



14
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA.**

CARRERA DE Q.F.B.

***"DETERMINACION E IMPORTANCIA
DEL INR (RATIO INTERNACIONAL NORMALIZADO),
EN PACIENTES CON TERAPIA DE ANTICOAGULANTE ORAL".***

TESIS RECEPCIONAL QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

***QUIMICO-FARMACEUTICO-BIOLOGO
PRESENTAN:***

SUSANA DELGADO SALAS

MARIA DEL CARMEN VILCHIS IBARRA

MEXICO, D.F., 2001.



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 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.

ESTA TESIS FUE REALIZADA EN EL LABORATORIO CENTRAL DE
ANÁLISIS CLÍNICOS DEL HOSPITAL REGIONAL "LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS "
I.S.S.S.T.E, BAJO LA DIRECCIÓN DE LA:

Q.F.B. SILVIA ORDOÑEZ DE LA MORA.
JEFE DE LA SECCIÓN DE HEMATOLOGÍA Y COAGULACIÓN DEL HOSPITAL
REGIONAL "LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS" I.S.S.S.T.E.

JURADO.

Presidente: Maestra en Ciencias Martha Asunción Sánchez Rodríguez.

Vocal : Q.F.B. Silvia Ordóñez de la Mora.

Secretario: Q.F.B. Araceli García del Valle.

Suplente : M.C. Maurilio Flores Pimentel.

Suplente : Q.F.B. María del Pilar Cedillo Martínez.

CARMEN Y SUSANA.

DEDICAMOS ESTA TESIS:

A NUESTROS PADRES Y HERMANOS.

CON NUESTRO AGRADECIMIENTO POR SU PACIENCIA Y APOYO QUE SIEMPRE NOS BRINDARON PARA CULMINAR NUESTROS ESTUDIOS PROFESIONALES. AGRADECIENDO SU COMPAÑÍA EN LOS BUENOS Y MALOS MOMENTOS. POR SU CARÍÑO Y PORQUE A USTEDES DEBEMOS TODO LO QUE SOMOS. DAMOS GRACIAS A DIOS POR TENERLOS.

AGRADECIMIENTOS:

MAESTRA EN CIENCIAS MARTHA ASUNCIÓN SÁNCHEZ RODRÍGUEZ.

Q.F.B. SILVIA ORDÓÑEZ DE LA MORA.

PARA ELLAS NUESTRO MÁS SINCERO AGRADECIMIENTO POR SU APOYO INCONDICIONAL AL ENCAMINARNOS EN EL CAMPO PROFESIONAL.
GRACIAS.

INDICE

Página (s)

Resumen.....	1
Introducción	2
Marco Teórico.....	4
Planteamiento del problema.....	21
Objetivos.....	22
Hipótesis.....	22
Material y Equipo.....	23
Descripción del estudio.....	24
Criterios de inclusión.....	24
Criterios de exclusión.....	24
Variables.....	25
Método.....	25
Valores de referencia.....	26
Resultados.....	27
Análisis de resultados.....	36
Conclusión.....	43
Anexos.....	44
Referencias.....	63

RESUMEN

Introducción. El Tiempo de Protrombina (TP), es la prueba más común para controlar la Terapia con Anticoagulantes Orales (TAO). El valor actual del TP es la expresada por el Ratio Internacional Normalizado (INR) que permite la estandarización de los métodos. El INR de un paciente que se encuentra con TAO resulta de la Razón de TP elevada a la potencia del Índice de Sensibilidad Internacional (ISI). En general, el INR recomendado para una segura y efectiva es de 2.0-4.5 y varía dependiendo de la patología. Una dosis terapéutica adecuada difiere para cada paciente por lo cual debe de ser controlada sistemáticamente.

Objetivo. Determinar los valores del INR en pacientes con terapia de Warfarina como complemento directo del TP y la importancia de dicha determinación, así como el rango terapéutico del INR.

Método. Se seleccionaron pacientes sometidos a TAO con Warfarina entre 40 a 60 años de edad y se les extrajo una muestra sanguínea, se obtuvo el plasma, se colocaron 0.5 mL del plasma en copas en el equipo Automatizado de Coagulación (ACL) previamente calibrado y seleccionado el programa para PT-Fibrinógeno e INR.

Resultados. Se realizó el cálculo de medidas descriptivas y regresión lineal. Los intervalos terapéuticos fueron: TP (segundos) 17.8-27.1, TP (%) 19.0-39.0 e INR 1.98-4.61. Se observó una correlación entre TP e INR de 0.87.

Conclusión. El INR es un mejor marcador de seguimiento de dosificación de Warfarina porque es independiente de variaciones por el reactivo de protrombina utilizado, además de observarse un cambio más marcado a cambios pequeños de TP.

INTRODUCCIÓN

La warfarina y otros anticoagulantes orales, se usan ampliamente para la prevención de la trombosis recurrente. Existe una marcada *variación individual* en la respuesta a fármacos y un riesgo significativo en la inducción de episodios de sangrado si un paciente se encuentra excesivamente anticoagulado, por lo que se requiere de un cuidadoso control del nivel terapéutico de anticoagulación.

El tiempo de protrombina (TP), es la prueba más común para controlar la terapia con anticoagulantes orales, por lo que la reproducibilidad del TP y confiabilidad del mismo son importantes para un tratamiento óptimo. Este tratamiento se prolonga a menudo por meses e incluso por años . Desafortunadamente, muchos pacientes son controlados eventualmente por varios laboratorios , apoyando la necesidad de la estandarización del TP.

El valor actual del TP es el de un indicador del rango terapéutico apropiado, el cual dependerá de la naturaleza del reactivo de tromboplastina y de su capacidad de respuesta a los niveles de los factores suprimidos por el tratamiento con warfarina. De esta manera, para obtener la prolongación del TP de 2 a 4 veces la media del rango normal con una tromboplastina de menor sensibilidad, requeriría un nivel más alto de anticoagulante que si se empleara una tromboplastina de mayor sensibilidad . Un nivel más alto de anticoagulante puede incrementar el riesgo de hemorragia.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha recomendado un programa de calibración para tromboplastinas que permita la estandarización internacional del monitoreo con anticoagulantes orales. En lugar de reportar los valores del paciente sea directamente en segundos o como una relación con la media del rango normal , este programa solicita expresar los resultados en términos del Índice Normalizado Internacional (INR). (1)

Para obtener los valores del INR , se debe tomar en cuenta la capacidad de respuesta o sensibilidad del reactivo de tromboplastina y la metodología del ensayo en combinación con plasmas de pacientes anticoagulados.

MARCO TEÓRICO.

Coagulación.

El proceso de coagulación sanguínea consiste en la formación de un gel insoluble de fibrina que engloba la parte corpusculada del líquido sanguíneo (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas) y forma el coágulo, el cual al contraerse deja escapar el suero.

La coagulación no es una función estática del organismo, sino un proceso dinámico y complejo que se desarrolla en varias fases y en las que intervienen diversos factores en diferentes niveles, interfiriendo recíprocamente y condicionando, con su acción, una serie de mecanismos que todavía son en parte objeto de estudio y de análisis crítico. Hoy se conocen trece de estos factores producidos especialmente por el hígado y contenidos en el plasma y uno o más factores contenidos en las plaquetas.(2).

Sistema de coagulación.

El proceso de coagulación de la sangre tiene como fin la formación de fibrina que es la transformación de una proteína soluble (fibrinógeno), en una proteína insoluble (fibrina) cuyas redes constituyen la trama fundamental del coágulo.

Este mecanismo involucra la activación de todos los factores plasmáticos.

Todos ellos proteínas, excepto los fosfolípidos de las plaquetas, y una vez activados se comportan como enzimas proteolíticas sobre otros, activándolos a su vez, constituyendo así la llamada "Cascada de coagulación".

Clásicamente se distinguen 2 vías de activación de la coagulación:

Vía intrínseca.- Donde sólo participan factores plasmáticos: (XII, XI, IX, VIII).

Vía extrínseca.- La cual se desencadena por la presencia de un factor extrínseco a la sangre, factor hístico y es mucho más rápido: (VII, X, V, II).

Para esquematizar y hacer más fácil la comprensión de este fenómeno se pueden distinguir tres fases (Fig. 1):

A) Fase inicial de activación del contacto. La formación de la tromboplastina.

B) Fase intermedia, formación de trombina (a partir de la protrombina y tromboplastina).

C) Fase final con formación y estabilización de fibrina (a partir del fibrinógeno y trombina).

La formación de la tromboplastina ; enzima capaz de activar la protrombina , puede producirse "in vivo", cuando se presenta una lesión de una pared de un vaso y del tejido circunstante : en este caso, los fosfolípidos tisulares activan la proconvertina (factor VII) transformándola en convertina , que a su vez actúa sobre la proacelerina (factor V) y sobre el factor Stuart (factor X) en presencia de un

factor lípido de origen plaquetario obteniéndose así la tromboplastina o protrombinasa.

La formación de la tromboplastina también se puede obtener "in vitro" en el caso de sangre extraída por punción, a un vaso la superficie interna del vidrio activa el factor XII de Hageman y se produce una reacción en cadena sobre el factor XI, el factor IX (antihemofílico B) y el factor VIII (antihemofílico A), éste último se comporta como factor VII en la formación de la tromboplastina exógena "in vivo".

La formación de la trombina es una consecuencia de la aparición de la protrombinasa (tromboplastina), que divide la protrombina en una molécula más pequeña, la trombina. El 95 por ciento de la protrombina se consume durante la coagulación.

Para la formación de la fibrina, la trombina escinde parcialmente el fibrinógeno, proteína de elevado peso molecular, de ahí resulta la liberación de dos péptidos de bajo peso molecular y de una molécula susceptible de polimerizarse en fibrina. El retículo así formado se consolida y se vulcaniza por acción del factor estabilizador de la fibrina. Luego se realiza la retracción del coágulo, que exige la presencia de plaquetas enteras, y la lisis progresiva del coágulo.(3)(9).

Determinación del Tiempo de Protrombina.

El Tiempo de Protrombina (TP) es la prueba que valora la llamada vía extrínseca de la coagulación, es decir, al factor VII (Proconvertina, autoprotombina I) además, también valora la vía común, factor II (Protrombina), factor V (Proacelerina , factor lábil), factor X (Factor de Stuart-Prower, trombinasa, autotrombina III) y la formación del coágulo. Es la prueba más común e importante para la instalación y el seguimiento de un tratamiento óptimo de anticoagulación.

Para llevar a cabo la determinación se utilizan tromboplastinas tisulares extraídas de diferentes órganos como: pulmón, cerebro y placenta de diversas especies: conejo, buey, mono y hombre. Esto hace que los resultados sean diferentes debido a que no muestran la misma sensibilidad para cada uno de los factores de coagulación involucrados en la prueba, modificando el TP con las diferentes Terapias Anticoagulantes Oral (TAO).(3)(4).

Para estandarizar los métodos se propuso la Razón Internacional Normalizada (RIN) (INR International Normalized Ratio) que fue aprobada en 1983 por la OMS y desde entonces se utiliza , ampliamente en el mundo.(5)(6).

El INR de un paciente que se encuentra con Terapia Anticoagulante Oral (TAO) resulta de la razón del TP elevada a la potencia del ISI (Índice de Sensibilidad Internacional) . El ISI es el valor de la primera tromboplastina de referencia obtenida de cerebro humano (ISI: 1.0), así todas las tromboplastinas

empleadas para la realización del TP deben tener el valor del ISI y mientras más se acerque a la unidad (1.0) será mejor su sensibilidad.(8).

$$\text{TP razón} = \frac{\text{TP paciente}}{\text{TP pool}}$$

$$\text{INR} = \text{ISI}^{(\text{TP razón})}$$

El factor de corrección del INR por las diferentes respuestas de las tromboplastinas empleadas no muestran la misma sensibilidad para cada uno de los factores de la coagulación mencionados y esto causa enormes variaciones en los resultados de la prueba de TP a los efectos inducidos por los TAO.(7)(8).

En general, el INR recomendado para una Terapia Anticoagulante Oral segura y efectiva es de 2.0 – 4.5 y varía dependiendo de la patología-(Tabla 1).

