



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

EVALUACIÓN DE LA RELACIÓN INR - EDAD EN PACIENTES CON
TROMBOEMBOLIA PULMONAR SUJETOS A TRATAMIENTO CON
ACENOCUMARINA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A :

BERNAL GARCIA ARTURO

DIRECTOR : M. EN C. MARTHA A. SÁNCHEZ R.



FES ZARAGOZA

MÉXICO, D. F. ABRIL DEL 2005



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.

AGRADECIMIENTOS

DEDICO ESTE TRABAJO CON TODO MI AMOR Y GRATITUD A MI MAMA ROSAMARÍA GARCÍA Y A MI ABUELITA GUADALUPE VAZQUEZ A QUIENES LES DEBO TODO LO QUE SOY Y POR CREER SIEMPRE EN MI.

A MI HERMANO POR TODO SU APOYO INCONDICIONAL Y POR TODO LO QUE REPRESENTA EN MI VIDA.

A MIS TIOS ELVIA Y MIGUEL POR TODO SU IMPULSO Y CARIÑO

A MI FAMILIA POR SU CONFIANZA

A MIS VERDADEROS AMIGOS POR SU LEALTAD

A MI MAESTRO Y AMIGO Q.F.B. RODOLFO T. ESPARZA POR SU EJEMPLO

CON MI MÁS PROFUNDO AGRADECIMIENTO A LA M. EN C. MARTHA A. SÁNCHEZ RODRÍGUEZ POR SU VALIOSA AYUDA Y CONSTANTE ESFUERZO EN LA DIRECCIÓN Y REALIZACIÓN DE LA PRESENTE TESIS

INDICE

Tema	página
Resumen	6
Introducción	7
Marco teórico	8
Problema	33
Hipótesis	34
Objetivos	34
Material y métodos	35
Resultados	38
Discusión	45
Conclusiones	49
Referencias	50

EVALUACIÓN DE LA RELACIÓN INR - EDAD EN PACIENTES
CON TROMBOEMBOLIA PULMONAR SUJETOS A
TRATAMIENTO CON ACENOCUMARINA

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. Los anticoagulantes orales están indicados para el tratamiento y prevención de las trombosis venosas profundas y en caso de tromboembolismo pulmonar. Las dosis deben establecerse de manera individualizada, y no pueden calcularse por peso o edad ya que deben ajustarse según el tiempo de protrombina del paciente y el INR calculado.

El INR es un buen indicador de la efectividad y del riesgo de sangrado durante el tratamiento con anticoagulantes orales y para la mayor parte de las indicaciones se debe mantener en un valor de 2.5 (entre 2.0 y 3.0), aunque en algunos pacientes puede estar indicado un valor algo más alto.

El límite inferior de este rango representa el umbral de efectividad, mientras que el límite superior ha sido establecido para minimizar las hemorragias. Por otro lado, se conoce que conforme avanza la edad hay cambios en la síntesis de proteínas, incluyendo las proteínas de la coagulación, por lo que la eficiencia de la cascada de coagulación disminuye.

OBJETIVO: 1. Establecer la relación entre el INR y la dosificación de acenocumarina en función de la edad. 2. Determinar la frecuencia de hemorragias con relación a la dosificación de acenocumarina y la edad.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se recopiló toda la información de expedientes clínicos de 50 pacientes para el grupo de edad entre 25 y 59 años y 50 pacientes para el grupo de edad mayores de 60 años, estimando resultados en un periodo de tiempo de tratamiento de 6 meses con anterioridad; de cada paciente se obtuvieron los valores cada 2 meses de los siguientes parámetros: INR, dosis de acenocumarina mensual y presencia de hemorragias.

