

42  
2c1



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

Facultad de Química

REVISION DE LOS METODOS DE CONTROL UTILIZADO EN  
PACIENTES CON TRATAMIENTO DE  
ANTICOAGULANTES ORALES.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

TRABAJO ESCRITO

Que para obtener el título de  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

presenta  
BEATRIZ DURAN ALVAREZ



México, D. F.

1990



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 .

	Página.
INTRODUCCION.	1
OBJETIVOS.	3
CAPITULO I.- HEMOSTASIA Y COAGULACION.	4
CAPITULO II.- PRINCIPALES TRASTORNOS DE LA HEMOSTASIA Y COAGULACION.	19
CAPITULO III.- ANTICOAGULANTES	53
CAPITULO IV.- METODOS DE CONTROL USADOS EN LA ADMINISTRACION DE ANTICOAGULANTES ORALES.	72
CAPITULO V.- CALIBRACION DE LAS TROMBOPLASTINA Y ESTANDARIZACION DEL TIEMPO DE PROTROMBINA.	84
BIBLIOGRAFIA.	93

## INDICE DE FIGURAS

Fig. No.		Página.
1	Representación esquemática de los mecanismos de hemostasia y coagulación.	5
2	Esquema de la molécula de fibrinógeno.	14
3	Etapas final de la coagulación sanguínea.	16
4	Sistema fibrinolítico.	21
5	Factores que predisponen a la trombosis.	48
6	Derivados de la cumarina.	57
7	Derivados de la indandiona.	58
8	Molécula de la Vitamina K.	58
9	Representación esquemática de los mecanismos de la coagulación y -- lugares donde actúan los anticoagulantes.	63
10	Gráfica de la relación del TP humano y el TP bovino.	87
11	Gráfica de la relación del TP humano y el TP. de conejo.	90

## INDICE DE TABLAS Y CUADROS.

No. Pag.

### TABLAS

1	Factores de la coagulación.	18
2	Factores que predisponen a la trombosis	48
3	Valores de referencia, rango normal y terapéutico para las pruebas de laboratorio.	79

### CUADROS.

1	Principales trastornos producidos por desequilibrio de la hemostasia y coagulación.	19
2	Trastornos hemorrágicos por vasculopatías.	21
3	Trastornos hemorrágicos por trombocitopatías.	25
4	Trastornos hemorrágicos por coagulopatías.	32
5	Dosis terapéuticas para los anticoagulantes orales.	66

## INTRODUCCION.

## INTRODUCCION

La coagulación es el resultado de la transformación del fibrinógeno, proteína soluble, en un polímero insoluble: la fibrina. En organismos biológicos, esta polimerización la produce la acción de la trombina, enzima proteolítica que actúa sobre la molécula del fibrinógeno.

Algunas sustancias como la heparina, la indandiona y la cumarina, tienen la propiedad de retardar la coagulación, por lo que sus derivados son utilizados como fármacos en el tratamiento y prevención de diversos trastornos tromboembólicos tales como embolia pulmonar, infarto al miocardio, cardiopatía vascular y enfermedades vasculares periféricas.

En el tratamiento de estas enfermedades, la dosificación adecuada del anticoagulante juega un papel de primera importancia, ya que si la dosis es mayor de la requerida por el paciente pueden originarse hemorragias y si, por el contrario, es insuficiente, no evitará la formación de trombos. En ambos casos las consecuencias pueden ser mortales.

Para la dosificación adecuada del anticoagulante debe tenerse en cuenta:

- el tipo de anticoagulante a utilizar, y
- la reacción del individuo al anticoagulante usado.

La sensibilidad del individuo a un determinado anticoagulante puede ser diferente, por lo que su administración debe estar respaldada por una serie de pruebas de laboratorio hechas especialmente para cada paciente.

Las pruebas de laboratorio mas utilizadas para el control de anticoagulantes orales son el trombotest y el tiempo de protrombina, pero en la práctica se ha observado que los resultados obtenidos en varios laboratorios, para un mismo paciente, presentan diferencias notables.

Esto es debido, principalmente, a que las tromboplastinas usadas en las pruebas de control tienen diversos orígenes (humano, bovino, de conejo, etc.) y presentan diferentes sensibilidades, originando con ello variaciones en los resultados que se proporcionan.

Dado que las diferencias en los resultados de las pruebas efectuadas en distintos laboratorios, pueden ocasionar modificaciones de las dosis de anticoagulantes con resultados fatales para el paciente, en años recientes se han revisado las técnicas en uso y se han hecho recomendaciones en relación a las técnicas aceptables y al mismo tiempo se ha tratado de establecer un método que permita comparar los resultados obtenidos con diferentes tromboplastinas, basándose en una tromboplastina control y tomando medidas especiales para estandarizar el método.



## OBJETIVOS.

### OBJETIVOS.

En el desarrollo de este trabajo se pretenden alcanzar los siguientes objetivos:

- Describir los mecanismos de la hemostasia y coagulación, indicando los trastornos que pueden presentarse en dichos mecanismos, sobre todo los que deben ser tratados con anticoagulantes orales.

- Hacer una revisión de los distintos métodos de control usados en pacientes tratados con anticoagulantes orales.

- Analizar los métodos de estandarización de los reactivos empleados en la determinación del tiempo de protrombina.

**CAPITULO I.**  
**HEMOSTASIA Y COAGULACION.**

## CAPITULO I.

### HEMOSTASIA Y COAGULACION.

Cuando se presenta una lesión a nivel vascular, inmediatamente se produce una serie de mecanismos fisiológicos que, consiguen detener el proceso hemorrágico. A esta serie de mecanismos se les conoce como hemostasia. En la hemostasia intervienen tres etapas: vascular, plaquetaria y de coagulación. Intimamente unido a la etapa de coagulación está el proceso fibrinolítico destinado a evitar que la formación de fibrina (coágulo) sea excesiva. En la figura No. 1 se presenta un diagrama simplificado de la hemostasia.

#### Etapa Vascular.

Al ser dañada la capa nerviosa que envuelve a un vaso, como resultado de un traumatismo vascular, se produce una señal en la médula espinal que, por medio de un arco reflejo, ordena una vasoconstricción inmediata a través de la liberación de adrenalina y noradrenalina .

La acción de la adrenalina y noradrenalina es de corta duración, siendo sustituidas por una sustancia plaquetaria, la serotonina o 5-hidroxitriptamina, que produce un espasmo vascular en el sitio lesionado y en las áreas circunvecinas. Las fibras de colágena que quedan expuestas en los sitios lesionados, actúan por

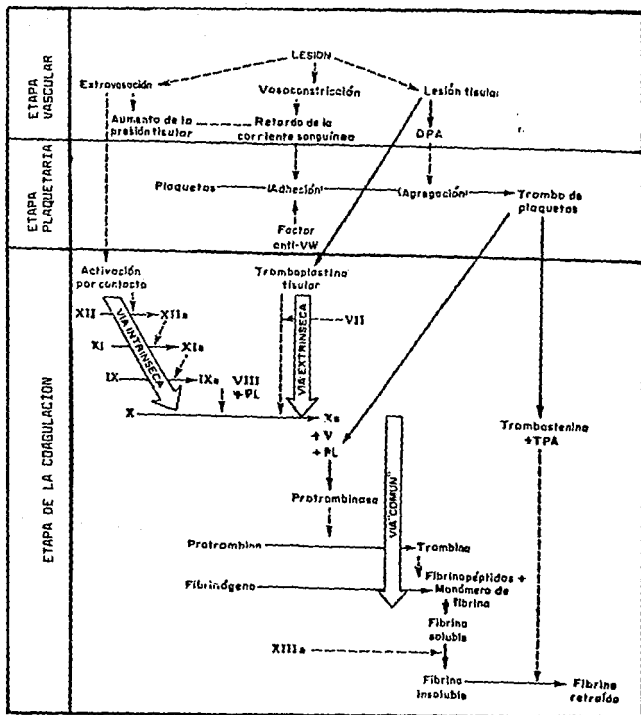


Fig. No. 1. - REPRESENTACION ESQUEMATICA DE LOS MECANISMOS DE HEMOSTASIA Y COAGULACION.

medio de sus grupos carboxílicos, activando el factor XII (factor Hageman) del mecanismo de la coagulación, el cual aumenta la permeabilidad y favorece una hiperviscosidad local que coadyuva al proceso hemostático.

La colágena también presenta grupos amino libres que activan a las plaquetas, permitiendo una mayor adhesividad y desencadenan los fenómenos plaquetarios.

En la lesión son liberadas otras sustancias tales como: la tromboplastina tisular, que genera rápidamente fibrina; las bradicininas, que van a reforzar el fenómeno de la vasoconstricción química y el difosfato de adenosina (ADP), que interviene en la agregación plaquetaria.

El mecanismo vascular es casi instantáneo, la vasoconstricción constituye la etapa fugaz y pasajera de la hemostasia, que va a ser complementada con las etapas plaquetaria y de coagulación para formar el tapón hemostático.

#### **Etapa plaquetaria o celular.**

Unos cuantos segundos después de presentarse la lesión, se lleva a cabo la etapa plaquetaria. Las plaquetas desempeñan en esta etapa dos papeles: un papel mecánico, en el que se desencadena un proceso de la adhesión y agregación de las plaquetas al vaso lesionado; y un papel bioquímico, en el cual la plaqueta libera sustancias que intervienen en el mecanismo de la hemostasia, principalmente en la fase de la coagulación.

#### *ADHERENCIA DE PLAQUETAS.*

In vivo, las plaquetas circulantes se adhieren, en unos cuantos segundos, a la colágena expuesta en las partes lesionadas de la pared vascular. Este fenómeno de adhesión no es exclusivo de las plaquetas, pues también se ha reproducido con partículas inertes (tinta china, granos de sulfato de bario), por lo que se supone puede tratarse de un fenómeno físico, relacionado con cargas electrostáticas.

Sin embargo, para que las plaquetas se adhieran a la colágena, es preciso que las fibras sean polimerizadas o multimerizadas para la formación de enlaces covalentes entre radicales (lisina); constatándose con ello lo importante de la presencia de estos radicales para la adhesividad de las plaquetas. Las plaquetas también pueden adherirse a la membrana basal de los vasos o a las microfibrillas sensibles a tripsina y no a la colágena. La adhesión plaquetaria a estas estructuras subendoteliales se realiza bajo la dependencia del factor Willebrand y quizá haría intervenir a un receptor a nivel de la membrana plaquetaria.

La adhesión de las plaquetas va seguida de la agregación entre ellas.

#### *AGREGACION DE LAS PLAQUETAS.*

En la agregación de las plaquetas, el difosfato de adenosina (ADP) tiene un papel esencial, este ADP puede provenir de fuentes diferentes extrínsecas e intrínsecas. El ADP extrínseco procede de

los glóbulos rojos y quizá de las células endoteliales dañadas, en tanto que son las plaquetas las que liberan el ADP intrínseco en presencia de colágeno o trombina.

La liberación de ADP parece ser el fenómeno clave de la agregación plaquetaria, sin embargo, el mecanismo de esta agregación y la acción del ADP sobre las plaquetas permanece todavía no muy claro, aun cuando cierto número de hechos son conocidos:

- Para la agregación es necesaria la presencia de Ca y Mg en pequeñas cantidades, muy inferiores a las necesarias para la coagulación.

- Además, la membrana plaquetaria requiere de ciertas propiedades las cuales aun no están bien definidas.

- Se requiere la presencia de un factor plasmático, termolábil que es el fibrinógeno plasmático localizado en el ambiente periplaquetario y su acción es como factor en la agregación de ADP.

Inicialmente la agregación es espontáneamente reversible, formándose un trombo blanco, lacio, con pequeños canales que, aunque recubre la brecha vascular, es permeable, permitiendo el paso de la sangre.

Posteriormente, la agregación entra en una fase irreversible, con transformación morfológica de la plaqueta que conduce a la impermeabilización del coágulo. Esta fase, anteriormente



conocida como *metamorfosis viscosa*, presenta liberación de sustancias intraplaquetaria y otros fenómenos complejos asociados.

Hay un cambio en la forma de la plaqueta, de discoidea a esférica, y emisión de pseudópodos.

En la adhesión y agregación se han identificado cinco factores plaquetarios que se liberan:

factor 1.- Conocido también como acelerina.

factor 2.- Es una enzima proteolítica activadora del fibrinógeno que inhibe a la antitrombina III, provoca la agregación plaquetaria y aumenta el poder de agregación de la trombina, el ADP y la adrenalina.

factor 3.- Tromboplastina plaquetaria que forma parte de la membrana como lipoproteína y es liberada durante la fase de agregación plaquetaria e interviene en el proceso de coagulación.

factor 4.- Es una glucoproteína con actividad de antiheparina, que aumenta la agregación plaquetaria, así como la acción del ADP; disminuye el tiempo de trombina, precipita al fibrinógeno y neutraliza el producto de degradación del fibrinógeno con poder de antitrombina VI.

factor 5.- Está formado por la serotonina, la adrenalina y la noradrenalina.

Posteriormente a la etapa irreversible, se forma el tapón plaquetario, el cual es reforzado por la fibrina, formada como resultado de los fenómenos de la coagulación propiamente dicha.

#### Etapa de la Coagulación.

La fase de la coagulación sanguínea implica la gelificación de la sangre, causada por la conversión de una proteína plasmática soluble, el fibrinógeno, en otra insoluble, la fibrina, formando así la base del coágulo sanguíneo.

El mecanismo íntimo de la coagulación no puede considerarse totalmente esclarecido, los conocimientos que al respecto se tienen se derivan en su mayor parte de experiencias in vitro, pero aun así, son de gran ayuda para comprender la coagulación sanguínea y sus anomalías.

La coagulación plasmática comprende dos fases consecutivas, aunque intrincadas:

1.- la formación de protrombinasa, la cual permite el paso de protrombina a trombina, y

2.- la formación de fibrina. En ambas fases se realizan diversas reacciones enzimáticas en las que intervienen los llamados factores de la coagulación (Tabla No. 1).

#### Formación de Trombina

Comprende dos etapas de duración desigual; una larga cadena de reacciones enzimáticas que conducen a la formación de

protrombina que va seguida de la transformación rápida de protrombina a trombina.

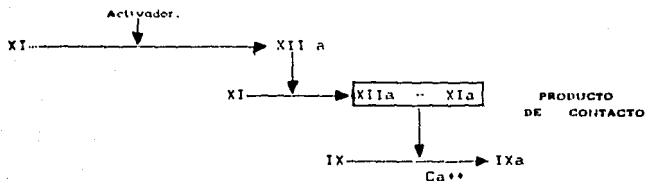
#### Formación de protrombina.

La formación de protrombina se realiza por dos vías diferentes: la vía intrínseca o endógena y la vía extrínseca o exógena. In vivo las dos vías son necesarias para la hemostasis fisiológica.

#### Sistema intrínseco o endógeno.

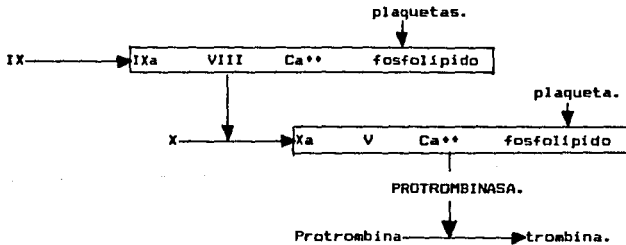
En él intervienen únicamente factores plasmáticos, a los cuales se les añade el factor plaquetario 3.