Condición	Rango INR
Anticoagulante oral preoperatorio comenzó dos semanas antes de la cirugía.	
- Otro tipo de Cirugía	1.5 – 2.5
- Cirugía de Cadera	2.0 – 3.0
Prevención de Trombosis Venosa.	2.0 – 3.0
Prevención de Trombosis Venosa recurrente (2 – más episodios).	2.5 – 4.0
Prevención de Trombo-embolismo Arterial incluyendo pacientes con válvulas mecánicas de corazón.	3.0 – 4.5

Tabla 1. Rango del INR para diferentes estados patológicos.

Los valores de INR pueden variar durante el período inicial de un tratamiento anticoagulante, ya que los niveles de los factores cambian rápidamente, para minimizar esta variabilidad se realizan las determinaciones de TP con plasmas citratados mantenidos entre 15-24°C y dentro de las cuatro horas después de la venopunción calculando el porcentaje de TP .

Terapia Anticoagulante Oral.

La anticoagulación terapéutica óptima se define como el establecimiento de hipocoagulabilidad inducida por fármacos de tal forma que la trombosis no se desarrolle o que un trombo detenga su crecimiento y se disuelva. Sin embargo, la intensidad de la anticoagulación debe ser limitada, de otra manera podrían ocurrir severas complicaciones por sangrado.(10).

De los medicamentos anticoagulantes más utilizados está la Warfarina que es un agente cumarínico, dosificado por vía oral que perturba la síntesis dependiente de vitamina K de los factores II , VII, IX y X , lo cual resulta en un estado de deficiencia de factor. La reducción de la actividad del factor cerca del 10 por ciento de lo normal altera la coagulación lo suficiente como para bloquear la formación de fibrina. Este límite terapéutico suele alcanzarse varios días después de comenzar la administración del medicamento (el factor VII cae primero, seguido de los factores X, X y II).

La respuesta clínica a estos agentes depende de la absorción intestinal, de las reservas corporales, la absorción de la vitamina K, el grado de fijación de la albúmina, por lo que la concentración plasmática y la vida media biológica varían ampliamente después de una dosis estándar, por ejemplo: el tiempo medio de la desaparición de la Warfarina promedia 42 horas en los individuos normales, con una fluctuación de 15-48 horas, así la dosificación de mantenimiento es altamente individualizada.

La dosis habitual en el adulto es de 10-15 mg de Warfarina sódica al día, durante 2-4 días y luego 2-10 mg al día, según el resultado de las pruebas de control de TP.(10)(11).

El tratamiento cumarínico es más satisfactoriamente controlado, utilizando la prueba de trombosis, recordando que un trombo es un coágulo sanguíneo en el interior de un vaso que permanece en el punto de su formación. Los trombos se pueden formar en dos lugares diferentes: en los vasos, venosos y arteriales, y en las cavidades cardíacas y que la trombosis es el proceso de formación o desarrollo de un trombo. (5). La prueba de trombosis evalúa tres de los cuatro factores afectados en la coagulación: protrombina, factor VII y factor X y tiene una concentración terapéutica de 5-10 %. Al compararse con el Tiempo de Protrombina convencional, esta prueba tiene las ventajas de:

- a) Utilizar un reactivo para la tromboplastina sensible, confiable, que es bien estandarizado de tiempo en tiempo y de laboratorio a laboratorio;

- b) Insensibilidad a variaciones en el factor V (debido a que un exceso de factor V es suministrado en el sistema del reactivo);
- c) Se efectúa confiablemente en sangre total citratada.

Si se usa el TP para regular el tratamiento cumarínico, como es el caso común, es importante establecer la concentración terapéutica para la tromboplastina específica utilizada en el laboratorio ya que el aumento de la anticoagulación cumarínica es el resultado de:

- a) La absorción disminuida de vitamina K, por esterilización antibiótica del intestino o por tratamiento con colestiramina;
- b) El desplazamiento por medicamento de la cumarina unida a proteínas plasmáticas, como por fenilbutazona, indometacina, cloralhidrato y clofibrato;
- c) La inhibición competitiva de la degradación hepática por difenilhidantoína y tolbutamida;
- d) La afinidad aumentada por el sitio del receptor hepático por salicilatos (en altas dosis), quinidina, esteroides anabólicos;
- e) Una enfermedad hepática, incluyendo insuficiencia congestiva.

Por otro lado, inversamente el efecto anticoagulante de las cumarinas disminuye con:

- a) La inducción de enzimas microsómicas hepáticas por barbitúricos, especialmente fenobarbital, otros sedantes como la glutemida y el meprobamato, así como la griseofulvina;

- b) Diuréticos (mercuriales y tiacídicos);
- c) Agentes anticonceptivos por vía oral;
- d) Vitamina K ;
- e) Rara resistencia hereditaria.

Cualquier cambio en las mediciones o dosificación es seguido cuidadosamente mediante la prueba de trombosis o vigilancia del Tiempo de Protrombina para permitir el ajuste temprano en la dosis de cumarina.

El tratamiento anticoagulante cumarínico suele ser iniciado como extensión a largo plazo de la anticoagulación con heparina, regulándose el medicamento cumarínico durante varios días antes de suspender la heparina (la sangre para la prueba de la trombosis o para la evaluación del Tiempo de Protrombina, es obtenida cuando se ha dejado que desaparezca el efecto de la heparina).(12).

La anticoagulación prolongada es aconsejable para la trombosis recurrente de vena profunda y la tromboembolia venosa, incluyendo fibrilación auricular.

El tratamiento anticoagulante prolongado por vía oral no se recomienda para la enfermedad arterial debido a su falta de eficacia.

El tratamiento cumarínico también previene la formación de material trombótico venoso en pacientes de alto riesgo, por ejemplo: ancianos, pacientes con reposo en cama sujetos a traumatismo, pacientes con infarto del miocardio, etc.

La anticoagulación cumarínica es contrarestanda por inyecciones de vitamina K en dosis de 5-20 mg.

El factor VII retorna de 6-12 horas y los otros factores aparecen más tarde en el orden de su desaparición (IX, X y II). Hay que tener mucho cuidado con las dosis elevadas de vitamina K porque eliminan el peligro de hemorragia, pero pueden volver a exponer al paciente al riesgo de trombosis.(13).

Warfarina.

Nombre químico: 3-(alfa-acetonilbencil)-4-hidroxycumarina.

La Warfarina es el anticoagulante oral de elección por la latencia prolongada de sus efectos; se usa cuando no se requiere un efecto inmediato, o para tratamientos de larga duración, iniciados con heparina, utilizándose en diferentes padecimientos:

- En trombosis venosas profundas recientes o tromboflebitis, para evitar la extensión, recurrencia y embolización del trombo.
- Embolia pulmonar aguda, para prevenir su extensión y repetición.
- Prevención de trombosis venosas y embolias pulmonares post-quirúrgicas especialmente después de cirugía ortopédica, en pacientes con historia de tromboembolias, o en aquellos que requieren inmovilización prolongada, aunque habitualmente, se usa en estos casos dosis pequeñas (subcutáneas de heparina).
- Fibrilación auricular, para evitar la formación de trombos cardíacos, que pueden generar embolias pulmonares y cerebrales especialmente

en pacientes con estenosis mitral reumática, con prótesis valvulares cardíacas, dilatación auricular izquierda o cardiomiopatía.

- Infarto agudo del miocardio, prevención de complicaciones tromboembólicas, especialmente en pacientes con gran riesgo, como los que presentan choque, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias prolongadas, particularmente fibrilación auricular, infartos del miocardio previos o historia de tromboembolia.

Su principal modo de acción: es inhibiendo la epoxidorreductasa de la vitamina K para interrumpir el ciclo normal de ella. (Fig. 2).

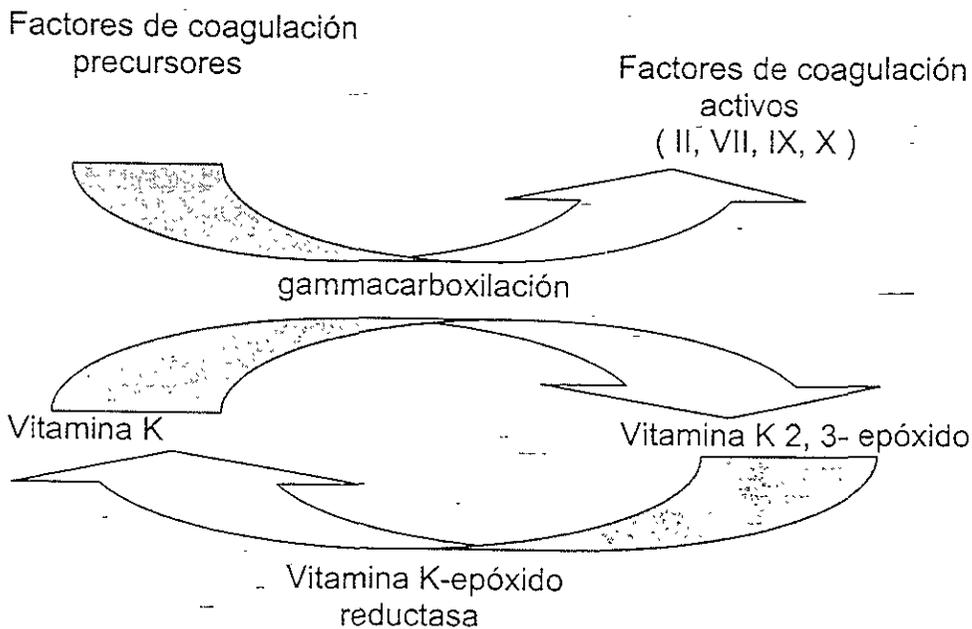


Fig.2. Ciclo vitamina K

Esto provoca una deficiencia de vitamina K y reducción de la activación de los factores de coagulación II, VII, IX y X. Al principio el inicio del efecto se relaciona con la disminución de la concentración del factor VII.

Características cinéticas de importancia clínica.

Administrada como una mezcla racémica de los enantiómeros R y S, en donde S es más potente que R (4:1).

Ambas son bien absorbidas con una disponibilidad de alrededor del 100 %, se fijan a albúmina entre el 97-99.5 %. Se metabolizan con un predominio de la vía oxidativa, aunque el enantiómero R también sufre una reducción a alcoholes de warfarina.

Principales reacciones adversas: la hemorragia es el mayor efecto adverso importante y que puede evitarse en parte por un cuidadoso control del tratamiento.

Anormalidades congénitas: Aborto espontáneo. Las erupciones son raras.(14).

Interacciones de importancia clínica.

Se han observado diversas interacciones de la warfarina con otros fármacos (tabla 2), las cuales con frecuencia son importantes debido al estrecho índice terapéutico de la warfarina.

Mecanismo	Fármaco	Efecto
Cinética		
Reducción de absorción.	Colestiramina.	Reducción del efecto.
Desplazamiento de fijación a proteínas.	Muchos fármacos.	De poco significado clínico a menos que también inhiba al metabolismo.
Inducción enzimática hepática	Fenobarbital	Reducción del efecto Evitar el suspender al inductor.
	Carbamacepina	Reducción del efecto.
	Fenitoína	Variable e impredecible
	Rifampicina	Reducción del efecto.
Inhibición de metabolismo (enantiómero S a menos que se establezca de otra manera)	Cimetidina (enantiómero R)	
	Cotrimoxazol	
	Metronidazol	Aumento del efecto
	Amiodarona	
	Fenilbutazona	
	Sulfinpirazona	
Dinámico		
Vitamina k reducida	Colestiramina	El efecto domina sobre warfarina
	Antibióticos (en general interactúan con otros mecanismos)	Aumento del efecto en pacientes con intenso déficit de vitamina K.
Concentraciones de factores de coagulación.	Estrógenos	Complejo.
	Espironolactona	Reducción del efecto de warfarina.
Alteración de la sensibilidad de receptores	Clofibrato	Aumento del efecto.
Fármacos que causan efectos de hemorragia potenciales	Antiinflamatorios no esteroideos	Riesgo de hemorragia por úlcera péptica.
	Esteroides	
Alteración de la función plaquetaria	Aspirina, AINE	Riesgo de hemorragia.