RESULTADOS: Se observó que el grupo de adultos mayores presenta la dosis promedio de acenocumarina ligeramente más elevados que los adultos jóvenes sin encontrarse una diferencia estadísticamente significativa ($p > 0.05$) entre ellos. Por otro lado, los valores de INR de los adultos mayores también se encuentran incrementados significativamente ($p < 0.05$). Considerando los niveles de INR mostrados por ambos grupos se observa que los adultos jóvenes presentaron niveles más bajos que los mayores en todo el intervalo de medición, sin que exista diferencia estadísticamente significativa ($p > 0.05$) aunque se puede apreciar que los valores fueron disminuyendo a partir del punto basal en los adultos mayores. La correlación entre la dosis de acenocumarina y el INR por grupo de edad muestra una correlación positiva entre variables, indistintamente del grupo de edad, al inicio del tratamiento, no hay ninguna correlación después de 2 meses de tratamiento en ambos grupos y después de 4 meses de tratamiento, la correlación entre las variables se torna negativa, indistintamente del grupo de edad. En cuanto a las comparaciones del uso de anticoagulantes se observó que 6 (12%) de los adultos jóvenes así como 3 (6%) de los adultos mayores presentaron algún tipo de hemorragia, siendo factor de riesgo para los adultos mayores mantener niveles de INR > 3.0 .

CONCLUSIONES: 1) No existe diferencia en la dosificación de acenocumarina entre adultos jóvenes y mayores; sin embargo, los valores de INR son más altos en los mayores de 60 años, 2) Existe una correlación positiva entre la dosis de acenocumarina e INR que se torna negativa después de 4 meses de tratamiento, independientemente de la edad, 3) No se observó diferencia debido a la edad para el ajuste de la terapéutica con la acenocumarina.

INTRODUCCIÓN

El uso cada vez más frecuente de anticoagulantes orales, a edades cada vez más avanzadas y en múltiples indicaciones, está haciendo que sea más y más frecuente encontrarse en las consultas a pacientes en tratamiento con estos fármacos. Términos como I.N.R., discrepancias en los rangos de anticoagulación en las mismas indicaciones, diferentes formas de iniciar la anticoagulación, interacciones medicamentosas, actitudes a tomar frente a situaciones clínicas de hemorragias o simplemente exceso de anticoagulación, etc., pueden resultar abstrusas para el no iniciado.

En 1936, Quick observó que el tiempo de protrombina, descrito por él mismo en 1935, se hallaba prolongado en pollos alimentados con dietas carentes en sustancias liposolubles y también cuando la dieta se basaba en el trébol dulce deteriorado, como ya había sido descrito por Schofield en 1922 en el ganado. La sustancia responsable fue aislada por Link en 1941, como cumarol, un derivado de la cumarina.

El uso de los anticoagulantes orales en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica se inició en 1941, cuando Butt y sus colaboradores utilizaron el dicumarol por primera vez. El uso clínico de la warfarina se introdujo en 1951.

Desde un principio se hizo evidente el escaso margen terapéutico de estos fármacos y la necesidad de establecer un cuidadoso control analítico de forma individualizada. El control del nivel de anticoagulación se realiza mediante el tiempo de protrombina y con ello la obtención del INR. Consiste en la activación del factor VII mediante un extracto de factor III de diverso origen, añadido de fosfolípidos y calcio iónico: tromboplastina cálcica, y la medida del tiempo de aparición del coágulo de fibrina.

MARCO TEÓRICO

La sangre es el único tejido líquido y circulante del ser humano. Sin embargo, el estado líquido le confiere la desventaja de poder derramarse cuando el sistema vascular sufre una pérdida de continuidad. Normalmente, numerosos componentes de la sangre salen del compartimiento vascular para cumplir funciones diversas, como algunas proteínas, electrolitos, nutrientes, reguladores, etcétera. Algunos elementos formes de la sangre, como los leucocitos, deben abandonar la circulación y dirigirse a los tejidos. A diferencia de ellos, el volumen circulante total ha de permanecer constante en el torrente intravascular.

La hemostasia es el conjunto de mecanismos fisiológicos que detienen espontáneamente la salida de sangre desde el espacio vascular mediante el cambio de estado físico. El cambio de estado líquido a sólido se logra por medio de la formación de un coágulo, a través de una serie de reacciones bioquímicas, fundamentalmente enzimáticas.

