

33
2ej



**Universidad Nacional Autónoma
de México**

**Facultad de Estudios Superiores
CUAUTITLAN**



**“Análisis Comparativo Entre el Acenocumarol y la
Warfarina en Relación al Tiempo de Protrombina”**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A
JORGE GONZALEZ SANCHEZ

Asesor: QBP. ANTONIO SANCHEZ ORTEGA

Cuautitlán Izcalli, Edo. de México

1993

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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.

INDICE

	PAG.
GLOSARIO.....	1
RESUMEN.....	2
INTRODUCCION.....	4
OBJETIVO.....	8
CAPITULO I GENERALIDADES.....	9
1.1 Anticoagulantes Cumarínicos.....	10
CAPITULO II WARFARINA.....	13
2.1 Propiedades Fisicoquímicas de la Warfarina.....	13
2.2 Propiedades Farmacológicas de la Warfarina.....	14
2.3 Mecanismo de Acción de la Warfarina.....	15
2.4 Usos de la Warfarina.....	18
CAPITULO III ACENOCUMAROL.....	20
3.1 Propiedades Fisicoquímicas del Acenocumarol.....	20
3.2 Propiedades Farmacológicas del Acenocumarol.....	20
3.3 Mecanismo de Acción del Acenocumarol.....	21
3.4 Usos del Acenocumarol.....	22
CAPITULO IV TOXICIDAD.....	24
CAPITULO V INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.....	26
CAPITULO VI MECANISMO DE LA COAGULACION SANGUINEA.....	30
6.1 Formación del Coágulo.....	35

	PAG.
6.2 <i>Vía Intrínseca</i>	36
6.3 <i>Vía Extrínseca</i>	36
CAPITULO VII TIEMPO DE PROTROMBINA	38
CAPITULO VIII DESARROLLO EXPERIMENTAL	40
8.1 <i>Aspectos Generales del Reactivo Thromborel "S"</i>	42
8.2 <i>Material y Métodos</i>	43
8.3 <i>Preparación de Reactivos</i>	44
8.4 <i>Realización de la Prueba</i>	44
RESULTADOS.....	46
ANALISIS DE RESULTADOS.....	57
DISCUSIÓN.....	59
CONCLUSIONES.....	61
BIBLIOGRAFIA.....	63

GLOSARIO

Σ	=	SUMATORIA
\bar{X}	=	MEDIA
M_d	=	MEDIANA
M_o	=	MODA
R	=	RANGO
V	=	DESVIACION ESTANDAR
V^2	=	VARIANZA
EER	=	ERROR ESTANDAR MEDIO
∞	=	GRADOS DE LIBERTAD
F V	=	FUENTE DE VARIACION
Sc	=	SUMA DE CUADRADOS
CM	=	CUADRADO MEDIO
w	=	WARFARINA
A	=	ACENOCUMAROL
1-9	=	NIVELES DE TRATAMIENTO
T. P.	=	TIEMPO DE PROTROMBINA
RNR	=	REGION DE NO RECHAZO
RR	=	REGION DE RECHAZO

RESUMEN

En esta investigación se determina el tiempo de protrombina a pacientes del sexo femenino, cuyas edades fluctúan entre 35-65 años de edad y con un peso entre 50-65 Kg., con el propósito de determinar diferencias en los tiempos de protrombina al administrar acenocumarol o warfarina. A las pacientes incluidas en el estudio se les ha diagnosticado cardiopatía reumática con válvula mitral y han estado en tratamiento con los fármacos anticoagulantes mencionados, cuyas dosis de tratamiento se encontraban en un rango de 1 a 5 mg. dependiendo del resultado del tiempo de protrombina.

En este estudio las determinaciones para el tiempo de protrombina se realizaron con el reactivo Thromborel S, el cual está dotado de gran sensibilidad frente a los factores II, V, VII y XI dependientes de la vitamina K.

Las determinaciones del tiempo de protrombina se han realizado conforme la técnica de Quick, en la cual la sangre obtenida del paciente se oxalata inmediatamente, añadiendo después un exceso de calcio y de extracto tisular. De esta manera se obtiene el tiempo de coagulación.

El resultado del tiempo de protrombina se compara frente a la curva de calibración y se determina el porcentaje de actividad, de protrombina en plasma. El método utilizado para el análisis de las muestras y los resultados obtenidos del tiempo de protrombina de cada fármaco, se concen

traron en tablas y cuadros para posteriormente llevar a cabo el tratamiento estadístico correspondiente y en base a ello saber cual de los dos fármacos se comporta como mejor anticoagulante.

INTRODUCCION

Las enfermedades cardiovasculares han aumentado en los últimos años, debido a las condiciones de cambio que ha propiciado el desarrollo de las grandes ciudades.

Existe información de que en los países técnicamente avanzados, factores sociales, ambientales y de salud influyen definitivamente en la aparición, agravamiento y complicaciones de numerosos padecimientos cardiovasculares, los cuales adquieren cada día gran importancia como problemas de salud en nuestro medio.

Una de las enfermedades cardiovasculares de mayor importancia es la enfermedad reumática de la Válvula Mitral, a la cual se le asocian con frecuencia complicaciones tromboembólicas.

Las causas de los procesos tromboembólicos en el hombre suelen ser de dos tipos: en primer lugar, cualquier superficie rugosa endotelial de un vaso, como la que se encuentra en arterioesclerosis; en una infección o en un traumatismo, tienen tendencia a iniciar el proceso de coagulación. [15]

En segundo lugar, la sangre muchas veces se coagula cuando circula muy lentamente por los vasos, pues se están formando continuamente pequeñas cantidades de trombina y otros procoagulantes; los cuales suelen suprimirse de la sangre por las células reticuloendoteliales, sobre todo

por las células de "Kupffer" del hígado. Si la sangre circula demasiado lenta, la concentración de procoagulantes en zonas locales muchas veces alcanza valores suficientes para iniciar la coagulación. Cuando la san gre fluye rápidamente éstos, se mezclan de inmediato con grandes volúme nes de sangre y son eliminados a su paso por el hígado.^[10]

El empleo de anticoagulantes para el tratamiento y prevención de las trombosis constituye una medicación eficaz, sin embargo la respuesta a es tos fármacos es variable y depende de una serie de factores, tales como:

Los pacientes con daño hepático son más sensibles.

La nefrectomía y la insuficiencia renal, prolongan y aumentan la acción.

Una alimentación rica en vitamina K reduce la potencia de los anticoagulantes.

La terapéutica anticoagulante, incluye a diversos fármacos entre ellos el Acenocumarol y la Warfarina, los cuales actúan eficazmente para impedir la formación y/o propagación de coágulos intravasculares y para el tratamiento de enfermedades tromboembólicas como son: enfermedades car diaacas, trombosis pulmonar, embolias, trombosis venosas, oclusiones arte riales, etc.^[11]

En este tipo de enfermedades generalmente se presentan estenosis y regurgitaciones mitrales, que aünadas a las fibrilaciones auriculares, au mentan de 4 a 7 veces la incidencia de tromboembolismo. Con el uso de los

anticoagulantes se produce un descenso del nivel de protrombina en el plasma sanguíneo debido a que su efecto anticoagulante resulta de un equilibrio entre la síntesis parcialmente inhibida y la degradación sin cambio de los factores II, VII, IX y X de coagulación sanguínea. (4)

El uso apropiado de dichos fármacos requiere del conocimiento de cómo afectan las reacciones clave en la hemostasis primaria y coagulación de la sangre, ya que se sabe de una completa interacción de mecanismos de control que mantienen la fluidez de la sangre y promueven la coagulación en respuesta a desequilibrios dentro del sistema.

Los factores de coagulación existen en una forma inactiva o precursora de manera que la sangre permanece líquida hasta que su coagulación se inicia por el contacto con el tejido lesionado. (5)

En la formación de trombina existen dos vías convergentes denominadas intrínseca y extrínseca. En ambas se forma un complejo entre los factores de la coagulación, cofactores y calcio sobre una superficie fosfolipídica, como una membrana celular.

Usualmente el tiempo de protrombina del paciente se determina junto con el de una muestra de plasma control y ambos valores suelen informarse como una relación. El tiempo de protrombina es prolongado cuando están reducidos los niveles funcionales de fibrinógeno y factores de coagulación II, VII, IX y X dependientes de la vitamina K.