Tabla 2. Ejemplos selectos de interacciones farmacológicas con warfarina.(14).

Las interacciones más peligrosas se deben a la inhibición del metabolismo de warfarina.

Se han observado también interacciones Fármaco-huésped-enfermedad como es el caso de :

Embarazo. Evitarla en el primer trimestre y sustituirla por heparina a las 36 semanas.

Ancianos: Más sensibles; requieren dosis más pequeñas.

Hipertiroides: Necesitan dosis bajas debido a la rápida degradación de los factores de coagulación.

Hipotiroides: Menos sensibles.

Enfermedad hepática: disminución de la producción de precursores de factores de la coagulación; puede ser por absorción disminuída de vitamina K. Sitios potenciales de hemorragia.

Enfermedad renal: Reducida fijación a proteínas. Sitios potenciales de hemorragia: Por ejemplo, evitar en úlcera péptica, aneurismas, hipertensión grave.

La dosis recomendada.

Bucal: al inicio 10 mg (7 a 8 mg si son ancianos o hipertiroides).

Revisar el Tiempo de Tromboplastina basal.

Revisar diario la Relación Corregida Británica (RCB) y ajustar la dosis de acuerdo con ello para tratar de lograr una cifra dentro de los límites terapéuticos.

Vigilar con menos frecuencia cuando se haya estabilizado.(3).

En casos de sobredosis el procedimiento a seguir depende de la gravedad y a necesidad de continuar el tratamiento.

Cuando la sobredosis es ligera omitir la dosis de warfarina y reducirla.

Los casos moderados deberán ser tratados con pequeñas dosis de vitamina K1 (1 a 5 mg); por venoclisis lenta (diluida en solución salina) si el tratamiento con warfarina se va a continuar. Se pueden dar dosis más altas de vitamina K1 (10 a 20 mg) si la warfarina se va a suspender.

En casos graves se administran: 10 mg de vitamina K1 y repitiendo cuanto sea necesario. Se puede requerir plasma congelado fresco y sustitución de sangre.

Si ocurre un envenenamiento masivo, al inicio deben proporcionarse grandes dosis de vitamina K (20 a 50 mg) y repetir frecuentemente como sea necesario.(15).

Automatización en las pruebas de coagulación.

Existen diversos equipos para la medición de los tiempos de coagulación, uno de ellos es el Analizador ACL que calcula simultáneamente el Tiempo de Protrombina y la tasa de fibrinógeno utilizando únicamente la tromboplastina cálcica.

El instrumento es un analizador centrífugo cuyo elemento de medida es un nefelómetro, el cual mide la intensidad de la luz dispersa de la muestra antes, durante y después de la formación del coágulo. El incremento de intensidad óptica al principio del coágulo está relacionado con el Tiempo de Protrombina y el delta final

de intensidad óptica en el equilibrio relacionado con la concentración de fibrina (y por tanto fibrinógeno). El kit es adecuado para realizar aproximadamente 725 pares de pruebas (Tiempo de Protrombina-Fibrinógeno).

El ICSH (Comité Internacional para la Racionalización de la Hematología) y el ICTH (Comité Internacional sobre Trombosis Hemostasis) han propuesto un método para razonar los resultados TP relativos a la peculiaridad de cada tromboplastina: la sensibilidad. Por tanto, se emplea el ISI (Índice Internacional de Sensibilidad) para calcular el INR (Ratio Internacional Normalizado). La sensibilidad de una sola tromboplastina puede verse afectada significativamente por la metodología; es decir, por el grado de automatización del sistema.

La tromboplastina cálcica de IL está certificada según ICSH/ICTH y se dan dos valores de ISI para cada lote, correspondiente a la técnica manual (o semiautomática) y ACL (totalmente automática) respectivamente.

Los resultados de INR son indicados automáticamente cuando se introduce el ISI en el ACL. Al aplicarse el método manual, pueden obtenerse los resultados en INR de acuerdo a la fórmula mencionada anteriormente.

Es mejor utilizar el ISI más cercano a la unidad (1.0).(4)(17)(18).

La principal ventaja del uso de estos equipos automatizados es la precisión en cuanto a la medición del tiempo, evitando así los errores humanos de apreciación.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La terapia anticoagulante oral con warfarina , se usa para tratar pacientes con diagnóstico de trombosis o aquellos que estén en riesgo de embolia. Una dosis terapéutica adecuada difiere para cada paciente , ya que una dosis inapropiada de warfarina puede conducir a complicaciones de sangrado o trombosis recurrente , por lo tanto, la terapia debe ser controlada adecuadamente. La prueba más usada es el Tiempo de Protrombina (TP) que está determinado por los niveles funcionales de los factores II (Protrombina) , V (Proacelerina , factor lábil), VII (Proconvertina , factor estable) X (factor de Stuart Prower). La variabilidad en la composición y en la sensibilidad (ISI) de los reactivos de TP amerita una estandarización para el monitoreo en la terapia con warfarina, para lo cual debe utilizarse el INR.

Este método es introducido en el ISSSTE Hospital Regional “ Lic. Adolfo López Mateos “ aunque pocos médicos lo solicitan por falta de información .

Hay varias razones por las que se debe de aceptar y usar el INR , y así hacer posible el control de pacientes con riesgo de trombosis de una manera más segura y eficaz.

OBJETIVOS

- 1.- Determinar los valores de INR en pacientes con terapia de Warfarina (anticoagulante oral) como complemento directo del TP y la importancia de dicha determinación.
- 2.- Determinar el rango terapéutico de INR en el Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Regional " Lic. Adolfo López Mateos" del ISSSTE.
- 3.- Introducir la determinación de INR en el Laboratorio de Análisis Clínicos como una prueba de rutina en la terapia de pacientes anticoagulados.

HIPÓTESIS

Debido a la acción indirecta de los anticoagulantes orales, se requieren varios días de tratamiento para reducir los niveles de los factores de la coagulación al rango terapéutico apropiado, al usar el INR se hace posible el control de pacientes con riesgo de trombosis de una manera más segura y eficaz.

MATERIAL Y EQUIPO.

Equipo :

- ACL (Automated Coagulation Laboratory). Ver Anexo 1.
- Centrífuga clínica.

Material :

- Tubos Vacutainer para TP de 3 mL con Citrato de sodio 3.8%.
- Pipetas de 10 mL.
- Pipetas de 1 mL.
- Pipeta automática de 500 μ L .
- Barras magnéticas.

Material biológico: plasma citratado.

Réactivos :

- Frasco de IL TEST PT-Fibrinógeno.
- Frasco de IL TEST APTT (Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada).
- Frasco de IL TEST APTT-Cloruro de calcio 0.025 M.
- Frasco de plasma de calibración (POOL).
- Agua destilada o inyectable.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO.

Diseño: Descriptivo y transversal.

Población de Estudio: Este estudio se llevó a cabo en el Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos" del ISSSTE, a un total de 150 derechohabientes que acudieron al Laboratorio de Análisis Clínicos central. Los pacientes seleccionados con ayuda de médicos especialistas en Cardiología, eran exclusivamente tratados con Terapia Anticoagulante Oral (TAO) warfarina y sus edades oscilaron entre 40 y 60 años.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- a) Sólo pacientes entre 40 y 60 años de edad.
- b) Sometidos a tratamiento con Terapia Anticoagulante Oral (TAO) warfarina.
- c) Los pacientes podrán ser del sexo femenino o masculino indistintamente

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Pacientes con tratamiento Anticoagulante con otro fármaco.

VARIABLES.

- a) Tiempo de Protrombina (TP).
- b) Ratio Internacional Normalizado (INR).

MÉTODO.

- A pacientes con terapia de anticoagulante oral (Warfarina) , los cuales han tomado 72 horas antes el medicamento indicado por el médico, recolectar 2 tubos vacutainer para TP con 9 partes de sangre venosa y 1 parte de solución citrato de sodio al 3.8 % (129 mmol L).
- Homogeneizar perfectamente.
- Centrifugar a 3000 rpm durante 10 minutos.
- Anotar si existe hemólisis, ictericia o lipemia en el plasma.
- Destapar el tubo vacutainer y extraer el plasma con una pipeta automática de 500 μ L (0.5 mL). Vaciarlo a las copas para ser colocadas en la bandeja de muestras del Equipo ACL.
- Encender el equipo ACL y esperar 30 minutos.
- Colocar las muestras en las posiciones 1-8 y el Plasma de Calibración Asses en la posición POOL de la bandeja de muestras.
- Colocar el reactivo de IL TEST APTT-Cloruro de calcio 0.025 M en el depósito No.3 .
- Colocar el reactivo de IL TEST PT-Fibrinógeno en el depósito No.1 y agregar barra magnética.
- Seleccionar el programa PT-Fibrinógeno, y el INR (Ratio Internacional Normalizado).

- Esperar a que se lleven a cabo todas las reacciones químicas en el procesamiento de las muestras (8 minutos por cada serie de 8 muestras)
- Esperar a que aparezcan los resultados en la pantalla del Equipo ACL (TP %, TP segundos e INR).
- Imprimir los resultados.

NOTA: Con respecto a la calibración, preparación de reactivos y funcionamiento del equipo ACL 200. Ver Anexos II y III.

Cálculo de TP: El TP se reporta en segundos y %.

Valores de Referencia.

- *Actividad TP (%) : 18.0 - 38.0.*
- *INR 2.1-4.8*

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se calcularon las estadísticas descriptivas: porcentajes, promedios, desviaciones estándar y percentiles.

Como pruebas comparativas se calculó la U de Mann-Whitney y la correlación lineal.

RESULTADOS.

En la población de estudio el 64% fue del sexo femenino (Gráfica 1) con promedio de edad muy semejante (Tabla 3).

Tabla 3. Promedio de edad por sexo de la población de estudio.

Sexo	Edad	
	$(\bar{X}) \pm (DE)$	
femenino	52.3	9.6
masculino	55.2	8.7

Dividiendo la población por intervalos de edad de 10 años se observa que la mayoría de los pacientes incluidos estaban entre los 41-60 años. (Gráfica 2).

Con respecto al TP en segundos, TP % e INR se observó una diferencia estadísticamente significativa por sexo (Tabla 4).

Tabla 4. Descriptiva de los parámetros estudiados por sexo.

	TP (seg)	TP (%)	INR
Femenino	$21 \pm 3.5^*$	$31 \pm 7.1^*$	$2.8 \pm 1.07^*$
Masculino	$23 \pm 4.9^*$	$27 \pm 7.4^*$	$3.35 \pm 1.34^*$
Todos	22 ± 4.1	29 ± 7.5	3.0 ± 1.20

*U de Mann-Whitney $p < 0.05$.

El TP en segundos más frecuente se encontró entre los 18-22 segundos (Gráfica 3) y el TP % se observó más homogéneamente distribuido (Gráfica 4). El INR estaba entre 2 y 3.

Se obtuvo el intervalo de cada uno de los parámetros estudiados (Tabla 5).

Tabla 5. Intervalos calculados para los parámetros TP (seg.), TP (%) e INR.

Parámetro	Intervalo *
TP (seg.)	17.8-27.1
TP (%)	19.0-39.0
INR	1.98-4.61

*Percentil 70 y 90.

De aquí que el rango terapéutico obtenido fue:

INR:1.98-4.61.

Se observó una correlación entre el TP y el INR tanto en segundos como en % de 0.87, explicando la asociación en un 76%. (Tabla 6, Gráficas 6 y 7).