La hemostasia cumple con las funciones de sellar provisionalmente el sitio de rotura vascular y de iniciar los mecanismos de reparación, por lo que es un fenómeno transitorio en el tiempo, autolimitado en su formación y confinado en su ubicación a una región específica (cuadro 1)¹.

En la hemostasia participan tres mecanismos básicos: el vascular, la hemostasia primaria y la hemostasia secundaria¹.

MECANISMO VASCULAR

Los vasos tienen tres capas: la *íntima*, formada por endotelio; la *media*, constituida por músculo liso, y la *externa o adventicia*, formada por tejido de sostén. La capa muscular tiene la función de regular el flujo en los diversos territorios. Al producirse daño vascular, esta capa se contrae, con lo que disminuye el calibre del vaso y limita el flujo hacia la zona lesionada. El mecanismo funciona sobre todo en las arterias y arteriolas. La contracción es estimulada por histamina, serotonina, cininas y tromboxanos, y es regulada por óxido nítrico.

Función del endotelio

Con mucho, el papel preponderante de los vasos radica en el endotelio, que forma una superficie continua con la que la sangre está permanentemente en contacto. Aparte de otras numerosas funciones metabólicas, mecánicas, etcétera, el endotelio tiene funciones de regulación sobre la hemostasia.

El endotelio sintetiza diversos factores anticoagulantes: la prostaciclina se forma a partir de ácidos grasos. La síntesis de prostaciclina es estimulada por histamina, bradicinina, trombina, lesión inmunológica, calicreína, componentes del complemento, interferones, factor de necrosis tumoral, lipoproteínas, tripsina, etcétera. La síntesis se inhibe sobre todo por medicamentos, como antiinflamatorios no esteroideos, ciclosporina y dosis alta de aspirina. Otros inhibidores de la síntesis y secreción de prostaciclina son el humo del cigarrillo y las grasas poliinsaturadas de la dieta. La prostaciclina tiene una vida media de 6 minutos y es un potente antiagregante plaquetario y

un vasodilatador local. Además, el endotelio sintetiza nucleósido de adenosina, que tiene función vasodilatadora y regulan el flujo local.

**Cuadro 1. Fases de la hemostasia.
Funciones de células y proteínas que participan en la hemostasia.**

Fases de la hemostasia	Funciones
Hemostasia primaria Endotelio, plaquetas	Formación del tapón hemostático plaquetario Interacción celular, adhesión y agregación plaquetaria
FvW*, fibronectina, vitronectina	Proteínas adhesivas. El FvW también participa en la adhesión plaquetaria.
Fibrinógeno	Proteína que participa en la hemostasia secundaria
Hemostasia secundaria	Formación de coágulo de fibrina y restablecimiento del flujo sanguíneo
Plaquetas, endotelio, leucocitos	Proporcionan la superficie y liberan factores que participan en la coagulación
Factores de la coagulación	Interacción entre proteasas y cofactores para formar el polímero de fibrina
Proteínas fibrinolíticas	Regulan la formación del polímero de fibrina y restablecen la circulación

*FvW: Factor de von Willebrand

El factor relajante derivado del endotelio inhibe tanto la agregación como la adhesión de plaquetas al endotelio y es un poderoso vasodilatador local. Las células endoteliales lo sintetizan bajo el estímulo de serotonina, epinefrina, acetilcolina, ATP y trombina.

El endotelio regula la acción de la trombina mediante varios mecanismos. Produce sulfato de heparano, un glucosaminoglicano similar a las heparinas, que acelera la actividad de la Antitrombina III para inhibir la acción de la trombina. Esta reacción ocurre en la superficie endotelial.

En la misma superficie de las células endoteliales se encuentre la trombomodulina, una molécula que capta trombina y regula su acción. La unión de ambas moléculas, conjuntamente con fosfolípidos endoteliales e iones calcio, activa la proteína C de la coagulación, un inhibidor natural de los factores V y VII. Otra molécula que se une a la trombina es la nexin-proteasa endotelial; una vez que se forma el complejo trombina-proteasa, es llevado al interior de la célula endotelial para ser degradado. Por otra parte, el endotelio sintetiza el activador tisular del plasminógeno, una molécula capaz de fijarse a la fibrina y generar plasmina local para acelerar la lisis de un coágulo.