En los pacientes la determinación diaria de los tiempos de protrombina está indicada inicialmente para prevenir una anticoagulación excesiva en un paciente demasiado sensible, el intervalo de las pruebas puede ser alargado en forma gradual hasta llegar a una semana y luego a un mes, para pacientes en tratamiento prolongado en quienes dichas pruebas han dado resultados estables. (15)

Actualmente la decisión de utilizar o no los anticoagulantes se hace sobre la base de la gravedad del padecimiento, y la experiencia del médico. (15)

Estadísticas recientes realizadas por el IMSS (1990) han demostrado que en los últimos años, las enfermedades cardiovasculares se presentan con mayor frecuencia (90%), en mujeres que en hombres.

De manera que este estudio se realizó con mujeres que acuden regularmente al servicio de cardiología.

Hospital General de Zona # 68 I.M.S.S. (16)

OBJETIVO

Establecer si existen diferencias estadísticas significativas, entre dos anticoagulantes Cumarínicos - Acenocumarol o Warfarina - En relación al tiempo de protrombina.

CAPITULO I

GENERALIDADES

Se definen los fármacos anticoagulantes como los que impiden o retardan la coagulación sanguínea inhibiendo la formación de fibrinas, es decir, determinan el proceso de la coagulación por interferencia con uno u más de los factores que intervienen en ella o con las proteínas reguladoras.

Estos son empleados en la clínica para prevenir o reducir, las secuelas trombolíticas del daño vascular atribuible a enfermedad cardíaca, cirugía, neoplasma o trauma.

En los pacientes que deben permanecer, inmobilizados durante un periodo, prolongado en particular si ha existido daño tisular como en los pacientes posquirúrgicos, en pacientes con válvulas cardíacas artificiales y en aquellos con embolia pulmonar comprobada, es deseable una extensa inhibición de la coagulación.

La formación de trombos en las venas profundas de la pierna puede llevar a una embolia pulmonar, a veces con consecuencias fatales, debido a que un solo émbolo grande, puede ocluir hasta un 5% del lecho vascular pulmonar.

Los agentes anticoagulantes no disuelven los coágulos, pero se les usa para reducir la formación de coágulos nuevos y la extensión de los

previos y disminuir de este modo la posibilidad de embolia pulmonar o de otros órganos.

El uso apropiado de los fármacos anticoagulantes requiere del conocimiento de como afectan, las reacciones clave en la coagulación sanguínea, de tal manera que estos fármacos se han convertido en la base para la prevención de enfermedades tromboembólicas y son administrados a cientos de pacientes anualmente.

El descubrimiento y desarrollo de anticoagulantes efectivos por vía oral, es una historia interesante y de hecho se han sintetizado numerosos fármacos derivados de cumarina, que son los más usados y aunque éstos varían en su estructura, potencia y duración de acción, todos actúan mediante el mismo mecanismo básico. (5,9,10)

1.1 Anticoagulantes Cumarínicos.

Origen.

El uso clínico de los anticoagulantes cumarínicos data del descubrimiento de una sustancia anticoagulante formada del trébol dulce deteriorado. En el ganado producía una deficiencia en la protrombina plasmática y por consiguiente enfermedades hemorrágicas.

Se identificó el agente tóxico como bishidroxycumarina y se sintetizó como dicumarol.

La síntesis del dicumarol (bishidroximacurina) llevó a su empleo en

medicina clínica. Mediante la modificación estructural de su molécula fue posible obtener otros anticoagulantes uno de ellos es la warfarina, la cual fue usada originalmente como rodenticida, ya que se le considera ba demasiado tóxica para ser empleada en el hombre.

El posible uso de la warfarina como agente terapéutico para los problemas tromboembólicos fue reconocido pero no ampliamente admitido, en parte por el temor de su inaceptable toxicidad.

Pese a ello, en 1951 un hombre sobrevivió a un intento de suicidio con dosis masivas de un preparado de warfarina.

Desde entonces estos anticoagulantes, orales, se han convertido en la base para la prevención de enfermedades tromboembólicas.

La warfarina es el prototipo de los anticoagulantes orales y sin duda el más usado. Sin embargo la acción anticoagulante de los fármacos de esta clase es similar, difiriendo sólo en la potencia y duración de acción.

Tomando en cuenta la acción anticoagulante de dichos fármacos la warfarina sódica y el acenocumarol son considerados como fármacos muy potentes.

Química.

Se han sintetizado numerosos anticoagulantes derivados de la 4-hidro

xicumarina y del compuesto relacionado indan-1-3-diona. Sólo los derivados de cumarina son los más usados; el residuo 4-hidroxycumarina, sustituido con un carbono no polar en la posición 3, es el requisito estructural mínimo para la actividad.

En la warfarina y el acenocumarol, este carbono es asimétrico los enantiómeros difieren en su potencia anticoagulante, metabolismo, eliminación e interacciones con algunos otros fármacos.

Los preparados comerciales de estos anticoagulantes son mezclas racémicas y no se ha comprobado ninguna ventaja con la administración de un solo enantiómero.

La warfarina y el acenocumarol poseen un solo núcleo de hidroxycumarina y como reemplazante en la posición 3, un grupo aralquílico (arilo y alquilo), en donde el acenocumarol se diferencia de la warfarina por contener un grupo nitro.

Por su parte la warfarina sódica es una sal muy soluble y estable que puede utilizarse por vía parenteral intramuscular o intravenosa, a diferencia de las demás cumarinas, cuyas sales solubles no son estables.⁽⁹⁾

CAPITULO II

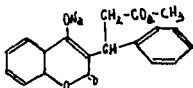
WARFARINA

2.1 Propiedades Físicoquímicas de la Warfarina.

Nombres químicos y sinónimos:

3-(*o*C-Acetonilbencil)-4-hidroxycumarina sódica-.

Fórmula desarrollada:



Fórmula condensada:



Peso molecular:

330.31

Descripción:

Po \dot{v} o cristalino de sabor amargo. La luz la descompone.

Solubilidad:

Muy soluble en agua y alcohol; muy poco soluble en éter y en cloroformo.

pKa = 5.0 (20°C)

Alcalinidad:

Una solución al 1% tiene un pH de 7.2 a 8.3

Toxicología:

Se han citado anomalías de resistencia y sensibilidad en su acción.
En pacientes muy sensibles, se han citado hematurias.⁽¹⁴⁾

Conservación:

En frascos bien cerrados, al abrigo de la luz en lugar fresco.

2.2 Propiedades Farmacológicas de la Warfina.

Acción:

En uno de los primeros ensayos de la terapéutica antitrombótica, se empleó warfarina luego de un infarto de miocardio.

Sin embargo, sólo en los últimos años con el advenimiento de los agentes tromboembólicos, se demostró la eficacia del tratamiento anticoagulante de este fármaco, tanto para preservar la función cardíaca como para reducir la mortalidad.

La warfarina tiene la propiedad de inhibir el proceso de la coagulación sanguínea in vivo, dicha propiedad anticoagulante se debe a la capacidad de este fármaco de producir un descenso del nivel de protrombina en el plasma sanguíneo, por lo tanto se dice que su acción es hipoprotrombinémica. El análisis de acción de este fármaco revela que su efecto fundamental es inhibir la formación de los factores II, VII, IX y X que

interfieren en el proceso de la coagulación sanguínea. [5, 9, 19]

2.3 Mecanismo de Acción de la Warfarina.

Los anticoagulantes cumarínicos como la warfarina son, efectivos sólo in vivo. Interfieren en la síntesis de los factores II, VII, IX y X.

Cada uno de los factores dependientes de la vitamina K, tienen de 10 a 12 residuos de ácido- β -carboxiglutámico en el extremo aminoterminal. Esta estructura es necesaria para la fijación de las proteínas a membranas con fosfolípidos cargados durante el proceso de coagulación: si la unión no es adecuada, los factores no pueden actuar como enzimas o sustratos en el complejo formado. [2]

Los anticoagulantes de cumarina impiden la incorporación posribosomal de los residuos γ -carboxiglutamato inhibiendo así la síntesis de los factores funcionales.

El hecho de que las cumarinas actúen únicamente in vivo y no in vitro, y también el periodo latente que existe antes de que produzcan sus efectos, indica que dichos compuestos inhiben la biosíntesis de los factores: II o protrombina, VII, IX y X.

El periodo de latencia obedece al tiempo requerido para que el organismo elimine los factores activos de la coagulación circulante.