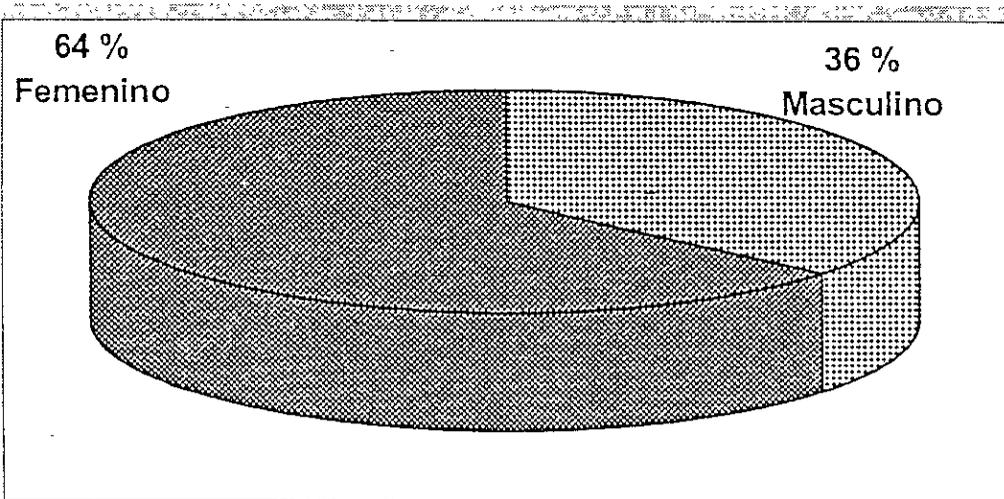
Tabla 6. Parámetros de regresión para el TP (segundos) y TP % con el INR.

	r	r ²
TP (segundos)	0.874	0.762
TP (%)	-0.875	0.765

Gráfica 1.

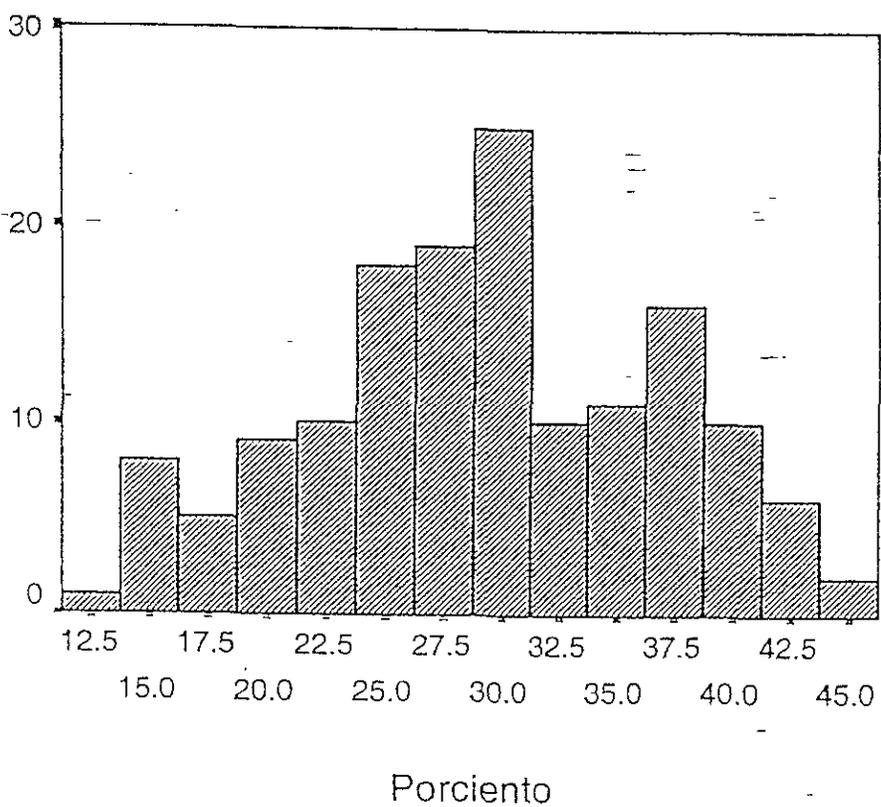
Gráfico representativo del sexo

de la muestra poblacional..



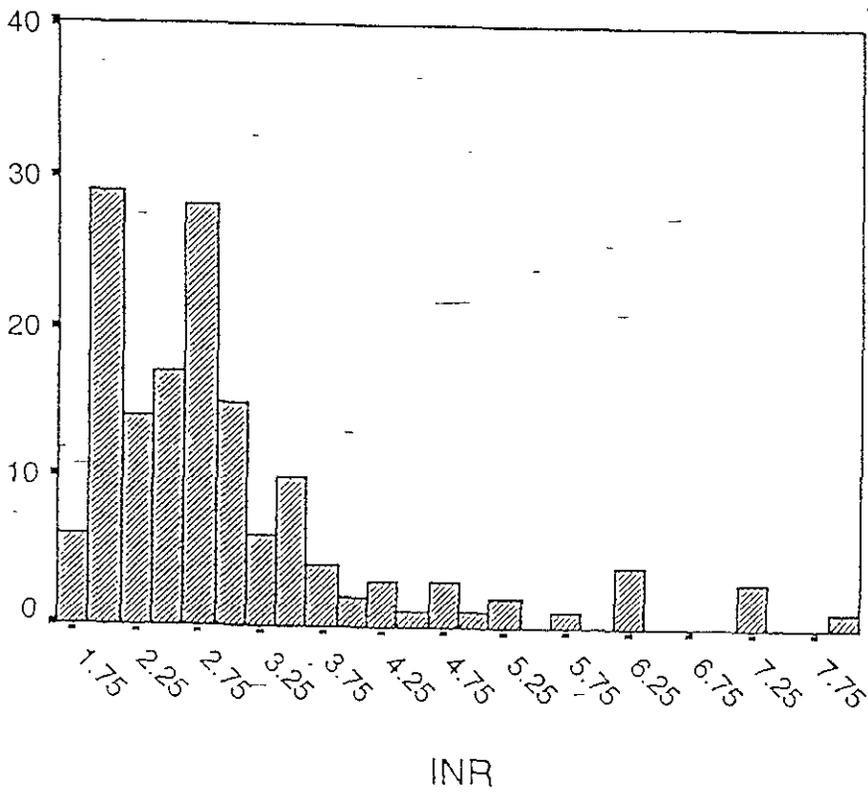
Gráfica 4.

Histograma de frecuencias para el tiempo de protrombina en porciento



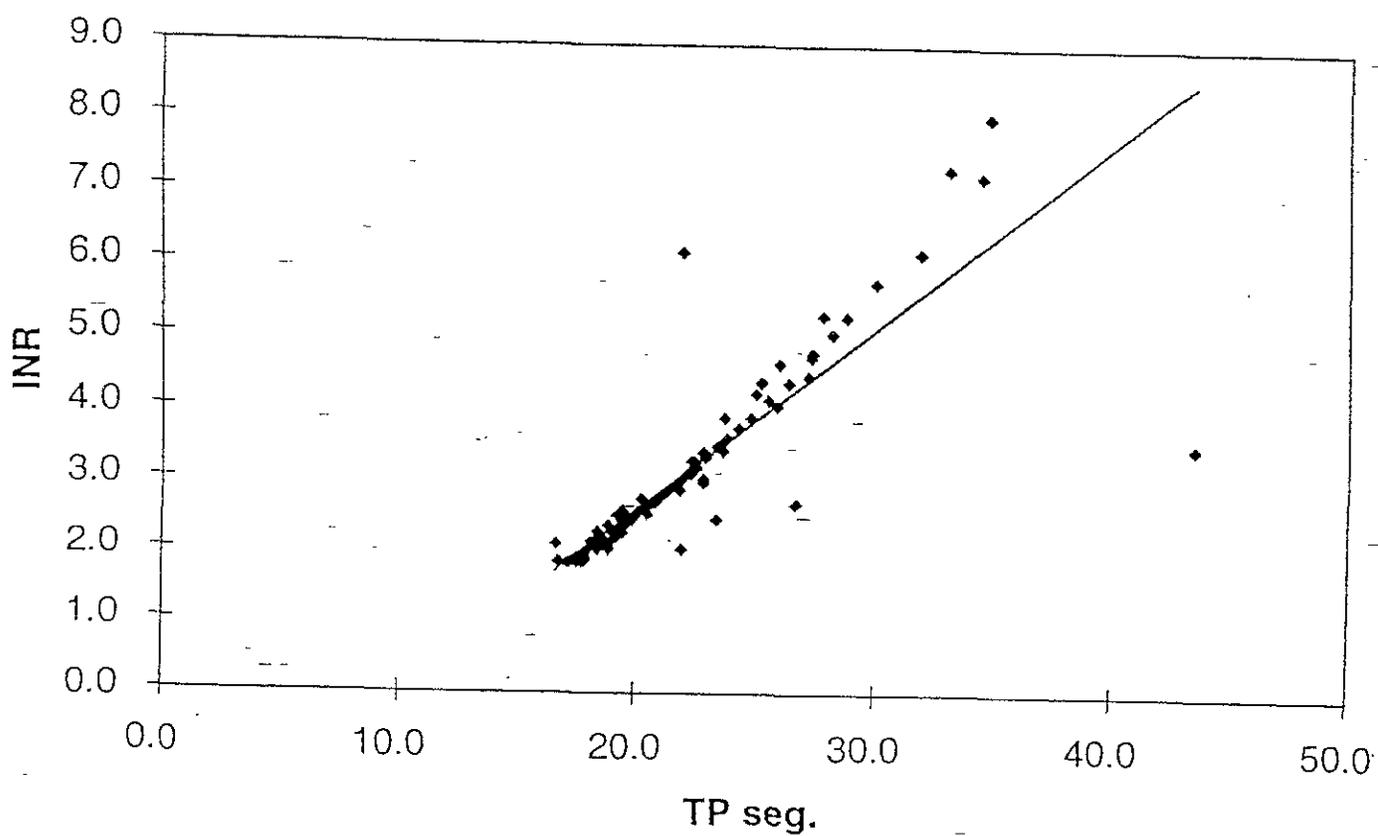
Gráfica 5.

Histograma de frecuencias para
el INR



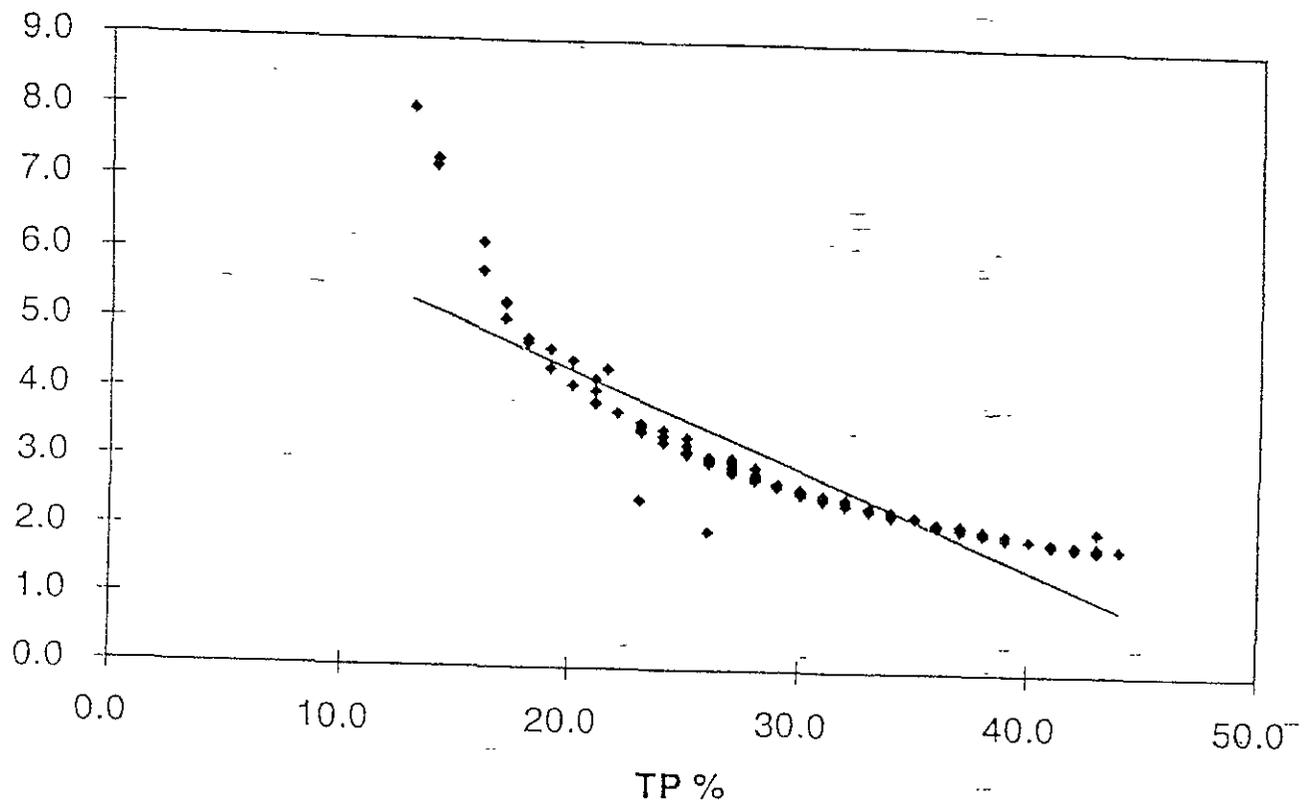
Gráfica 6.