Este mecanismo se inicia con la activación del factor XII, a consecuencia del contacto con una sustancia extraña, que en el organismo vivo, posiblemente sea la colágena del vaso lesionado. El factor XII (activado), junto con el factor XI, constituyen un complejo que actúa como soporte de la actividad enzimática responsable de la activación del factor IX; la formación de este complejo es denominado *producto de contacto*, el cual para activar al factor IX requiere de la presencia de  $Ca^{++}$ .



Posteriormente se realiza la activación del factor X de la siguiente manera: en la superficie de una micela fosfolipídica (FP3) interaccionan el factor IXa y el factor VIII, en presencia de calcio, formando un complejo enzimático activador del factor X, el factor IXa es el soporte de la actividad enzimática del complejo, el factor VIII activado por la trombina actúa como cofactor.

El factor Xa forma con el factor V (activado por la trombina) un complejo lipoprotéico, donde se requiere la presencia del FP3 (micela fosfolipídica), y el ión calcio para activar la protrombinasa, transformando así la protrombina en trombina. Esta es la fase más larga y compleja de la coagulación.

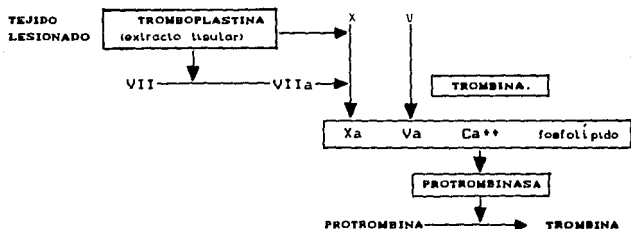


#### Sistema extrínseco o exógeno.

Este sistema es una vía más simple y rápida comparada con el sistema endógeno. Aquí el factor X es activado por la tromboplastina exógena o extracto tisular, el factor VII y el ión calcio. Aun no se conoce la interacción de la tromboplastina exógena y el factor VII; ambos forman, en conjunto, un complejo

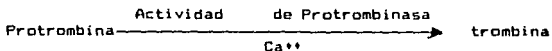
sedimentable que sirve como soporte de una actividad enzimática proteolítica que concluye con la formación del factor Xa.

La protrombinasa es el punto de unión de las dos vías, extrínseca e intrínseca de la coagulación. La unión de las dos vías enzimáticas se realiza en la activación del factor X. Una tercera vía, no fisiológica, es la activación directa del factor X por el veneno de la víbora de Russell.



Formación de la trombina.

La protrombinasa, en presencia de iones de calcio, transformará la protrombina, que es una proteína plasmática sintetizada en el hígado, en trombina; mediante una reacción proteolítica.



El fibrinógeno es el sustrato fisiológico de la trombina y del cual se va a formar la fibrina.

### Formación de Fibrina.

La conversión de fibrinógeno en fibrina es la última etapa de la coagulación. El fibrinógeno se forma en el hígado y su concentración en la sangre es de 300 mg por 100 ml. Es un dímero formado por dos mitades casi idénticas, cada una con tres cadenas llamadas  $\alpha$  (A),  $\beta$  (B) y  $\gamma$ . Cada cadena tiene un extremo de  $\text{NH}_2^-$  y otro de  $\text{COO}^-$ . Las dos mitades de la molécula, así como las cadenas, se encuentran unidas por puentes disulfuro (fig. No. 2).

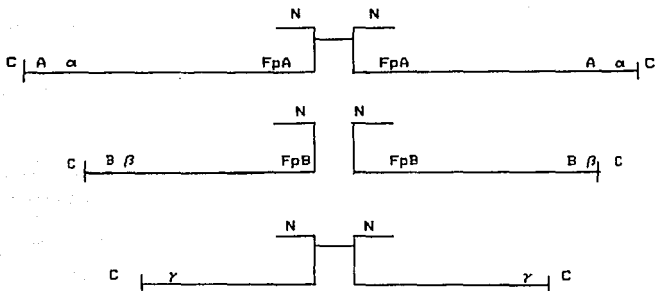


Fig. No. 2.- ESQUEMA DE LA MOLECULA DEL FIBRINOGENO.

N: extremidad, N- terminal; C: extremidad, C- terminal; FpA: fibrinopéptido A; FpB: fibrinopéptido B. Las cadenas están unidas entre ellas por puentes disulfuro.

La transformación del fibrinógeno en fibrina es un proceso que se desarrolla en tres tiempos (Fig. No. 3):

a) Activación proteolítica de la trombina, liberando los fibrinopéptidos y produciendo monómeros de fibrina.

b) Agregación de los monómeros, fenómeno reversible que conduce a la formación de fibrina soluble en urea (fibrina S).

c) Formación de fibrina insoluble en urea (fibrina I), por acción del factor XIII o factor estabilizante de la fibrina (FSF); en presencia de trombina y calcio iónico.

Es una primera fase, la trombina ejerce sobre el fibrinógeno una hidrólisis selectiva de los enlaces arginina y glicina; de cuatro cadenas pépticas ( $A\alpha, B\beta$ ) situadas a poca distancia de la extremidad N- terminal. La porción residual del fibrinógeno, llamada monómero de fibrina, corresponde a la fórmula ( $\alpha \beta \gamma$ ).

Los fibrinopéptidos liberados modifican la molécula de fibrinógeno, proporcionándoles con esto una carga electronegativa elevada y un cambio en su solubilidad, dando lugar a la agregación entre los monómeros de la fibrina y formación de polímeros, al establecerse enlaces hidrógeno entre los diferentes monómeros.

Esta agregación es reversible. Cualquier agente capaz de romper los enlaces de hidrógeno puede deshacer el coágulo y de aquí el nombre de fibrina soluble, dado al polímero formado. La transformación de fibrina soluble (S) en fibrina insoluble (I), requiere la presencia del factor XIII o factor estabilizador de la fibrina (FSF).

El factor XIII (FSF) está presente, en forma inactiva, en el plasma y plaquetas y se activa mediante la trombina en presencia de calcio. El factor XIIIa actúa como una transaminasa, creando enlaces interpeptídicos estables a nivel de las cadenas  $\gamma$  y  $\alpha$ , formando dímeros  $\gamma$  y  $\alpha$  polímeros.

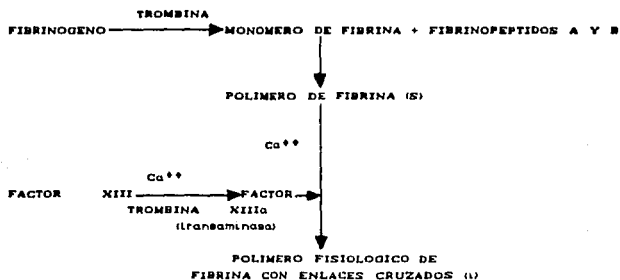


FIG. No. 3.- ETAPA FINAL DE LA COAGULACION SANGUINEA

#### La fibrinólisis.

Para contrarrestar la formación de fibrina superflua, después de que se ha completado la reparación de un vaso, actúa el mecanismo fibrinolítico, que es una serie de procesos que conducen a la disolución o lisis del coágulo de fibrina.

El mecanismo se inicia cuando el plasminógeno, que se encuentra en la sangre circulante en forma inactiva, es activado por acción de la trombina y, posiblemente, por sustancias tisulares, para



formar la plasmina, una enzima proteolítica que será la encargada de realizar la lisis de la fibrina.

Para evitar una excesiva degradación de la fibrina, el sistema fibrinolítico cuenta con sus propios autocontroladores en forma de antiactivadores y antiplasmina. El proceso global del Sistema Fibrinolítico se muestra, esquemáticamente, en la siguiente figura:

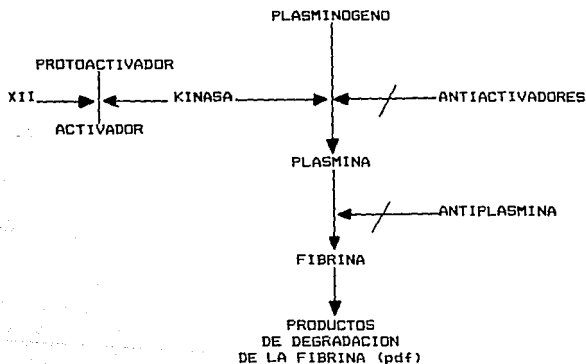


Fig. No. 4.- SISTEMA FIBRINOLITICO

Factor	Nombre	Sitio de Formación	Función Principal
I	Fibrinógeno	Hígado	Dímero de alto peso molecular que por acción de la trombina se degrada y polimeriza para convertirse en fibrina.
II	Protrotrombina	Hígado	Alfa-glucoproteína que por acción de la tromboplastina activa se convierte en trombina.
III	Tromboplastina tisular	Múltiple	Es un fosfolípido que se extrae de los tejidos en general y sirve como medio de activación de los factores VII, X y II.
IV	Calcio (Ca <sup>++</sup> )	Origen externo	Mecanismo de acción desconocido. Interviene tanto en el sistema extrínseco como intrínseco.
V	Proacalarina, factor lábil, globina-Ac	Hígado	Actúa como factor acelerador. No existe en el suero y desaparece rápidamente a temperatura ambiente.
VII	Convertina, factor estable, auto-protrotrombina I	Hígado	Se une a la tromboplastina tisular para activar al factor X.
VIII	Globulina anti-heofílica	Tejido linfático SRE, Hígado, endotelio vascular	Es un cofactor necesario para convertir a la protrotrombina en trombina.
IX	PTC, componente tromboplastico del plasma, factor Christmas, auto-protrotrombina II	Hígado	Actúa con el factor VIII, el fosfolípido y el Ca <sup>++</sup> , para formar el Xa.
X	Stuart-Prower, autoprotrotrombina III	Hígado	Juega un papel importante en la conversión de la protrotrombina en trombina.
XI	PTA, antecedente del plasma.	No determinado	Forma con el factor XIII el factor de contacto (F.C.) y participa en la coagulación con los procesos inflamatorios e inmunes.
XII	Hageman	No determinado	Se activa en los sitios de lesión y desencadena el proceso intrínseco de la coagulación.
XIII	Factor estabilizador de la fibrina, FSP.	El 50% las plaquetas y 50% no se conoce.	Estabiliza el coágulo de fibrina.

Tabla No. 1.- FACTORES DE LA COAGULACION.

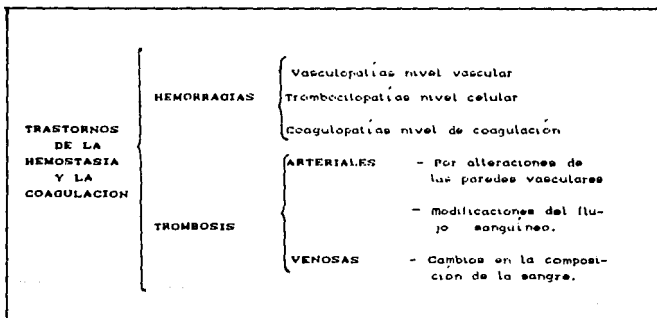
**CAPITULO II.**  
**PRINCIPALES TRASTORNOS DE LA HEMOSTASIA**  
**Y COAGULACION.**

---

## CAPITULO II

### PRINCIPALES TRASTORNOS DE LA HEMOSTASIA Y COAGULACION

Las alteraciones o daños a nivel vascular pueden provocar modificaciones en el flujo sanguíneo y cambios en la composición de la sangre, produciéndose trastornos en la hemostasia y en el mecanismo de coagulación, ocasionándose con ello cuadros patológicos tales como hemorragias o trombosis.



Cuadro No. 1.-PRINCIPALES TRASTORNOS PRODUCIDOS POR  
DESEQUILIBRIO DE LA HEMOSTASIA Y COAGULACION

## Hemorragias.

A excepción de la menstruación, el flujo de sangre espontáneamente fuera de vasos sanguíneos, es anormal, produciéndose de este modo una hemorragia.

Las hemorragias se producen por perturbación en los mecanismo de la hemostasia y, de acuerdo al mecanismo alterado, se pueden clasificar en:

- 1) vasculopatía (nivel vascular).
- 2) trombocitopatías (nivel celular)
- 3) coagulopatías e hiperfibrinólisis (nivel de coagulación)

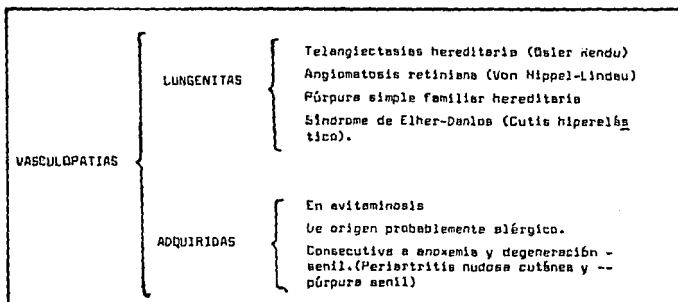
### 1) VASCULOPATIAS.

Las diátesis hemorrágicas vasculares son causadas por trastornos en los vasos. Estas pueden ser congénitas o adquiridas, circunscritas o difusas. Las alteraciones vasculares de origen adquirido son las mas frecuentes, en tanto que las de origen congénito (hereditarias) resultan raras (Cuadro No. 2).

#### 1.1. Diátesis hemorrágicas vasculares de origen congénito.

1.1.1. Telangiectasia Hereditaria (Daler Rendu).- Esta enfermedad se caracteriza por hemorragias circunscritas, puntiformes, preferentemente en la piel y en las mucosas de la cabeza; también en el tronco y órganos internos. La causa se debe a una debilidad circunscrita de la pared vascular de origen congénito; herencia

autosómica-dominante que se manifiesta preferentemente en edades avanzadas de la vida.



Cuadro No.2.-TRASTORNOS HEMORRAGICOS POR VASCULOPATIAS.

1.1.2. Angiomatosis Retiniana (Von Hippel-Lindau).- Se caracteriza por una angiomatosis retiniana y cerebral con alteraciones psíquicas, con crisis epilépticas y demencias. Pueden presentarse también quistes en los órganos internos

1.1.3. Púrpura simple familiar hereditaria.- Esta afectación hereditaria, de tipo autosómico-dominante, se observa con mayor frecuencia en las mujeres que en los hombres. Las petequias y las esquimosas de condición citostática, dominan el cuadro clínico. En la época del climaterio es mas factible la tendencia hemorrágica. La coagulación plasmática y los trombocitos no muestran alteraciones dignas de mención.

1.1.4. Síndrome de Ehlers-Danlos (Cutis hiperelástico).- Esta rara enfermedad se manifiesta por una hiperelasticidad de la piel, una hiperextensibilidad de las articulaciones y una tendencia hemorrágica. Son típicos los hematomas sobre la rótula, tibia y frente. El defecto funcional consiste probablemente en un trastorno de las fibras de colágena.

1.2. Diátesis hemorrágicas vasculares adquiridas.

1.2.1. Diátesis hemorrágicas vasculares en la avitaminosis.- El déficit de vitamina C (escorbuto del adulto o enfermedad de Moller-Barlow del niño), es más frecuente en los niños. Puede producir hemorragias petequiales de carácter perifolicular, hemorragias gingivales, caída de los dientes, hematomas musculares y hemorragias articulares.