Cabe mencionar que diversas enzimas son capaces de reducir la vita

mina K *in vitro*, con lo cual ésta queda disponible para posteriores reacciones de carboxilación. Los anticoagulantes orales bloquean la regeneración de la vitamina K reducida, induciendo así un estado de deficiencia funcional de esta vitamina. El mecanismo de inhibición de la(s) reductas por parte del grupo de las cumarinas se desconoce.

Existen reductasas que son menos sensibles a estos agentes pero actúan en concentraciones relativamente elevadas de la vitamina K oxidada; esta propiedad puede explicar por qué la administración de suficiente vitamina K, contrarresta dosis incluso elevadas de anticoagulantes orales. (4,5)

Absorción:

La warfarina sódica cuya solución es apenas alcalina, es lo suficientemente estable para poderse administrar por vía bucal, intravenosa e intramuscular.

Se absorbe fácilmente y casi en su totalidad en el tracto gastrointestinal, sin embargo los diferentes preparados de warfarina en tabletas varían en su velocidad y grado de absorción.

En general la warfarina se detecta en el plasma luego de una hora de su administración oral y la concentración alcanza el pico en 2 a 8 horas.

Distribución:

Una vez absorbido este fármaco pasa a la sangre, y en el plasma circula combinado en un 99% con las proteínas plasmáticas sobre todo la albúmina, lo cual puede contribuir a su pequeño volumen de distribución.

Se distribuye con rapidez en un volumen equivalente al espacio de la albúmina, (0.14 l/Kg.).

Metabolismo y Eliminación:

En el organismo este fármaco es metabolizado en su mayor parte por oxidación a nivel de los microsomas hepáticos y se transforma principalmente en los 7-hidroxiderivados, esta biotransformación es más o menos lenta según los distintos fármacos y en consecuencia la duración de sus efectos es mayor o menor.

En el caso de la warfarina, ésta es transformada por el hígado y por los riñones en metabolitos inactivos, los cuales son excretados por la orina y las heces.

La velocidad promedio de depuración del plasma es de 0.045 ml. en Kg.⁻¹. La vida media se encuentra alrededor de 40 horas como valor promedio.

Biodisponibilidad:

La biodisponibilidad de las soluciones de warfarina sódica racémica es casi completa cuando el agente se administra por vía oral, intramuscu

lar, intravenosa o rectal. De hecho se ha observado hemorragia a causa del contacto repetido de la piel con soluciones de warfarina utilizada como rodenticida.

2.4 Usos de la Warfarina.

Este fármaco es utilizado en la profilaxis y tratamiento de trastornos resultantes del bloqueo de vasos sanguíneos por coagulación intravascular al formarse trombos o émbolos.

Un trombo es un coágulo de sangre que fija en la pared de un vaso. Los trombos tienden a formarse en lugares lesionados del endotelio vascular, en las venas la formación de trombos suele acompañarse de inflamación (flebitis); en las arterias tienden a formarse sobre placas arteromatosas.

Un émbolo es un fragmento de coágulo que se ha desintegrado, separándose de un trombo. Los émbolos son transportados por el torrente vascular hasta que se alojan en una arteria.

El bloqueo de una arteria por un émbolo se denomina embolia, los trastornos principales son la trombosis venosa o tromboflebitis embolia pulmonar, oclusión aguda embólica, trombosis coronaria, infarto al miocardio y otras.

En procesos tromboembólicos establecidos, el tratamiento con este fármaco intenta evitar la propagación de trombos o la formación de nuevos

ombolos. (9, 14, 15)

Preparados, Vías de Administración y Dosis:

La warfarina sódica se presenta en tabletas que contienen 2, 2.5, 5, 7 y 10 mg.

La dosis usual para adultos es de 2 a 10 mg/día, según lo indicado por las mediciones del tiempo de protrombina.

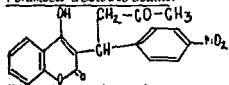
La warfarina sódica inyectable se presenta en frascos ampolla de 50 mg., pero el uso parenteral no altera la rapidez de la anticoagulación. (12)

CAPITULO III

ACENOCUMAROL

3.1 Propiedades Fisicoquímicas del Acenocumarol.Nombres químicos y sinónimos:

4-hidroxi-3-(1-p-nitrofenil-3-oxibutil) cumarina.

Fórmula desarrollada:Fórmula condensada:Peso molecular:

353.3

Descripción:

Polvos blancos o amarillentos, cristalinos, de ligero olor y sabor insípido.

Solubilidad:

Prácticamente insoluble en agua y en alcohol, fácilmente soluble en soluciones de hidróxidos alcalinos.

3.2 Propiedades Farmacológicas del Acenocumarol.Acción:

El acenocumarol, al igual que otros derivados cumarínicos (como la

warfarina), también tiene la propiedad de inhibir el proceso de la coagulación sanguínea únicamente in vivo deprimiendo la formación de los factores II, VII, IX y X que intervienen en dicho proceso. Esta propiedad anticoagulante también se debe a la acción hipoprotrombínica en el plasma sanguíneo.

3.3 Mecanismo de Acción del Acenocumarol.

Debido a que el acenocumarol es un derivado cumarínico, el cual bloquea el proceso de coagulación inhibiendo la síntesis de los factores anteriormente mencionados, y que son dependientes de la vitamina K, en el mecanismo de acción es análogo al de la warfarina y similar al de la deficiencia de vitamina K. tomando en cuenta su acción anticoagulante.

Absorción:

Se absorbe perfecta y rápidamente cuando es administrado por vía oral.

Una dosificación excesiva produce aumento considerable del tiempo de protrombina, el cual suele corregirse simplemente suprimiendo una dosis.

Distribución:

Al igual que otras cumarinas, el acenocumarol se une, casi totalmente (90%) a proteínas plasmáticas, especialmente a la albumina formando complejos. Los factores que afectan esa fijación tienen un efecto marcado sobre la actividad anticoagulante su volumen de distribución es de alrededor de 0.1 lt/Kg.

Por otra parte, este tipo de fármacos pasa a la leche materna por lo que pueden modificar la coagulabilidad sanguínea de los lactantes.

Metabolismo y eliminación:

El metabolismo del acenocumarol es análogo al de la warfarina, sin embargo éste tiene un efecto más rápido sobre el tiempo de protrombina y una duración de acción de dos días.

Se elimina por la orina principalmente en forma de fármaco inalterado, por lo tanto sus acciones dependen menos del metabolismo que en el caso de sus similares.

Biodisponibilidad:

Puesto que grandes dosis de acenocumarol son metabolizadas rápidamente y que, por lo tanto se han detectado niveles elevados de fármaco en plasma, se acepta que de un 15 a un 50% de una dosis terapéutica puede ser metabolizada diariamente.

La diferencia significativa en la respuesta biológica depende de la cantidad de fármaco, velocidad de eliminación y velocidad de transformación metabólica.

3.4 Usos del Acenocumarol.

Son empleados para prevenir o reducir los procesos trombo embólicos del daño vascular atribuible a enfermedades cardíacas.

CAPITULO IV

TOXICIDAD

La hemorragia es el efecto tóxico principal de los anticoagulantes orales. Los episodios especialmente graves afectan a sitios donde se puede producir daño irreversible por compresión de estructuras vitales (intracraneales, pericárdicos, vaina nerviosa o médula espinal) o por hemorragias internas, masivas no diagnosticadas rápidamente (gastrointestinal intraperitoneal, retroperitoneal). El riesgo de hematoma intracerebral o subdural en pacientes mayores de 50 años que toman un anticoagulante oral durante un periodo prolongado, puede aumentar hasta diez veces. Los pacientes deben estar advertidos y bien supervisados toda actividad o procedimiento que pueda causar hemorragia debe ser considerado cuidadosamente y debe tomarse las precauciones necesarias para tratar posibles episodios hemorrágicos. Si un paciente muestra algún signo de sangrado debe suspenderse la dosis siguiente del anticoagulante y medirse el tiempo de protrombina. (9, 12)

en caso de hemorragias continuas o graves, la vitamina K₁ (fitonadiona) es un antídoto efectivo. Otros derivados sintéticos de la vitamina K son menos compatibles para revertir los efectos de los anticoagulantes orales y no deben ser utilizados.

En general son suficientes 5 a 10 mg. de vitamina K₁, pero algunos pacientes requieren cantidades mucho mayores.

