3.33	60	32	2.50	30.0	21	3.13	54
6	5.62	25.0	24	2.42	35	33	2.50	17.5	45	1.45	46
7	5.00	28.5	24	2.96	60	34	2.50	23.5	27	2.37	39
8	5.00	26.0	25	2.53	58	35	2.50	31.0	24	3.43	39
9	5.00	23.0	29	2.20	52	36	2.00	23.0	29	2.09	51
10	5.00	32.0	19	3.05	44	37	2.00	28.0	25	2.62	38
11	5.00	19.2	42	1.92	41	38	2.00	24.0	21	2.20	38
12	4.37	16.0	47	1.38	52	39	1.87	20.0	35	2.02	64
13	4.37	24.0	27	2.59	41	40	1.87	17.0	44	1.64	52
14	4.00	30.0	21	2.98	54	41	1.87	17.0	42	1.52	34
15	4.00	20.0	41	1.87	53	42	1.78	27.5	25	2.84	51
16	4.00	20.0	35	1.87	47	43	1.71	25.0	26	2.30	55
17	4.00	30.0	23	2.84	34	44	1.66	26.0	24	2.61	44
18	3.75	13.0	81	1.09	54	45	1.60	16.0	47	1.45	56
19	3.75	18.0	40	1.75	31	46	1.50	19.0	44	1.86	55
20	3.71	31.0	22	3.25	52	47	1.50	34.0	19	3.61	54
21	3.50	17.5	42	1.61	60	48	1.50	32.0	19	3.92	54
22	3.33	22.0	30	2.02	62	49	1.50	25.0	26	2.42	42
23	3.33	28.0	16	3.90	30	50	1.38	23.0	28	2.32	63
24	3.21	31.0	22	2.15	30	51	1.28	17.0	50	1.56	49
25	3.12	27.0	24	2.64	40	52	1.28	23.0	32	2.20	43
26	3.00	30.5	27	2.89	55	53	1.11	20.0	35	2.00	64
27	2.85	30.0	23	2.89	46	54	1.00	22.5	29	2.32	57

Dosis (mg / día)

TABLA VI GRUPO DE PACIENTES ANTICOAGULADOS
CON ACENOCUMARINA. n = 72

71

#	DOSIS	SEG.	%	RIN	EDAD	#	DOSIS	SEG.	%	RIN	EDAD
1	6.50	24.0	27	2.45	40	37	2.00	25.0	26	2.63	57
2	5.00	120	10	13.1	42	38	2.00	24.0	27	2.20	38
3	5.00	32.0	19	3.05	44	39	2.00	23.0	29	2.09	51
4	4.51	76.6	10	9.46	60	40	2.00	20.5	34	2.08	62
5	4.28	38.0	16	4.33	65	41	2.00	17.5	48	1.53	55
6	4.00	33.5	19	3.38	36	42	1.71	35.2	19	3.58	49
7	4.00	30.0	21	2.98	54	43	1.71	34.0	18	3.27	33
8	4.00	30.0	23	2.84	34	44	1.71	25.0	26	2.30	55
9	4.00	29.5	22	2.25	57	45	1.71	19.0	37	1.68	55
10	4.00	24.0	27	2.31	57	46	1.66	45.0	12	4.73	36
11	4.00	20.0	35	1.87	47	47	1.57	36.7	18	3.58	30
12	4.00	20.0	46	1.87	53	48	1.50	43.0	13	4.28	53
13	3.71	31.0	22	3.25	52	49	1.50	34.0	19	3.61	54
14	3.50	17.0	42	1.61	60	50	1.50	32.0	19	3.92	54
15	3.00	45.2	14	4.64	50	51	1.50	25.0	26	2.42	42
16	3.00	31.0	22	3.09	57	52	1.50	19.0	44	1.86	55
17	3.00	30.5	22	2.89	55	53	1.50	16.0	47	1.46	45
18	3.00	23.0	32	2.20	57	54	1.50	12.0	95	1.04	27
19	3.00	22.5	33	2.14	57	55	1.42	42.2	42	1.72	49
20	2.85	30.0	23	2.98	46	56	1.33	31.5	22	3.31	62
21	2.57	30.0	21	2.84	67	57	1.33	23.0	29	2.20	62
22	2.50	49.0	11	5.49	50	58	1.28	23.0	32	2.20	43
23	2.50	43.7	14	4.82	49	59	1.28	17.0	50	1.56	49
24	2.50	32.5	19	2.84	27	60	1.11	20.0	35	2.00	64
25	2.50	30.0	21	3.13	54	61	1.11	16.0	47	1.45	64
26	2.50	24.0	27	2.20	29	62	1.00	53.2	11	5.73	59
27	2.28	17.2	49	1.58	70	63	1.00	51.2	12	5.23	54
28	2.14	23.0	29	2.20	46	64	1.00	37.5	17	3.84	32
29	2.00	48.5	13	4.91	50	65	1.00	23.0	29	2.38	65
30	2.00	39.0	16	4.33	49	66	1.00	22.5	29	2.32	57
31	2.00	34.0	18	3.61	22	67	1.00	22.0	30	2.09	63
32	2.00	33.5	20	3.38	47	68	1.00	21.0	38	1.98	68
33	2.00	33.5	20	3.38	23	69	1.00	20.5	39	1.86	70
34	2.00	33.0	19	3.32	49	70	1.00	19.5	36	1.86	63
35	2.00	28.7	24	2.98	50	71	1.00	18.5	44	1.80	63
36	2.00	28.0	25	2.62	38	72	1.00	13.5	75	1.20	46

Dosis (mg / día)

TABLA VII GRUPO DE PACIENTES ANTICOAGULADOS
CON WARFARINA SODICA. n = 58

72

#	DOSIS	SEG.	%	RIN	EDAD	#	DOSIS	SEG.	%	RIN	EDAD
1	8.75	14.0	75	1.25	55	30	3.75	13.0	81	1.09	54
2	7.50	26.0	28	2.59	28	31	3.62	19.0	37	1.86	55
3	6.87	24.0	27	2.56	37	32	3.33	38.0	16	3.90	30
4	6.87	29.0	24	2.87	35	33	3.33	22.0	30	2.02	62
5	6.25	69.0	10	7.34	59	34	3.21	31.5	22	3.15	30
6	6.25	26.0	25	2.53	44	35	3.12	27.0	29	2.64	50
7	5.62	36.0	17	3.33	60	36	3.12	27.0	24	2.64	40
8	5.62	25.0	29	2.42	35	37	2.50	38.0	16	3.90	60
9	5.00	58.0	10	6.02	55	38	2.50	32.5	21	3.26	68
10	5.00	39.0	16	3.83	24	39	2.50	31.0	24	3.43	39
11	5.00	33.0	19	3.32	65	40	2.50	27.0	23	2.93	67
12	5.00	29.0	23	3.15	51	41	2.50	23.5	27	2.37	39
13	5.00	28.5	24	2.96	60	42	2.50	22.5	33	2.26	56
14	5.00	28.0	25	2.90	50	43	2.50	20.0	35	2.02	69
15	5.00	26.0	25	2.53	58	44	2.50	16.5	45	1.43	46
16	5.00	26.0	25	2.53	47	45	2.50	14.7	68	1.26	59
17	5.00	23.0	29	2.20	52	46	2.50	13.0	81	1.15	34
18	5.00	23.0	29	2.38	54	47	1.87	38.0	17	3.72	51
19	5.00	19.5	42	1.92	41	48	1.87	26.5	27	3.15	55
20	4.37	26.0	25	2.68	47	49	1.87	21.5	36	2.04	45
21	4.37	24.0	27	2.56	41	50	1.87	20.0	35	2.02	64
22	4.37	16.0	47	1.38	52	51	1.87	17.5	42	1.52	34
23	4.00	36.0	17	3.86	50	52	1.87	17.0	50	1.66	28
24	3.92	31.5	22	3.15	55	53	1.87	17.0	44	1.64	52
25	3.75	38.0	16	3.90	63	54	1.78	27.5	25	2.84	51
26	3.75	32.0	21	3.37	55	55	1.66	26.0	24	2.71	49
27	3.75	21.5	36	2.04	34	56	1.60	16.0	47	1.45	56
28	3.75	20.5	34	1.86	56	57	1.45	44.0	14	4.61	29
29	3.75	18.0	40	1.75	31	58	1.38	23.5	28	2.32	53

Dosis (mg / día)

TABLA VIII.