1.2.2. Diátesis hemorrágicas vasculares de origen probablemente alérgico.- La púrpura abdominal (Henoch), también conocida como púrpura anafiláctide (Glanzmann), es una afección vascular inflamatoria con manifestaciones hemorrágicas de tipo maculopapuloso, así como síntomas artríticos, abdominales y renales, aunque no de carácter obligado, la enfermedad afecta principalmente a los niños. La etiología es poco clara. En primer término se discuten mecanismos alérgicos, sin ser totalmente comprobados. Como alérgenos se consideran principalmente germen bacteriano, pero también medicamentos y alimentos.

1.2.3. Diátesis hemorrágica vascular consecutiva a anoxemia o degeneración senil.-

1.2.3.1.- Periarteritis nudosa cutánea.- Esta enfermedad, llamada arteritis alérgica cutánea, debe considerarse como la manifestación de un proceso vascular generalizado.

1.2.3.2.- Púrpura Senil.- La tendencia hemorrágica se presenta después de los 60 años, afectando de igual forma a ambos sexos. Se caracteriza por mácula de color rojo oscuro con un tamaño de 1 a 4 cm de delimitación irregular, aparecen en las áreas cutáneas por degeneración senil. La causa de las equimosis, dependen probablemente de un trastorno del tejido elástico.

## 2. TROMBOCITOPATIAS.

El trastorno cualitativo y/o cuantitativo de los trombocitos puede alterar su función en el cierre primario de las heridas (formación del tapón plaquetario); su función en las paredes vasculares, así como su participación en el proceso de la coagulación.

Las diátesis hemorrágicas de condición trombótica pueden ser trastornos trombopoyéticos (la deficiente formación de plaquetas), o trastornos regenerativos (por una renovación anómala). Además, se puede presentar un aumento, disminución o un número normal de trombocitos circulantes (Cuadro No.3).



ALTERACIONES EN LA FORMACION.	CONGENITAS	<p>TROMBOCITOPENIAS. Disminución en la cifra de trombocitos.</p> <p>TROMBOCITOPATIAS. Trastorno de la función plaquetaria con número normal de plaquetas.</p>	<p>Cifra normal en la médula ósea.</p> <p>Disminución de la cifra de megacariotas de la médula ósea.</p> <p>Trastorno de la función plaquetaria. síndrome de von Willebrand-Syndrome. Distrofia trombocitica (púrpura verrucosa) Trastorno patológico de la membración.</p>	<p>Síndrome de vasa-vitrea.</p> <p>Trombocitopenia con plaqueta normal.</p> <p>Panmielosis con hiperplasia de megacariocitos.</p>	
		<p>TROMBOCITOPENIAS</p> <p>TROMBOCITINIAS</p>	<p>Disminución de la cifra de megacariotas de la médula ósea.</p> <p>Trombocitopenia sintomática de la policitemia vera.</p>	<p>Panmielosis</p> <p>En el trastorno de la médula ósea por leucemia o mielodisplasia.</p> <p>En las alteraciones metabólicas (acidosis, anemia perniciosa).</p> <p>En las lesiones medicamentosas (tóxicas o medicamentos-alérgicas).</p> <p>En las alteraciones físicas (radiaciones ionizantes).</p>	
	TROMBOCITOPATIAS.	TROMBOCITOPENIAS	<p>Lección de los plaquetas circulantes</p>	<p>Immunológico</p> <p>Postinfeccioso (sepsis-funciones)</p> <p>Tóxicos (medicamentos)</p> <p>Endocrinológico</p> <p>Trombocitopenia por consumo en la coagulación intravascular diseminada.</p> <p>Autoanticuerpos plaqueta artificial, alérgica, profusión de órganos.</p>	<p>Por reacción antigénico-anticuerpo (trastorno del suero, reacción anafiláctica, reacción medicamentosa alérgica, síndrome posttransfusional, trombocitopenia en las transfusiones).</p> <p>Por anticuerpos trombocíticos (trombocitopenia y síndrome transfusional con plaquetas solubles).</p> <p>Por anticuerpos trombocíticos (síndrome de Lenz)</p>
			<p>Aumento en la destrucción o alteración patológica de las trombocitos en el vaso.</p>	<p>En las esplenomegalias</p>	<p>En las esplenomegalias</p>
TROMBOCITOPATIAS	TROMBOCITOPATIAS.	<p>Aumento en la destrucción o alteración patológica de las trombocitos en el vaso.</p>	<p>Trastorno en la función plaquetaria</p> <p>Aumento en la cifra de trombocitos con alteración funcional o sin ella.</p>	<p>En las alteraciones metabólicas (hepatopatías, uremia, azotemia)</p> <p>En las intoxicaciones (tóxicas o por drogas).</p> <p>Por defectos medicamentosos (insulina, plasma de oxígeno).</p> <p>Lesión vasculocapilar y otras alteraciones.</p> <p>En enfermedades infecciosas agudas y crónicas.</p> <p>Lesión del parto</p>	

Cuadro No. 3.- TRASTORNOS HEMORRAGICOS POR TROMBOCITOPATIAS.

## 2.1. Alteraciones en la formación.

### 2.1.1. Congénitas.

2.1.1.1. Trombocitopenias (disminución en la cifra de trombocitos).- Las trombocitopenias hereditarias por alteraciones en la formación de trombocitos son muy raras. Según el estado de la médula ósea se subdividen como: cuadro medular normal y otras de tipo amegacariocítico. Al primer grupo pertenece el síndrome de Wiskotl-Aldrich y al segundo la trombocitopenia con aplasia de radio y la panmielopatía de la anemia de Fanccns.

2.1.1.2. Trombocitopatía en sentido estricto (trastornos de la función plaquetaria con número normal de trombocitos).

a).- Tromboastenia (Glanzmann-Naegeli).- La tromboastenia es una enfermedad hereditaria de un mecanismo autosómico-recesivo, caracterizado por una diátesis hemorrágica de tipo petequial que depende de un trastorno en la función de los trombocitos.

b).- Síndrome de Von Willerbran-Jurgens.- Es también conocido como pseudohemofilia tipo B y angiohemofilia. Es una enfermedad hemorrágica de herencia autosómica-dominante, caracterizada por un alargamiento en el tiempo de hemorragia, de trombocitos y un déficit en la actividad del factor VIII de la coagulación.

c).- Trombopatía macrotrombocitaria (Distrofia trombocitaria de Bernard-Solter).- Es una trombocitopatía de las más raras, caracterizada por la presencia de plaquetas gigantes

con minusvalía funcional y la diátesis hemorrágica resultante. La deficiencia del factor plaquetario se manifiesta por un alargamiento del tiempo de hemorragia y un consumo de protrombina deficiente. Los factores plaquetarios 1 y 3 están disminuidos, por el contrario son normales la agregación y la metamorfosis viscosa así como también esta aparentemente poco alterada la retracción del coágulo.

d).- Trastorno polifilico de la maduración (May-Hegglin).- Enfermedad hereditaria que presenta una diátesis hemorrágica, cuyas características más importantes consisten en alteraciones patológicas de los trombocitos, así como los llamados torbellinos basófilos (corpúsculos de Doehlle), en las células blancas de la sangre.

#### 2.1.2. Adquiridas.

2.1.2.1.- Trombocitopenias (disminución en la cifra de trombocitos).- Este tipo de padecimientos son frecuentes en el adulto, observándose en enfermedades que producen trastornos en la función ósea.

Se han determinado como causas de trombocitopenia megaciocíticas adquiridas en el adulto: en un 5% de casos, la falla de la médula ósea; en el 40%, enfermedades malignas de este tejido; en el 3%, anemias megaloblásticas; y en el 2%, enfermedades tóxicas o infecciosas.

2.1.2.2.- Trombocitemias (aumento en el número de trombocitos).- Las trombocitemias se presentan cuando hay un aumento constante en la cifra de plaquetas superior a un millón

por milímetro cúbico. Se puede presentar como enfermedad independiente de causa desconocida (trombocitemias esenciales o primarias), o como síntoma acompañante de otra enfermedad (trombocitemias sintomáticas o secundarias), y en la mayoría de los casos se presenta proliferación neoplásica del tejido trombocitopoyético. No se ha determinado el por qué, debido al aumento de de la cifra de plaquetas, se produce una diátesis hemorrágica y, lo mas probable, es que se presenten defectos en la función plaquetaria.

## 2.2. Trastornos degenerativos.

### 2.2.1 Trombocitopenia (disminución en la cifra de trombocitos).

#### 2.2.1.1. Adquiridas:

a). Lesión de plaquetas circulantes.- La lesión de las plaquetas circulantes ocasionadas por causas inmunológicas pueden presentarse como reacciones antígeno-anticuerpo específico, por isoanticuerpos inmunológicos o por autoanticuerpos antitrombóticos.

a.1) Reacciones antígeno-anticuerpo específico.- Este síndrome patológico conduce a una púrpura aguda, mas rara vez subaguda o intermitente, es de tipo trombocitopénico. La causa es una inmunoreacción donde las plaquetas se agregan bajo la reacción de complejos antígeno-anticuerpo no emparentados, mostrando todos los criterios de metamorfosis viscosa. Según el tipo de alérgeno, se pueden distinguir los siguientes tipos de trombocitopenias producidas por reaccionar Ag-Ac no emparentados:

- Reacción anafiláctica.
- Alergización contra alimentos.
- Púrpura postransfusional.
- Neurosis aguda de la corteza renal después del trasplante de este órgano.

a.2).- Trombocitopenias inmunológicas por isoanticuerpos inmunológicos.- Se presentan en la trombocitopenia neonatal, que es la enfermedad ocasionada por isoanticuerpos maternos contra los antígenos plaquetarios fetales, que penetran en la circulación infantil a través de la placenta. Las trombocitopenias después de la transfusión de plaquetas isólogas incompatibles, puede esperarse en pacientes inmunizados por transfusiones anteriores o embarazos que forman anticuerpos antitrombocíticos.

a.3).- Trombocitopenias inmunológicas por autoanticuerpos antitrombóticos.- La trombocitopenia ideopática es una enfermedad aguda, caracterizada por manifestaciones hemorrágicas de tipo trombocitopénico y una disminución de las plaquetas circulantes.

El principio patogénico común consiste en una eliminación acelerada de las plaquetas circulantes, como consecuencia de los efectos de un factor antiplaquetario que puede ser una autoinmunogénesis con formación de anticuerpos antitrombocíticos.

#### 2.2.2. Trombocitopenias por génesis diversas.

2.2.2.1.- Post o parainfecciosas (púrpura).- La trombocitopenia parainfecciosa se manifiesta clínicamente como

una trombocitopenia o púrpura aguda, caracterizándose por la relación con una enfermedad infecciosa (sobre todo viral); se piensa que sea de génesis alérgica, es decir, provocada por complejos antígeno-anticuerpo. Por otra parte se ha demostrado una acción directa de los virus sobre los trombocitos.

2.2.2.2.- Por lesión tóxica de las plaquetas circulantes.- Junto con una destrucción alérgica de plaquetas, se produce una lesión tóxica con destrucción incrementada de estas células. También se piensa en un mecanismo similar cuando se suministran medicamentos o sustancias las cuales pueden tener efecto perjudicial en las plaquetas (oro, salvarsan, fenilbutazona, salicilatos, etc.).

2.2.2.3.- Enfermedades endocrinológicas.- Pertenecen a este grupo las enfermedades de Basedow y la de Cushing, así como los estados de disfunción ovárica, siendo poco comunes. El tratamiento se dirige, sobre todo, contra la enfermedad fundamental.

2.2.2.4.- Trombocitopenia por consumo.- Hay una disminución de los trombocitos por la activación intravascular de la coagulación, por consiguiente es un síntoma del síndrome de la coagulación por consumo.

2.2.2.5.- Trombocitopenia de condición mecánica.- La implantación de corazón, pulmón y del riñón, puede ocasionar un descenso de las plaquetas circulantes; y esto se puede deber a una alteración mecánica de estas células durante la

perfusión. Al contacto con superficies extrañas el cuerpo produce mayor adherencia de las plaquetas que presentan tendencia a la agregación.

### 2.3. Trombocitopatías (trastornos de la función plaquetaria).

2.3.1. Enfermedades metabólicas.-Son frecuentes las trombocitopenias en las hepatopatías. Al parecer existe una correlación entre el grado de intensidad del trastorno hepático y la magnitud de la trombocitopenia.

La función de los trombocitos está también influida con mucha frecuencia sin que el número de plaquetas se encuentre obligadamente disminuido. Se observa que una serie de enfermedades como uremia, lupus eritematoso, leucemia linfática crónica, etc. pueden ocasionar trastornos de la función trombótica aún cuando las causas son todavía poco claras.

2.3.2. En macroglobulinemias y paraproteinemias.-Las tendencias hemorrágicas en estas enfermedades está condicionada probablemente a factores trombocíticos y vasculares y, en casos aislados, también plasmáticos. Las macroglobulinemias producen un trastorno en la liberación del factor plaquetario 3 a causa del fenómeno de encapsulación. También se ha demostrado un trastorno en la polimerización de la fibrina a causa de las paraproteínas.

Las paraproteínas también pueden revestir el colágeno ocasionando una mala adherencia de las plaquetas, produciendo un trastorno en la hemostasia.

2.3.3. Por medicamentos.- Se conocen una serie de medicamentos que pueden causar efectos secundarios alterando la función trombocítica provocando una disminución en la tendencia de agregación plaquetaria.

2.4 Trombocitosis.- El aumento de la cifra de trombocitos es frecuente y se observa después del parto, operaciones de esplenectomía, así como después de enfermedades agudas y crónicas.

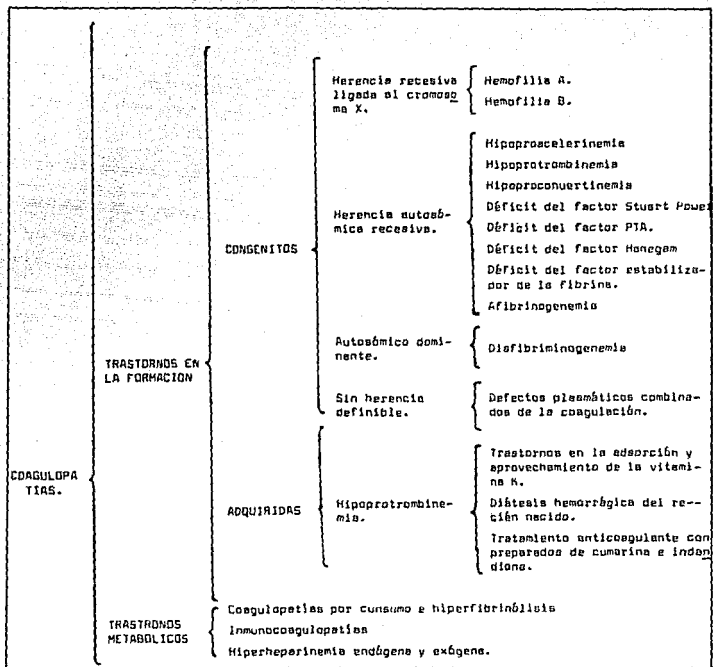
### 3. COAGULOPATIAS.