La administración de warfarina durante la gestación es causa de efectos congénitos y aborto. Como consecuencia de la ingestión materna de la warfarina durante el primer trimestre puede producirse un síndrome que se caracteriza por hipoplasia nasal y calcificaciones epifisiarias punteadas. Puede producirse hemorragia fetal o neonatal y muerte intrauterina.

Incluso cuando los valores maternos del tiempo de protrombina se encuentran dentro del intervalo terapéutico, por lo que no deben emplearse los anticoagulantes orales durante la gestación.

Dada la variabilidad de la vida media de los fármacos y las proteínas implicadas, es esencial la determinación frecuente del tiempo de protrombina para detectar evidencias de hemorragias o trombosis. (7, 9, 15)

CAPITULO V

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Las interacciones medicamentosas constituyen una consideración importante en la terapia anticoagulante. Una de las razones es que los anticoagulantes usualmente se administran a pacientes con enfermedades que requieren otra medicación; una segunda es que los pacientes que necesitan anticoagulantes deben continuar su terapia durante varios meses. Si bien las interacciones con la heparina que tiene una vida media corta son escasas, los anticoagulantes efectivos por vía oral pueden interactuar con muchos otros agentes.

Las interacciones que implican a los anticoagulantes pueden deberse a distintos mecanismos. Dado que la warfarina interfiere con la síntesis de factores de la coagulación dependiente de la vitamina K, su acción es incrementada por sustancias o condiciones que interfieren con la absorción de esta vitamina. Algunos antibióticos afectan la flora normal del intestino y en consecuencia, la producción endógena de vitamina K.

Los compuestos que alteran la síntesis hepática de proteínas de la coagulación o afectan su catabolismo, interferirán con la warfarina. Los agentes que afectan a las enzimas microsomales hepáticas alterarán el metabolismo y en consecuencia la actividad de la warfarina y de los compuestos relacionados.

Por ejemplo: La inducción de estas enzimas por los barbitúricos au

mentan el metabolismo de la warfarina siendo necesario emplear dosis más grandes para alcanzar el efecto anticoagulante.

Los compuestos que inhiben la degradación enzimática como la cimetidina, obviamente prolongarán la acción anticoagulante.

Dado que la cimetidina es muy usada en la práctica clínica el médico debe presentar particular atención a esta interacción.

La administración de hormonas tiroideas (que aumentan el catabolismo de los factores de coagulación), en pacientes que reciben fármacos anticoagulantes, puede producir hemorragia.

Los salicilatos, en especial la aspirina, pueden reducir la protrombinemia, desplazar a los anticoagulantes de su combinación proteica en el plasma y deprimir la función plaquetaria, todo lo cual puede aumentar el efecto de los anticoagulantes, orales y llevar a la producción de hemorragias, sobre todo digestivas debido a la acción de la aspirina sobre la mucosa gástrica.

La neomicina puede reducir la síntesis de la vitamina K por las bacterias intestinales, con aumento de la acción de los anticoagulantes orales.

Debido a la posibilidad de estas interacciones y de sus importantes consecuencias, es necesaria una vigilancia continua del tiempo de protrombina en los pacientes que reciben derivados de la cumarina. (Cuadro No. 1)

El desequilibrio de un estado de anticoagulación debido a las alteraciones con otros fármacos es peligroso y costoso para el paciente ya que se demora un cierto tiempo en estabilizar nuevamente la dosis. [12, 15, 18]

Cuadro No. 1

Interacción entre los fármacos de empleo común y los derivados de la Cumarina.

"ANTAGONISTAS"	"AGONISTAS"
Barbitúricos	Fenilbutazona
otros:	Salicilatos
Alcoholismo crónico	Tiroides
Alopurinol	otros:
Colestiramina	Alcoholismo Agudo
Diuréticos	Esteroides Anabólicos
Glutetimida	Antibióticos
Nortriptilina	Medicamentos Antiplaquetarios
Rifampin	Clofibrato
	Fenitoína
	Sulfamidas

CAPITULO VI

MECANISMO DE LA COAGULACIÓN SANGUÍNEA

Se han descubierto más de 40 sustancias diferentes que afectan la coagulación de la sangre presentes en ella y en tejidos, unas estimulan la coagulación y se llaman "procoagulantes", otras inhiben la coagulación y se llaman "anticoagulantes". El mecanismo de la coagulación depende de un equilibrio entre estos dos grupos de sustancias.

En condiciones normales los anticoagulantes predominan en la sangre, pero cuando se rompe un vaso la actividad de los procoagulantes en la zona lesionada es mucho mayor que la de los anticoagulantes, y por lo tanto, se desarrolla un coágulo.

Mecanismo general.

Casi todos los investigadores en la coagulación sanguínea están de acuerdo en que ésta ocurre en tres etapas principales:

En primer lugar, se forma una sustancia denominada activador de pro-trombina, en respuesta a la ruptura del vaso o a la lesión de la propia sangre.

En segundo lugar, el activador de la protrombina cataliza la conversión de protrombina en trombina.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En tercer lugar, la trombina actúa como enzima para convertir el fibrinógeno en hilos de fibrina en que se incluyen glóbulos rojos y plasma para formar su propio coágulo. (Esquema No. 1)

Hay dos formas principales en las que puede formarse el activador de protrombina: por vía extrínseca, que se inicia con el traumatismo de la pared vascular o de los tejidos fuera de los vasos sanguíneos, o por vía intrínseca que se inicia en la sangre en sí. En ambas vías tienen un papel importante diferentes proteínas del plasma, en especial las betaglobulinas que junto con otros factores participan en el proceso de la coagulación denominados factores de coagulación y que en su mayor parte son formas inactivas de enzimas proteolíticas.

Cuando son convertidas a las formas activas, sus acciones enzimáticas causan las reacciones sucesivas del proceso de coagulación. Actualmente se considera que la coagulación es un fenómeno de superficie que integra la interacción de enzimas, cofactores y sustratos dentro de un medio ambiente específico. Una característica importante es que el proceso está limitado por inhibidores e inactivadores específicos.

Mecanismo extrínseco de la coagulación. (Esquema No. 2)

El mecanismo extrínseco para iniciar la formación de activador de protrombina empieza cuando la sangre entra en contacto con tejido traumatizado, y tiene lugar según las etapas siguientes.

Liberación de tromboplastina tisular. El tejido traumatizado libera un complejo, de diversos factores llamado tromboplastina tisular. Este incluye especialmente fosfolípidos de las membranas de los tejidos y por lo menos una glucoproteína importante que funciona como enzima proteolítica.

Activación del Factor X. La glucoproteína tisular forma complejos con el factor VII de la coagulación, y este complejo en presencia de fosfolípidos tisulares actúa enzimáticamente sobre el factor X para formar factor X activado.

Efecto del factor X activado para formar activador de protrombina. El factor X activado forma inmediatamente complejo con los fosfolípidos tisulares liberados por el tejido traumatizado, y también con el factor V para formar el complejo denominado activador de protrombina. En plazo de unos cuantos segundos éste rompe la protrombina para formar trombina.

Al principio el factor V del complejo activador de protrombina es inactivo, pero una vez iniciada la coagulación la acción proteolítica de la trombina, activa el factor V. Este se convierte a continuación en un acelerador adicional poderoso de la activación de la protrombina. Por tanto en el complejo activador de protrombina final, el factor X activado es la proteasa que produce el desdoblamiento de la protrombina en trombina, el factor V activado acelera en gran medida esta actividad de proteasa y los fosfolípidos actúan como vehículos que aceleran aún más el proceso.

Especialmente existe un efecto de retroalimentación positiva de la trombina que actúa por medio del factor V, para acelerar todo el proceso una vez que se ha iniciado.

Mecanismo intrínseco de la coagulación. (Esquema No. 2)

El segundo mecanismo para iniciar la coagulación empieza con el traumatismo de la propia sangre y continúa la serie de reacciones en cascada.

Activación del factor XII y liberación de los fosfolípidos de plaquetas por traumatismo a la sangre. Cuando esto ocurre se alteran dos factores importantes de la coagulación:

Factor XII, y plaquetas. Cuando se altera el factor XII, como sucede cuando entra en contacto con colágeno o con una superficie humedecida como el vidrio (en particular una superficie de carga negativa), adopta una nueva configuración que lo convierte en una enzima proteolítica llamada factor XII activado.