DIFERENCIA ENTRE PACIENTES SANOS Y ANTICOAGULADOS CON EL R.I.N.

PACIENTES RESULTADOS.	R.I.N. = \bar{X}	S	n
ANTICOAGULADOS.	2.93	1.65	130
SANOS.	1.07	0.11	130
T STUDENT = 13,049 QUE ES SIGNIFICATIVO CON UNA P < 0.0001			

SE PRESENTAN LOS RESULTADOS OBTENIDOS APARTIR DE UN ANALISIS DE VARIANZA UTILIZANDO LA PRUEBA T STUDENT EN EL RANGO O COEFICIENTE INTERNACIONAL NORMALIZADO (R.I.N.).

TABLA IX.

DIFERENCIA ENTRE PACIENTES SANOS Y ANTICOAGULADOS CON EL TIEMPO MEDIDO EN SEGUNDOS.

PACIENTES RESULTADOS.	SEG. = \bar{X}	S	n
ANTICOAGULADOS.	28.62	13.48	130
SANOS.	12.30	0.69	130
T STUDENT = 13.73 QUE ES SIGNIFICATIVO CON UNA P < 0.0001			

SE PRESENTAN LOS RESULTADOS OBTENIDOS APARTIR DE UN ANALISIS DE VARIANZA UTILIZANDO LA PRUEBA T STUDENT EN EL TIEMPO QUE ES MEDIDO EN SEGUNDOS.

\bar{X} = PROMEDIO ARITMETICO.

S = DESVIACION ESTANDAR.

n = NUMERO DE PACIENTES.

SEG. = SEGUNDOS.

TABLA X .

DIFERENCIA ENTRE PACIENTES ANTICOAGULADOS CON DIFERENTE ANTICOAGULANTE ORAL, COMO LA WARPARINA SODICA Y LA ACENOCUMARINA, CON EL R.I.N.

PACIENTES ANTI- COAGULADOS CON;	RESULTADOS.	R.I.N. = \bar{X}	S	n
WARPARINA SO- DICA.		2.69	1.10	58
ACENOCUMARINA		3.02	1.79	72
T STUDENT = 1.2199 QUE ES SIGNIFICATIVO CON UNA P < 0.10				

SE PRESENTAN LOS RESULTADOS OBTENIDOS APARTIR DE UN ANALISIS DE VARIANZA CON LA PRUEBA T STUDENT EN EL RANGO O COCIENTE INTERNACIONAL NORMALIZADO (R.I.N.).

\bar{X} = PROMEDIO ARITMETICO.
 S = DESVIACION ESTANDAR.
 n = NUMERO DE PACIENTES.
 SEG. = SEGUNDOS.

TABLA XI.

INDICES OBTENIDOS DE LOS GRUPOS ESTUDIADOS.

INDICES.	GRUPO ANTICOAGULADO.	GRUPO CONTROL.
n	130	130
\bar{X} =P.R.	2.561	1.064
\bar{X} =I.S.I.	1.142	1.093
\bar{X} =R.I.N.	2.930	1.070

VALORES PROMEDIOS DE CADA UNO DE LOS INDICES OBTENIDOS DE DE LOS DIFERENTES GRUPOS ESTUDIADOS.

n = NUMERO DE PACIENTES ESTUDIADOS.

TABLA XII.

INDICES REPORTADOS EN LA LITERATURA INTERNACIONAL.

INDICES.	GRUPO ANTICOAGULADO.	GRUPO CONTROL
\bar{X} =P.R.	2.569	1.250
\bar{X} =I.S.I.	1.142	1.093
\bar{X} =R.I.N.	2.937	1.276

VALORES PROMEDIOS OBTENIDOS DE LOS INDICES REPORTADOS EN LA LITERATURA INTERNACIONAL. (21, 23).

P.R. = RANGO PROMEDIO O COCIENTE PROMEDIO.

I.S.I.= INDICE DE SENSIBILIDAD INTERNACIONAL.

R.I.N.= RANGO O COCIENTE INTERNACIONAL NORMALIZADO.

TABLA XIII.

76

INDICES OBTENIDOS DE LOS SUBGRUPOS DEL GRUPO DE
PACIENTES ANTICOAGULADOS.

INDICES.	GRUPO HEMORRAGICO.	GRUPO SIN COMPLICACIONES.	GRUPO TROMBOZADO.
\bar{X} = P.R.	3.014	2.181	2.313
\bar{X} = I.S.I.	1.143	1.145	1.145
\bar{X} = R.I.N.	3.532	2.444	2.613

PROMEDIOS DE CADA INDICE DE LOS DIFERENTES SUBGRUPOS DE
LOS PACIENTES ANTICOAGULADOS.

TABLA XIV.

PROMEDIOS REPORTADOS EN LA LITERATURA INTERNACIONAL DEL
R.I.N. DE LAS DIFERENTES AGRUPACIONES Y ASOCIACIONES
QUE LO ESTUDIARON.

#	AGRUPACION Y ASOCIACION.	R.I.N. = \bar{X}	RANGO.
I	SOCIEDAD BRITANICA DE HEMATOLOGIA. 1984.	2.83	(2.33-3.33)
II	CENTRO LEIDEN DE TROMBOSIS. 1985.	3.12	(2.62-4.00)
III	GRUPO CONSENSO LEUVEN . 1984.	2.75	(2.12-3.50)
IV	SEMINARIO EN TROMBOSIS Y HEMOSTASIS. 1986.	2.61	(2.22-2.91)

(21 , 23)

RANGOS Y PROMEDIOS DE PACIENTES ANTICOAGULADOS

PACIENTES ANTICOAGULADOS. n = 130.

INDICES.	EDAD(AÑOS)	POOL(SEG.)	I.S.I.	DOSIS(mg./día).	
				W.	AC.
RANGOS.	(20-70)	(10.5-12.5)	(1.14-1.20)	3.760	2.280
\bar{X}	51.01	11.40	1.142	2.94	

PACIENTES CON PROBLEMAS HEMORRAGICOS. n = 55.

INDICES	EDAD(AÑOS)	POOL(SEG.)	I.S.I.	DOSIS(mg./día).	
				W.	AC.
RANGOS.	(22-70)	(10.5-12.5)	(1.14-1.18)	3.780	2.387
\bar{X}	49.25	11.40	1.143	3.05	

PACIENTES SIN COMPLICACIONES. n = 54.

