



112276/

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL
GENERAL DE DIVISION
"MANUEL AVILA CAMACHO"

" MONITOREO DE LA ANTICOAGULACION
ORAL EN PACIENTES CON PROTESIS
VALVULAR MECANICA MITRAL "

TESIS DE POST-GRADO

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:
MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. JORGE FCO. SPINOZA ARAMBURO

ASESORES:

DR. FAUSTO CARRILLO ESTRADA
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA, H.E.P.
DR. ARTURO GARCIA VILLASEÑOR
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION, H.E.P.

PUEBLA, PUE.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1997



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

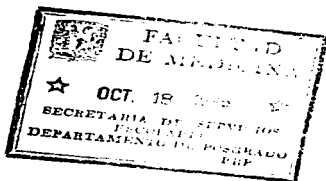


DR. ARTURO GARCIA VILLASEÑOR
JEFE DE EDUCACION MEDICA E INVESTIGACION
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENRO MEDICO "B. AVILA CAMACHO"
PUEBLA

**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
C.M.N. "MAC" PUEBLA.**



**JEFATURA DE EDUCACION
MEDICA E INVESTIGACION**



DEDICADA:

Con amor a quienes lea debo todo lo que soy:

Mis Padres, Jorge Omar y Aurora por su esfuerzo y sacrificio.

A mi Esposa: Iriam

por su apoyo moral en los momentos más difíciles.

A mis Hijos: Iriam Andrea, Jorge Omar y Darío con

mucho cariño.

**A todo aquel que de alguna manera contribuyó a mi
formación profesional.**

I N D I C E

I.-INTRODUCCION.....	01
II.-ANTECEDENTES CIENTIFICOS.....	02
III.-PROPÓSITO.....	06
IV.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	07
V.-OBJETIVOS.....	08
VI.-HIPOTESIS.....	09
VII.-MATERIAL Y METODO.....	10
VIII.-RESULTADOS.....	13
IX.-DISCUSION.....	15
X.-CONCLUSIONES.....	17
XI.-RESUMEN.....	18
XII.-REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	19

INTRODUCCION:

Los anticoagulantes orales son útiles en múltiples patologías para la prevención y tratamiento de tromboembolismo, sin embargo la sobreanticoagulación conlleva el riesgo de producir fenómenos hemorrágicos y un nivel subóptimo incrementaría el riesgo de tromboembolismo.

El manejo del paciente anticoagulado requiere de monitoreo del grado de efecto anticoagulante, siendo el método actualmente más recomendado el sistema INR (Índice Normalizado Internacional).

El rango terapéutico recomendado para prótesis valvular mecánica es un INR de 3.0 a 4.5.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS:

Los anticoagulantes orales han demostrado beneficios en la prevención primaria y secundaria de enfermedades tromboembólicas como son la prevención y tratamiento de trombosis venosa y embolismo pulmonar(1, 2), prevención de embolización sistémica en pacientes con infarto agudo al miocardio(3), fibrilación auricular y válvulas cardíacas protésicas(4,5), prevención de embolismo en pacientes con fibrilación auricular no valvular(4) y en el tratamiento y prevención de trombosis en el síndrome antifosfolípido(6).

Sin embargo el procedimiento de la anticoagulación no esta exento de riesgos, ya que la anticoagulación excesiva esta asociada con un riesgo sustancial de hemorragia severa(7) e inadecuada anticoagulación incrementa el riesgo de complicaciones tromboembólicas. Además, la actividad de la warfarina es sensible a una variedad de influencias que incluyen interacciones con múltiples drogas y factores dietéticos (8). Por lo tanto, el manejo óptimo requiere monitoreo regular del grado de efecto anticoagulante. Para este propósito la mayoría de los laboratorios reportan el tiempo de protrombina (TP) o la relación del tiempo de protrombina (cociente del TP del paciente entre el TP control)(9).

Por más de una década ha existido un método para mejorar la seguridad del monitoréo de la terapia anticoagulante oral. Este método fue aprobado por el Comité de Patrones Biológicos de la Organización Mundial de la Salud (O.M.S.) en 1983(11) y es recomendado por la Sociedad Internacional de Trombósis y Hemostasia y por el Comité Internacional para estandarización en Hematología(12); este método involucra el cálculo de un valor estandarizado para el grado de anticoagulación, conocido como la relación normalizada internacional (INR), que toma en cuenta la sensibilidad de la tromboplastina usada en un laboratorio dado. El INR representa la relación de TP que hubiera sido obtenido si la tromboplastina de referencia de la O.M.S. hubiera sido usada en lugar de la tromboplastina del laboratorio local. El Índice de Sensibilidad Internacional (ISI) es un factor de corrección que indica como la sensibilidad de una tromboplastina preparada comercialmente se compara con la tromboplastina de referencia de la O.M.S.(13).