Simultáneamente el traumatismo de la sangre también lesiona las plaquetas, bien sea por adherencia a la colágena o a una superficie humedecida, y eso libera fosfolípidos de plaquetas que también desempeñan su papel en reacciones posteriores de la coagulación.

Activación del factor XI. El factor XII activado actúa sobre el factor XI para activarlo, lo cual constituye la segunda etapa en la vía in

trínseca. Esta reacción también requiere fibrinógeno HMW, y es acelerado por la precalicreína.

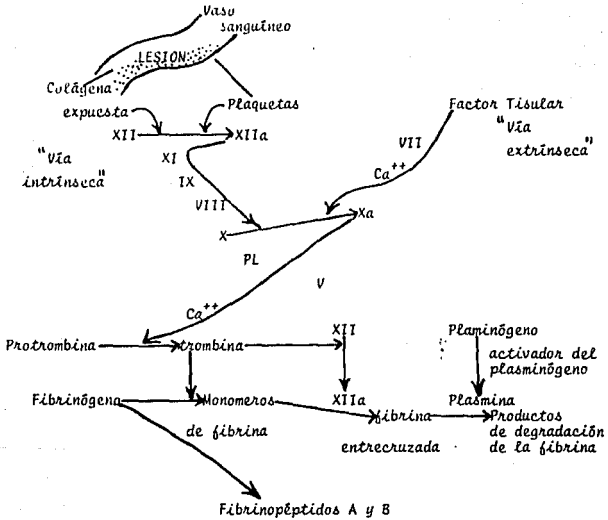
Activación del factor IX. El factor XI activado actúa sobre el factor IX para activarlo.

Activación del factor X. el factor IX activado, actuando junto con el factor VIII y con los fosfolípidos de las plaquetas procedentes de las plaquetas traumatizadas, activa el factor X, cuando hay poco factor VIII o pocas plaquetas esta etapa resulta deficiente. El factor VIII es el que falta en la persona que sufre hemofilia clásica por cuyo factor se llama factor antihemofílico. Las plaquetas son el factor que falta en la enfermedad hemorrágica llamada trombocitopenia.

Acción del factor X activado para formar activador de protrombina. Esta etapa en la vía intrínseca es esencialmente la misma que la última etapa de la vía extrínseca o sea que el factor X activado se combina con el factor V y los fosfolípidos de las plaquetas para constituir el complejo llamado "activador de protrombina". La única diferencia es que los fosfolípidos en este caso, provienen de las plaquetas traumatizadas, más bien que de los tejidos lesionados. El activador de protrombina a su vez inicia al cabo de unos segundos, la rotura de la protrombina para formar trombina, iniciando así el proceso final de la coagulación. (5, 10)

6.1 Formación del Coágulo.

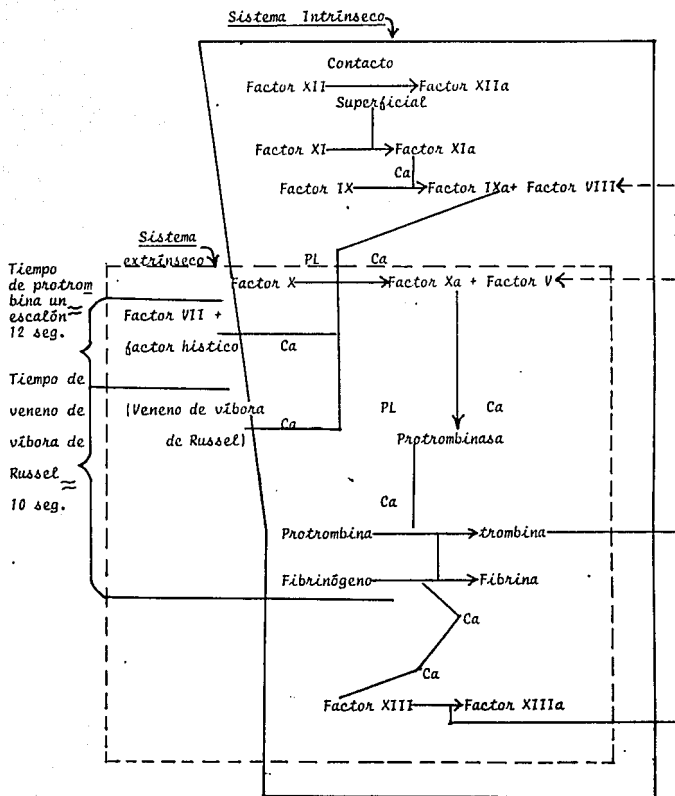
(Esquema # 1)



Al haber una lesión, las plaquetas se reúnen en el sitio de la misma y liberan sus factores; estos últimos se combinan con la protrombina, que es una proteína, para formar trombina y más tarde la trombina, que también es una proteína, se combina con fibrinógeno para formar fibrina, que es la fracción esencial, del coágulo.

Cascada de Coagulación Sanguínea

(Esquema # 2)



Mecanismo de Cascada referido a la Coagulación.

Las reacciones enmarcadas por una línea continua son las que ocurren en la sangre completa expuesta a una superficie de contacto extraña (sistema intrínseco).

Las reacciones rodeadas por una línea de puntos son las que acontecen cuando se añaden al plasma factor histico y calcio (sistema extrínseco).

El veneno de la víbora de russell se incluye en el área del sistema extrínseco, pero entre paréntesis para indicar que no está definida la parte que ocupa en el sistema extrínseco.

Las flechas continuas indican la conversión de un substrato o reactivo en un producto (p.ej., factor X \rightarrow factor Xa).

Las líneas continuas sin cabeza de flecha indican una función catalítica (p. ej., la trombina cataliza la conversión del fibrinógeno fibrina y el factor XIII \rightarrow factor XIIIa).

Las líneas de puntos con flecha muestran la acción de la trombina sobre los factores V y VIII para convertirlos en una forma reactiva. PL = fosfolípidos; Ca = calcio. (Esquema No. 2)

CAPITULO VII

TIEMPO DE PROTROMBINA

El estudio en cuestión mide el tiempo necesario para que se forme un coágulo de fibrina en una muestra de plasma citratado después de añadir iones de calcio y tromboplastina tisular (factor III) y permite comparar dícho tiempo con el de coagulación de fibrina en una muestra testigo de plasma.

La reacción en la prueba no utiliza la vía intrínseca de coagulación (formación de tromboplastina plasmática en la fase I) ni requiere de la participación de plaquetas, razón por la cual el tiempo de protrombina mide en forma indirecta la protrombina y constituye un método excelente inicial de evaluación global de los factores de la vía, coagulación extrínseca V, VII y X así como II y I. La prueba de protrombina es la más adecuada para vigilar al enfermo que recibe anticoagulantes ingeribles.

A menudo se señalan los resultados en "porcentaje de la actividad normal" comparándolos con una curva de la velocidad de coagulación del plasma diluido normal, pero este método es inexacto, por que la dilución de la muestra altera el mecanismo de coagulación. El método con resultados más precisos indica en segundos el tiempo de coagulación del paciente y de el testigo.

Evalúa el sistema extrínseco de la coagulación.

Evalua la reacción a los anticoagulantes ingeribles.

El individuo que recibe anticoagulantes ingeridos por lo regular se conserva el tiempo de protrombina entre 1.5 y 2 veces la cifra testigo normal.

CAPITULO VIII

DESARROLLO EXPERIMENTAL

1.- En este estudio fueron incluidas 38 pacientes del sexo femenino cuyas edades fluctúan entre 35 y 65 años y con un peso entre 50 y 65 Kg.

2.- Que deberán estar acudiendo a consulta externa del servicio de cardiología de manera subsecuente y a las cuales se les haya diagnosticado cardiología de manera subsecuente y a las cuales se les haya diagnosticado cardiopatía reumática en válvula mitral.

3.- Preferentemente se tomará la muestra de sangre del paciente en ayunas, pero para aquellos casos en que se les soliciten las determinaciones urgentes, ello no será necesario, ya que para la determinación del tiempo de protrombina el ayuno del paciente no es requisito riguroso.

4.- A las mismas pacientes deberán estar en control con dosis que van de un rango de 1-5 mg., por día 20 de ellos tomando acenocumarol y 18 tomando warfarina.

5.- Las muestras de sangre a analizar serán de un volumen de 3.0 ml.