INDICES.	EDAD(AÑOS)	POOL(SEG.)	I.S.I.	DOSIS(mg./día).	
				W.	AC.
RANGOS.	(22-70)	(10.5-12.5)	(1.14-1.20)	3.648	2.735
\bar{X}	49.12	11.45	1.145	3.20	

PACIENTES CON PROBLEMAS DE TROMBOSIS. n = 21.

INDICES.	EDAD(AÑOS)	POOL(SEG.)	I.S.I.	DOSIS(mg./día).	
				W.	AC.
RANGOS.	(27-70)	(11.0-12.0)	(1.14-1.18)	4.583	1.539
\bar{X}	54.66	11.52	1.145	1.97	

I.S.I. = INDICE DE SENSIBILIDAD INTERNACIONAL.

W. = WARFARINA SODICA.

AC. = ACENOCUMARINA.

TABLA IV.

NUMERO DE PACIENTES ANTICOAGULADOS EN EL ESTUDIO
n = 130

PACIENTES ANTICOAGULADOS	No. DE PACIENTES.		FARMACOS.	
	FEMENINO.	MASCULINO.	W.	AC.
PACIENTES CON PRO- BLEMAS HEMORRAGICOS. n = 55	43	12	25	30
PACIENTES SIN COMPLICACIONES. n = 54	35	19	30	24
PACIENTES CON PRO- BLEMAS DE TROM- BOSIS. n = 21	15	6	3	18

W = WARPARINA SODIGA.

AC. = AGENOCUMARINA.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

TABLA XVII.

79

**PORCENTAJES DE FARMACOS QUE SE LES ADMINISTRAN
A PACIENTES ANTICOAGULADOS ADEMÁS DEL ANTI -
COAGULANTE ORAL (W. Y AC.).**

CLASIFICACION FARMACEUTICA.	FARMACOS.				%
	DP.	IS.	PR.	NE.	
ANTIANGIOSOSOS.					96.15
DIURETICOS.	F.	ES.			90.76
GLUCOCIDOS CARDIACOS.	D.				86.15
ANTITROMBOLITICOS.	DP.				86.15
ANTIARRITMICOS.	K ⁺ .	PR.			39.23
BRONCODILATADORES.	T.	S.			3.07
ANTIBIOTICOS.	B.				6.92
ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES.	NA.	AAS.	IN.		00.00

W. = WARFARINA SODICA.

AC. = ACENOCUMARINA.

F. = FURESEMIDA.

ES. = ESPIROLACTONA.

D. = DIGOXINA.

DP. = DIPIRIDAMOL.

IS. = ISOSORBIDE.

PR. = PROPANOLOL.

NE. = NEFEDIPINA.

K⁺. = SALES DE POTASIO.

T. = TERBUTALINA.

S. = SALBUTAMOL.

B. = BENZETACTIL.

NA. = NAPROXEN.

AAS. = ACIDO ACETIL SALICILICO.

IN. = INDOMETACINA.

(6,7,8).

DISCUSION DE RESULTADOS.

En el presente estudio, se utilizó un método enzimático de coagulación con la mezcla de tromboplastina y cloruro de calcio para la determinación del tiempo de protrombina (T.P.), este trabajo se realizó en el H.G.Z. # 29 del I.M.S.S. Estas pruebas se emplean para determinar el tiempo de protrombina que es el tiempo de la formación de la fibrina por la vía corta de coagulación ó la vía extrínseca.

Es un método sencillo, útil para el monitoreo de los niveles de coagulación de pacientes a quienes se les administran anticoagulantes orales, y es necesario para su control terapéutico.

Como ya se indicó se trabajó con dos grupos de pacientes : uno el grupo control y el grupo anticoagulado, a los cuales se les determinó el tiempo de protrombina (T.P.) por medio de una tromboplastina con un I.S.I. conocido para la obtención del -- R.I.N., además de los índices ya conocidos en cada uno de los -- grupos de pacientes.

TABLA I GRUPO CONTROL.

En este grupo los valores promedios del R.I.N. de cada uno de los pacientes preoperatorios se encuentran dentro de los valores normales reportados en la literatura internacional de referencia, ninguno de nuestros valores rebasa el valor de 1.275 -- R.I.N., con el reactivo de tromboplastina de Thromborel-S, dando nos un promedio de 130 pacientes con 1.07 R.I.N., (tablas XI y -- XII).

Los resultados en este grupo de pacientes son lo que se esperaba, puesto que en estas personas aparentemente sin problemas de coagulación, se observó alargamiento del tiempo de protrombina (T.P.), al disminuir la concentración de factores de coagula-

ción.

Por lo tanto sabemos que la determinación enzimática del tiempo de protrombina (T.P.), de la tromboplastina Thromborel-S, da tiempos de formación de fibrina menores a 1.275 R.I.N., por lo que se puede decir que la población en estudio del grupo "control", da tiempos menores al del valor de 1.275 R.I.N. con un P.R. de 1.25 y un I.S.I. de 1.093.

TABLA II GRUPO DE PACIENTES ANTICOAGULADOS.

En este grupo de 130 pacientes anticoagulados el valor promedio del R.I.N. es 2.93 y es mayor al valor promedio del R.I.N. que en los 130 pacientes preoperatorios (tabla XI). Los pacientes anticoagulados muestran una disminución de factores de coagulación, provocado por la competencia del anticoagulante oral con la vitamina K, ya que se bloquea la gamma-carboxilación en el ácido glutámico, que es el aminoácido de las proteasas seri-cas de la cadena lateral de éstas (F. II, VII, IX y X), inhibir la formación de una doble carga negativa en la formación de los factores de coagulación funcionales ó completos que son disminuídos por la competencia de los fármacos con la vitamina K.

Estos valores del R.I.N. se comparan con los reportados en la literatura internacional (2.937 R.I.N.), para anticoagulados y de pacientes control (1.276 R.I.N.), aparentemente estos promedios son similares a los obtenidos en nuestra población que no rebasa al valor del R.I.N. reportado en la literatura en cada grupo de pacientes (tabla XII).

De estos 130 pacientes anticoagulados, se observaron tres diferentes circunstancias: un grupo de 55 pacientes anticoagulados que corresponden al 42.30%, con problemas hemorrágicos con un promedio de 3.532 R.I.N., un P.R. de 3.014 y con el I.S.I. de

1.143 (tabla XIII). Se aprecia una elevación del R.I.N., puesto que la dosis individual del anticoagulante oral en estos pacientes les provoca algún tipo de hemorragia interna (petequias, moretones etc.) o externa (hemorragias por la nariz, encías sín movimiento mecánico, aumento del volumen menstrual etc.). Se requiere la prueba del tiempo de protrombina (T.P.) en segundos para regular el mecanismo de coagulación por medio de la dosificación del fármaco, esto es esencial para obtener el R.I.N..

Hay otro grupo de pacientes anticoagulados que corresponde al 16.16% , con problemas de trombosis, son 21 personas y se obtiene un promedio de 2.613 R.I.N., un P.R. de 2.313 y el I.S.I. de 1.145 (tabla XIII). Este valor es menor al de los pacientes hemorrágicos, por lo que la dosis individual del anticoagulante oral en los pacientes trombozados, no ha regulado el mecanismo de coagulación, aunado a diversas circunstancias al administrar el anticoagulante oral, requerido para el padecimiento original, se provoca posteriormente un ataque de trombosis, por la formación de coágulos en el torrente sanguíneo, formando trombos, que deberían haber sido evitados por el anticoagulante oral al bloquear la gamma-carboxilación del ác. glutámico de las cadenas laterales de los factores incompletos de coagulación como el II , VII, IX y X.