Curva de regresión ajustada
para INR vs. TP en segundos



Gráfica 7.

Curva de regresión ajustada
INR vs. TP en porciento



DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

El tratamiento con cualquier tipo de fármaco anticoagulante se controla con determinaciones de Tiempo de Protrombina (TP) e INR. Se puede utilizar cualquiera de los preparados comerciales de tromboplastina tisular, pero se recomienda no cambiar de uno a otro durante el tratamiento pues los resultados que se obtienen con una tromboplastina no siempre son comparables a los de otra, así en la investigación realizada se tuvo cuidado de utilizar un lote exclusivo durante la determinación y de la misma casa comercial. (12).

Los anticoagulantes farmacológicos más utilizados son la heparina y los de tipo cumarina-indandiona. Su empleo indudablemente ha evitado muchas muertes por trombosis y embolias, y ha permitido el rápido desarrollo de la cirugía cardiovascular y los métodos de desviación extracorporal. Sin embargo, deben utilizarse prestando la debida atención al control de laboratorio para evitar hemorragias inadvertidas.

Antes de administrar el anticoagulante oral el médico, por la historia clínica, el exámen físico y los datos de laboratorio debe determinar la posible existencia actual o potencial de una fuente de hemorragia; luego ha de evaluar el peligro de hemorragia contra el de tromboembolia para el paciente que está considerando.(13).

En la muestra poblacional experimental observamos un porcentaje notablemente mayor de mujeres (64 %) que de hombres (36 %), que oscilan entre los 52.3 ± 9.6 a 55.2 ± 8.7 años de edad respectivamente (Gráfica 1); éste es un dato representativo de los derechohabientes sujetos a Terapia Anticoagulante Oral (TAO) con Warfarina con padecimientos coronarios del Hospital Regional " Lic. Adolfo López Mateos" ISSSTE; como lo demuestra el histograma de frecuencias por intervalo de edad (Gráfica 2).

Al realizar los histogramas de los parámetros TP (segundos), TP (%) e INR, observamos como principal característica que no existe una distribución normal, por lo cual procedimos al cálculo estadístico no paramétrico, optando por la prueba de U de Mann-Whitney (Gráficas 3,4 y 5).(23)(24).

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa, con respecto al sexo muy marcada, no encontramos ninguna razón teórica para esta diferencia ; sin embargo, al revisar los expedientes de los pacientes sujetos a estudio observamos que la mayoría de mujeres padecían enfermedades tales como infarto agudo al miocardio, embolias y tromboembolias, las cuales requieren de Terapia Anticoagulante Oral (TAO), en su tratamiento y otros medicamento (tabla 2). Diversos fármacos, como fenobarbital, griseofulvina y glutetimida, deprimen el efecto de anticoagulantes de tipo cumarina actuando como inductores de enzimas en los microsomas de hígado; así pues, la supresión de tales medicamentos en pacientes estabilizados con una dosis determinada de estos anticoagulantes; puede desencadenar una disminución en los factores II-Protrombina, VII-Proconvertina, IX-

Factor antihemofílico B hasta valores peligrosos. Otros medicamentos, como salicilatos, fenilbutazona y sulfamídicos, que potencian el efecto de los anticoagulantes de tipo cumarínico, pueden actuar en forma competitiva desplazando el anticoagulante de las proteínas plasmáticas y dejando así disponible más anticoagulante en forma activa que pudieran interferir en la determinación de TP e NR. (14)(16).

Mientras que los varones incluidos en la muestra experimental han sido sometidos a intervención quirúrgica para implantar prótesis coronarias, injerto arterial o válvulas cardíacas; ellos de igual manera requieren Terapia Anticoagulante Oral (TAO) pero no ingieren otros medicamentos en su control, de ahí la diferencia significativa observada.

Otra razón por simple inferencia estadística puede ser el mayor porcentaje de mujeres que de hombres en la muestra experimental. (Gráficas 1 y 2).

Al iniciarse la administración de Terapia Anticoagulante Oral, la concentración en plasma de los factores de la coagulación dependientes de vitamina K (factores II-Protrombina, VII-Proconvertina, IX-Factor antihemofílico B, X-Factor Stuart y proteína C y S) decaen rápidamente, siendo el factor VII-Proconvertina y la proteína C los primeros en desaparecer.

La prueba de Tiempo de Protrombina (TP) mide los cambios ocurridos en los niveles de estos factores: el factor II-Protrombina, VII-Proconvertina y X-Factor Stuart;

sin embargo, este parámetro por sí sólo no permite el óptimo control en la dosificación del paciente con Terapia Anticoagulante Oral, es así como el INR proporciona un cuidado seguro en la práctica clínica, además permite el establecimiento de rangos terapéuticos óptimos para la intensidad de la Terapia Anticoagulante Oral permitiendo la continuidad del control estabilizando la dosis por largos períodos.

Así una de las aportaciones más importantes y prácticas es el cálculo de el rango terapéutico para el Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Regional "Lic Adolfo López Mateos", ISSSTE, cuyo intervalo fue de: $INR=1.98-4.61$.

Al comparar este intervalo con el valor de referencia reportado por Hawkins, Mayard y Riley observamos que es muy cercano ($2.0-4.5$) aunque , nuestro intervalo es un poco más amplio.(1)(8).

Con respecto al análisis de regresión del INR con el TP (segundos) y TP (%) (Gráficas 6 y 7) observamos que existe una relación muy significativa entre los valores obtenidos de INR y TP, los cuales se expresan en una linealidad aceptable con una regresión de 0.87 para ambos; lo cual, indica cuán cerca están de la recta predicha los resultados obtenidos.(23)(24).

r^2

En la gráfica de INR vs TP segundos (Gráfica 6) se puede apreciar que la linealidad se pierde al aumentar el Tiempo de Protrombina, observándose una mejor

sensibilidad del INR ya que aumenta más los cambios pequeños en el TP segundos. Esto representa una ventaja para el INR ya que durante el seguimiento de una TAO, pequeños cambios en el TP representan cambios sustanciales en el INR pudiéndose ajustar las dosis más prontamente.

La gráfica de INR vs TP % (Gráfica 7) nos muestra una relación inversa y no lineal. Este comportamiento no lineal dificulta un poco la interpolación de los resultados, por lo que es más recomendable utilizar el TP en segundos que presenta una asociación lineal y positiva.

En nuestra investigación tuvimos la oportunidad de determinar los valores de INR (Ratio Internacional Normalizado) en pacientes con Terapia Anticoagulante Oral (TAO); en este caso el anticoagulante utilizado fué Warfarina. Seleccionados los pacientes previamente con ayuda de los médicos especialistas en Cardiología del Hospital Regional " Lic. Adolfo López Mateos. " ISSSTE, a los que informamos de la introducción de un método completamente nuevo que podría ayudarles a la estandarización del monitoreo en la Terapia Anticoagulante Oral (warfarina) de sus pacientes candidatos a investigación.

Cabe señalar que utilizamos un equipo nuevo llamado ACL (Laboratorio Automatizado de Coagulación), tomando el curso de adiestramiento para el uso correcto de dicho equipo, así como la programación computalizada para obtener los resultados de INR (Ratio Internacional Normalizado) al mismo tiempo que el TP

(Tiempo de Protrombina) y Fibrinógeno en la Compañía I.L. Diagnostics, S.A. de C.V.

En los resultados experimentales obtenidos pudimos observar algunos que no caían dentro del rango terapéutico para la Terapia Anticoagulante Oral del % TP e INR posiblemente por:

1.- Que el paciente no se tomó la dosis del medicamento, como el médico se los indicó;

2.- Que el paciente no siguió la dieta y no se tomó el medicamento en ayunas a la misma hora de siempre como se lo indicó el médico;

3.- Que el médico, aumento la dosis del medicamento, sin reportarlo al Laboratorio de Análisis Clínicos,

4.- Que existen algunos pacientes, que no absorben o metabolizan el medicamento.

Lo cual se fue corrigiendo cuando los médicos especialistas en Cardiología comenzaron a tabular el resultado de INR, dosis, fecha y así llevaron un mejor control en sus pacientes. Ver tablas en el anexo IV.

Al observar los resultados experimentales obtenidos y comparándolos con los valores de referencia reportados en la bibliografía (1)(8). Se puede decir, que los médicos especialistas en cardiología pudieron dar una dosis adecuada del medicamento para una Terapia Anticoagulante Oral (TAO) con los resultados obtenidos de INR (Ratio Internacional Normalizado) en el Laboratorio de Análisis

Clínicos, sección de Hematología y Coagulación del Hospital Regional " Lic. Adolfo López Mateos ", por lo que concluimos que se determinaron los valores de INR (Ratio Internacional Normalizado) en pacientes con Terapia Anticoagulante Oral (warfarina) como complemento directo del TP (Tiempo de Protrombina) y la importancia de dicha determinación.

CONCLUSIONES.

Los intervalos terapéuticos calculados para la población de pacientes anticoagulados con warfarina fueron:

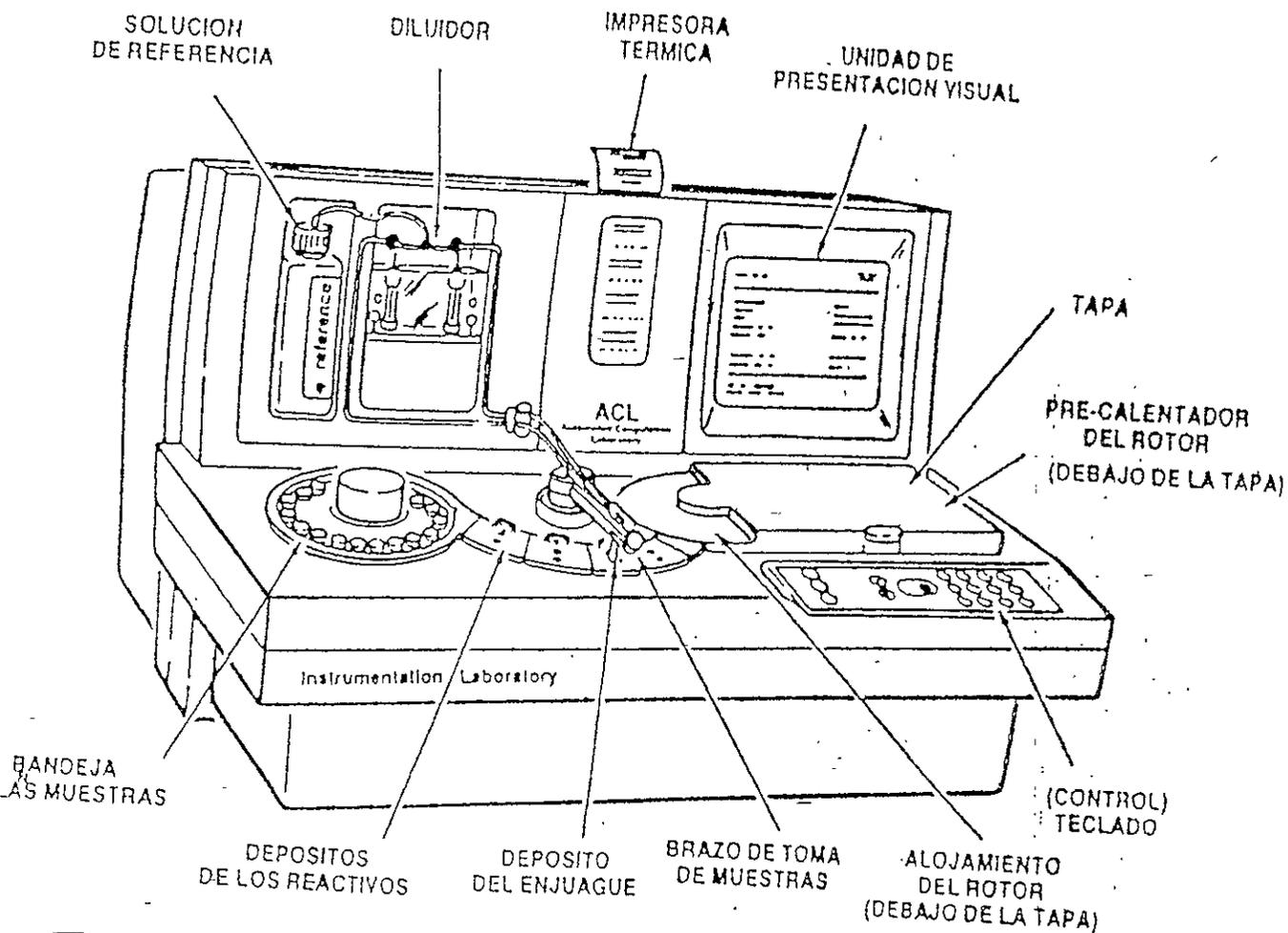
TP (segundos)	17.8-27.1
TP (%)	19.0-39.0
INR	1.98-4.61