6.- Las determinaciones del tiempo de protrombina se harán con la técnica de Quick, que es la siguiente:

Cuando se añade calcio y un extracto hístico, por ejemplo cerebro,

al plasma, el factor VII reacciona con el factor hístico y se forma un producto que convierte el factor X en su forma activa, el factor Xa; éste a su vez reacciona con el factor V, con el calcio y con los fosfolípidos del factor hístico para formar la protrombinasa extrínseca que convierte la protrombina en trombina.

Entonces la trombina convierte el fibrinógeno en fibrina. La velocidad de formación de la fibrina depende de la concentración de los factores V, VII, X, protrombina y fibrinógeno, y esta prueba mide la actividad total de estos factores.

7.- A todas las pacientes incluidas en el estudio se les registrarán los datos siguientes:

Nombre

Edad y peso

Número de afiliación

Diagnóstico

Fármaco utilizado

Dosis de control

Resultado del tiempo de protrombina {seg}

8.- Al finalizar el análisis de las muestras se procederá al tratamiento estadístico siguiente:

Presentación tabular

Medidas de tendencia central

Prueba de "T" student para varianzas diferentes.

Intervalo al 95% de confianza.

8.1 Aspectos Generales del Reactivo Thromborel "S".

Las determinaciones del tiempo de protrombina se realizarán con el reactivo Thromborel S. Es una prueba rápida para detectar los trastornos exógenos de la coagulación, y está dotado de gran sensibilidad frente a los factores II, I, V, VII y X. Gracias a esta última cualidad, Thromborel S es casi idéntico (comparable) a la tromboplastina internacional de referencia extraída del cerebro humano. Por ello está parcialmente indicado para el ajuste y la vigilancia de la terapéutica anticoagulante por vía oral.

El Thromborel S es además adecuado para la caracterización de los estados deficitarios congénitos o adquiridos de la vía exógena de la coagulación y también para el control de la actividad hepática de síntesis en las enfermedades del hígado. Su gran sensibilidad permite una clara diferenciación de los plasmas aun en la zona débilmente patológica.

Con Thromborel S y el correspondiente plasma deficitario, se determina la actividad de los factores I, II, V, VII y X de la coagulación.

Composición.

Thromborel S es una tromboplastina liofilizada extraída de placentas

humanas. Contiene estabilizadores y medios de suspensión que garantizan la preparación rápida de una suspensión estable.

La concentración de los iones de calcio está adaptada a las necesidades, de la prueba.

8.2 Material y Métodos.

Material y equipo.

Para la recolección de la muestra:

Tubos comerciales con citrato sódico a una concentración de 2 ó 3.8%.

Pipetas de 1 ml.

Tubos de vidrio

Baño a temperatura de 37 °C

Cronómetro.

Reactivo.

Thromborel S

Tromboplastina cálcica humana para la determinación del tiempo de tromboplastina y los factores I, II, V, VII y X.

Extracción de sangre y obtención de plasma.

Mediante una jeringa estéril, aspirar una parte del citrato sódico (0.11 ml/lt) y luego nueve partes de sangre venosa y mezclar cuidadosamente evitando la formación de espuma.

Pasar la muestra a un tubo de centrifuga limpio (siliconado o de plástico) exento de trombina y detergentes. Centrifugar a 10 minutos aproximadamente a 3000 rpm (150 X gs), recoger el plasma sobrenadante y conservarlo entre 15 y 25°C hasta la realización de la prueba.

Se puede almacenar hasta 4 horas (cuando se usa citrato de sodio 0.11 mol/lit), y hasta 8 horas (cuando se usa solución tampón de citrato de Behrinwerke).

8.3 Preparación de Reactivos.

Disolver el Thromborel S con la cantidad de agua destilada, indicada en la etiqueta, pasarlo a un tubo de ensayo e incubarlo a 37 °C. durante 15 minutos por lo menos, antes de ser usado.

8.4 Realización de la Prueba.

Pipetear en un tubo de ensayo precalentado a 37°C.

- 1.- Plasma citratado 0.1 ml.
- 2.- Incubar 1 min. a 37°C 0.2 ml.

Simultaneamente con el agregado del Thromborel S poner en marcha el cronómetro o el reloj del coagulómetro y determinar el tiempo de coagulación.

Valor normal.

70% del normal o tasa de protrombina 1, 2.

Limites terapéuticos.

15 a 27% del normal o tasa de protrombina 4.0 a 2.4.

RESULTADOS

Curva de referencia.

A partir de un pool de plasma citratados de 10 donantes sanos (18 a 40 años), se efectúa una serie de diluciones con solución isotónica de cloruro de sodio.

Dil. del plasma	Sin diluir	9:1	8:2	7:3	6:4	5:3	4:6	3:7	2:8
Tiempo seg.	14	15	16	17	18	20	24	29	42
% de actividad	100	96	80	70	64	50	43	32	22

Se efectúan las diluciones inmediatamente antes de las determinaciones para la muestra problema.

Los tiempos de coagulación obtenidos se relacionan con los valores porcentuales normales sobre papel doble logarítmico o bien sobre papel recíprocos.

Valoración

El tiempo de tromboplastina se expresa en segundos, en porcentaje o como tasa de protrombina, la conversión se efectúa utilizando la curva de referencia.

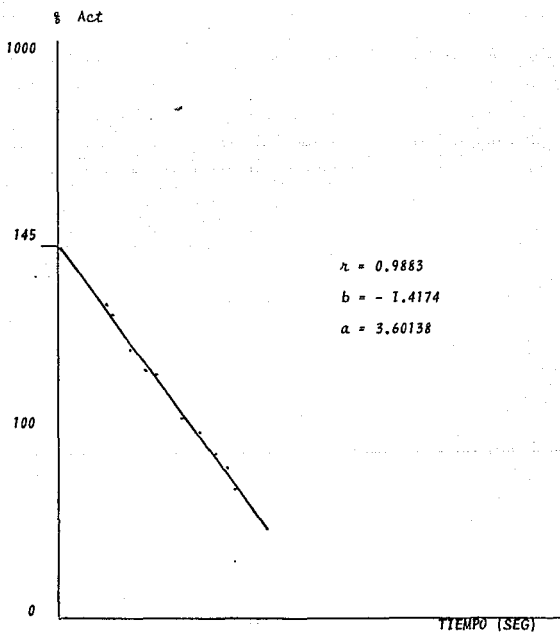
Tasa de protrombina

Se define como la relación:

$$\frac{\text{Tiempo de tromboplastina de la muestra (seg)}}{\text{Tiempo de tromboplastina del plasma normal (seg)}}$$

GRAFICA No. 1

CURVA DE CALIBRACION PARA TIEMPO DE PROTROMBINA

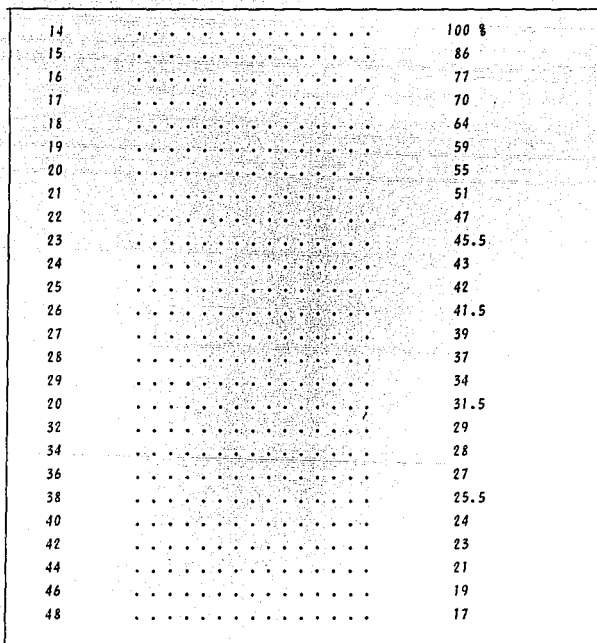


LOGARITMICA

GRAFICA No. 2

Segundos

Tiempo de protrombina del paciente



Curva de calibración normal. [Donantes sanos]