El tercer grupo de pacientes anticoagulados que corresponden al 41.54% , aparentemente no tienen complicaciones en la coagulación, con un R.I.N. de 2.444 , un P.R. de 2.181 y el I.S.I. de 1.145 (tabla XIII). Este valor del R.I.N. que es mucho menor al del grupo hemorrágico de 3.532 R.I.N. y un poco menor al grupo trombozado es de 2.613 R.I.N., este es un valor promedio de nuestra población de anticoagulados, que no tienen ningún problema

de trombosis o de hemorragias, por lo que la dosificación individual del anticoagulante oral, provoca una coagulación normal en sus diferentes padecimientos.

La observación de estos valores del R.I.N., en la tabla XIII muestra que hay un valor no esperado en los 21 pacientes trombozados, ya que es menor el valor del R.I.N. en comparación con los pacientes sin complicaciones y mucho menor que el de pacientes con problemas hemorrágicos.

Aun así en comparación con la tabla XIV, de los valores promedios en la literatura internacional, por las diferentes agrupaciones y asociaciones, nuestros valores presentados en la tabla XIII, se ajustan a cada promedio de los valores del R.I.N. reportado en la literatura, tomando como ejemplo los rangos del R.I.N., se observaron valores menores y mayores que no rebasan extremadamente a los nuestros del R.I.N. de la población estudiada, en las diferentes circunstancias. Como se ha dicho, se han tomado solamente como pacientes anticoagulados, sin importar el tipo de enfermedad que requiera la administración de anticoagulantes orales.

Y en la tabla XV, se observa que la mayoría de pacientes -- anticoagulados son del sexo femenino y con el anticoagulante -- oral de acenocumarina. Es una excepción al agruparse en sus diferentes circunstancias, puesto que en pacientes sin complicaciones, el anticoagulante oral warfarina sodica es de mayor uso que la acenocumarina.

En la tabla XVI, mostramos los rangos y promedios de los -- años de edad, la mayoría de las personas son de 51 años. Se obtiene un pool de 10.5 a 12.5 segundos, y un promedio de 11.4 segundos, con el reactivo de tromboplastina Thromborel-S, con un

I.S.I. entre 1.14 a 1.20 , un valor promedio de 1.143 , con la dosis de cada anticoagulante oral, que es el promedio de 2.94 mg./día. administrada en diferentes dosis. Así se tienen rangos y promedios de cada grupo de pacientes en sus diferentes circunstancias de coagulación.

Con los valores tabulados en las tablas I y II de pacientes anticoagulados y preoperatorios, se realizó la tabla VIII, en donde se compara el R.I.N. de ambos grupos, se emplea un análisis de varianza con la prueba estadística T Student, se obtiene un valor de 13.040 que es significativo, con una probabilidad $(P) < 0.0001$, por lo que se tendrá un 99.999% de que será mayor el valor del R.I.N. de los anticoagulados que el de los preoperatorios no anticoagulados. En la tabla IX , se compara el tiempo en segundos de los pacientes anticoagulados y el grupo control con la prueba T Student se obtiene un valor de 13.73 que es significativo para una probabilidad $(P) < 0.0001$, es la misma deducción que la obtenida en el estudio del R.I.N..

No así en la tabla X , en donde se comparan pacientes anticoagulados, a quienes se les administraron diferentes anticoagulantes orales como : la warfarina sodica y la acenocumarina, se realizó un estudio estadístico con una T Student de 1.2199 , que es poco significativo, con una probabilidad $(P) < 0.1$, que nos indica la poca importancia de cualquiera de los dos fármacos al ser administrados.

En la tabla XVII, se obtuvo también un porcentaje de los diferentes fármacos , además del anticoagulante oral administrado se observa que son fármacos que aparentemente no intervienen en el mecanismo de coagulación, en la biosíntesis de factores de coagulación ó interacción con el anticoagulante oral , esto es

aparente, ya que como se ve en los antiinflamatorios no esteroi-
des, como el fármaco ácido acetil salicílico, no se recomienda
su administración, ya que potencializa el efecto del anticoagu-
lante oral, al igual que los fármacos como indometacina y na-
proxen y algunos antibióticos no se administran a éste tipo de
pacientes.

Los siguientes fármacos son administrados a los pacientes pa-
ra el auxilio del padecimiento individual de cada grupo, son la
mayoría de pacientes a los que se les administra con un 96.15 %
antianginosos, un 90.76% de diuréticos, el 86.15 % de antitrom-
bóticos y glucocidos cardiacos y un 39.23 % de arritmicos .

Se observó que la mayoría de pacientes tienen problemas car-
diacos y de circulación sanguínea, por lo que además del anticoa-
gulante oral se les administran otros fármacos ya mencionados y
como se ha dicho no se tomó específicamente algún tipo de padeci-
miento para éste estudio.

En las gráficas Ia de correlación de tiempo(seg.) y dosis --
(mg./día) de los 130 pacientes anticoagulados, no es significati-
vo el obtener esta gráfica por la ecuación lineal y el factor de
correlación, se obtiene una $r = 0.16$ al igual que el la gráfica
Ib, con una $r = 0.11$ no es significativo en R.I.N. y la dosis
(mg./día).

En las gráficas II(a,b,c) se compara R.I.N. y dosis(mg./día)
y en las gráficas III(a,b,c), se compara tiempo (seg.) con dosis
(mg./día), ambas resultaron no significativas, esepcto en las grá-
ficas IIa y IIIa que corresponden a pacientes trombozados, donde
resultó significativo con una $r = 0.53$ y $r = 0.40$ respectiva-
mente.

Sin embargo se tomo este resultado con cierta reserva, puesto que solamente fueron 21 pacientes trombozados los que se gráficaron y el número es menor que en las gráficas II (b,c) y las III (b,c).

En estas gráficas se aprecia claramente la pendiente de cada recta, y es mayor el factor de correlación (r), en la de los - anticoagulantes con problemas de trombosis que en los pacientes hemorrágicos y los pacientes sin problemas aparentes.

CONCLUSIONES.

- Por medio del método enzimático de Armand Quick, se realizó el control terapéutico de los pacientes anticoagulados, que requieren la administración de un anticoagulante oral. Esto hace necesario obtener valores que ayuden a obtener una terapia ideal con éste método, ya que es indispensable la estandarización de los valores que se reportan del T.P., por lo que se requiere una tromboplastina con un I.S.I. conocido como el reactivo de tromboplastina Thromborel-S usando en éste estudio, así el I.S.I. obtenido por la preparación primaria o secundaria de referencia, calibrada internacionalmente, es necesario el conocimiento de los métodos de estandarización. Para la obtención del I.S.I. de cada lote de tromboplastina, ya que es indispensable en el control terapéutico de los pacientes a quienes se les administran anticoagulantes orales y así se podrá obtener el rango o cociente internacional normalizado (R.I.N. o C.I.N.), que es lo más confiable para la estandarización de los valores del T.P., que los que actualmente se reportan.

- El promedio del valor del R.I.N. de nuestra población del H.G.Z. # 29, fué de 2.93, es similar al reportado en la literatura de todas las poblaciones de esto, que fué de 2.937, R.I.N., la cercanía de ambos valores se considera una coincidencia ya que no se pueden tomar como confiables puesto que las condiciones y la obtención del grupo anticoagulado fué diferente, puesto que nosotros generalizamos el grupo de pacientes anticoagulados sin especificar el padecimiento ya que solamente se obtuvieron las tres diferentes circunstancias de coagulación, restringiéndolos a los criterios de inclusión y no inclusión ya mencionados.