Se observó una alta correlación entre el TP (segundos) y TP (%) con el INR.

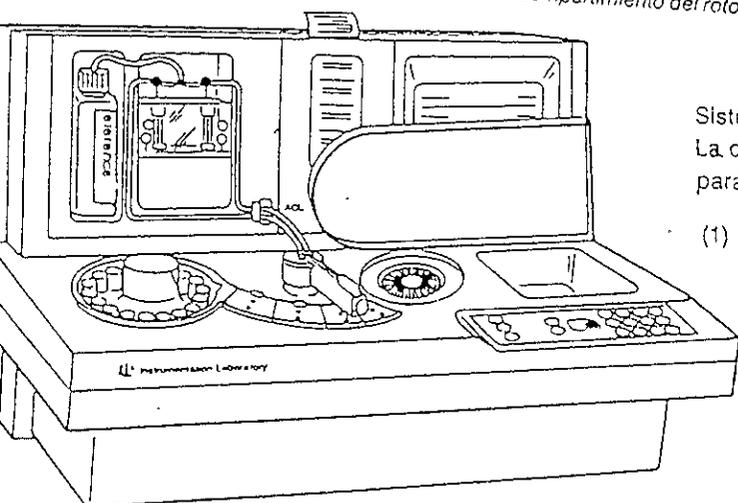
El INR es un mejor marcador de seguimiento de dosificación de Warfarina porque es independiente de variaciones por el reactivo de protrombina utilizado, además de observarse un cambio más marcado a cambios pequeños de TP.

Con él se introdujo la determinación de INR (Ratio Internacional Normalizado) en el Laboratorio de Análisis Clínicos, como una prueba de rutina en la terapia de pacientes anticoagulados.

ACL 200 SISTEMA PARA COAGULACION



Compartimiento del rotor



Sistema óptico de medición
La cámara de medición contiene las vías ópticas para los dos canales de lectura:

- (1) nefelométrico y (2) cromogénico.

PREPARACIÓN DE REACTIVOS.

- **Reactivo de IL TEST PT-Fibrinógeno.** Reconstituirlo con 8 mL de agua destilada o inyectable. Mezclar suavemente por inversión. Dejar a temperatura ambiente 15 minutos. Mezclar por inversión antes de ser usado. Evitar agitar vigorosamente.

Terminación del Tiempo de Protrombina.

Principio : La tromboplastina tisular es una lipoproteína tisular presente en muchos tejidos de mamíferos. En presencia de iones calcio, la tromboplastina puede activar la vía extrínseca de la coagulación. El TP (Tiempo de Protrombina) es una prueba de diagnóstico, "in vitro" para componentes de la vía extrínseca (factores II, VII y X). El fibrinógeno, es una proteína de reactividad fásica, es convertido en fibrina por acción de la trombina. En el sistema ACL , la concentración del fibrinógeno es proporcional al cambio máximo en la dispersión de la luz y se obtiene por interpolación en una curva de calibración.

- **Reactivo de Plasma de Calibración Asses (POOL) :**

Reconstituirlo con 1.0 mL de agua destilada o inyectable. Mezclar suavemente por inversión . Dejar a temperatura ambiente durante 15 minutos. Mezclar por inversión antes de ser usado. Evitar agitar vigorosamente.

Principio: Este plasma de calibración está constituido por plasma humano proveniente de donadores sanos y se elabora de manera de

mantener las características del plasma normal. Los valores correspondientes para este plasma de calibración están diseñados para su empleo con el sistema ACL (Automated Coagulation Laboratory). Para establecer los valores iniciales de referencia se emplearon métodos y materiales de referencia, inclusive las actividades estándar de factor VIII de la OMS.

Nota : mientras los reactivos no sean usados guardarlos en refrigeración entre una temperatura de 2-8°C.

PANTALLAS DE CALIBRACION.

Calibración.

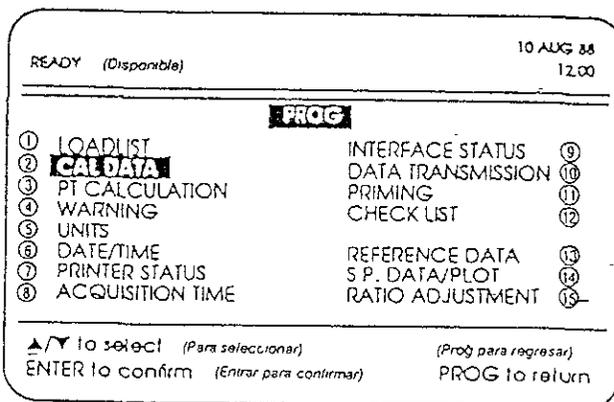
Programa DATA CAL

Este programa no está activado

- durante un ciclo de análisis desde el inicio de la adquisición hasta la presentación de resultados.
- durante un ciclo de calibración, (TP-FIB, VIA EXTR, VIA INTR) desde el inicio de la adquisición hasta que el operador acepte o rechace los resultados de la calibración.

Este programa se usa para verificar las condiciones analíticas de la calibración (datos, gráficas, etc.). Presione PROG.

Acción Usando las teclas ▲ y ▼ seleccione CAL DATA y presione ENTER.



- | | |
|---------------------------|---------------------------|
| 1 (Lista de carga) | 9 (Estado de interfaz) |
| 2 (Datos de calibración) | 10 (Transmisión de datos) |
| 3 (Cálculos de PT) | 11 (Cebado) |
| 4 (Alarma) | 12 (Lista de chequeos) |
| 5 (Unidades) | |
| 6 (Fecha/hora) | 13 (Datos de referencia) |
| 7 (Estado de impresión) | 14 (S P Fecha/gráfica) |
| 8 (Tiempo de adquisición) | 15 (Ajuste de Ratio) |

Programa Data Cal TP-FIB

Acción Use las teclas ▲ y ▼ seleccione PT-FIB y presione ENTER.

READY (Disponible)	10 AUG 88 12:00
CALIBRATION DATA (Datos de calibración)	
PT-FIB	
EXTR. PATH. (Vía extr)	
INTR PATH (Vía intr.)	
↑↓ to select (Para seleccionar)	(Prog para regresar)
ENTER to confirm (Entrar para confirmar)	PROG to return

Estado Aparece la pantalla "LAST ACCEPTED ANALYTICAL CALIBRATION CONDITIONS" (últimas condiciones analíticas de calibración aceptadas).

Nota: En este programa no es posible cambiar las condiciones, únicamente se muestran en pantalla. Las condiciones por sí mismas pueden ser cambiadas cada vez que se lleve a cabo una nueva calibración.

READY (Disponible)	10 AUG 88 12:00
PT-FIB CAL LAST ACCEPTED (Última aceptación) ANALYTICAL CALIBRATION CONDITIONS (Condiciones analíticas de calibración)	
(ID del plasma de calibración)	NP ID 357067
(Valor de referencia de fibrinógeno)	FIB REFERENCE VALUE (mg/dl) 249
(Lote de emulsión de referencia)	REF EMULSION LOT 380060
(Lote de tromboplastina)	THROMBOPLASTIN LOT 270011
	ISI 2.240
CALIBRATION DATE (Datos de calibración)	10 AUG 88
↓ to continue (Para continuar)	PROG to return (Prog para regresar)

Acción Presione ▼ para continuar

Estado Se presentan los datos de calibración para TP-FIB.

READY (Disponible)		10.AUG 88 12 00	
%	s	mg/dl Δ	
PT 100	118	CV= 0.79	FIB 238 62.0 CV= 2.35
-50	152	CV= 1.34	119 26.7 CV= 6.62
25	223	CV= 1.17	60 13.5 CV= 5.25
		$r^2 = 1.000$	$r^2 = 0.994$

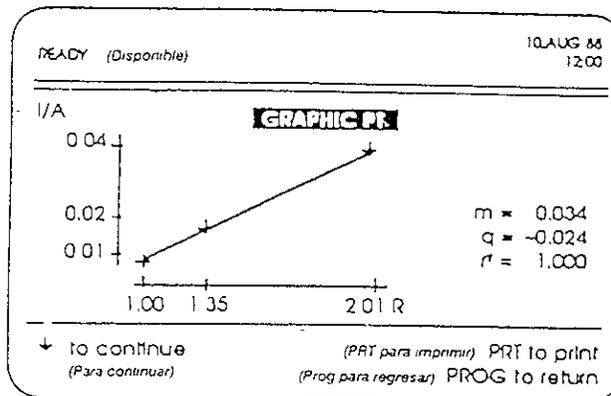
↓ to continue (Para continuar) (PRT para imprimir) PRT to print
 (Prog para regresar) PROG to return

Acción Presione PRT para imprimir.

Estado Se imprime la información contenida en la pantalla (si está en estado Ready).

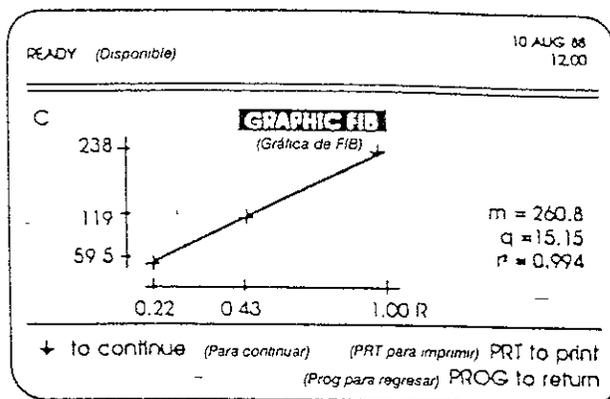
Acción Presione ▼ para continuar.

Estado El equipo presenta la gráfica de TP y los parámetros relativos.



Acción Al oprimir PRT se imprime la curva de calibración (si está en Ready)
 Presione ▼ para continuar

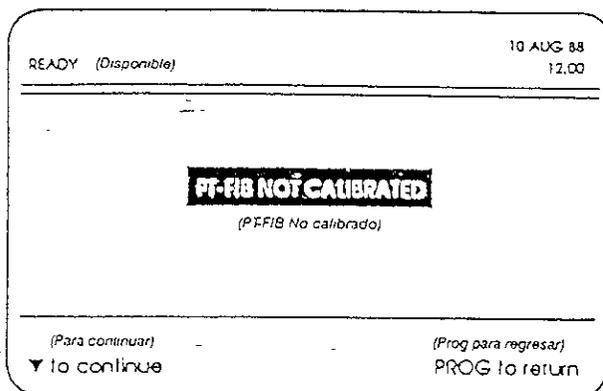
Estado El equipo presenta la gráfica del FIB y los parámetros relativos.