TABLA No. 1

RESULTADO DE LAS PACIENTES A LAS QUE SE LES ADMINISTRO
ACENOCUMAROL

No. Pac.	Edad	Peso	Dosis	Tpo. prot. (seg)	% Act.
1	55	63	1	18	64
2	50	57	1	20	55
3	55	53	1	20	55
4	51	62	1	23	45.5
5	55	50	1.5	23	45.5
6	50	67	1.5	23	45.5
7	45	53	1.5	24	43
8	48	64	1.5	24	43
9	60	51	2.0	24	43
10	35	64	2.0	24	43
11	38	65	2.0	24	43
12	57	49	2.0	26	29
13	56	65	2.0	26	39
14	50	50	2.0	26	39
15	62	60	2.0	27	37
16	49	58	2.0	27	37
17	56	60	4.0	27	37
18	39	48	2.0	28	34
19	48	67	4.0	21	29
20	44	63	4.0	31	29

TABLA No. 2
RESULTADOS DE LAS PACIENTES A LAS QUE SE LES ADMINISTRO
WARFARINA

No. Pac.	Edad	Peso	Dosis	Tpo. prot. (seg)	% Act.
1	52	55	2.0	21	51
2	60	57	2.0	23	45.5
3	58	60	2.0	24	43
4	57	58	2.0	24	43
5	59	63	2.5	25	41.5
6	60	65	2.5	26	39
7	44	59	2.5	27	37
8	43	64	2.5	27	37
9	55	58	2.5	27	37
10	53	70	2.5	28	34
11	54	66	3.0	28	34
12	60	63	3.0	30	29
13	54	68	3.0	32	28
14	56	65	3.0	32	28
15	57	59	4.0	33	27.5
16	58	60	4.0	34	27
17	60	63	5.0	35	25
18	55	59	5.0	35	25

PRUEBA DE "T" STUDENT PARA VARIANZAS DIFERENTES

 \bar{X} = media aritmética s^2 = varianza

EEM = error estándar medio

 \mathcal{L} = grados de libertad \bar{X} = 28.3 \bar{X} = 24.7 s^2 = 19.41 s^2 = 12.75

$$EEM = \sqrt{\frac{19.41}{18} + \frac{12.75}{20}} = \sqrt{1.078 + 0.6375} = 1.300$$

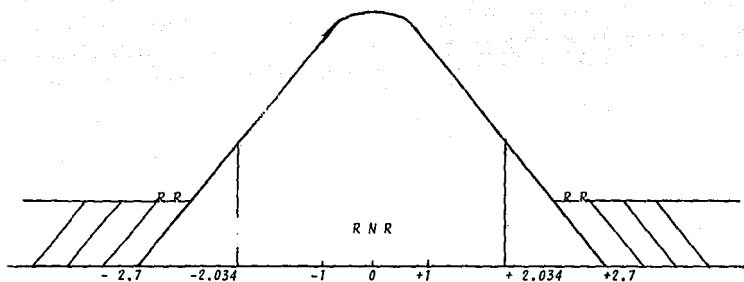
$$\mathcal{L} = \frac{\left(\frac{19.41}{18} + \frac{12.75}{20} \right)^2}{\frac{\left(\frac{19.41}{18} + \frac{12.75}{20} \right)^2}{17} + \frac{\left(\frac{19.41}{18} + \frac{12.75}{20} \right)^2}{19}} = \frac{1.0783 + 0.6375}{0.06683 + 0.02138} = \frac{2.94}{0.08997} = 32.7 \approx 33$$

$$T_c = 3.6 = 2.7$$

1.309

$$T_t = 2.0345$$

CUADRO No. 2
PARA LA PRUEBA DE "T" STUDENT
INTERVALO 95%



"T" *Calculada* = 2.7

"T" *Tablas* = 2.0345

TABLA No. 3
 DATOS PROMEDIO PARA LOS DIFERENTES NIVELES DE LOS TRATAMIENTOS
 CON ACENOCUMAROL Y WARFARINA

NIVEL	1	2	3	4	5	6	7	8	9
TRAT.	w_2	$w_{2.5}$	w_3	w_4	w_5	A_1	$A_{1.5}$	A_2	A_4
Seg.	21.0	25.0	28.0	33.0	35.0	18.0	23.0	24.0	28.0
	23.0	26.0	30.0	34.0	35.0	20.0	23.0	24.0	31.0
	24.0	27.0	32.0			20.0	24.0	24.0	31.0
	24.0	27.0	32.0			23.0	24.0	26.0	
		27.0						26.0	
		28.0						26.0	
								27.0	
N =	4.0	6.0	4.0	2.0	2.0	4.0	4.0	9.0	3.0
=	91.0	160.0	122.0	67.0	70.0	70.0	94.0	231.0	90.0
\bar{X} =	22.75	26.6	30.5	33.5	35.0	19.7	23.5	25.6	30.0
χ^2 =	2070.2	4266.6	3271.	2244.5	2450.0	1560.0	2209.0	5929.0	2700.0

Nota: En esta tabla se introduce el término Nivel que se refiere al tratamiento aplicado, por ejemplo; el nivel que corresponde al tratamiento w_2 ó sea Warfarina 2mg y el nivel 6 se refiere al tratamiento A_1 ó sea Acenocumarol 1.0 mg.

TABLA No. 4
 RESPUESTA DE WARFARINA Y ACENOCUMAROL POR DOSIS DE
 TRATAMIENTO

Nivel Dosis de Fármaco	No. de Rep.	Media TP	Intervalo para la media con un 95% de confianza		
1 Warfarina	2.0 mg 4	22.750000	21.123456	24.376544	
2 Warfarina	2.5 mg 6	26.666667	25.338599	27.000734	
3 Warfarina	3.0 mg 4	30.500000	28.873456	32.126544	
4 Warfarina	4.0 mg 2	33.500000	31.000719	35.800281	
5 Warfarina	5.0 mg 2	35.000000	32.699719	37.300281	
6 Acenocumarol	1.0 mg 4	19.750000	18.123456	21.376544	
7 Acenocumarol	1.5 mg 4	23.500000	21.873456	25.126500	
8 Acenocumarol	2.0 mg 9	24.582304	24.582304	26.751029	
9 Acenocumarol	4.0 mg 3	30.000000	28.121829	31.878171	

Total	38	26.421053	25.893332	26.948773	

TABLA No. 5
 TABLA QUE REPRESENTA LOS 2 GRUPOS HOMOGENEOS FORMADOS
 (Dosis - Fármaco)

"Primer grupo homogéneo"

Nivel	Fármaco	Dosis	Intervalo de Confianza
6	Acenocumarol	(1.0 mg)	(18.12--21.37)
1	Warfarina	(2.0 mg)	(21.12--24.37)
7	Acenocumarol	(1.5 mg)	(21.87--25.12)
8	Acenocumarol	(2.0 mg)	(24.58--26.75)
2	Warfarina	(2.5 mg)	(25.33--27.00)

"Segundo grupo homogéneo"

Nivel	Fármaco	Dosis	Intervalo de Confianza
9	Acenocumarol	(4.0 mg)	(28.12--31.87)
3	Warfarina	(3.0 mg)	(28.87--32.12)
4	Warfarina	(4.0 mg)	(31.19--35.80)
5	Warfarina	(5.0 mg)	(32.69--37.30)

ANÁLISIS DE RESULTADOS

De acuerdo a los resultados obtenidos, se realiza el siguiente análisis.

1°. La técnica utilizada para el análisis de las muestras manifiesto una exactitud adecuada para poder ser utilizada al determinar los tiempos de protrombina de las muestras problema de acuerdo a la (gráfica No. 1).