El trastorno en la coagulación constituye la base de una coagulopatía, se caracteriza por la imposibilidad de activar uno o varios factores plasmáticos durante la coagulación in vivo o in vitro (Cuadro No. 4)

Las alteraciones en la coagulación pueden estar condicionadas por:

- la disminución cuantitativa del factor correspondiente "undéficit".
- la disminución de la síntesis.
- un aumento en su transformación.
- un defecto cualitativo en la estructura protéica del factor que impide una adecuada actividad específica.
- la presencia de un inhibidor que bloquea la actuación o la actividad del factor.





Cuadro No. 4.- TRASTORNOS HEMORRAGICOS POR COAGULOPATIAS.

En relación con las funciones específicas de cada uno de los factores de la coagulación afectados en un caso particular, el defecto puede manifestarse en las fases de la coagulación como son:

- la formación de tromboquinasa del sistema extrínseco e intrínseco.
- la formación de trombina, o
- la formación de fibrina.

Los defectos que se presentan en la coagulación pueden ser clasificados de acuerdo a la causa que los produce.

1).- Trastornos de la formación, de tipo congénito o adquirido.

2).- Trastornos metabólicos.

### 3.1. Alteraciones de la formación.

3.1.1.- Congénitos.- La síntesis de las proteínas plasmáticas específicas de la coagulación está sometida a un control genético. Las alteraciones congénitas de su formación muestran, por consiguiente, un tipo hereditario característico. Podemos distinguir cuatro grupos:

1). Herencia recesiva ligada al cromosoma X.

a).- Hemofilia A.- Esta enfermedad presenta diátesis hemorrágica con herencia ligada al sexo (es transmitida por un gen recesivo ligado al cromosoma X y se manifiesta únicamente en el sexo masculino). El defecto de la coagulación

ocasiona una tendencia hemorrágica grave durante la vida del paciente, ya que se ve afectado el factor VIII.

b).- Hemofilia B.- También presenta diátesis hemorrágica primaria cuya modalidad hereditaria y sintomatología clínica coinciden con la forma A, pero patogenéticamente, se caracteriza por la ausencia del factor IX (todavía esto no está definitivamente aclarado).

2). El grupo autosómico-recesivo.

a).- Hipoproacelerinemia.- Parahemofilia.- Es una rara diátesis hemorrágica de herencia autosómica-recesiva, que se presenta en ambos sexos, caracterizada por la ausencia tanto en el sistema intrínseco como en el extrínseco de la aceleración esencial de las globulinas (factor V), necesario para la activación de la protrombina.

b).- Hipoprotrombinemia.- Como causa de esta enfermedad se establece un déficit del factor II o una molécula de protrombina con anomalías estructurales, es una alteración congénita de herencia autosómica recesiva que afecta a ambos sexos.

c).- Hipoprotrombinemia. Esta enfermedad está condicionada por un déficit del factor VII. El factor VII constituye un componente esencial del sistema extrínseco, por lo que este defecto es localizable cuando la muestra de sangre o de plasma es colocada para su coagulación en condiciones extrínsecas.

d).- Déficit del factor Stuart Prower.- El defecto del factor Stuart Power debe considerarse causado por un déficit en la actividad del factor X, el cual es esencial en el mecanismo tanto extrínseco como intrínseco. por lo cual ocasiona un trastorno en la formación de la tromboquinasa hemática y la histica; según Seegers, el defecto consiste en una molécula de esta sustancia con una estructura defectuosa.

e).- Déficit del Factor XI.- Desde el punto de vista de la fisiología de la coagulación, se caracteriza por un trastorno dentro de la fase sensible al contacto. El déficit del factor XI causa una tendencia hemorrágica relativamente leve y afecta principalmente al sistema intrínseco en la activación de la protrombina.

f).- Déficit del factor Hageman.- La deficiencia del factor Hageman presenta alteración de la fase sensible al contacto que, clínicamente no se manifiesta por una tendencia a las hemorragias. Se admite que la deficiencia de este factor intrínseco puede ser compensado por el mecanismo de activación del factor extrínseco, por contacto con los lípidos histicos.

g).- Déficit del factor estabilizador de la fibrina (FSF).- El déficit del FSF ocasiona una rara diátesis hemorrágica cuya causa debe buscarse en un trastorno de la polimerización de

la fibrina, también parecen ser características el retraso de la cicatrización de las heridas y la formación de queloides.

h).- Afibrinogenemia y disfibrinogenemia.- La afibrinogenemia sigue una herencia autosómica-recesiva. Conduce a un trastorno similar al de la hemofilia con graves hemorragias, puesto que muestra una incoagulabilidad de la sangre.

3). Autosómico dominante.

a).- Disfibrinogenemia.- La disfibrinogenemia sigue una herencia autosómica-dominante, generalmente se observa la formación de un coágulo frágil, con defectos cualitativos y la formación se verifica muy lentamente, la causa de la disfibrinogenemia es un defecto localizable en diversas zonas de la molécula que, desde el punto de vista de la fisiología de la coagulación, se exterioriza en cada caso por un comportamiento funcional diferente.

4). Sin herencia definible.

Defectos plasmáticos combinados de la coagulación.- Se han presentado coagulopatías congénitas cuya causa demostrable es un déficit combinado de varios factores plasmáticos. De acuerdo a las propiedades bioquímicas y biológicas conocidas hasta ahora, se clasifican en los siguientes grupos:

1).- Déficit de los factores del complejo protrombínico.- En este grupo se ha observado un déficit combinado de los siguientes factores:

Protrombina, factor VII y factor IX.

Protrombina, factor VII, factor IX y factor X.

Factor VII y factor IX.

Factor VII y factor X.

2).- Déficit combinado de los factores V y VIII.

3).- Déficit combinado de los factores de ambos grupos.- Este grupo no está todavía claramente definido. Pertenecen a él los siguientes déficits combinados:

Factores V y VII.

Factores VII y VIII

Factores VIII y IX

Factores VIII y XI

Factores VIII, IX y XI.

### 3.1.2. Diátesis de hemorragias adquiridas.

#### 3.1.2.1.- Hipoprotrombinemia.

a).- Alteración en el adulto de la reabsorción y utilización de la vitamina K.- Las coagulopatías ocasionadas por el déficit de vitamina K se caracterizan por la tendencia hemorrágica debido a las alteraciones adquiridas en la formación

de los factores del complejo protrombínico (que son dependientes de la vitamina K). Estas alteraciones pueden estar ocasionadas por los siguientes mecanismos:

1).- Por ausencia de la vitamina K alimentaria.- Como la flora intestinal normal sintetiza cantidades suficientes de vitamina K, aunque se desconoce cuales son exactamente las cantidades mínimas diarias, se sabe que estas están por debajo de 1 mg; en casos de alimentación parenteral se observa con frecuencia un descenso en los factores del complejo protrombínico por falta de vitamina K. Esto se hace mas notorio cuando se da algún tratamiento con antibióticos, por lo que estos pacientes presentan una tolerancia disminuída frente a los anticoagulantes de tipo cumarínico.

2).- Por reabsorción disminuída de la vitamina K, que puede ser ocasionada por ausencia de secreción biliar en el intestino.

3).- Síndromes de mala absorción, principalmente trastorno de absorción de grasas

4).- Por trastornos en el aprovechamiento de la vitamina K posterior a lesiones hepatocelulares.- La diátesis hemorrágica consecutiva al déficit de los factores del complejo protrombínico en los adultos, generalmente, solo se manifiesta después de una masiva disminución de los mismos.

3.1.2.2. Diátesis hemorrágicas del recién nacido.- En recién nacidos y dentro de los primeros días de vida se presenta un defecto de coagulación debido a una deficiencia en los factores del complejo protrombínico; y esta deficiencia está relacionada con un déficit de vitamina K que puede estar condicionada por los siguientes factores:

- el recién nacido no tiene reservas de vitamina K.
- la ingestión de vitamina K es muy escasa dentro de los primeros días de vida.
- no está todavía garantizada la síntesis por la flora intestinal.
- existen mayores necesidades de vitamina K.
- a causa de la inmadurez de la célula hepática no puede sintetizarse una cantidad suficiente de protrombina.

En la mayoría de los casos, los primeros signos de diátesis hemorrágica se observan hacia el segundo día de nacido.

3.1.2.3.- Tratamiento anticoagulante con preparados de cumarina e indandiona.- Se pueden presentar defectos de la coagulación que pueden producir hemorragias cuando se administró una hiperdosificación de los anticoagulantes (de índole diatrógena), en que están disminuidos los factores del complejo protrombínico.

Los anticoagulantes empleados en el tratamiento de enfermedades tromboembólicas (del tipo cumarínico-indandiónico), se



caracterizan como antagonistas de la vitamina K por su acción. El punto de ataque exacto y el mecanismo de reacción de las cumarinas no está muy claro. En general, se admite que estas sustancias presenta cierta similitud con la vitamina K, inhibiendo la síntesis de la protrombina mediante un desplazamiento competitivo de la vitamina K, aunque esto no ha sido totalmente demostrado. Este tema se tratará mas ampliamente en el siguiente capítulo.

### 3.2. Alteraciones metabólicas.

3.2.1. Coagulopatías por consumo e Hiperfibrinólisis.- Las coagulopatías por consumo e hiperfibrinólisis son diátesis hemorrágicas adquiridas y/o del fibrinolítico. El aumento metabólico ligado a estos fenómenos conduce además de la coagulación intravascular y la fibrinólisis a una disminución del sustrato específico para ambos sistemas del fibrinógeno ( o respectivamente la fibrina). Por lo que estas tendencias hemorrágicas adquiridas también son designadas como síndrome de desfibrinación. Estas coagulopatías condicionadas por alteraciones metabólicas son fenómenos secundarios a otras enfermedades fundamentales y siempre se presentan en forma acompañada de ambos defectos (coagulopatías por consumo e hiperfibrinólisis), rara vez se presentan en forma aislada.

3.2.1.1.- Coagulopatías por consumo.- Es una tendencia hemorrágica consecutiva a un proceso de coagulación

intravascular. Se activa el sistema de coagulación in vivo debido a la liberación de las sustancias procoagulantes.

a).- Sustancias que actúan como mediadores provocando la liberación de componentes con actividad coagulante; o bien sobre cambios en la hemodinámica, que también afectan el sistema de coagulación.

b).- Otras que se caracterizan por una influencia directa sobre el curso de la coagulación ( es decir, por sus efectos), son similares a los componentes activados y factores de la coagulación.

Los mecanismos para el desencadenamiento de una activación directa del sistema de la coagulación in vivo pueden ser los siguientes:

1).- Inundación de material tromboplástico en el torrente circulatorio que ponen en marcha una activación intravascular del sistema extrínseco, por ejemplo, el desprendimiento de la placenta, embolias amnióticas , shock traumático, carcinoma, etc..

2).- Activación del sistema de la coagulación por sustancias o mecanismos que sobre la base de su actividad de superficie estimulan in vivo el curso regular del sistema extrínseco, inducen sobre la fase sensible al contacto de una activación del sistema plaquetario; por ejemplo, en los circuitos corpóreos.

3).- Inundación o infusión de productos activados de la coagulación que estimulan la actividad de la protombina, como por ejemplo, el factor X activo o el suero.

4).- Inundación de enzimas proteolíticas con efectos similares a los de la trombina, como por ejemplo, veneno de serpiente.

3.2.1.2. Hiperfibrinólisis.- La hiperfibrinólisis se caracteriza por un defecto plasmático combinado con la coagulación con disminución del fibrinógeno, pérdida parcial de los factores II, V y VII; así como la presencia circulante de productos de degradación del fibrinógeno que inhiben su polimerización.

El incremento metabólico del sistema fibrinolítico puede tener lugar:

a).- Directamente por lisoquinas específicas (hiperfibrinólisis primaria).

b).- Indirectamente, después de una activación del sistema de la coagulación (fibrinólisis compensada o secundaria).

El desencadenamiento de una hiperfibrinólisis primaria puede ser activado por quininas específicas, como por ejemplo, la estreptoquinasa, estafiloquinasa y uroquinasa. Además, determinados órganos poseen las quininas correspondientes que son capaces de inducir la fibrinólisis primaria aunque de limitación

local. La fibrinólisis compensadora o secundaria se presenta después de la coagulación intravascular, por lo que se cree que existe una unión entre ambos mecanismos y se discuten las siguientes posibilidades:

- Activación del sistema fibrinolítico por inundación del material procoagulador con origen en los tejidos, que también tienen quinasas hísticas con especificidad fibrinolítica. Los pulmones, riñones, y el bazo son ricos en estos activadores.

- Precipitaciones de fibrina en los vasos terminales de distintos órganos que desencadenan la liberación de activadores hísticos.

- Desfibrinación por infusiones de trombina, pueden inducir un incremento en la fibrinólisis. Además, la misma trombina tiene acción similar a la plasmina, que es la que actúa en la degradación del fibrinógeno y la fibrina.

En relación con el mecanismo patogenético de la coagulación por consumo y sus consecuencias, parece conveniente la fibrinólisis compensadora, ya que puede evitar alteraciones tromboembólicas. Pero también una hiperfibrinólisis puede conducir a graves diátesis hemorrágicas empeorando el cuadro clínico del paciente.

3.2.2. Inmunocoagulopatías.- Las inmunocoagulopatías representan un grupo de enfermedades independientes de diátesis hemorrágicas caracterizadas patogenéticamente por la presencia de

un inhibidor adquirido que actúa como anticoagulante en el sistema circulatorio.

El anticuerpo inhibidor interfiere en el curso de la coagulación de las siguientes formas:

1).- Puede estar dirigido específicamente contra uno o varios de los factores de la coagulación, o

2).- Inhibe determinadas fases del curso de este proceso.

3.2.3. Hiperheparinemia endógena y exógena.- Se trata de una coagulopatía provocada por la acción inhibitoria en la coagulación por la heparina, pero sin manifestación hemorrágica obligada. La heparina, que es almacenada en las granulaciones metacromáticas de las células cebadas en condiciones fisiológicas, solo ceden concentraciones mínimas. El efecto biológico de la heparina está ligado a su elevada carga negativa, por lo cual reacciona fácilmente con los grupos básicos y forma con las proteínas complejos que simultáneamente neutralizan su acción.

#### 3.2.3.1.- Endógeno:

a).- Hiperanemia congénita.

b).- En enfermedades como la nefritis crónica y lupus eritematoso.

3.2.3.2.- Exogeno.- En el tratamiento con anticoagulantes como la heparina.

Junto a su efecto anticoagulante, se atribuyen también a la heparina acciones fibrinolíticas, antiinflamatorias y propiedades diuréticas. Como efectos secundarios, pueden presentarse, ocasionalmente, reacciones anafilácticas y alérgicas, así como alopecia.

### TROMBOSIS.

La trombosis es el proceso en el cual se forma una masa sólida o tapón en los vasos sanguíneos a partir de los constituyentes de la sangre y es el proceso opuesto a la diátesis hemorrágica. Las trombosis, que pueden ser arteriales o venosas, pueden tener efectos inmediatos muy peligrosos ya que pueden producir una embolia.

Las enfermedades tromboembólicas se presentan generalmente como consecuencia de diversos padecimientos, además, hay una serie de factores que predispone a una trombosis (Tabla No. 2).

Tabla No.2.-FACTORES QUE PREDISPONEN A LA TROMBOSIS.