Además técnicamente nos apegamos a la técnica manual para la obtención del tiempo de protrombina (T.P.). Por lo que los valores del R.I.N. reportados en la literatura fueron obtenidos en diferentes condiciones, a los obtenidos con grupos de pacientes anticoagulados con diferente padecimiento que requieren la administración de anticoagulantes orales y técnicamente se realizó con métodos semiautomatizados o automatizados. Por lo que lo único que une estas investigaciones es el de que todas se realizaron con tromboplastinas estandarizadas con la preparación primaria o secundaria de referencia .

Por esto, los valores obtenidos del R.I.N. solamente se podrán usar y ser válidos en la población del H.G.Z. # 29 , ya que tampoco se puede generalizar en toda la población mexicana. -- Puesto que la finalidad de esta tesis es el que se generalice este método en donde se utiliza tromboplastina con un I.S.I. conocido, para la obtención del R.I.N. y así poder tener una mayor población para un estudio más confiable, con valores del R.I.N. de cada tipo de padecimiento que requieran la administración de anticoagulantes orales de todos los pacientes mexicanos.

- En las gráficas obtenidas se aprecia claramente la relación inexistente entre dosis y los dos índices (tiempo y R.I.N.) , -- excepto en las gráficas del grupo de trombozados, puesto que si consideramos que la dosis es lo único que puede alterar el tiempo de protrombina (T.P.), podemos concluir que las diferentes circunstancias como la socioeconómica , la biodisponibilidad y la variabilidad biológica, dan resultados que no son significativos, por lo antes expuesto con la excepción del grupo de trombozados, cuyo resultado es engañoso por el bajo número de pacientes, concluimos que es indispensable el uso de la prueba del tiempo de

protrombina (T.P.), para regular la dosificación del fármaco , y así el control de coagulación.

- La gran diferencia entre pacientes preoperatorios con los anticoagulados es patente, sin importar cuál de los dos anticoagulantes se administran en este estudio, con una probabilidad -- del 99.99 % de que los pacientes anticoagulados tengan mayor su R.I.N. y su tiempo (seg.) que el de los pacientes preoperatorios con un R.I.N. de 1.07 , que es diferente el R.I.N. de 2.930 de los pacientes anticoagulados, se observó que es el triple en pacientes a los que se les administran anticoagulantes orales, y este valor es exclusivamente para la población estudiada.

- Los valores del R.I.N. en los tres grupos de pacientes anticoagulados en las diferentes circunstancias, no fueron los esperados, ya que el valor de los trombozados es de 2.613 R.I.N. , es mayor al de los pacientes sin complicaciones, que es de 2.444 R.I.N. , cuando debería ser menos el de los trombozados, se presume que este valor obtenido es debido al bajo número de pacientes trombozados en comparación con los otros dos grupos de anticoagulados.

El rango obtenido entre estos tres grupos de pacientes puede servir si solamente tomamos en cuenta el valor máximo de 3.532 R.I.N. de los pacientes con problemas hemorrágicos y el menor de 2.444 R.I.N. de los pacientes sin complicaciones aparentes, solo para fines prácticos en nuestra población estudiada, sin re basar estos valores.

- Con respecto a la hipótesis planteada se observo el promedio obtenido del R.I.N. experimental fué 2.44 en el grupo sin complicaciones y es similar al valor promedio de 2.5 R.I.N. en el rango de 2 a 3 , del planteamiento original, por lo que en el presente estudio se acepta la hipótesis.

PROPUESTAS Y/O RECOMENDACIONES.

- Se sugiere que se continúe este trabajo con los pacientes anticoagulados con la enfermedad específica que requiera la administración de anticoagulantes orales y así obtener los valores del rango o cociente internacional normalizado (R.I.N. o C.I.N.), ya que como se ha dicho en la discusión, esto dará valores del R.I.N., más veraces y aceptables en nuestra población mexicana, por lo que también se sugiere que se siga promoviendo este nuevo método de reportar el tiempo de protrombina (T.P.), en todas las clínicas y hospitales que estén controlando a pacientes anticoagulados para que se generalice y así poder obtener valores de toda nuestra población de pacientes anticoagulados.
- Así mismo, es muy importante que el médico y el químico tengan una comunicación profesional, para conocer síntomas e historial clínico de cada paciente anticoagulado, que como resultado dará un mejor control terapéutico, tomando como base la prueba del tiempo de protrombina (T.P.), con los valores obtenidos del R.I.N., y así, el médico confíe en la dosificación del fármaco cuando lo administra individualmente al proporcionarle el tiempo de protrombina (T.P.), de cada paciente con los valores del rango internacional normalizado (R.I.N.).
- Se sugiere que la persona que realice las pruebas de coagulación, se adiestre e informe en torno a esta técnica de Quick, tanto en el método manual como en el automatizado, para obtener un mejor resultado en esta prueba del T.P. ya que es vital para este grupo de pacientes que se les administren anticoagulantes orales.

ANEXOS

PREPARACION DE EXTRACTO SALINO DE
CEREBRO HUMANO.

Reactivos : Solución fenol-salina
NaCl. - 13.5 gr.
fenol- 7.5 gr.
agua destilada c.s.p. 1500 ml.

Método :

- 1.- Obtener un cerebro humano perfectamente dentro de las 24 a 48 hrs. de la muerte. Descartar si tiene congestión, olor poco usual o evidencia de absceso o tumor.
- 2.- Remover las meninges y el cerebelo bajo el chorro del agua, cortar en tiras de unos 1-2 cm. de grueso, y al máximo los pequeños vasos.
- 3.- Cortar en pedanos de 1-2 cm.
- 4.- Escurrir el exceso de agua con un papel absorbente o tela.
- 5.- Macerar las piezas manual o con la licuadora ;
Manual; llenar hasta la mitad de un mortero con las piezas de cerebro . Macerar con el pistilo de 2 a 3 min. hasta que las piezas se rompan (No preparar una pasta lechosa), transferir a un recipiente grande de 2 litros.
Licuadora; licuar aproximadamente de 35 a 43 seg. a una velocidad en que resulte una mezcla con pequeños pedasos de cerebro.
- 6.- Añadir la solución fenol-salina que ha sido precalentada a 45 °C. con el método manual mezclar y presionar los pedasos para formar una suspensión homogénea. En la licuadora continuar con la maceración a baja velocidad por 60 min.
- 7.- Incubar a 37 °C. por 30 min.

- 8.- Decantar en un recipiente de vidrio y dejar 24 hrs. a 4 °C.
- 9.- Centrifugar a 1270 G. por min.
- 10.- Después de centrifugar, remover el sobrenadante claro. Medir el volumen y remover la capa superior del sedimento con un volumen aproximado a 1/10 del sobrenadante y añadir el sobrenadante claro, descartar el resto.
- 11.- Guardar el recipiente estéril a 4 °C. por lo menos dos semanas antes de probar la potencia (si esta contaminado se ve de color verde). (1).

EXTRACTO DE CEREBRO HUMANO.