2°. Al aplicar la prueba estadística "T" student para dos medias con varianzas diferentes a nuestros resultados demuestra que los tiempos de protrombina son diferentes con una α de 0.05, o sea un nivel de probabilidad de 0.05 (5%) y 33 grados de libertad. (Cuadro No. 2)

3°. Con el intervalo de confianza se logró obtener resultados que nos permite observar con más detalle las diferencias entre la dosis y la respuesta de los fármacos en estudio así mismo se logró obtener 2 grupos homogéneos en cuanto a su respuesta en el que, en el primer grupo lo conforma los niveles 6, 1, 7, 8, 2. Y el segundo grupo 9, 3, 4, y 5. (Tabla No. 4)

4°. En el primer grupo, o sea los niveles 6, 1, 7, 8 y 2 vemos que la respuesta al fármaco es similar al administrar 2 y 2.5mg de warfarina, ó 1.5, 1, y 2 mg de acenocumaról. Por otra parte, en el segundo grupo que comprende los niveles 9, 3, 4 y 5 se puede observar que no hay diferen

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

cia al administrar 3, 4 y 5 mg. de warfarina ó 4 mg. de acenocumarol.
(Tabla No. 5)

5°. En los resultados que se obtuvieron en los 2 grupos se puede observar que al variar las dosis en 0.5 mg tanto de acenocumarol como de warfarina, no existe un cambio tan significativo en su respuesta farmacológica, sin embargo cuando hay una variación igual o mayor a 1 mg en las dosis se observa que sí existe un cambio en su respuesta. (Tabla No. 5)

6°. Si con ambos fármacos obtenemos el rango terapéutico deseado sólo será posible determinar la ventaja o la potencia de ambos fármacos por medio de las dosis administradas y su respuesta obtenida del tiempo de protrombina para cada individuo; ya que debemos de tomar en cuenta muchos otros parámetros incontrolables o que no fueron incluidos y que, de alguna manera pueden determinar la respuesta o el comportamiento de cualquiera de los dos fármacos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSION

El manejo de los pacientes que usan anticoagulantes orales, requiere de estudios médicos y de laboratorio; ya que el tratamiento de los pacientes se basa en dosis respuesta, para lograr tener un mejor control de su padecimiento.

Se observó que en el control de tratamientos largos un gran número de pacientes, no llevan a cabo las indicaciones médicas, sobre todo cuando tienen algún tipo de molestia; se autorrecetan con antibióticos o analgésicos, esto puede provocar interacciones medicamentosas que enseguida se reflejan alterando sus resultados en aumento o disminución de su tiempo de protrombina según el medicamento usado.

En el control de pacientes con alteraciones de la coagulación, existen una gran variedad de compuestos, derivados de cumarina que se pueden usar como: Fenindiona, Warfarina, Difenadiona, Acenocumarol, Heparina, Anisindiona, etc., pero en este estudio sólo se usaron dos anticoagulantes: Warfarina y Acenocumarol.

Debido a que en el IMSS son los más utilizados y por vía endovenosa sólo se usa Heparina.

La heparina es un anticoagulante muy usado a nivel Hospital y es el fármaco de elección en los pacientes que son tratados urgentemente.

Posteriormente y dependiendo de su padecimiento su tratamiento se
rá con anticoagulantes por vía oral.

Por lo tanto es importante la comunicación que debe existir entre
el Químico y el Médico para así obtener el paciente un mejor tratamiento.

CONCLUSIONES

1. El estudio sugiere que el uso adecuado de cualquiera de los dos fármacos anticoagulantes, resulta efectivo para el tratamiento de en fermidades tromboembólicas.

2. La administración de cualquiera de los fármacos por vía oral, da lugar a una efectiva terapéutica anticoagulante manteniéndose niveles adecuados de tiempo de protrombina para cada caso.

3. También fue posible determinar que ambos fármacos se comporta ron como potentes anticoagulantes dependiendo de la dosis administrada.

4. En base al análisis estadístico que se hizo, con la prueba "T" de Student se observó que sí existe una diferencia entre los dos anti coagulantes y que esa diferencia está determinada por las dosis y por las características de cada fármaco así como de condiciones y factores que se considerarían independientes a ellos, pero que de alguna manera condicio nan el comportamiento y la respuesta de tales fármacos.

5. Con el intervalo de confianza es posible observar que la res puesta, o sea, el tiempo de protrombina en relación a la dosis y al fármaco se comporta de dos maneras diferentes para la dosis de warfarina 2 y 2.5 mg y para el acenocumarol 1, 1.5, y 2 mg; los tiempos de protrombina son estadísticamente similares y lo mismo sucede con la respuesta para las dosis de warfarina 3, 4 y 5 mg. y acenocumarol 4 mg.

Estos dos comportamientos podrían ser de gran utilidad para deter
minar si un cambio de dosis puede o no modificar el tiempo de protrombina
significativamente.

6. Queda por aclarar la misma efectividad de dichos fármacos an
ticoagulantes para otras enfermedades cardiovasculares.

Se justificaría hacer más estudios comparativos de estos fármacos
con otros anticoagulantes derivados y no derivados de la cumarina con el
fin de probar el rango de efectividad en relación al tiempo de protrombi

BIBLIOGRAFIA

1. A. Bevan, John. "Fundamentos de Farmacología". "Introducción a los principios de Acción de los Fármacos".
2a. Edición. Editorial Harla. México.
pág. 419-426. 1976.
2. B. Mode, Elmer. "Elementos de Probabilidad y Estadística".
1a. Edición. Editorial Reverte, S.A. México.
pág. 75-92. 1970.
3. Benavidez, Lázaro. "Informe del Comité de Enfermedades".
Ediciones Médicas. Hospital General de México.
México, 1980.
4. Bowman Rand. "Bases Bioquímicas y Patológicas".
2a. Edición. Editorial Interamericana.
Cap. 21.2-21.15 México, 1985.
5. Bertram G. Katzung. "Farmacología Básica y Clínica".
3a. Edición. Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V.
México.
pág. 386-397. 1987.
6. C. Dundan, Robert. "Bioestadística".
1a. Edición. Editorial Interamericana. México.
pág. 77-80. 1979.

7. C. Guyton, Arthur. "Tratado de Fisiología Médica".
7a. Edición. Editorial Interamericana. México.
pág. 76-86. 1989.

8. C. Scheffler, William. "Bioestadística".
2a. Edición. Editorial EL Fondo Educativo Interamericano.
México.
pág. 84-99. 1981.

9. Goodman Gilman, Alfredo. "Las Bases Farmacológicas de la
Terapéutica".
8a. Edición. Editorial Médica Panamericana. México.
pág. 1272-1288. 1991.

10. H. Meyers, Frederick. "Manual de Farmacología Clínica".
3a. Edición. Editorial EL Manual Moderno. México.
pág. 189-200. 1977.

11. Litter, Manuel. "Farmacología Experimental y Clínica".
7a. Edición. Editorial EL Ateneo. México.
pág. 1260-1274. 1988.

12. Litter, Manuel. "Compendio de Farmacología".
4a. Edición. Editorial EL Ateneo. Argentina.
pág. 584-607. 1988.

13. P. Zárate de Lara. Guillermo. Métodos Estadísticos.
"Un Enfoque Interdisciplinario".
Editorial Trillas. México.
pág. 115-120. 1984.

14. W.G. Thomas. "Martindale The Extra Pharmacopoeia"
29a. Edición. Martindale Editorial Staff,
Lundres The Pharmaceutical Press.
pág. 594-990.

15. Wesley G. Clark and Cols. "Farmacología Clínica".
12a. Edición Editorial Médica Panamericana. México.
pág. 369-381. 1990.

16. "Anuario de Actualización en Medicina"
Subdirección General Médica. Jefatura de Enseñanza
e Investigación. I.M.S.S.

17. Department of Phamaceutical Sciences of The
Pharmaceutical Society of Great Britain.
The Pharmaceutical Codex. Eleventh Edition.
pág. 594-990. 1979.

18. Barnett H.J.M.; Bouhner, D.R.; and Tylor, D.W.
Further evidence relating mitral valve prolapse to
cerebral ischemic events. N Engl. J. Med., 1980.
pág. 302, 19, 144.

19. Ratneff, O.D.; *Thrombosis and The Hypercoagulable state*
Circulation 70: 11172. 1984.
20. Murano G. and Bick, R.L.(eds): *Basic concepts of Hemostasis*
and Thrombosis: Clinical Laboratory Evaluation of
Thrombohemorrhagic Phenomena. Boca Ratón. Fla.
ORC Press, 1980.
21. Rowell, H.C. and Downie, H.
Factors Influencing Thrombus Formation in vivo
National Academy of Sciences, Washington, DC
1989.
22. Gilbert, G. J. Phillipi, P.J., and Scripser, L.J.:
Thrombotic angiitis and congenital Asplenia
J.A.M.A. pág. 192-198. 1985.
23. Wessler, S: *Studies in Intravascular*
Coagulation III The Pathogenesis of Serum
Induced Venous Thrombosis. *J. clin Invest.* 1986.
24. Wells, R.E.: *Rheologic Aspects of Stasis in*
Thrombus Formation, in Thrombosis, Edited by
S. Sherry, K.M. Brinkhous, E. Genton and L.M.
Stengle, p. 469 National Academy of Sciences,
Washington, D.C. 1988.