ARTERIALES	VENOSOS
1. Hipertensión (TA 100/PS)	1. Cirugía
2. Hipercolesterolemia (245 mg/100 ml.)	2. Traumatismos
3. Tabaco	3. Enfermedades sistémicas (sobre todo neoplasias)
4. Obesidad	4. Inmovilidad
5. Trabajos sedentarios	5. Anticonceptivos orales
6. Sexo masculino	6. Período postparto
7. Edad avanzada	
8. Grupo sanguíneo A	

Las tromboembolias parecen ser exclusivas del hombre y debido a esto, la dificultad para encontrar un modelo animal que permita su investigación a fondo.

De acuerdo a los conocimientos fisiopatológicos de los fenómenos tromboembólicos, Virchow establece que los factores que predisponen a las trombosis son tres (Fig. No. 5):

1. Alteraciones de las paredes vasculares.
2. Modificaciones del flujo sanguíneo.
3. Cambios de la composición de la sangre.

#### 1. Alteraciones en la pared vascular.

Los trombos arteriales se presentan a menudo como el resultado de un proceso que daña las paredes vasculares, como en la esclerosis. La formación de un trombo puede ser iniciada por el ADP o por un mediador químico semejante, liberado de los vasos lesionados en los que están expuestas las fibras de colágena, que provocan la adhesión y la agregación plaquetaria. El mecanismo que se produce es semejante al que se realiza en la formación de un tapón hemostático normal, pero aun así no se explica como un trombo arterial puede localizarse lejos del sitio del endotelio dañado. Muchos aspectos de la fisiopatología de las trombosis arteriales resultan todavía poco claros.



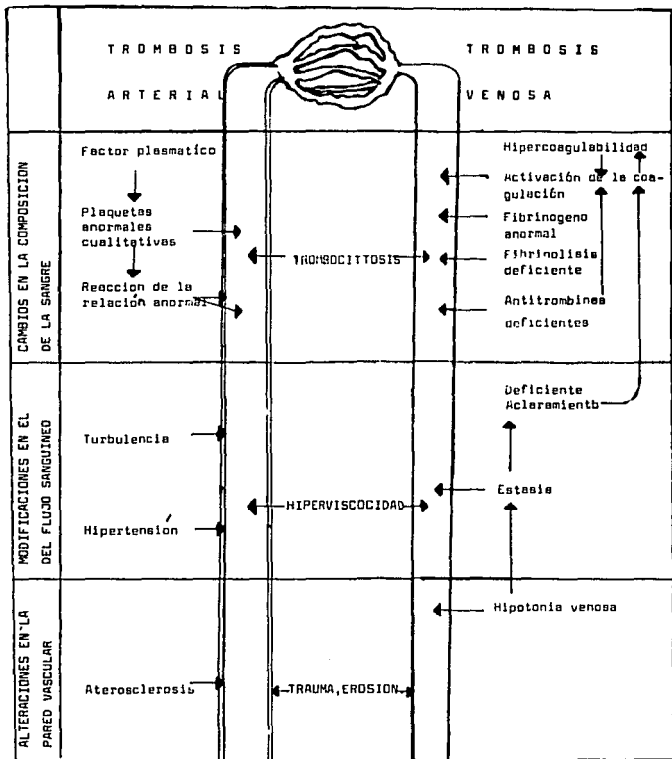


Fig. No. 5.- FACTORES QUE PREDISPONEN A LAS TROMBOSIS.

La figura muestra algunos de los factores implicados en la fisiopatología de una -- trombosis arterial (izquierda), y de una -- trombosis venosa (derecha). Estos procesos son principalmente teoricos.

En las trombosis venosas las paredes vasculares están hematológicamente normales y los factores extrínsecos de los vasos parecen tener el papel principal en la fisiopatología, una excepción a esta generalización es el trauma directo a la erosión de las venas.

La reducción generalizada en el tono venoso puede ser un factor favorable en la fisiopatología de la trombosis venosa y pueden presentarse con mayor frecuencia en mujeres embarazadas y en mujeres que están tomando anticonceptivos orales.

## 2. Alteraciones en el flujo sanguíneo.

Las trombosis arteriales inicialmente ocurren bajo condiciones de un flujo sanguíneo rápido y el trombo formado no es oclusivo por un tiempo, éste es formado por una masa de plaquetas que contienen pequeñas cantidades de fibrina con pocos eritrocitos y leucocitos, son clásicos los trombos blancos, semejantes a los de un tapón hemostático normal.

El agrandamiento del trombo arterial, ocasiona nuevos daños en las plaquetas produciendo fibrina, lo que conduce a una obstrucción parcial o completa del flujo sanguíneo y, ocasionalmente, pueden presentarse rastros de trombos rojos. En el cuadro fisiopatológico las anomalías del flujo sanguíneo no son muy claras, lo que sí se ha determinado es que el flujo sanguíneo turbulento y la

hiperviscosidad pueden ser factores favorables en las trombosis arteriales.

En las trombosis venosas, el trombo formado tiene grandes cantidades de fibrina y contiene numerosos eritrocitos, es clasico el trombo rojo, en donde las plaquetas y los eritrocitos son entrelazados en forma casual, son semejantes a los que se forman en una coagulación in vitro, usualmente, primero se produce una obstrucción parcial del flujo sanguineo y como consecuencia mas grave, igual que el trombo arterial, pueden producir una embolia (oclusión total).

La trombosis venosa se presenta bajo un flujo sanguineo lento, en donde el papel fisiopatológico de éstasis, es mediado por la alteración de los mecanismos que activan los factores de la coagulación en la sangre circulante.

### 3. Alteraciones en la composición de la sangre.

Las alteraciones en los diversos componentes de la sangre que intervienen en la coagulación, pueden presentarse en forma cuantitativa y/c cualitativa, provocando en determinados casos trombosis.

3.1. Alteraciones en las plaquetas.- La trombocitosis, que consiste en una elevación pasajera del número de plaquetas en la sangre periférica, superior a  $500 \times 10^9/l$ , puede ocasionar una

trombosis. La fisiopatología de este tipo de alteraciones no es muy clara. Es probable que las anomalías cualitativas de las plaquetas estén involucradas por el incremento en el número de trombocitos.

Lo que se ha determinado es que se presenta un incremento en el factor plaquetario 3, en humanos con hiperlipidemia y en animales alimentados principalmente con grasas, el aumento de este factor puede elevar el riesgo de que se presente una trombosis. También se ha detectado en diversos casos tromboembólicos una sensibilidad anormal de las plaquetas al ADP, que parece ser extrínseca a los trombocitos y se debe a la presencia de un factor anormal en el plasma, este factor puede ser una fosfolipasa, que es probablemente la que incrementa la aglutinación de las plaquetas como resultado directo en la sensibilidad de éstas frente al ADP.

3.2 Coagulación sanguínea.- La coagulación anormal de la sangre in vivo está asociada con la formación de trombos y problemas tromboembólicos. Los niveles altos de varios factores de la coagulación, particularmente el fibrinógeno y los factores V, VII, VIII y X, son fuente de trombosis determinados claramente en algunas enfermedades. Se ha señalado que la propensión a una trombosis puede ser el resultado de una hipercoagulabilidad de la sangre in vivo, en la cual los factores determinantes de tal estado no se han establecido claramente.

No es una evidencia general de que el incremento de un factor de la coagulación o de varios factores sea trombogénico en sí, ya

que el hipertiroidismo provoca un aumento en determinados factores sin embargo, una trombosis en estos casos es excesivamente rara.

Estudios en animales a los que se les ha puesto suero, inductor de trombosis, presentan evidencia de que el principal factor en el estado de hipercoagulabilidad es una activación lenta del mecanismo de coagulación.

Un esquema similar al de un estado hipercoagulable, es el de la Coagulación Intravascular Difusa (CDI), en el cual el paciente tiene el tiempo de coagulación y el tiempo de protrombina menor que el normal, debido a la presencia de traza de trombina o de otros activadores de la coagulación.

**CAPITULO III.**  
**ANTICOAGULANTES.**

**CAPITULO III.  
ANTICOAGULANTES.**

Los anticoagulantes son sustancias que impiden o retardan la coagulación sanguínea, inhibiendo la formación de fibrina. Generalmente se clasifican en tres grupos:

- Anticoagulantes que actúan in vivo, denominados anticoagulantes sintéticos o anticoagulantes orales.
- Anticoagulantes que actúan in vitro, que son esencialmente sustancias descalcificantes.
- Anticoagulantes que actúan in vivo o in vitro, como la heparina.

Existen otras sustancias que no son propiamente anticoagulantes pero si pueden afectar algún mecanismo de la hemostasia, produciendo así un retardo o inhibición en la formación del coágulo, tales como la aspirina o el dipiridamol.

De los anticoagulantes descritos anteriormente, los utilizados en clínica para la terapia de pacientes con problemas de hipercoagulabilidad o pacientes predisuestos a trombosis, son los que tienen acción in vivo y se reclasifican de la siguiente manera:

- Los que actúan directamente sobre el mecanismo de la coagulación, como la heparina; y

- Los que tienen acción indirecta inhibiendo la síntesis en el hígado de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K y son los anticoagulantes orales.

#### ANTICOAGULANTES ORALES.

Los anticoagulantes orales empezaron a ser estudiados en los primeros años de la década de los veinte. Schofield (1922-1924), describió la "enfermedad del trébol dulce", enfermedad hemorrágica del ganado que se alimentaba con heno del trébol dulce mal curado, detectando que en este heno se hallaba una sustancia tóxica que interrumpía los mecanismos normales de la coagulación. Roderick (1929-1931), señaló una deficiencia de protrombinas en estos animales y sugirió que el agente tóxico en el heno era un producto de descomposición de la cumarina, que producía un efecto reversible, puesto que la coagulación se normalizaba cuando se interrumpía el consumo de heno.

Link y Campbell (1934), identificaron a esta sustancia como la 3,3-metilen-bis4-hidroxycumarina. Link (1943-1954) sintetizó dicumarol. Estas drogas estudiadas se denominaron anticoagulantes hipotrombinémicos por tener la facultad de provocar un alargamiento en el tiempo de protrombina. Actualmente, estas



sustancias corresponden a dos grupos químicos: los derivados de la cumarina y los derivados de indandiona.

A principios de los cuarenta, se publicaron los primeros resultados de estudios clínicos con la bishidroxicumarina (Binghan et al, 1941.) y pronto abundaron publicaciones que hablaban de la aplicación en clínica de este compuesto. Durante las tres últimas décadas se han estudiado cientos de compuestos químicamente relacionados con la hidroxicumarina, pero solo pocos tienen uso terapéutico debido a los efectos colaterales que presentan.

Estos anticoagulantes se emplean casi exclusivamente por vía bucal por lo que suelen conocerse con el nombre de *anticoagulantes orales*.

#### **Origen y química.**

Los anticoagulantes orales son compuestos sintetizados en el laboratorio, derivados de la cumarina; mejor dicho, de la 4-hidroxicumarina y de la 1,3-indandiona (Figs. Nos. 6 y 7).

### Derivados de la Cumarina.

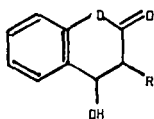
Existen dos tipos:

1). Los que poseen un segundo grupo cumarínico que reemplaza el hidrógeno en la posición 3, un grupo aralquílico, arilo y alquilo; y comprenden, especialmente, la warfarina sódica y el acenocumarol.

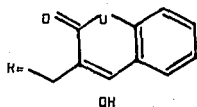
La warfarina sódica es una sal muy soluble y estable, que puede utilizarse por vía parenteral, intramuscular e intravenosa, diferente a las demás cumarinas e indandionas cuyas sales solubles no son estables.

### Derivados de la 1,3-indandiona.

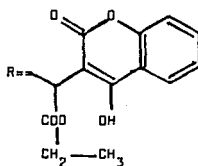
Los derivados de la indandiona se obtienen de sustituir diferentes radicales en la posición 2 de 1,3-indandiona; desplazando el hidrógeno de esta posición y dando así los siguientes anticoagulantes orales: la fenindiona, que es uno de los mas empleados en la actualidad; la difenandiona y la anisindiona, que son poco empleados.



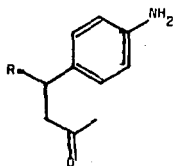
4-HIDROXICUMARINA



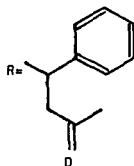
DICUMAROL



BISCUMACETATO DE ETILO



ACENOCUMAROL



WARFARINA SÓDICA

Fig. No. 6.- DERIVADOS DE LA CUMARINA

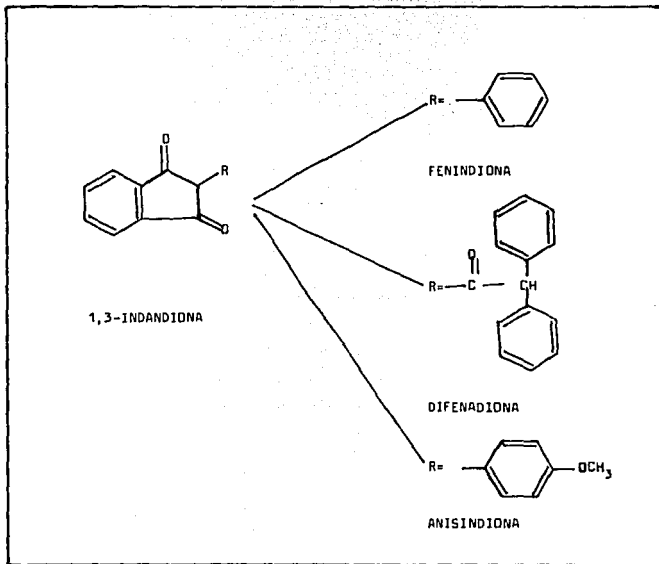


Fig.No. 7.- DERIVADOS DE LA INDANDIONA.

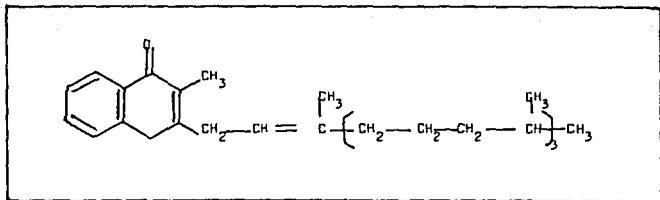


Fig. No. 8.- MOLECULA DE LA VITAMINA K.

### **Acción Farmacológica.**

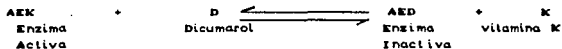
Esencialmente, todas las cumarinas, como las indandionas, tienen la misma acción en el organismo, ejerciendo su efecto en un periodo de latencia de doce a veinticuatro horas, únicamente in vivo. La forma de acción de estos anticoagulantes es indirecta, puesto que interfieren en la síntesis hepática de factores dependientes de la vitamina K, disminuyendo el nivel de los factores VII, II, IX y X, ocasionando un incremento en el tiempo de protrombina ya que inhiben a los factores antes mencionados, los cuales intervienen en la coagulación.

Los cuatro factores implicados, no disminuyen en la sangre en forma simultánea, sino que primero lo hace el factor VII seguido por el factor IX, luego el factor X y finalmente el factor II; esto se debe a la diferente vida media de estos factores en la circulación, siendo de 5, 12, 45 y 60 horas para los factores VII, IX, X y II, respectivamente.