Acción Al presionar PRT se imprime la curva de calibración (si está en Ready).
Presionar ▼ para continuar.

Estado El equipo regresa a la pantalla PROG.

Nota: Si el instrumento no está calibrado para TP-FIB, aparecerá la pantalla "PT-FIB not calibrated" (TP-FIB no calibrado) cuando se seleccione el programa CAL DATA.



Programa Data Cal vía extrínseca

Acción Use las teclas ▲ y ▼ seleccione EXTRINSIC PATHWAY (Vía extrínseca) y presione ENTER.

READY (Disponible) 10 AUG 88
12:00

CAUBRATION DATA
(Datos de calibración)

PT-FIB

EXTR. PATH. (Via extr.)

INTR. PATH. (Via intr)

▲ ▼ to select (Para seleccionar) (Prog para regresar)
ENTER to confirm (Entrar para confirmar) PROG to return

Estado Las últimas condiciones analíticas aceptadas se presentan en pantalla.

Nota: Al igual que para los datos de TP-FIB, esta información no puede modificarse en el menú PROG, únicamente durante el procedimiento de calibración.

READY (Disponible) 10 AUG 88
12:00

(Via Extr)
(Condiciones analíticas de calibración)

(ID del plasma de calibración)

(Lote de tromboplastina)
(Lote del Plasma deficiente II)
(Lote del Plasma deficiente V)
(Lote del Plasma deficiente X)
(Lote del Plasma deficiente VII)

EXTR. PATH. ANALYTICAL CALIBRATION CONDITIONS				
N-P. ID				035588
II: 100%	V: 100%	X: 100%	VII: 100%	
THROMBOPLASTIN		LOT		111111
DEFICIENT PLASMA	II	LOT		222222
DEFICIENT PLASMA	V	LOT		333333
DEFICIENT PLASMA	X	LOT		555555
DEFICIENT PLASMA	VII	LOT		777777

(Para continuar) (Prog para regresar)
▼ to continue PROG to return

Acción Presione ▼ para continuar.

Estado El instrumento presenta los resultados de calibración para los cuatro factores II, V, X y VII.

Nota: Únicamente los factores calibrados se presentan en pantalla. Los factores no calibrados se indican como NO CALIBRADOS.

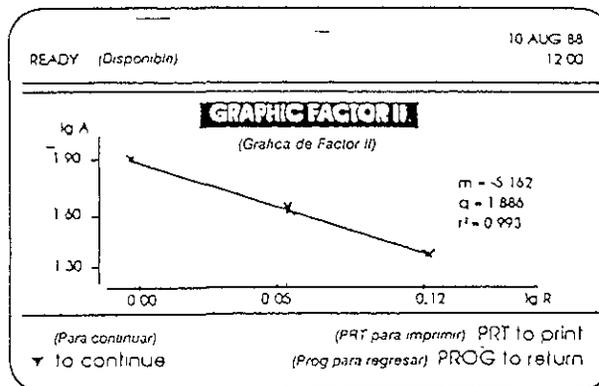
READY (Disponible)				10.AUG.88 12:00	
II	%	s	X	%	s
	90	16.2		80	19.0
	45	18.1		40	22.3
	23	21.1		20	26.5
		$r^2 = 0.993$			$r^2 = 1.000$
V		120	VII	110	16.0
	60	25.3		55	18.6
	30	30.1		28	21.9
		$r^2 = 0.993$			$r^2 = 1.000$
(Para continuar)			(PRT para imprimir) PRT to print		
▼ to continue			(Prog para regresar) PROG to return		

Acción Presione PRT para imprimir.

Estado El instrumento imprime la información contenida en la pantalla.

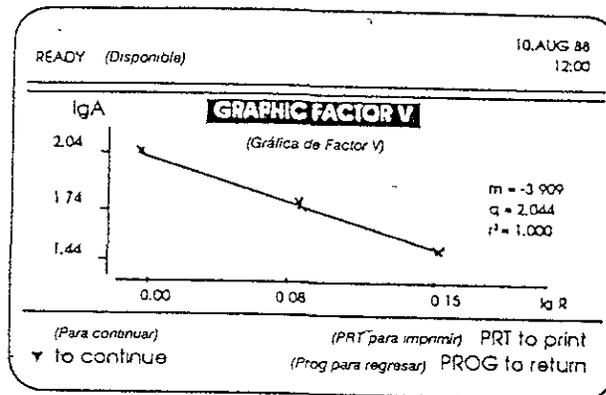
Acción Presione ▼ para continuar.

Estado El instrumento presenta la gráfica de calibración y parámetros relacionados con el factor II.



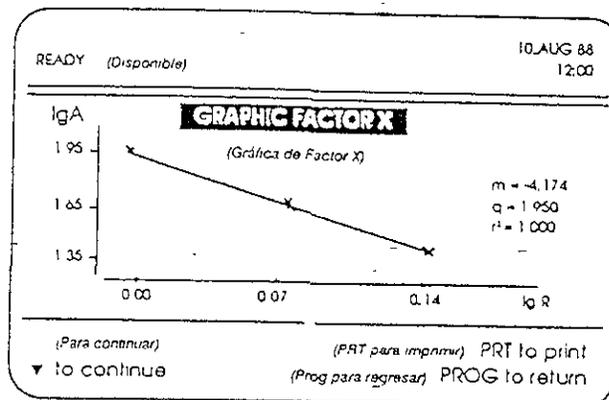
Acción Al presionar PRT se imprime la curva de calibración (si está en Ready).
Presione ▼ para continuar

Estado El instrumento presenta la gráfica de calibración y parámetros relacionados con el factor V.



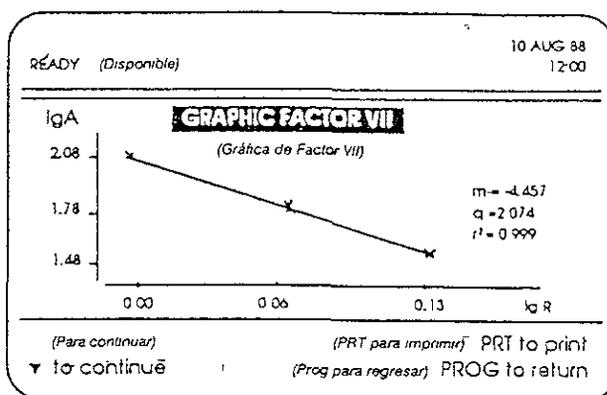
Acción Al presionar PRT se imprime la curva de calibración (si está en Ready).
Presionar ▼ para continuar.

Estado El instrumento presenta la gráfica de calibración y parámetros relacionados con el factor X.



Acción Al presionar PRT se imprime la curva de calibración (si está en Ready).
Presionar ▼ para continuar.

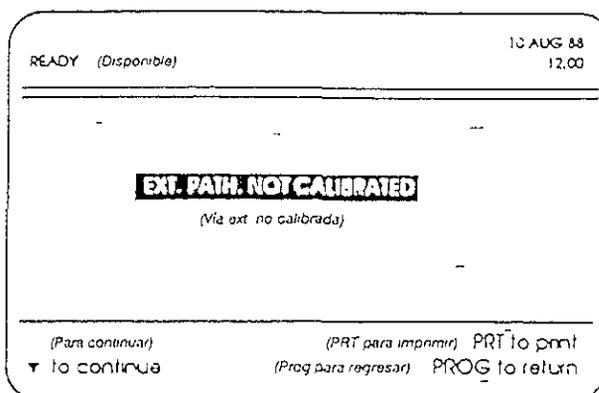
Estado El instrumento presenta la gráfica de calibración y parámetros relacionados con el factor VII.



Acción Al presionar PRT se imprime la curva de calibración (si está en Ready). Presione ▼ para continuar.

Estado El instrumento regresa a la pantalla "PROG".

Nota: Si el equipo no está calibrado para los cuatro factores de la vía extrínseca, entonces, en el programa EXTRINSIC PATHWAY CAL DATA aparece el mensaje "extrinsic pathway not calibrated"; el mensaje "NOT CALIBRATED" aparece junto a los factores no calibrados.



Programa Data Cal vía intrínseca

Acción Use las teclas ▲ y ▼ seleccione INTRINSIC PATHWAY (vía intrínseca) y presione ENTER.

10.AUG 88
12 00

READY (Disponible)

CALIBRATION DATA
(Datos de calibración)

PT-FIB

EXTR. PATH. (Via extr.)

INTR. PATH. (Via intr.)

↑ ↓ to select (Para seleccionar) (Prog para regresar)

ENTER to confirm (Entrar para confirmar) PROG to return

Estado Las últimas condiciones analíticas aceptadas para la vía intrínseca se presentan en pantalla.

Nota. Al igual que para los datos de TP-FIB, esta información no puede modificarse en el menú PROG, únicamente durante el procedimiento de calibración

(Via Intr Última aceptación)
(Condiciones analíticas de calibración)
(ID del plasma de calibración)
(Cefalina)
(Cloruro de calcio)
(Plasma deficiente VIII)
(Plasma deficiente IX)
(Plasma deficiente XI)
(Plasma deficiente XII)
(Fecha de calibración)

10.AUG 88
12:00

READY (Disponible)

INTR PATH LAST ACCEPTED
ANALYTICAL CALIBRATION CONDITIONS

N P ID				367067
VII 96%	IX 87%	XI 106%		XI 104%
CEPHALIN		LOT		368057
CALCIUM CHLORIDE		LOT		369057
DEFICIENT PLASMA VII		LOT		429088
DEFICIENT PLASMA IX		LOT		429088
DEFICIENT PLASMA XI		LOT		430088
DEFICIENT PLASMA XII		LOT		431088
CAL DATE:	VII 9 AUG 88	IX 9 AUG 88	XI 9 AUG 88	XI 9 AUG 88

▲ to continue (Para continuar) (Prog para regresar)

▼ to return PROG to return

Acción Presione ▼ para continuar.

Estado El instrumento presenta los resultados de calibración para los cuatro factores VIII, IX, XI y XII.

Nota: Únicamente los factores calibrados se presentan en pantalla. Los factores no calibrados se indican como NO CALIBRADOS.

READY (Disponible)				10 AUG 88 12:00	
	%	s		%	s
VIII	96	43.4	XI	106	50.8
	48	49.1		53	57.3
	24	54.3		27	65.1
		$r^2 = 0.998$			$r^2 = 1.000$
IX	87	40.9	XII	104	41.7
	44	44.7		52	47.3
	22	47.3		26	54.2
		$r^2 = 0.967$			$r^2 = 0.988$

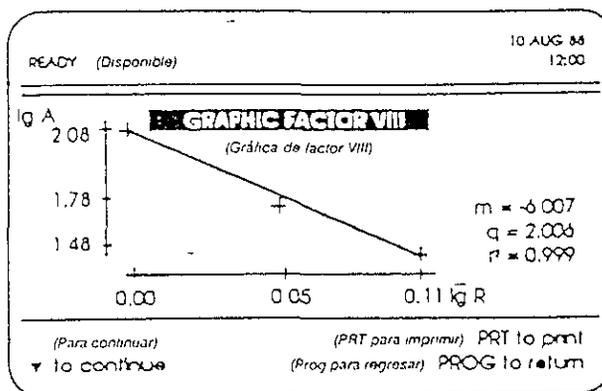
(Para continuar) ▼ to continue (PRT para imprimir) PRT to print
(Prog para regresar) PROG to return

Acción Presione PRT para imprimir.

Estado El instrumento imprime la información contenida en la pantalla.