La relación de TP obtenida en cualquier laboratorio puede ser facilmente convertido al INR por una simple formula: $INR = (\text{relación de TP})^{ISI}$, siendo su cálculo relativamente simple con el uso de un nomograma o con tablas de conversión(9).

El TP es sensible a reducciones en 3 de los 4 factores de la coagulación vitamino-K-dependientes (factores II, VII y X) cuya síntesis es inhibida por warfarina. Para obtener el TP, calcio y tromboplastina son añadidos a plasma citratado. El plasma control es probado de una manera idéntica y el resultado es usado para calcular la relación de TP. El problema principal con el uso del TP para monitorizar la anticoagulación oral es que varía considerablemente dependiendo de la tromboplastina elegida por el laboratorio. La tromboplastina es un extracto tisular (usualmente de pulmón o cerebro) que contiene factor tisular y fosfolípido para promover la coagulación por activación de los factores X y VII. Una variedad de tromboplastinas están disponibles en la actualidad, y se ha observado una amplia variabilidad en la respuesta (sensibilidad) de tromboplastinas usadas por los laboratorios. Las tromboplastinas son preparadas por varios métodos y varían sustancialmente en su respuesta a la reducción en los factores de la coagulación vitamino-K dependientes. La sensibilidad de la tromboplastina producida por un mismo fabricante puede también variar de un lote a otro. Esta variabilidad puede resultar en un TP y relación de TP erróneos incluso si los pacientes usan continuamente el mismo laboratorio (10).

Los rangos terapeuticos óptimos para la terapia an
ticoagulante oral oscilan entre 2.0 y 4.5 dependiendo
de la indicación clínica. En pacientes con valvulopatía
mitral la anticoagulación será con un margen terapeuti
co correspondiente a INR entre 2.0 y 3.0, excepto en ca
so de recidiva del embolismo durante el tratamiento en
que el margen de INR será entre 3.0 y 4.5. En pacientes
con prótesis valvular mecánica el nivel de anticoagula
ción recomendado internacionalmente es intenso, con INR
entre 3.0 y 4.5 (4,14,15).

Con el uso incrementado del INR para reemplazar el
método del reporte de la relación del TP, un número de
problemas han sido identificados y el sistema INR ha
sido criticado, sin embargo estos problemas han sido a
nalizados, sugiriendose soluciones en una revisión re-
ciente (16).

PROPOSITO:

El propósito del estudio fue determinar el número de pacientes de una muestra, que se encontraban inadecuadamente anticoagulados por el sistema INR, y evaluar si se requiere de este para el monitoreo de la terapia anticoagulante oral.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.-

El sistema INR se considera el método óptimo en el control de la terapia anticoagulante oral. Otros métodos son inadecuados ya que pueden conducir a inapropiada y peligrosa dosificación anticoagulante.

¿Cuál es la diferencia del monitoreo de la terapia anticoagulante oral entre el método de la relación de TP y el INR ?

OBJETIVOS:

OBJETIVO GENERAL: Comparar el método de anticoagulación de la relación del TP con la relación normalizada internacional considerado como el "standard de orc".

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- 1.-Calcular el INR en pacientes con prótesis valvular mecánica mitral tratados con anticoagulantes orales.
- 2.-Calcular la relación de TP en pacientes con prótesis valvular mecánica mitral tratados con anti-coagulantes orales.
- 3.-Comparar los valores de la relación de TP con su valor de INR correspondiente.

HIPOTESIS:

H0: No habrá diferencia entre los resultados del monitoréo de la anticoagulación oral por los métodos de la relación de TP y del INR.

H1: Existe diferencia entre los resultados del monitoréo de la terapia anticoagulante oral por los métodos de la relación de TP y del INR.

MATERIAL Y METODO

Se incluyeron en el estudio pacientes con prótesis valvular mecánica mitral bajo tratamiento anticoagulante oral captados del 1º de Junio al 31 de Agosto de 1995 en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "Manuel Avila Camacho".

RECURSOS MATERIALES :

Para la determinación de los tiempos de protrombina se utilizó un coagulómetro semi-automático turbidimifotométrico, Fibrintimer de Química Herst-Behring.

RECURSOS HUMANOS:

Personal del departamento del Laboratorio Clínico del Hospital de Especialidades así como del Departamento del Archivo Clínico.

RECURSOS FINANCIEROS :

Propios de la Institución.