### **Mecanismo de acción.**

Los anticoagulantes orales actúan como un grupo protéico en el sistema enzimático, responsable de la síntesis hepática de los factores II, VII IX y X, debido a la similitud de su estructura con la vitamina K, estos anticoagulantes compiten con dicha vitamina para desplazarla de la apoenzima a la que se haya unida,

lo cual consigue por su mayor afinidad con la enzima, formándose, de esta manera, una enzima inactiva, como se muestra en la siguiente reacción:



La enzima inactiva no cataliza la conversión de la proteína precursora para formar los factores de la coagulación antes mencionados, así que disminuye la síntesis de estos factores y, por lo tanto, aumenta el tiempo de protrombina en el paciente.

Desde el punto de vista cualitativo, todos los anticoagulantes orales actúan de la misma forma, pero cuantitativamente varían su potencia, y esto depende del radical que tenga la 4-hidroxicumarina o la 1,3-indandiona. Cuando los radicales son grupos alquílicos, arílicos o aralquílicos, por ejemplo la varfarina sódica y el acenocumarol, dan lugar a drogas muy potentes. En cambio el remplazo en la posición 3 de la hidroxicumarina por un segundo grupo cumarínico, ejemplo el dicumarol y biscumacetato de etilo, disminuye la potencia anticoagulante con respecto a las otras cumarinas.

Los diferentes anticoagulantes también varían en el tiempo de acción, que depende de la absorción, biotransformación, excreción y vida media de cada anticoagulante, clasificándose en:

- *Los de acción prolongada.* - Con duración de 5 a 7 días, con tendencia acumulativa, ejemplo: el dicumarol.

*Los de acción intermedia.* - Con duración de 3 a 4 días, con poca tendencia acumulativa, ejemplo: el acenocumarol, la warfarina sódica y la fenindiona.

*Los de acción corta.* - Con duración de 2 días, sin tendencia acumulativa, ejemplo: el biscumacetato de etilo.

#### Farmacocinética.

Las cumarinas e indandionas, son ácidos débiles que se absorben perfectamente cuando se administran por vía oral, dicha absorción se realiza en estómago e intestino y es una absorción completa, puesto que no se recuperan en las heces, excepción del dicumarol que hay hasta un 25% en heces, y esto se debe a que precipita en el estómago y en el intestino por su escasa solubilidad.

La velocidad de absorción varía de los distintos radicales unidos a la hidroxycumarina o 1,3-indandiona y se clasifican en:

- *De absorción rápida.* - Que son lo que se absorben en un tiempo de tres horas, como el biscumacetato de etilo o en 6 horas, como la warfarina sódica y la fenindiona.

- Los de absorción lenta.- En estas se requiere un lapso de 24 horas para su absorción. Ejemplo: el dicumarol.

Una vez absorbidas estas drogas, pasan a la sangre, ya aquí circulan combinadas parcialmente con las proteínas, principalmente con la albúmina, el dicumarol se encuentra unido en un 98% con dicha proteína, lo que hace un depósito del anticoagulante, con liberación lenta. Posteriormente pasan a los tejidos, sobre todo al hígado, pulmón, bazo y riñon; pueden atravesar placenta y producir hemorragias en el feto, que pueden ser fatales.

En el organismo la cumarina e indandionas son metabolizadas, en su mayor parte, por oxidación a nivel de microsomas hepáticos, transformándolas, principalmente, en hidroxiderivados. Esta biotransformación es mas o menos lenta según el anticoagulante y por consecuencia la duración de sus efectos es mayor o menor. Como los anticoagulantes se metabolizan en su mayor parte en el organismo; una porción libre, poco importante, se elimina por la orina y el resto en forma de metabolitos (Fig. No. 9).



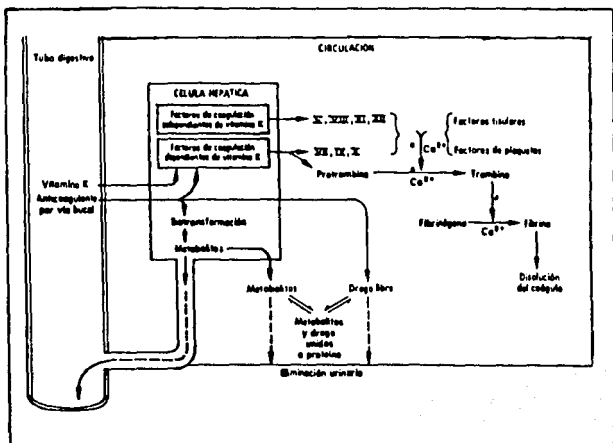


Fig. No. 9.- REPRESENTACION ESQUEMATICA DE LOS MECANISMOS DE LA COAGULACION Y LUGARES DONDE ACTUAN LOS ANTICOAGULANTES ORALES

### Empleo terapéutico de anticoagulantes orales.

Los anticoagulantes orales son útiles en la prevención o tratamiento de diversos trastornos tromboembólicos, a nivel arterial o venoso, empleándose mas en trastornos tromboembólicos

venosos que arteriales.

Los padecimientos en los que se indica la administración de anticoagulantes orales pueden ser:

**Trombosis coronaria:**

- Infarto al miocardio.

**Trombosis venosas:**

- Embolismo pulmonar
- Tromboflebitis
- Lesiones traumáticas de los vasos.
- Como profilaxis de las trombosis venosas postoperatorias.
- Como profilaxis en personas de edad avanzada con traumatismos graves (fractura de fémur).

**Trombosis y embolismo arterial:**

- En arterioesclerosis cerebral, aunque es raro el tratamiento con anticoagulantes orales en estos casos, ya que, por estadísticas, se sabe que los resultados no son satisfactorios.

Fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca congestiva.

- Cardiopatía reumática crónica con fibrilación auricular.

Prótesis vasculares.

MEDICAMENTO	SINONIMOS REGISTRADOS	DURACION EN QUE SE PRODUCE EL EFECTO MAXIMO EN EL TIEMPO DE PROTROMBINA. (HORAS).	DURACION DEL EFECTO. (DIAS)	DOSIS INICIAL (mg)	DOSIS DIARIA DE MANTENIMIENTO. (mg.)
Dicumerol		36-48	5-6	300, 1er. día 200. 2o. día	25-150
Warfarina	Cumadina,	36-72	4-72	50	2-15
Acenocumarina	Sintrom	36-48	1 1/2-2	16-28 1er. día 8-16, 2o. día	2-10
Fenindiona	Denilona,	24-48	1-4	200. 1er. día 100, 2o. día	20-100
Difenediona	Dipaxina	24-48	15-20	20-30, 1er. día 10-15, 2o. día	2.5-5
Anisindiona	Miradón	24-72	1 1/2-3	300, 1er. día 200. 2o. día 100. 3er. día	25-250
Biscumacetato de etilo.	Tromexan			1200, 1er. día	300-900

Cuadro No.5.- DOSIS TERAPEUTICAS PARA LOS ANTICOAGULANTES ORALES.

#### Vías de administración y dosis.

La vía oral es prácticamente la única utilizada para las cumarinas e indandionas, a excepción de la warfarina sódica que también puede emplearse por vía intravenosa e intramuscular, aunque solo se administra por vía distinta de la oral cuando el paciente presenta vómitos, incontinencia o falta de cooperación.

La dosis administrada es específica para cada anticoagulante, pero esta debe ser ajustada para cada paciente, ya que la reacción frente a los anticoagulantes orales es distinta para cada individuo, razón por la cual se debe seguir un control de dosificación mediante pruebas de laboratorio. Generalmente los tratamientos se inician con una dosis alta que al siguiente día disminuye. La dosis para cada anticoagulante se da en el Cuadro No.5.

#### Interacción con otros medicamentos.

Gran número de medicamentos administrados al mismo tiempo que los anticoagulantes por vía oral, modifican el efecto de éstos sobre la coagulación de la sangre. Enseguida se mencionan algunos de estos medicamentos que afectan la reacción de los anticoagulantes del grupo cumarina indandiona.

**Medicamentos que potencializan los efectos anticoagulantes:**

a).- Los que desplazan al anticoagulante de la albúmina plasmática.- Hidrato de cloral, ácido mefenámico, fenilbutazona, ácido nalidixico, sulfpirazona y sulfamídicos de acción prolongada.

b).- Los que aumentan la afinidad por el receptor.- D-tiroxina.

c).- Los que inhiben las enzimas microsómicas hepáticas.- Cloranfenicol, mercaptopurina, nortriptilina.

d).- Los que disminuyen la disponibilidad de la vitamina K.- Esteroides anabólicos, D-tiroxina y antibióticos de amplio espectro.

e).- Los que inhiben la síntesis de los factores de la coagulación.- Esteroides anabólicos, glucagon, quinidina y salicilatos.

f).- Los que aumentan el catabolismo de los factores de la coagulación.- Esteroides anabólicos y D-tiroxina.

**Medicamentos que disminuyen los efectos anticoagulantes:**

a).- Los que inhiben la absorción del anticoagulante por vía oral.- Griseofulvina.

b).- Los que inducen las enzimas microsómicas hepáticas.- Barbitúricos, etoclorovinol, glutetimida, griseofulvina y meprobamato.

c).- Los que estimulan la síntesis de los factores de la

coagulación.- Vitamina K, corticosteroides suprarrenales y estrógenos.

#### **Efectos secundarios e intoxicación.**

En general, el problema que mas se presenta en pacientes que tienen tratamiento con anticoagulantes orales son las hemorragias, debidas a una dosis excesiva de estos medicamentos.

La gran variabilidad individual en las respuesta frente al anticoagulante, que son una serie de factores (fiebre, lesiones hepáticas y renales, etc.,) muchas veces incontrolables, hace que no sea segura ninguna dosis, a menos que se vigile al paciente por medio de pruebas de laboratorio, determinando así la dosis adecuada para prevenir hemorragias e intoxicaciones.

Los síntomas que se presentan en la intoxicación por anticoagulantes orales se clasifican en: hemorrágicos, gastrointestinales y fenómenos alérgicos.

#### **Hemorragias.**

Los trastornos hemorrágicos son los mas importantes y pueden presentarse en:

- Nariz y boca.- Epitaxis, encias sangrantes.
- Tracto gastrointestinal.- Hematemesis, melena -aun mortales-, en general debidas a una úlcera péptica no diagnosticada.

- Tracto génitourinario.- Hematuria con dolor lumbar, hemorragia uterina.
- Pulmón.- Hemotisis.
- Pericardio.- Hemorragia con taponamiento cardíaco que puede ser mortal.
- Piel.- Equimosis y necrosis hemorrágica en el tórax, en los miembros inferiores y en la mama de la mujer.
- Sistema nervioso central.- Cefalea intensa; ictus y muerte.
- Suprarrenal.- Insuficiencia suprarrenal aguda (excepcional).

#### Manifestaciones gastrointestinales.

-Además de las hemorragias descritas pueden presentarse otros trastornos, generalmente leves, que consisten en: anorexia, náuseas, cólicos, vómito y diarrea.

#### Fenómenos alérgicos.

- Se observan especialmente con la fenindiona y consisten en urticaria, erupción morbiliforme, aun dermatitis exfoliativa, adenopatía, fiebre, hepatitis con ictericia y aun granulocitosis fatal.

#### Tratamiento en caso de intoxicación.

El tratamiento se da especialmente en las intoxicaciones que producen fenómenos hemorrágicos, ya que en los demás casos,

generalmente, ceden al suprimirse el anticoagulante. El tratamiento consiste en la supresión del anticoagulante y la administración de preparados de vitamina K.

La vitamina K, o fitonadiona, resulta especialmente eficaz en dosis de 5 mg cada 6 horas por vía oral hasta que los niveles hemáticos sobrepasen los límites peligrosos. En casos graves la fitonadiona se administra por vía intravenosa en dosis de 10 a 24 miligramos cada 12 horas. Como la acción de la vitamina K es un poco lenta, unas 12 horas, debe efectuarse una transfusión de sangre fresca para proporcionar los factores de la coagulación deficientes.

**Contraindicaciones en la administración de anticoagulantes.**

Los casos en que no deben utilizarse las cumarinas y las indandionas se dan a continuación:

- a). En afecciones hemorrágicas.- Hemofilia, púrpura.
- b). Insuficiencia hepática, renal o alcoholismo crónico.
- c). Lesiones ulcerosas del trato gastroduodenal.- Úlcera gastroduodenal.
- d). Úlceras o heridas abiertas sangrantes.
- e). Intervenciones quirúrgicas recientes en el cerebro o médula espinal, en la que una mínima hemorragia puede ser fatal.
- f). Pericarditis, peligro de hemopericardio.
- g). Endocarditis subaguda bacteriana.



- h) Hipertensión maligna.- Hemorragia retiniana.
- i) Hemorragia cerebral previa.
- j) Embarazo.- Peligroso para el feto.
- k) Lactancia.- Ofrece peligro para el niño.

Algunas de estas contraindicaciones son relativas y queda a criterio del médico el determinar si el peligro del tromboembolismo es mayor o menor que la eventual hemorragia.

Otra contraindicación es cuando no se dispone de pruebas de laboratorio, ya que éstas son indispensables para poder determinar la dosis adecuada para cada persona y no ocasionar un daño mayor del que ya presenta el paciente.

#### Ventajas y desventajas de los anticoagulantes orales.

##### Ventajas:

- eficacia por vía oral.
- bajo costo.
- acción mas prolongada que evita la necesidad de tomas repetidas, lo que hace que el paciente los acepte fácilmente.

##### Desventajas:

- acción retardada, aun con el bismacetato de etilo-, inconveniente en casos de emergencia.
- efecto persistente, desventaja en casos de emergencia,
- el requerimiento de determinaciones diarias, por lo menos, al inicio del tratamiento.

**CAPITULO IV.**  
**METODOS DE CONTROL USADOS EN LA ADMINISTRACION**  
**DE ANTICOAGULANTES ORALES.**

CAPITULO IV.  
METODOS DE CONTROL USADOS EN LA ADMINISTRACION DE  
ANTICOAGULANTES ORALES.

El laboratorio clínico tiene un papel muy importante en la terapia con anticoagulantes orales, puesto que las pruebas de laboratorio que se realizan detectan si el nivel de hipocoagulación es correcto para prevenir la trombosis o si puede presentarse el riesgo de producir una hemorragia, que es tan común. El médico interpreta los resultados del laboratorio para controlar la dosis de anticoagulante administrada al paciente y así, considerar el riesgo de una hipercoagulabilidad o por el contrario, un problema hemorrágico.

Las pruebas que son utilizadas en el laboratorio para el control terapéutico con anticoagulantes orales son:

- I           Tiempo de protrombina en una Etapa Quick (TP).
- II           Trombotest.
- III          Tiempo de protrombina por el método FyP  
              (protrombina y proconvertina) de Owren.
- IV          Tiempo de tromboplastina parcial (PTT).

Los métodos mencionados deben satisfacer la necesidad diagnóstica, por lo que deben determinar si la acción del anticoagulante es correcta. Los anticoagulantes orales tienen acción indirecta sobre los factores de la coagulación circulantes, lo que hacen es

bloquear la formación hepática de los factores II, VII, IX y X (como se explica en el capítulo anterior), por lo que las pruebas más confiables serán aquellas que detecten con mayor precisión la insuficiencia de estos factores. El tiempo de protrombina en una etapa y el trombotest son las pruebas de laboratorio más utilizadas en nuestro país, aunque cabe señalar que el trombotest, por su mayor costo, es menos común.