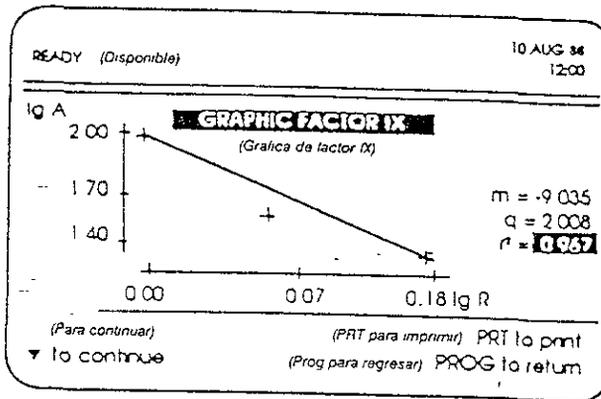
Acción Presione ▼ para continuar.

Estado El instrumento presenta la gráfica de calibración y parámetros relacionados con el factor VIII



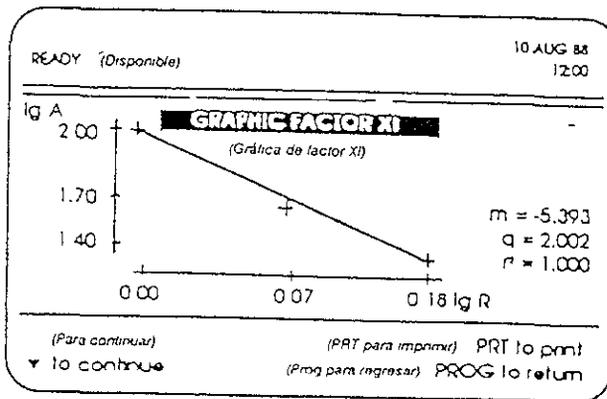
Acción Al presionar PRT se imprime la curva de calibración (si está en Ready).
Presione ▼ para continuar.

Estado El instrumento presenta la gráfica de calibración y parámetros relacionados con el factor IX.



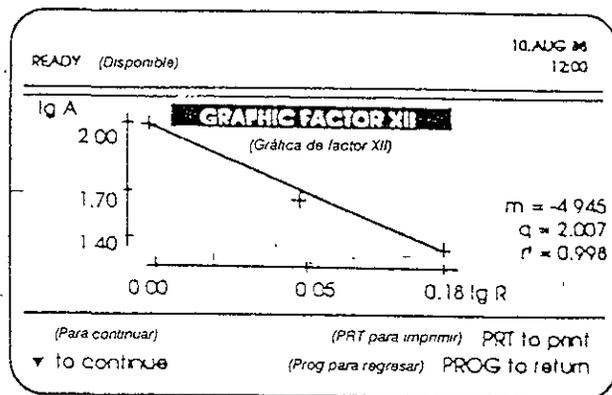
Acción Al presionar PBT se imprime la curva de calibración (si está en Ready).
Presione ▼ para continuar.

Estado El instrumento presenta la gráfica de calibración y parámetros relacionados con el factor XI.



Acción Al presionar PRT se imprime la curva de calibración (si está en Ready).
Presione ▼ para continuar.

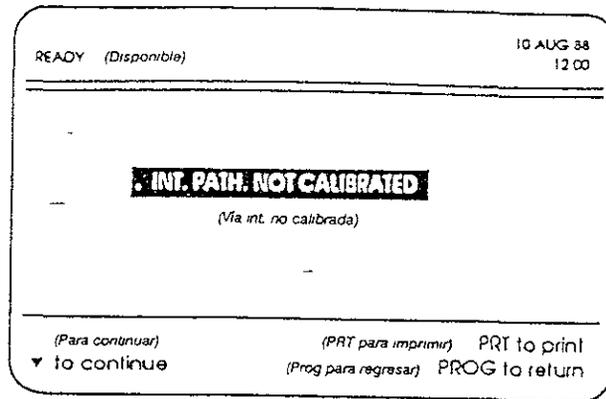
Estado El instrumento presenta la gráfica de calibración y parámetros relacionados con el factor XII.



Acción Al presionar PRT se imprime la curva de calibración (si está en Ready).
Presione ▼ para continuar.

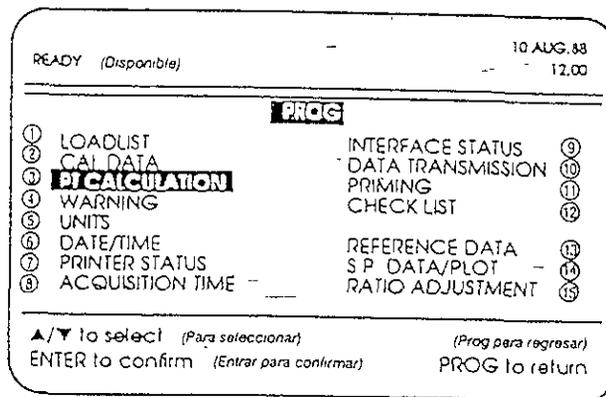
Estado El instrumento regresa a la pantalla "PROG".

Nota: Si el equipo no está calibrado para los cuatro factores de la VIA INTRINSECA, entonces, en el programa INTR PATH CAL DATA aparece la pantalla INTR PATH NOT CALIBRATED, el mensaje NO CALIBRADO aparece junto a los factores no calibrados.



Cálculo TP

Este programa se usa para seleccionar las unidades de los resultados para TP (Relación o INR) y el criterio de AUTOCAL.



- | | |
|----------------------------|----------------------------|
| 1. (Lista de carga) | 9. (Estado de interfaz) |
| 2. (Datos de calibración) | 10. (Transmisión de datos) |
| 3. (Cálculos de PT) | 11. (Cebado) |
| 4. (Alarma) | 12. (Lista de chequeo) |
| 5. (Unidades) | |
| 6. (Fecha/hora) | 13. (Datos de referencia) |
| 7. (Estado de impresión) | 14. (S P Fecha/gráfica) |
| 8. (Tiempo de adquisición) | 15. (Ajuste de Razo) |

Acción Por medio de las teclas ▲ y ▼ seleccione INR ON o INR OFF y presione ENTER para confirmar

Notas:

- Si selecciona **INR ON**, los resultados de TP se presentarán en INR, así como en segundos y actividad. Los resultados de INR se presentan en lugar de R (Relación).
- Si el operador desea tener los resultados en INR tiene que registrar el valor del ISI de la tromboplastina durante la calibración TP-FIB o en la pantalla de Datos de referencia.

READY (Disponible) 10 AUG 88
12:00

PT CALCULATION (Cálculos de PT)

INR ON (INR encendido)

AUTOCAL ON (Autocal encendido)

↑ ↓ to select (Para seleccionar) (Prog para regresar)
ENTER to confirm (Entrar para confirmar) PROG to return

READY (Disponible) 10 AUG 88
12:00

PT CALCULATION (Cálculos de PT)

INR OFF (INR apagado)

AUTOCAL ON (Autocal encendido)

↑ ↓ to select (Para seleccionar) (Prog para regresar)
ENTER to confirm (Entrar para confirmar) PROG to return

Acción Por medio de las teclas ▲ y ▼ seleccione AUTOCAL ON o AUTOCAL OFF y presione ENTER para confirmar.

A N E X O IV

HOSPITAL REGIONAL "LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS".

RECETA DE ANTICOAGULANTES.

DIA / SEMANA	LUNES	MARTES	MIERCOLES	JUEVES	VIERNES	SABADO	DOMINGO
1a							
2a							
3a							
4a							
5a							

NOMBRE: _____

CEDULA: _____

MEDICAMENTO: _____

FECHA: _____

PROXIMA CITA: _____

MEDICO: _____

A N E X O I V

HOSPITAL REGIONAL "LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS".

RECETA DE ANTICOAGULANTES.

DIA / SEMANA	LUNES	MARTES	MIERCOLES	JUEVES	VIERNES	SABADO	DOMINGO
1a	1 tableta 10 mg						
2a	1/2 tableta 5 mg						
3a	1/4 tableta 2.5 mg						
4a	1/4 tableta 2.5 mg						
5a	1/4 tableta 2.5 mg						

NOMBRE: _____

CEDULA: _____

MEDICAMENTO: _____

FECHA: _____

PROXIMA CITA: _____

MEDICO: _____

REFERENCIAS.

- 1.- Hawkins P, Mayard J. Estandarización del Tiempo de Protrombina para el monitoreo de la terapia anticoagulantes orales: Ratio Internacional Normalizado: INR Ciudad: Dades. 1995. p. 1-12.
- 2.- Bhering. Importancia de la estandarización de la prueba de TP en el control terapia anticoagulante. *Investigación y Ciencia*.1996;120:4-6.
- 3.- Girdwood R, Petrie J. *Terapéutica Médica* .15ª. Ed. México: El Manual Moderno. 1995.p.523-525.
- 4.- Vanden. Besselar AM. A comparison of INR determined with a whole blood prothrombin time device and two international reference preparations for thromboplastin. *Thromb Haemost* 2000;84:410-2.
- 5.- Mc Glasson DL. A review of variables affecting PTs/INRs. *Clin Lab Sci* 1999. 12:353-8.
- 6.- Watson C, Kitchen S, Woolley AM , Young L, Malia RG. Recombinant and tissue extract thromboplastins for determination of international normalized ratio in over anticoagulated patients. *Br J Biomed Sci*. 1999;56:123-7.
- 7.- Lidston V, Janes S, Stross P. INR: Intervals of measurement can safely extend to 14 weeks. *Clin Lab Haematol* 2000 22:291-3.
- 8.- Riley RS, Rowe D, Fisher LM. Clinical utilization of the International Normalized Ratio (INR). *J Clin Lab Anal* 2000; 14:101-14. (Abstract).
- 9.- JB .Miale, *Hematología. Medicina de Laboratorio* . Madrid:Reverté.1985.

- 10.- Alexander B. Anticoagulant therapy with coumarin congeners. Am J Med 1962; 33:679.
- 11.- Lubran, M. : The effects of drugs on laboratory values. Med. Clin. North Am., 53:211, 1969.
- 12.- Protrombin measurement using a patient self-testing system. Oral Anticoagulation Monitoring Study Group. Am J Clin Pathol. 2001 ; 115:280-7.
- 13.- Steady-state pharmacodynamics and pharmacokinetics of warfarin in the presence and absence of telmisartan in healthy male volunteers. J Clin Pharmacol. 2000 ; 40(12 pt 1):1331-7.
- 14.- Gage BF, Fihn SD, White RH. Management and dosing of warfarin therapy. Am J Med. 2000 . 15; 109:481-8. (Abstract).
- 15.- Lara LF, Delgado LL, Frazee LA, Haupt KM, Rutecki GW. A subtherapeutic international normalized ratio despite increasing doses of warfarin could this be malabsorption?. Am J Med Sci. 2000 ; 320:214-8. (Abstract).
- 16.- Hope KA, Havidei DE. Subtherapeutic INR values as associated with a switch to generic warfarin. Ann Pharmacother. 2001 ; 35:183-7.
- 17.- Costa IM, Soares PJ, Alfonso M, Ratado P, Lanaot JM, Falcao AC. Therapeutic monitoring of warfarin, the appropriate response marker. J Pharm Pharmacol. 2000 ;52:1405-10.
- 18.- ACL 200 sistema para coagulación. Manual del operador. México:ACL.1995.p.1-20,3-144,4-20.
- 19.- Carroll WE, Jackson RD. Modified anticoagulant therapy factor and international normalized ratio in patients in an unstable coagulation state with respect to warfarin therapy. Res Commun Mol Pathol Pharmacol 1999;105:262-70.

- 20.- Devore JL. Probabilidad y estadística para ingeniería y ciencias. 4ª Ed. México: International Thomson Editores.1998. p. 219, 263, 456.
- 21.- Said Infante G, Zarate. Métodos estadísticos, un enfoque interdisciplinario. 1997. México: Trillas. .p.17-19, 33-35, 241-255, 537-557.
- 22.- Daniel W. Bioestadística base para el análisis de las ciencias de la salud. 3ª. Ed. México: UTEHA-Noriega Editores. 2000.p.50-58, 453-467, 718-722.
- 23.- Wonnacott TH, Wonnacott RJ. Introducción a la estadística. México.LIMUSÁ. 1999.p.453-469.
- 24.- Schmidt,RF Thews. Fisiología Humana. 25ª. Ed. Madrid: Interamericana-Mc Graw-Hill. 1996.p.452-460.