Método :

- 1.- Obtener un cerebro fresco de un paciente recién fallecido cu ya causa de muerte no haya sido ; hepátopatía, sepsis, traumacráneo-encefálico, tumor cerebral, ni hemorragia cerebral o de meninges.
- 2.- Eliminar meninges, vasos y cerebelo.
- 3.- Enjuagar el cerebro con agua destilada varias veces y eliminar minuciosamente los restos de meninges y vasos.
- 4.- Cortar en trozos pequeños y luego pesarlos , posteriormente enjuagar varias veces con sol. salina fisiológica.
- 5.- Homogenizar en licuadora con 5 ml. de tapón de Michaels por gr. de sustancia.
- 6.- Incubar a 37 °C. por 30 min. y luego a 4 °C. por toda la noche.
- 7.- Centrifugar la emulsión a 3000 r.p.m. X 30 min.
- 8.- Recoger el sobrenadante (tromboplastina tisular) y volver a centrifugar a 3000 r.p.m. X 30 min. y recoger el sobrenadante.

- 9.- Probar la actividad de la tromboplastina obtenida, efectuando un T.P. de una mezcla de plasmas normales. Los valores que deben obtenerse deberan de estar entre 13-15 seg. si da valores superiores a 15 seg. debe descartarse.
- 10.- Conservar a -20°C . en pequeñas alícuotas de 2 ml. (1).

FORMULAS DEL METODO DE REGRESION ORTOGONAL PARA LA
OBTENCION DEL INDICE DE SENSIBILIDAD INTERNACIONAL
(I.S.I.)

El I.S.I. de la preparación de referencia de trabajo (P.R.T.) (I.S.I._{PRT}), se obtiene anotando los T.P. obtenidos de las dos tromboplastinas en el eje logaritmico con los T.P. de la preparación internacional de referencia (P.I.R., RBT/79), en el eje vertical (Y) y el T.P. de la P.R.T. en el eje horizontal (X), trazando una línea recta y calculando la pendiente, siendo la técnica preferible la regresión ortogonal, calculandose la pendiente de C_{PRT.PIR.} con esta técnica aplicando las siguientes fórmulas.

$$C_{PRT.PIR.} = m + \sqrt{m^2 + 1}$$

$$m = \frac{\sum (LTP_{PIR.} - \overline{LTP}_{PIR.})^2 - \sum (LTP_{PRT.} - \overline{LTP}_{PRT.})^2}{2 \sum (LTP_{PIR.} - \overline{LTP}_{PIR.}) (LTP_{PRT.} - \overline{LTP}_{PRT.})}$$

$Y = LTP_{PIR.}$ = logaritmo de cada tiempo de protrombina obtenida con la preparación internacional de referencia.

$\overline{Y} = \overline{LTP}_{PIR.}$ = media de los logaritmos de cada tiempo de protrombina obtenida con la preparación internacional de referencia.

$X = LTP_{PRT.}$ = logaritmo de cada tiempo de protrombina con la preparación de referencia de trabajo.

$\overline{X} = \overline{LTP}_{PRT}$ = media de los logaritmos de cada tiempo de protrombina obtenida con la preparación de referencia de trabajo.

Σ = indica la suma de los términos en plasma normal y de pacientes anticoagulados.

Y así se requiere el uso de la ecuación III para la obtención del I.S.I. de la preparación de referencia de trabajo (P.R.T.), la cual es :

$$I.S.I._{PRT.} = I.S.I._{PIR.} \times C_{PIR.PRT.} \quad (17,18,19).$$

La desviación típica (D.T.) del I.S.I._{PRT.} puede calcularse así :

$$D.T. (I.S.I._{PRT.}) = I.S.I._{PIR.} \times D.T. (C_{PIR.PRT.})$$

Utilizando la técnica de la regresión ortogonal, la fórmula de D.T. (C_{PIR.PRT.}) es :

$$D.T. (C_{PIR.PRT.}) = \frac{[(1 + C^2) U. + V.C.]^{1/2}}{n U^2}$$

Donde, n = número total de plasmas analizados (de pacientes y de normales).

$$U = \sum (LTP_{PIR.} - \overline{LTP}_{PIR.}) (LTP_{PRT.} - \overline{LTP}_{PRT.}) / n.$$

$$V = \left\{ \sum (LTP_{PIR.} - \overline{LTP}_{PIR.})^2 - C (LTP_{PIR.} - \overline{LTP}_{PIR.}) (LTP_{PRT.} - \overline{LTP}_{PRT.}) \right\} / (n - 2).$$

$$C = C_{PIR.PRT.}$$

Y así con esto se calcula el coeficiente de variación (%) de I.S.I._{PRT.} con la fórmula:

$$C.V. = 100 \times \frac{D.T. (I.S.I._{PRT.})}{I.S.I._{PRT.}} \quad (19).$$

OBTENCION DE LA ECUACION DEL R.I.N.(C.I.N.).

- En el esquema modificado de la O.M.S. de calibración, la ecuación para los tiempos de protrombina (T.P.) es ;

$$TP_v = \text{antilogaritmo} (c \log. TP_h + d).$$

v = vertical (Y).

h = horizontal (X).

- Puede ser convertida esta ecuación en una para los cocientes o proporciones de los T.P. es como sigue : Como se puede considerar la misma línea de calibración en los tiempos de protrombina para los normales como en los pacientes, se consideró como (NTP), son relacionados como lo anterior.

$$NTP_v = \text{antilogaritmo} (c \log. NTP_h + d).$$

- Así, si Y y X denota los cocientes o proporciones de los T.P. sobre el eje vertical y horizontal respectivamente, por lo tanto ;

$$Y = T.P._v / NTP_v$$

$$Y = \text{antilog.} (c \log. TP_h + d) / \text{antilog.} (c \log. NTP_h + d).$$

$$Y = \text{antilog.} (c \log. TP_h + d - c \log. NTP_h - d).$$

$$Y = \text{antilog.} (c \log. TP_h - c \log. NTP_h).$$

$$Y = \text{antilog.} (c \log. (TP_h / NTP_h)).$$

$$Y = \text{antilog.} (\log. (TP_h / NTP_h)^c).$$

$$Y = (TP_h / NTP_h)^c .$$

$$Y = X^c .$$

- Por lo tanto las siguientes ecuaciones son similares :

$$C.I.N. = R^{I.S.I.}, \quad R_{67/40} = R_{MR}^b, \quad R.I.N. = R^{I.S.I.}$$

(17).

RECOMENDACIONES EN LA OBTENCION DE LA MUESTRA
PARA SU MEJOR CONTROL DE CALIDAD.

Las muestras de sangre deben obtenerse de tal manera que se preserve la integridad de los factores de coagulación. En la sangre que se obtiene lentamente o con dificultades, el mecanismo de la coagulación puede ser activado y las pruebas pueden demostrar una actividad de los factores muy alta y un falso número bajo de plaquetas, muchas de las cuales pueden funcionar anormalmente. Además, puede contaminarse con tromboplastina tisular, la cual activará la serie de eventos de la coagulación invalidando los resultados de la prueba. Por lo que es recomendable que una persona experimentada de laboratorio de coagulación sea la que obtenga las muestras.

Las jeringas plásticas o siliconizadas se deben usar para recoger la sangre. No se recomienda usar tubos al vacío pues pueden dar volúmenes no deseables y además producir espuma, accidente que desnaturaliza al fibrinógeno y los factores V y VIII.

Luego de la venoclisis colocar la jeringa pegada a la pared del tubo y dejar correr la sangre evitando la formación de espuma o turbulencia excesiva. Mezclar la sangre por inversión suave, para evitar la desnaturalización de las proteínas por la mezcla vigorosa.

La sangre y el plasma no deben guardar en tubos plásticos y todo el manipuleo se debe hacer con una pipeta plástica. Las superficies de vidrio activan la secuencia de la coagulación, invalidándose por lo tanto los resultados de las pruebas.