Al iniciar el tratamiento con anticoagulantes orales, las pruebas de laboratorio deben realizarse diariamente. Conforme se establece la respuesta del individuo, las determinaciones se le hacen a intervalos mayores y, cuando queda establecido el régimen de tratamiento a lapsos mayores, las pruebas deberán hacerse por lo menos una vez al mes o antes si se presenta algún síntoma anormal.

**Tiempo de protrombina (Método de Quick).**

**Fundamento.**

El tiempo de protrombina, medido por el método de Quick, nos refleja la deficiencia de los factores II, V, VII y X, excepto el IX. En la prueba se añade un exceso de tromboplastina extrínseca preformada (tromboplastina tisular), así como un exceso de calcio, al plasma problema. El tiempo transcurrido entre la adición del calcio y la formación del coágulo es el tiempo de protrombina. Este método no permite apreciar el mecanismo intrínseco.

**Equipo y reactivos.**

**Equipo:** Equipo para toma de sangre, tubos de ensaye, cronómetro, baño de agua, centrifuga, pipetas y fibrómetro.

**Reactivos:** Tromboplastina hística, solución de cloruro de calcio al 0.04 M, solución de oxalato de sodio 0.1 M y estándar de plasma normal.

**Técnica.**

En la prueba se utiliza plasma anticoagulado, empleándose 0.5 ml de citrato de sodio al 3.8% o 0.5 ml de oxalato de sodio 0.1 M como anticoagulantes. 4.5 ml de sangre es obtenida por venipuntura y se coloca en el tubo de ensaye con el anticoagulante, se deja reposar 45 minutos en baño de hielo, posteriormente hay que centrifugar a 3500 rpm durante 10 minutos, se obtiene el plasma el cual se coloca en el baño de hielo hasta ser utilizado.

Se debe tener un baño María a 37<sup>o</sup> C en el cual se deberán colocar los reactivos que se utilizan en la prueba. En un tubo de ensaye colocar 0.2 ml de plasma, incubar 60 segundos; añadirle 0.1 ml de tromboplastina hística y 0.1 ml de cloruro de calcio. Al terminar de agregar el último reactivo se pone en marcha de inmediato el cronómetro, el tubo de ensaye se mueve suavemente hasta observar la formación del coágulo, el cronómetro se detiene y se registra el tiempo trascurrido. Este procedimiento deberá repetirse cuando menos dos veces. El valor promedio de los dos tiempos registrados es el tiempo de protombina.

Esta prueba también puede realizarse en forma semiautomatizada, utilizando para ello un fibrómetro el que automáticamente medirá el tiempo de protrombina. De cualquier manera, siempre es conveniente realizar la prueba, cuando menos, dos veces.

## II. Trombotest.

En este método se utiliza una preparación combinada de tromboplastina, libre de factores de coagulación, y un plasma bovino modificado que contiene todos los factores de la coagulación, excepto aquellos que son afectados por los anticoagulantes orales.

El tiempo transcurrido entre la adición del reactivo al plasma problema y la formación del coágulo es el trombotest.

### Equipo y reactivos.

Equipo: Equipo para toma de sangre, jeringas, lancetas, tubos de ensayo, cronómetro, Baño de agua, centrífuga, pipetas, micropipetas, higrómetro.

Reactivos: Preparación combinada de tromboplastina hística (trombotest), solución de cloruro de calcio al 0.04 M, solución de oxalato de sodio al 0.1 M y estándar de plasma normal.

#### Técnica.

Esta determinación se realiza en forma similar a la técnica de Quick y en las mismas condiciones de temperatura. La variación consiste en que en lugar de adicionar la tromboplastina hística se ponen 0.25 ml del reactivo del trombotest y se utiliza sangre capilar, que es obtenida por punción profunda en la yema de los dedos para colectar 20 microlitros, incubándose a 37°C durante 5 minutos. Aunque no es común, también puede ser utilizada sangre venosa citratada, no centrifugada.

La muestra de sangre debe ser depositada inmediatamente en el tubo de ensaye en el que se adiciona el reactivo de trombotest, cuando la prueba se realiza en forma manual, o se deposita en las celdillas del fibrómetro cuando es en forma semiautomática y se registra el tiempo de formación del coágulo. El tiempo registrado se interpola en una tabla que reporta el proveedor para cada lote del reactivo de trombotest (la tabla correlaciona los tiempos de coagulación y el porcentaje de actividad coagulatoria).

#### III. Tiempo de protrombina por el método PyP de Owren.

##### Fundamento:

En este método la muestra de plasma se diluye y se mezcla con el factor V y fibrinógeno antes de su estudio. El efecto de la dilución hace que la prueba sea mas sensible a las pequeñas fluctuaciones en la actividad de los factores II, VII y X. Es insensible a la deficiencia del factor V y IX.

#### Equipo y Reactivos:

Equipo para la toma de sangre, cronómetro, baño María. pipetas, centrífuga y, opcionalmente, fibrinómetro.

Reactivos: Plasma problema y plasma normal, se usa plasma citratado igual que para la prueba de Quick, solo que antes de su uso las muestras son diluidas 1 a 10 en una solución amortiguadora (pH 7.35) de veronal diluido en solución salina-citrato. También se utiliza plasma de buey sin protrombina y tromboplastina de cerebro humano; cloruro de calcio al 0.06 M.

#### Técnica:

Se mezcla 0.1 ml de plasma de buey sin protrombina con 0.1 ml del plasma problema o control ya diluidos y 0.1 ml de la tromboplastina, se deja uno a dos minutos en baño María a 37°C y se le añade 0.1 ml de cloruro de calcio, midiéndose inmediatamente después el tiempo hasta la formación del coágulo. El tiempo registrado es el tiempo de protrombina por el método PyP.

#### IV. Tiempo de Tromboplastina parcial.

El plasma hemofílico se coagula tan rápidamente como lo hace el normal, si se recalifica en presencia de una tromboplastina histórica potente. Langedell, Wagner y Brinkhous demostraron en 1953 que ciertas tromboplastinas carecen de la capacidad para compensar el defecto plasmático de la hemofilia. Estas tromboplastinas se denominan tromboplastinas parciales y cuando son empleadas en las pruebas de coagulación de una fase, el procedimiento se denomina



### Tiempo de protrombina parcial.

#### Equipo y reactivos.

Equipo: Equipo para la toma de sangre, cronómetro, baño de agua, pipetas y centrifuga, opcionalmente fibrometro.

Reactivos: Tromboplastina parcial, solución de oxalato de sodio 0.1 M, solución de cloruro de calcio 0.04 M y estándar de plasma normal.

#### Técnica.

En esta prueba puede emplearse la muestra del plasma obtenido para la prueba del tiempo de protrombina. La técnica que se emplea es similar a la técnica de Quick, variando la tromboplastina, pues en este caso se utiliza la tromboplastina parcial.

Forma de reportar resultados y comparación de los distintos métodos.

Los resultados de las pruebas pueden darse:

- a). Como un tiempo (en segundos).
- b). Como una relación de los tiempos de protrombina (TP plasma problema / TP plasma normal).
- c). Como un porcentaje, basado en los resultados de curvas de dilución previamente construidas, utilizando plasma normal con suero fisiológico y la misma tromboplastina con la que se realice la prueba.

# BIBLIOTECA CENTRAL

PRUEBA	TP.	TROMBOTEST	PyP.
Rango Normal	0-14 seg.	10-100%	30-40 seg.
Rango Terapéutico	18-19 seg.	9-15%	15-25 seg.
Relación Terapéutica.	2-4	-	-

Tabla No. 3.- VALORES DE REFERENCIA, RANGO NORMAL Y TERAPEUTICO  
PARA LAS PRUEBAS DE LABORATORIO.

La prueba de Quick en una etapa es relativamente fácil de llevar a cabo y es la prueba mas usada. Esta prueba mide el déficit de los factores VII y X y es insensible al déficit del factor IX. Su principal problema estriba en que en el mercado existen diversas tromboplastinas con distintas sensibilidades al déficit del factor VII, por lo que los valores resultantes dependerán de la tromboplastina utilizada por cada laboratorio.

El trombotest es una prueba que mide la actividad combinada de todos los factores afectados por los anticoagulantes orales, aunque es discutible si la medición del factor X es realmente importante para el control de la terapéutica anticoagulante. Esta prueba, aunque mas completa, es utilizada con menor frecuencia por el alto costo de su reactivo.

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

El método PyP no ha tenido mucha popularidad, donde ha sido usado preferentemente es en el Reino Unido. Es una prueba mas sensible que el tiempo de protrombina en una etapa ya que mide rangos altos de actividad de los factores de la coagulación, debido a la dilución que se hace en el plasma. Sin embargo, el requerimiento de reactivos extra y el procedimiento de la prueba, mas elaborado, son obstáculos para su mayor uso.

El tiempo de tromboplastina parcial es una prueba utilizada como complementaria debido a que es insensible a la actividad del factor VII y como se utiliza una tromboplastina parcial solo mide la vía intrínseca detectando únicamente los factores II, IX y X que también son afectados por los anticoagulantes orales.

Factores que pueden modificar el control de un paciente.

Existe, tanto dentro del laboratorio como fuera de él, una serie de factores que pueden modificar el control de un paciente y sobre los cuales se debe poner especial cuidado.

a). Ajenos al Laboratorio.

Es muy importante que el médico tenga control en el paciente en los siguientes puntos:

1).-Medicamentos.- En pacientes anticoagulados un medicamento secundario puede aumentar o disminuir la acción de las cumarinas o indandionas. en el capítulo anterior se da una lista de dichos medicamentos y su efecto.

2).- Composición de los alimentos.- El aumento en el consumo en alimentos que contienen vitamina K, puede llevar a un aumento en el valor del TP.

3).- Stress mental o físico.- La angustia, stress y actividad física vigorosa, aumentan la actividad del factor VII y activa el sistema fibrinolítico

4).- Enfermedad.- El proceso de la coagulación puede ser afectado indirectamente por enfermedad; por ejemplo en el daño hepático hay un mal funcionamiento de la absorción de la vitamina K o una absorción limitada. Otro ejemplo podría ser la insuficiencia cardíaca.

5).- Confiabilidad del paciente.- Si el paciente deja de tomar sus anticoagulantes como le han sido prescritos, el valor puede ser contrario a lo esperado.

b).- Factores dentro del Laboratorio.

1).- Toma de muestras.- En la toma de muestras se pueden presentar diversas fallas que pueden alterar los resultados del laboratorio, tales como:

1.1.- Duración del éstasis venoso.- La toma de muestra es el primer paso del análisis en el laboratorio y esto debe hacerse con cierta rapidez, ya que si el estancamiento dura más de un minuto antes de que la vena se contraiga puede ocurrir una hiperfibrinólisis.

1.2 Venipunción.- Si la venipunción no se realiza suavemente en el primer intento la sangre puede ser contaminada con tromboplastina tisular cuando se utiliza la misma aguja.

1.3).- Capilar sanguíneo.- Cuando el capilar sanguíneo esta aislado de la superficie se debe pinchar profundamente, así la sangre emerge espontáneamente de la punta del dedo o de la oreja. Esta clase de muestras, que es la sangre capilar, no es muy recomendada porque la extracción puede llevar dilución de capilar sanguíneo con fluido tisular o contaminación con tromboplastina.

1.4. Extracción de la sangre.- Al obtener la muestra se debe evitar la hemólisis no permitiendo para ello que se hagan burbujas en la jeringa.

2).- Preparación de la muestra.- La muestra debe manejarse adecuadamente antes de realizar el análisis para evitar fallas como:

2.1).- La mezcla de la sangre con la solución anticoagulante.- Si la sangre y la solución anticoagulante no son mezcladas adecuadamente, invirtiéndolas con cuidado sin agitarlas, puede darse una formación parcial del coágulo. Esto también puede suceder si la obtención es en grandes cantidades (mas de 20 ml ) que puede tomar mucho tiempo.

2.2).- La centrifugación.- Para separar completamente el plasma del paquete celular es necesario centrifugar por lo menos 10 minutos a 3,500 rpm y estas condiciones deben ser constantes. Un cambio brusco en este parámetro puede originar un cambio en la concentración de trombocitos en el plasma.

2.3).- Plasma hemolítico.- La hemólisis produce la liberación de eritrocitina, la cual tiene un efecto activo en la coagulación

similar al factor plaquetario III, por lo tanto los plasmas hemolíticos deben ser descartados para pruebas de coagulación.

3).- Almacenamiento de la muestra.- Básicamente, a causa de la inestabilidad de los factores de la coagulación, las muestras deben ser analizadas tan rápidamente como sea posible. Generalmente deben permanecer a temperatura ambiente, máximo dos horas y cuatro en refrigeración, si se van a analizar en un tiempo mas largo hay que congelar la muestra. El análisis de estas muestras deberá hacerse después de que la muestra, ya descongelada, alcance la temperatura de 37°C.

4).- Análisis de las muestras.- Al realizar esta operación debe tenerse en cuenta la estabilidad de los reactivos. Generalmente, los reactivos para las pruebas de coagulación provienen de material biológico y por lo tanto son relativamente sensibles a factores físicos, por lo que deben ser almacenados en refrigeración y tener una fecha de caducidad que debe ser vigilada.

4.1).- Estandarización de los reactivos.- Se deben tener controles estándar de los reactivos: plasma normal, plasma anormal y tromboplastinas, de las cuales las tromboplastinas a utilizar en las pruebas son el punto clave, ya que, debido a sus diversos orígenes, tienen distintas sensibilidades y los resultados de las pruebas efectuadas con distintas tromboplastinas presentan importantes variaciones.

**CAPITULO V.**  
**CALIBRACION DE LAS TROMBOPLASTINAS Y ESTANDARIZACION**  
**DEL TIEMPO DE PROTROMBINA.**

CAPITULO V.  
CALIBRACION DE LAS TROMBOPLASTINAS Y ESTANDARIZACION  
DEL TIEMPO DE PROTROMBINA.

La prueba del tiempo de protrombina, que es la mas utilizada para el control de la terapia con anticoagulantes, presenta la dificultad de que sus resultados se expresan en diferentes formas y aun si esto se hace aparentemente en la misma forma los resultados de un laboratorio a otro rara vez son directamente comparables. Esto se debe, principalmente a la variedad de tromboplastinas que existen en el mercado como son:

- a). Calcio-tromboplastina. Bachringer Mannhern.  
Origen: cerebro de mono.
- b). Tromboplastina a. Bachringer Mannhern.  
Origen: no conocido.
- c). Tromborel. Behring-Hoescht.  
Origen: Placenta humana.
- d). Calcio-tromboplastina. Behring-Hoescht.  
Origen: Placenta humana.
- e). Tromboplastina c. Merz and Dade.  
Origen: Cerebro de conejo.
- f). Calcio-Tromboplastina. Hoffman La Roche.  
Origen: Pulmón de Conejo.
- g). Simplastin.Tromboplastina tisular. Organon Teknika.  
Origen: Cerebro y pulmón de conejo.



Para el control de la terapia por el tiempo de protrombina se debe estandarizar la prueba y unificar la manera de reportar los resultados ya que en la actualidad los resultados de esta prueba se reportan en % de tiempo de protrombina, en relación de tiempo de protrombina, es decir, la relación del tiempo de protrombina del paciente dividido entre el tiempo de protrombina promedio para el plasma normal; o únicamente en segundos. También se estima necesario que en los resultados de la prueba se incluya el intervalo terapéutico aceptado para un tratamiento adecuado.