CRITERIOS DE INCLUSION:

- 1.-Ambos sexos.
- 2.-Pacientes entre 18 y 65 años de edad.
- 3.-Pacientes con prótesis valvular mitral de tipo mecánico bajo tratamiento anticoagulante oral considerados con nivel adecuado de anticoagulación.

CRITERIOS DE NO INCLUSION

- 1.-Menores de 18 años y mayores de 65 años.
- 2.-Pacientes con prótesis valvular mitral mecánica considerados sobreanticoagulados o con nivel subóptimo de anticoagulación.

No se tuvieron criterios de exclusión.

METODO:

Se incluyeron en el estudio 20 pacientes con prótesis valvular mitral, todos ellos con terapia anticoagulante, de ambos sexos y con edades comprendidas entre 18 y 65 años, con los demás criterios de inclusión previamente mencionados. Se recabaron los tiempos de protrombina del expediente de estos pacientes vistos por la consulta externa o en hospitalización, calculándose la relación de TP mediante la siguiente fórmula: relación de TP = TP del paciente / TP control. Una vez calculado, se captaron aquellos con niveles en rango adecuado para anticoagulación. Posteriormente se calculó la Relación Normalizada Internacional para la relación de TP de cada paciente usando una tabla de conversión, necesitándose

para ello del Índice de Sensibilidad Internacional (que se reporta por el fabricante) y de la relación de TP previamente obtenido.

Una vez calculados estos valores se procedió a comparar la relación de TP de cada paciente, con su INR correspondiente, determinando cuantos pacientes se encontraban bien anticoagulados en base al sistema INR.

CARACTERISTICAS DEL PROTOCOLO:

Estudio retrospectivo, transversal, comparativo y observacional.

MANEJO ESTADISTICO:

Prueba de la Chi cuadrada.

RESULTADOS:

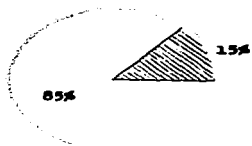
Se incluyeron en el estudio 20 pacientes, 3 hombres y 17 mujeres (15% y 85% respectivamente) con una edad promedio de 45.5 años (rango de 26 a 63 años). Once de ellos tenían fibrilación auricular y 4 antecedentes de embolismo. (Ver gráfica número 1).

Se determinaron en estos 20 pacientes 30 tiempos de protrombina, realizándose en 5 de ellos más de una determinación.

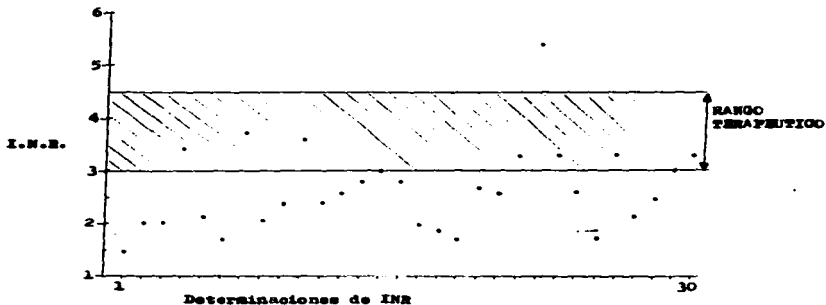
El TP promedio fue de 38,5 segundos con rangos de 19.8 a 57.3 segundos y la relación TP promedio fue de 2.74 con rangos de 1.4 a 4.09. El INR promedio fue de 3.47 con rangos de 1.5 a 5.44.

De los 30 INR calculados, 9 de ellos (30%) se encontraban en el rango de INR adecuado de 3 a 4.5; 1 era mayor de 4.5 (3.33%) y 20 eran menores de 3 (66.66%). (Ver gráfica número 2).

Se utilizó la prueba de la Chi cuadrada aplicándose una técnica de bondad del ajuste con un grado de libertad obteniéndose una p mayor de 0.05: NS (no significativa).



Relación mujeres: hombres.
Gráfica número 1.



-Gráfica número 2

DISCUSION:

En 1948 La Asociación Americana del Corazón recomendó que el rango terapéutico para la terapia anticoagulante oral debía ser equivalente a una relación de TP de 2.0 a 2.5. En este momento estaban siendo usadas las tromboplastinas más sensibles en Norteamérica. El rango terapéutico recomendado no fue modificado cuando tromboplastinas comerciales menos sensibles fueron introducidas en los setentas. Esto condujo a excesiva anticoagulación y a la aceptación durante los ochentas que el rango terapéutico debería ser disminuido a una relación de TP de 1.3 a 1.5 para la mayoría de las indicaciones y de 1.5 a 2.0 para válvulas mecánicas cardíacas. Estos menores rangos terapéuticos fueron basados asumiendo que la mayoría de los laboratorios estaban usando tromboplastinas con ISIs similares (alrededor de 2.4).