Si todas las pruebas no pueden ser completadas dentro de - - 4 hrs. se deben congelar en forma rápida en alcohol y hielo seco

en alícuotas de plasma y guardarlas a -70°C . Luego el plasma es rápidamente descongelado a 37°C ., independientemente antes de las pruebas, si el plasma se guarda en pequeñas alícuotas uno de los tubos pueden ser descongelados para cada prueba y muy poco plasma se desperdicia.

Algunas de las pruebas de coagulación sugieren el uso de soluciones amortiguadoras para asegurar que la reacción tenga lugar en un rango de pH. fisiológico. Estas soluciones deben ser cuidadosamente preparadas y el pH. probado antes de guardarlas en refrigeración. El agua destilada y desionizada se usa en las pruebas y en la preparación de los reactivos. Agua con pH. alto prolonga los resultados si el sistema no está apropiadamente -- amortiguado. Los anticoagulantes preparados con agua que contiene amonio causara rápido deterioro del factor V, prolongando el tiempo de protrombina.

Los tubos para las pruebas y para mantener el plasma deben estar limpios y sin quebraduras. El lavado ácido se considera como el mejor método para la cristalería que se utiliza en estudios de coagulación. La cristalería debe ser apropiadamente lavada para remover todas las trazas de ácido, debido a que puede cambiar el pH. del plasma. La cristalería silicizada se debe mantener separada de la no silicizada.

La detección del punto final requiere un baño de agua a temperatura controlada y un reloj cronómetro. La temperatura del agua debe ser de $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$. Muchas variaciones en los resultados de las pruebas son causados por defectos en la técnica. Variaciones mínimas en las técnicas, reactivos, temperatura y pH. producen una variación sustancial en los resultados de las pruebas. El tiempo de incubación y la temperatura son parámetros --

críticos en el tiempo de protrombina. El plasma no debe ser man-
tenido a 37 °C. por más de 10 min. y la tromboplastina no mayor
del recomendado por el fabricante.

Las muestras de plasma deben ser examinadas por hemólisis ,
bilirrubina, lipemia o coágulos. Los eritrocitos contienen fos-
folípidos, los cuales cuando se liberan poseen una actividad co-
gulante similar a la del factor plaquetario 3 .

En todas las pruebas excepto para los tiempos de sangrado,
de coagulación y la retracción del coágulo, cada prueba debe lle-
varse a cabo por duplicado. La diferencia entre los duplicados
no debe ser mayor del 5 % del valor menor de cada uno de ellos. -
Si la diferencia es mayor, se debe repetir en duplicado.

El promedio de las desviaciones estándares y la diferencia
entre duplicados del control deben ser determinados después de
probar el control por duplicado por lo menos 20 días diferentes,
para posteriormente ser gráficados, esto es el estado sastifacto-
rio del control, el promedio de los duplicados que debe caer en-
tre las dos desviaciones estándares de la media calculada. Si
la media esta fuera de estas, debe probarse un nuevo vial de con-
trol. Si los resultados todavía están fuera de los límites, se
deben probar viales de cada reactivo. No se debe reportar nin -
guna muestra hasta que la media de control está dentro de dos --
desviaciones estándar de la media obtenida. Se deben establecer
los límites normales obtenidos en otros laboratorios.

Los resultados del plasma de aproximadamente el 95 % de la
población normal deben caer dentro de dos desviaciones estándar
de la media. Si los resultados están fuera de estos límites ,
el plasma debe ser evaluado para determinar las causas. (1).

DEFINICIONES.

- SISTEMA ENZIMATICO : Constituido por la apoenzima (proteína) la coenzima o el grupo prostetico y muchas veces el activador.
- ENZIMA : Es una proteína que ejerce una acción catalítica, -- que requiere de una coenzima ó grupo prostetico y aveces un activador.
- COENZIMA : Es una molecula de bajo peso molecular y naturaleza no proteolítica, que funciona como catalizador y esta laxamente unida a la proteína.
- GRUPO PROSTETICO : Molécula de peso molecular bajo, no proteolítico que es un catalizador y está firmemente unida a la proteína (enzima) que forma un sistema enzimatico completo.
- APOENZIMA : Se refiere especificamente a la parte proteica -- (enzima) del sistema enzimatico.
- ACTIVADORES : Lo que requieren las coenzimas y los grupos -- prosteticos para activarlos, que generalmente son cationes metálicos como Mg^{++} , Ca^{++} , Zn^{++} , que se deben considerar para el sistema enzimatico.
- HALOENZIMA : Es el conjunto de la apoenzima más la coenzima.
- SUSTRATOS : Son los o el reactivo que son catalizados en las reacciones químicas por enzima o enzimas.
- TROMBOPLASTINA SIMPLE : Suspensión de tejido cerebral en suero salino.
- TROMBOPLASTINA COMBINADA : Suspensión de tejido cerebral en suero salino, o solución amortiguadora, con una concentración -- apropiada de fibrinógeno bovino, factor V y cloruro de calcio -- añadido.

- **TIEMPO DE PROTROMBINA** : Tiempo de coagulación de una muestra de plasma en presencia de una preparación de tromboplastina y de la cantidad apropiada de iones calcio.

- **COCIENTE DE LOS TIEMPOS DE PROTROMBINA** : Tiempo de protrombina obtenido con un plasma cumarinizado dividido por el tiempo de protrombina obtenido con un plasma normal, utilizando la misma tromboplastina en el mismo sistema de prueba.

- **INDICE DE SENSIBILIDAD INTERNACIONAL (I.S.I.)** : Para una protrombina dada, sería ;

a).- La pendiente de la línea de calibración obtenida en una gráfica logarítmica doble que representara los tiempos de protrombina para la preparación internacional de referencia de tromboplastina humana combinada (clave: - - 67/40), en el eje vertical y los tiempos de protrombina para la tromboplastina dada en el eje horizontal.

b).- El producto de :

I) La pendiente de la línea de calibración obtenida en una gráfica logarítmica doble que representara los tiempos de protrombina para cualquier preparación de tromboplastina cuyo índice de sensibilidad internacional hubiera sido determinado de un modo estadístico válido en el eje vertical y los tiempos de protrombina para la tromboplastina dada en el eje horizontal.

II) El índice de sensibilidad internacional previamente determinado para la primera de estas preparaciones,

- RANGO INTERNACIONAL NORMALIZADO (R.I.N.) O EL COCIENTE INTERNACIONAL NORMALIZADO (C.I.N.) : Cociente calculado a partir del cociente de los tiempos de protrombina, utilizando una tromboplastina con un índice de sensibilidad internacional conocido.

El R.I.N. ó C.I.N. puede interpretarse como el cociente de los tiempos de protrombina que podría obtenerse si hubiera sometido a prueba los mismos plasmas utilizando la preparación internacional de referencia primaria (clave : 67/40).

El empleo del R.I.N. o el C.I.N. permite comparar directamente todos los resultados obtenidos en plasmas de pacientes, independientemente del laboratorio que haya realizado las pruebas o del lote concreto de reactivos utilizados.

- PLASMAS :
- a) Plasmas normales ; plasma obtenido de una persona sana.
 - b) Plasma cumarinizado ; plasma obtenido de un paciente estabilizado con un tratamiento de anticoagulante oral durante 6 semanas o más, pero sin ningún otro defecto de la hemostasis susceptible de interferir.
 - c) Plasma fresco ; plasma utilizando en la prueba -- del tiempo de protrombina en las 6 hrs. siguientes a la extracción.
 - d) Plasma liofilizado ; plasma liofilizado que se ha mostrado estable en su utilización para un fin determinado.