Para la estandarización de la prueba, se han diseñado métodos posibles de usar con una misma escala de medida, ajustándose en cada tromboplastina a utilizar.

En 1977, el Comité Experto de la Estandarización Biológica (CEEB) de la OMS, designó un lote liofilizado de tromboplastina humana (57/40) como una preparación de referencia internacional para calibrar otras tromboplastinas, de tal modo que las relaciones del tiempo de protrombina medidas, usando cualquier tromboplastina pudiera convertirse a una escala común.

El método de calibración adoptado por el CEEB resultó de una propuesta de Biggs y Denson y ese procedimiento se probó en estudios colaborativos organizados por Bangham et al. y por una comisión Mixta del Comité Internacional sobre Trombosis y

Hemostasia y el Comité Internacional para la Estandarización en Hematología.

El método de calibración de Biggs-Denson ha trabajado satisfactoriamente en muchos casos; pero se ha encontrado que no es totalmente adecuado en los casos en que se comparan materiales marcadamente disímiles. Esto es un inconveniente serio, ya que la calibración se requiere más para las tromboplastinas disímiles.

También ha mostrado debilidad para cumplir los requerimientos estadísticos para la validez y la precisión de la calibración de tromboplastinas en el modelo Biggs-Denson como se formuló originalmente. Para vencer esta dificultad, se sugirió una modificación al método de calibración. La modificación fue organizada por el Departamento Público de Referencia (DPR) de la Comunidad Económica Europea y en su última reunión el CEEB adoptó un esquema de calibración revisado, basado en el método modificado.

El método sugerido por Biggs y Denson estaba basado en la observación empírica de que si las relaciones del TP para un grupo de plasmas de pacientes obtenidas usando dos tromboplastinas diferentes se grafican una contra otra se observa una relación aproximadamente lineal (Fig.No 10 )

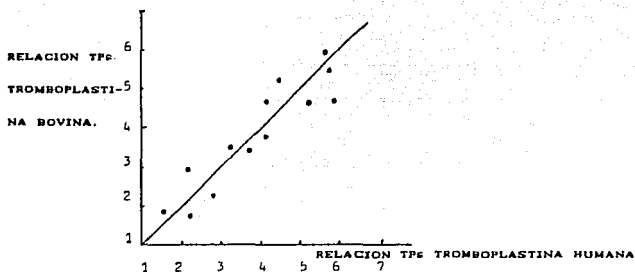


Fig. No. 10.- GRAFICA DE LA RELACION DEL TP (HUMANO) Y LA RELACION DEL TP (BOVINO).- En el eje vertical se grafican los valores de la relacion de los TPE utilizando una tromboplastina de origen bovino; y en el eje horizontal se grafican los valores de los TPE utilizando una tromboplastina de origen humano.

Se observa que el origen en la Fig. No. 10 el punto (1, 1), no es el cero, ya que la ausencia de la prolongación del TP de una relación del TP da 1. En la suposición razonable que la ausencia de la prolongación del TP con una tromboplastina corresponderá con la ausencia de la prolongación de la otra.

La relación lineal se hace al pasar a través de este origen. La única variable, por lo tanto, es la pendiente  $b$ , de la línea.

Una vez que  $b$  es conocida o estimada a partir de la gráfica, una relación del TP para una tromboplastina puede convertirse en la

relación equivalente para la otra usando la ecuación:

$$y - 1 = b ( x - 1 ) (1)$$

donde  $x$  y  $y$  se refieren a los valores de la relación del TP sobre los ejes horizontal y vertical, respectivamente.

El esquema de estandarización original de la OMS estaba basado simplemente en la ecuación 1. La pendiente  $b$  se llama la Constante de Calibración y cuando la tromboplastina representada por el eje horizontal era la PRI, se designó a  $b$  como la Constante de Calibración Internacional (CCI) de la tromboplastina representada sobre el eje vertical. La CCI de la PRI primaria (67/40) se definió como 1 ya que necesariamente este es el valor que se obtendría si la PRI se calibrara contra sí misma (excluyendo el error experimental). Así, cualquier tromboplastina podría compararse con la PRI y asignársele una CCI y después cualquier relación del TP podría convertirse, usando la ecuación 1, en la relación equivalente que se habría obtenido si la PRI misma se hubiera usado para medirla. Para realizar esta conversión, la ecuación 1 se volvió a plantear como:

$$x = ( y - 1 ) / b + 1 \quad (2)$$

Para aplicar la ecuación 2, el valor de la CCI se sustituía en lugar de  $b$  y la relación del TP medido se sustituía en lugar de  $y$ . El valor resultante de  $x$  era entonces la estimación de la relación del TP que se habría obtenido si la PRI se hubiera usado y esto se designó como la Relación Calibrada Internacional (RCI).

Al convertir todas las relaciones de los TP en RCI, es posible, en teoría considerarlas como si se hubieran medido usando una sola tromboplastina, la PRI. Esto representó ventajas obvias para estandarizar el manejo clínico de la anticoagulación oral.

#### NECESIDAD DE MODIFICAR EL ESQUEMA DE LA OMS.

A pesar del considerable avance hecho por el esquema anterior, se han presentado dificultades, ya que la relación lineal a través del origen de una gráfica de la relación de TP es empírica (Fig. No. 10).

Se han encontrado excepciones a este patrón, estas excepciones se originan, generalmente, en los casos donde se comparan tromboplastinas de muy diferente sensibilidad y la constante de calibración es marcadamente diferente de 1 y en tales casos esta relación es curva, como se muestra en la siguiente figura (Fig. No. 11 )

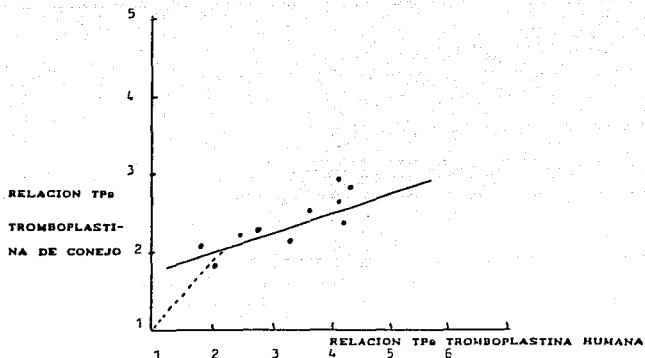


Fig. No.11.-GRAFICA DE LA RELACION DEL TP (HUMANO) Y LA RELACION DEL TP (CONEJO).- En el eje vertical se grafican los valores de la relacion de los TPa utilizando una tromboplastina de origen de conejo y en el eje horizontal se grafican los valores de los TPa utilizando una tromboplastina de origen humano.

Por lo tanto, el esquema anterior no puede ajustarse a una relación curva o lineal que no pase a través de (1,1); por lo que se debe abandonar el intento de asignar una constante de calibración en tales casos.

Se ha propuesto un método de calibración de tromboplastinas alternativo, el cual retiene los principios principales del Método de Biggs-Denson, que es mas fácil de utilizar.

**Método modificado para calibrar tromboplastinas.**

La modificación básica que se ha hecho es graficar en lugar de las relaciones del TP, los mismos TP (s) en escala logarítmica. Si en la gráfica logarítmica se observa que la relación entre las tromboplastinas es lineal, puede aplicarse un esquema de calibración directamente análogo al esquema original de la OMS

La ecuación de la línea de calibración es de la forma:

$$\text{Log. TPv} = c \log. \text{TPh} + d$$

Donde c es la pendiente, d es la intersección y v y h significan los ejes verticales y horizontales, respectivamente. La ecuación tiene dos constantes, pues no está restringida a pasar a través de cualquier punto fijo y a primera vista parece mas compleja que la ecuación 1, sin embargo fácilmente puede convertirse en una ecuación para la relación del TP como se muestra a continuación

$$\text{TPv} = \text{antilog.} (c \log. \text{TPh} + d)$$

$$\text{TPv} = Y$$

$$Y = \text{TPv} / \text{NTPv}$$

$$Y = \text{antilog.} (c \log \text{TPh} + d) / \text{antilog} (c \cdot \log \text{NTPh} + d)$$

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

$$Y = \text{antilog.} (c \log (\text{TPh}/\text{NTPh}))$$

$$Y = (\text{TPh} / \text{NTPh})^c$$

$$Y = X^c \quad (\text{Ec. 3})$$

Donde Y y X son las relaciones de TP para las tromboplastinas representadas sobre los ejes vertical y horizontal respectivamente. Se han hecho otras modificaciones al esquema de la OMS en cuanto a la terminología y al modo de operar el esquema, los nuevos términos son IIS (ISI), que es el Índice Internacional de Sensibilidad para denotar la pendiente  $c$  de la línea de calibración en una gráfica logarítmica del TP, donde la PRI (67/40) está representada en el eje vertical.

La Relación Normalizada Internacional (RNI) se utiliza para denotar la relación del TP y que se calcula de la ecuación 3 cuando  $c$  es el ICI apropiado.



## BIBLIOGRAFIA.

BIBLIOGRAFIA.

BEGEMANN, ROSLETTER, KABOTH. Hematologia Clínica. Ed. Científica Médica. 1984.

BESSELAAR, AMHP., LEOLIGER, C.A. et al. Stability of international reference Thromboplastins. B.J. Haematol 1989; 49: 153-60.

BIGGS, R. DENSON, KUE. Standarization of the one stage Prothrombin time for the control of anticoagulant therapy. Brit. med J. 1967, 1, 89-88.

BIGGS, R. BROUJOUR, M., DENSON, KUE. Calibration of five thromboplastins using fresh and freeze-dried plasma. Thrombos, Diatheses Haemorrh, 1973, 29; 228-239.

BOEKHOUT MUSSERT. M.J., van der. KAIK-SCHAAP P.J., HERMANS, J. LOELINGER, E.A. Prospective double-blind clinical trial of bovine, human and rabbit thromboplastins m monitoring long-term oral anticoagulant. Am. J. Clin. Pathol. 1981, 75: 297-303.

BROEKMANS, A.W., LOELINGER, e. a. Therapeutic control of anticoagulant treatment. Br. med. J. 1982. 284, 1330-1331.

BROWN, E.B., MOORE, C.V. Progresos en Hematología. Vol. III Ed. Científico Médica, Barcelona 1972.

BYRAS , LEAVELL, ATHOROP, OSCAR. Hematologia Clínica. 4a. Edición. Nueva Editorial Interamericana. 1978.

COPPLESTONE, ADRIAN. ROATH, STUART, Assessment of therapeutic Control of Anticoagulation. Acta Haemat. 71:376-380. 1924

COPLESTOPNE, A. et al. Assesment of therapeutic control of anticoagulant. Acta haematorl (Basel) 1984. 71 (6) - 376-80.

DACIE , J. V. . Hematología Práctica. 2a. ed. Ediciones Toray S. A. Barcelona, 1973.

DANIEL, J., et al. Anticoagulants during pregnancy for mechanical prosthetic valves (letler). Am. Heart J. 1984 Mar, 107 (3) 607-8.

DEYKIN, D., Current status of anticoagulant therapy. Am. J. Med. 1982; 72; 659-664.

DOUGLAS, A., TRIPLETT, M.D. Laboratory evaluation of coagulation. Edited by Associate Professor and Assistant Muncine Center for Medical Education. Indiana University. School of Medicine. 1982.

DUXBURY, B McD. Therapeutic Control of anticoagulant treatment. Br. med. J. 1982 289; 702-704.

FARRERAS VALENTI, P. ROZMSAN, CIRIL. Medicina Interna. Tomo II, Ed. Marin S. A. Barcelona 1978.

FORFAR, J.C., Prediction of haemorrhage during long term oral coumarin antocoagulation excessive protrombin ratio. Am Heart J. 1982 109; 445-6.

FORFAR, J.C., A 7 year analisis of haemorrhage in patients on long term antocoagulant treatment. Br Heart J. 1979; 42 128-32.

GANDONG, WILLIAM F. Fisiología Médica. Ed. El Manual Moderno. Bava. Edición. México 1982.

GOODMAN, S. LOVIT, GILMAN, ALFRED. Bases Farmacológica de la terapia. Sa. Edición.

HULL, R., et al. Different intensities of treatment of proximal-vein thrombosis. N. England J Medical 1982. Dec. 30; 307 (27); 1676-81.

ICSH/ICIH. Recommendations for reporting prothrombin time and oral anticoagulant control. Acta Haemat 1984 72; 405-407.

KIKWOOD, TBL., Calibration of reference thromboplastins and standardization of prothrombin time ratio. Thromb Haemost. 1983; 49, 238-44.

LATALLO, S., THOMSON, J. M., POLLER, L. An evaluation of chromogenic substrates in the control of oral anticoagulant therapy Br J Haematol 1981, 9 307-78.

LIGE, MANUEL. Farmacología Experimental y clínica. 6a. Ed. Buenos Aires. Ed. Ateneo, México, 1980.

LOELINGER, E.A., LEWIS, S.M. Progress in laboratory control of oral anticoagulants. Lancet, 1982, ii 319-20.

LOELINGER, E.A. Oral anticoagulation to prevent systemic embolism (letter). Ann Intern. Med. 1984 Oct; 101 (4), 970-1.

LUCIA, J.F., ERCORECA, L. Estudio sobre el efecto anticoagulante de la heparina in vivo. Sangre 1976. 21 (1) 77-86.

MIRALLE, J.B. Laboratory Medicine Hematology. Fourth Edition. The C.V. Mosby Company. Saint Louis, 1972.

MIRALLE, J.B., KENT, J.W. Standardization of the therapeutic range for oral anticoagulants based on standard reference plasmas. Am. J. Clin. Pathol. 1972. 078 80-8

NOOR-ELDM, F. Standardization of oral anticoagulant treatment. Br. Med. J. (Clin Res), 1983 Oct. 29 257 (6401) 1304-5.

O'BRIEN, J.R., Multiple therapy for thrombosis a multifactorial process. Lancet 1983 Mar 19 (8323), 646.

POLLER L. Oral Anticoagulants reassessed. Br. Med. J. 1982 284; 1425-6.

POLLER, L. Standardization of oral anticoagulant treatment. Br. Med. J. (Clin Res) 1983 Nov. 6, 787 (6402) 1379.

QUICK, J. ARMAND, Hemorrhagic Diseases and Thrombosis . 2a. edición. Ed. Lea E. Febiger. 1966. Philadelphia.

SHINTON, N.K., Therapeutic control of anticoagulant treatment. British Medical Journal 1982; 284; 1871.

SHINTON, N.K., Standardization of oral anticoagulant treatment. British Medical Journal (clin res). 1983, oct 8; 287 (6398); 1000-1.

STEFANINI, N., DANESHEK, W. Enfermedades hemorrágicas. 8a. Ed. Científico Médica. 2a. Ed. 1966.

TODD-SANFORD. Diagnóstico Clínico por el laboratorio. 6a. Ed. Salvat Editores S. A. Barcelona 1978.

TREVOR, A. HAPER., Laboratory guide to disordered haemostasis. Ed. Butterworth & Co. 1970.

VAN DIN BESSELAAR, A.M., et al. Standardization of oral anticoagulant treatment (letter). Br. Med. J. (clin res) 1984. Feb 1, 288 (6415); 425-7.