Desde 1983 se adoptó por la O.M.S. el sistema INR, sin embargo en la actualidad muchos Médicos y aun publicaciones médicas continúan usando la relación de TP como método de monitoreo anticoagulante, lo cual puede conducir a errores y a los riesgos y complicaciones previamente mencionados.

La ventaja de utilizar el sistema INR es que el Médico obtiene un monitoreo más confiable del grado de efecto anticoagulante en su paciente.

El único inconveniente es que si el laboratorio no reporta el INR, el Médico se tiene que dar a la tarea de calcularlo, investigando para ello en primer lugar el ISI del lote actual y posteriormente usar la tabla de conversión o el nomograma para determinarlo.

Del punto de vista estadístico los resultados del presente estudio sugieren que no hay diferencia de monitoreo de la anticoagulación oral por los métodos de la relación de TP y del INR.

CONCLUSIONES:

- 1.-Se trata de un estudio original.
- 2.-No se observó un criterio uniforme para anticoagul en base a la relación del TP.
- 3.-Por los resultados del estudio no sería indispensable el reporte del INR, sin embargo por lo reportado en la literatura Médica sería conveniente que los laboratorios reportaran el INR o su ISI.

RESUMEN:

El objetivo del estudio fue comparar los métodos de anticoagulación de la relación del TP con el sistema INR, para lo cual se recabaron los resultados de 30 tiempos de protrombina de 20 pacientes anticoagulados con acenocumarina y con prótesis valvular mitral mecánica. A todos se les calculó el INR observándose que 9 de ellos (30%) se encontraban en el rango terapéutico y el resto (21;70%) estaban fuera de los rangos adecuados.

Se obtuvo una p mayor de 0.05: NS por la Prueba de la Chi cuadrada, concluyéndose que para este estudio no hay diferencia en el monitoreo de la anticoagulación oral por los métodos de la relación de TP y del INR.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.-

- 1.-Comité de redacción de los protocolos.Protocolos de prevención y tratamiento de la enfermedad tromboembólica: Profilaxis y tratamiento de la trombosis y del tromboembolismo pulmonar.Medicina Clinica 1994; 103:222-228.
- 2.-Bruce H. Gray;Graor R.Deep venous thrombosis and pulmonary embolism.Post Med 1992;91(1):207-220.
- 3.-Comité de redacción de los protocolos.Protocolos de prevención y tratamiento de la enfermedad tromboembólica (III):Terapeutica antitrombotica en la enfermedad coronaria.Medicina Clinica 1994;103:344-347.
- 4.-Comité de redacción de los protocolos.Protocolos de prevención y tratamiento de la enfermedad tromboembólica (II): Prevención del embolismo de origen cardíaco.Medicina Clinica 1994;103:267-70.
- 5.-Wipf J;Lipsky B.Atrial Fibrillation:Thromboembolic risk and indications for anticoagulation. Arch Intern Med 90;150:1598-1603.
- 6.-Khamashta M;Cuadrado M;Mijic F et al.The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome.N Eng J Med 1995;332(15):993-997.
- 7.-Lanfelfeld S;Beyth R.Anticoagulant-related bleeding: Clinical epidemiology, prediction, and prevention. Am J Med 1993;95:315-27.

- 8.-Wells P;Holbrook A;Pharm et al.Inreactions of warfarin with drugs and food,Ann Intern Med 1994;121 : 676-685.
- 9.-Brigden M.Oral anticoagulant therapy.Post Med 1992; 91(2):285-296.
- 10.-Hirsh J.Oral anticoagulant therapy: Urgent need for standardization.Circulation 1992;86(4):1332-1335.
- 11.-Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos. Serie de reportes técnicos 687,33^o reporte. Genova: O.M.S.,1983;87-113.
- 12.-International Committee for Standardization in Haematology/International Committee on Thrombosis and Haemostasis:Recommendations for reporting prothrombin time in oral anticoagulant control.J Clin Pathol 1985;38:133.
- 13.-Albers G.Laboratory Monitoring of oral anticoagulant therapy: Are we being misled?.Neurology 1993 ; 43 : 468-470.
- 14.-Hirsh J.Oral anticoagulant drugs.N Eng J Med 1991 ; 324:1865-1873.
- 15.-Pumphrey CW;Paster V;Mc Goon et al.Systemic Thromboembolism in mitral and aortic Starr-Edwards prostheses: a 10 to 19 years follow up.Circulation 1982 ; 66 suppl:157-161.
- 16.-Hirsh J;Poller L.The international normalized ratio: A guide to understanding and correcting its problems. Arch Intern Med 1994;154;282-288.