ABREVIATURAS.

- ADP. = Adenosin difosfato.
- AMPe. = Adenosin monofosfato ciclico.
- B.C.R. = Comite Europeo de su Agencia o Oficina de Referencias.
- B.C.T. = Tromboplastina de Cerebro Humano Simple.
- C.C.I. = Cociente de Calibración Internacional.
- C.I.N. = Cociente Internacional Normalizado.
- O.I.S.H. = Comite Internacional para Estandarización en Hematología.
- C.I.T.H. = Comite Internacional de Trombosis y Hemostasis.
- C.V. = Coeficiente de Variación.
- D.T. = Desviación Tipica.
- F. = Factores de Coagulación.
- Gla. = Gamma-Carboxiglutamato.
- Glu. = Glutamato.
- I.S.I. = Indice de Sensibilidad Internacional.
- KH₂. = Vitamina K . a la forma hidroquinona.
- KO. = Epoxido de la Vitamina K.
- L.T.P. = Logaritmo del Tiempo de Protrombina.
- m. = Pendiente.
- NAD⁺. = Nicotinamida Adenina Dinucleotido Oxidado.
- NADH. = Nicotinamida Adenina Dinucleotido Reducido.
- O.B.T. = Tromboplastina de Cerebro de Bovino Combinado.
- O.M.S. = Organización Mundial de la Salud.
- PGI. y A = Prostaglandinas.
- P.I.R. = Preparación Internacional de Referencia.
- P.I.R.T. = Preparación Internacional de Referencia de Tromboplastina.

- P.P.R. = Preparación Primaria de Referencia.
P.R.T. = Preparación de Referencia de Trabajo.
P.S.R. = Preparación Secundaria de Referencia.
R.B.T. = Tromboplastina de Cerebro de Conejo Simple.
R.I.N. = Rango Internacional Normalizado.
T.P. = Tiempo de Protrombina.
W.H.O. = Organización Mundial de la Salud.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Barrates, B.A., Santos, G.R., HEMOSTASIS Y TROMBOSIS, Técnicas de estudio e interpretación, 1a. ed. Editada por la Oaja -- Costarricense de Seguro Social (Centro de Docencia e Investigación), Laboratorio de Investigación Clínica (Hospital de -- México), Costa Rica 1980.
- 2.- Gerso, R.F., Palomares, M.B.R., Enfermedades Hemorrágicas, diagnóstico y tratamiento, 1a. ed. Editorial Francisco Mendes -- Cervantes, México D.F., 1983.
- 3.- Fischbach y Fogdall, COAGULACION (fundamentos), 1a. ed. Editorial Panamericana, México D.F., 1984.
- 4.- Rapaport, M.D.S.I., Introducción a la Hematología, 1a. ed., 2a. reimpresión, Editorial SALVAT, S.A., Barcelona España, 1986.
- 5.- Leavell, S.B., Rhorup, A.O.Jr., Hematología Clínica, 4a. ed. --- Editorial Interamericana, S.A. de C.V. México D.F., 1978.
- 6.- Beltran, G.K., Farmacología Básica y Clínica, 2a ed. Editorial El Manual Moderno, México, 1986.
- 7.- Litter, E.V., Brandy, R.L. y col. Farmacología, 2a. ed. Editorial EL Ateneo, 1979.
- 8.- Bevan, A.J. y col. Fundamentos de Farmacología, Introducción a los principios de acción de los fármacos, 2a. ed. Editorial Harla S.A. de C.V. México D.F., 1984.
- 9.- Reminton's, Pharmaceutical Sciences, fifteenth edition, --- Edit. Boart Members, 1975.
- 10.- Mc. Gilvery, R.W., Goldstein, G.W., Bioquímica, Aplicaciones Clínicas, 3er. ed. Nueva Editorial Interamericana S.A. de -- C.V., México D.F., 1986.
- 11.- White, A. y col. Principios de Bioquímica, 6a. ed. Editorial Mc. Graw Hill, México, S.A. de C.V., 1983.

- 12.- Peña, D.A., Arroyo, B.A. y col. Bioquímica, 1a. ed. Editorial LIMUSA, México, 1979.
- 13.- Lynch, W. y col. Métodos de Laboratorio, 2a. ed. Editorial Interamericana S.A. de C.V., México D.F. 1985.
- 14.- Tood-Sanfor, Diagnóstico Clínico para Laboratorio, 6a. ed. Editorial SALVAT. México D.F. 1986.
- 15.- Krupp, A.W. y col. Diagnóstico Clínico Integral, 6a. ed. --- Editorial El Manual Moderno, S.A. de México 11 D.F. 1980.
- 16.- International Committee for Standardization in Haematology -- International Committee on Thrombosis and Haemostasis, --- ICSH/ICTH, Recommendations for Reporting Prothrombin Time in Oral Anticoagulant Control, International Committee Communications, Received August 30 1984.
- 17.- Kitwood, T.B.L., Calibration of Reference Thromboplastins -- and Standardisation of the Prothrombin Time Ratio, Thromb , Haemostas, 1983, 49, 238-44.
- 18.- Hermans, J. Van der Basselaar AMHP, Loeliger, E.A., Van der Velde, Thromboplasting, Thromb. Haemostas, 1983, 50, 712-7.
- 19.- W.H.O. Expert Committee on Biological Standardization Thirty Third, Report. Technical Report Series 687, W.H.O. Geneva, 1983 p. 81-105.
- 20.- W.H.O. Expert Committee on Biological Standardization, Thirty Fourth, Report. Technical Report Series 700, W.H.O. Geneva 1984 p.19.
- 21.- Loeliger, E.A. Laboratory Control, Optimal Therapeutic Ranges and Therapeutic Quality in Oral Anticoagulation, Acta Hematology 74, 125-131, (1985).
- 22.- Hirsh, J. Mechanism of Action and Monitoring of Anticoagulants, Seminars in Thrombosis and Hemostasis, Vol. 12 No. I, 1986.

- 23.- Poller, L. Laboratory Control of Anticoagulant Therapy, Seminars in Thrombosis and Hemostasis. Vol. 12, No. I, 1986.
- 24.- Levine, N.M. Hemorrhagic Complications of Anticoagulant Therapy, Seminars Thrombosis and Hemostasis. Vol. 12, No. I, 1986.
- 25.- Levine, N.M. Nonhemorrhagic Complications of Anticoagulant Therapy, Seminars in Thrombosis and Hemostasis. Vol. 12, No. I, 1986.
- 26.- Levine, N.M. Risks and Benefits of Anticoagulant Therapy, Seminars in Thrombosis and Hemostasis, Vol. 12, No. I, 1986.
- 27.- Daniel, W.W. Bioestadística, Base para el análisis de las ciencias de la salud, 1a. ed. Editorial LIMUSA, México 1982.
- 28.- Hinchey, J.A., Estadística Práctica para la Investigación Química, 1a. ed. Editorial El Manual Moderno S.A. México 1976.
- 29.- Bonnier, G., Tedin, O., Bioestadística, Los métodos estadísticos para la valoración de experimentos biológicos, 1a. ed., Editorial ACRIBIA, España 1966.
- 30.- I.M.S.S., Jefatura de los Servicios de Enseñanza e Investigación. Ensayo de hipótesis del coeficiente de correlación (r) y estimación del parámetro rho (ρ). México; I.M.S.S. Monograma no publicado . 1986.