El endotelio también tiene varios mecanismos procoagulantes. Libera tromboplastina tisular que activa el sistema extrínseco de la coagulación. La exposición de colágena activa a las plaquetas e induce la activación por contacto de la coagulación al activar los factores XII, XI y precalicreína. El endotelio sintetiza factores V, VIII y fibrinógeno, que libera cuando sufre una lesión. También produce factor de von Willebrand, la molécula encargada de adherir plaquetas a la pared vascular. Por otra parte, produce inhibidor del

activador tisular del plasminógeno y de esta manera puede amortiguar la función fibrinolítica y tener acción procoagulante y protrombótica^{1,2}.

El endotelio y el subendotelio dañados, a través de la colágena, fijan plaquetas para formar el tapón hemostático primario.

Plaquetas

Las plaquetas son pequeñas células anucleadas de la sangre periférica, las cuales circulan en forma de disco y miden en promedio de 2 a 4 μ de diámetro y 0.6 a 1.3 μ de grosor y su función consiste en taponar rápidamente cualquier solución de continuidad producida en el endotelio vascular, mediante la formación de cúmulos plaquetarios capaces de obturar estas lesiones (figura1)³.

Se originan en la médula ósea a partir de fragmentos de citoplasma del megacariocito, por lo que son anucleadas y con una vida media entre 9 y 12 días, periodo en el que atraviesan miles de vasos sanguíneos, auxiliando a mantener la integridad del endotelio vascular, después son retiradas por el sistema mononuclear-fagocítico^{4,5}.

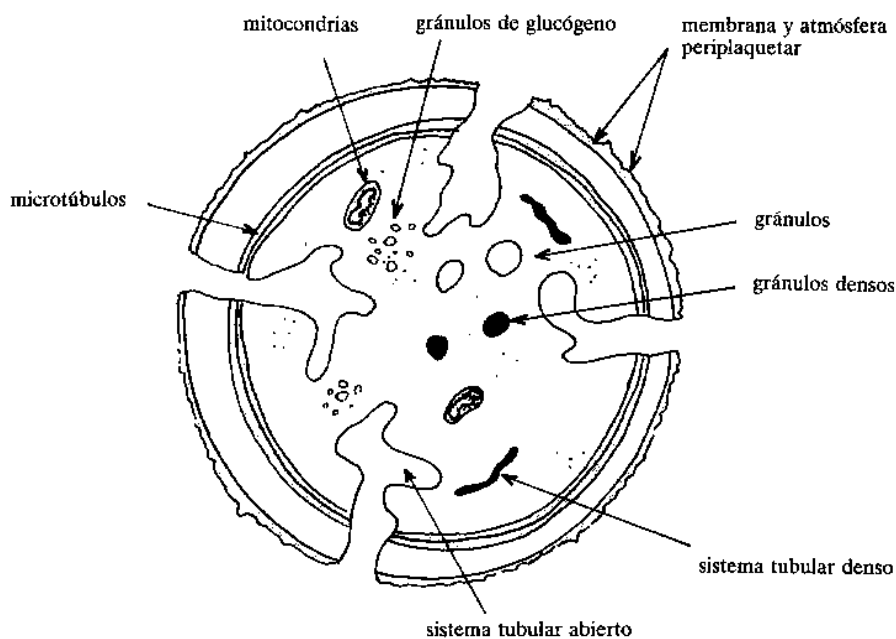


Figura 1. Representación esquemática de una plaqueta³.

Las plaquetas externamente tienen un aspecto liso, pero con aberturas de un sistema de canalizaciones membranosas que comunican a toda la plaqueta, asemejando a una esponja. Ultraestructuralmente las plaquetas se dividen en tres zonas bien diferenciadas con actividades funcionales específicas: periférica, intermedia y de organelos.

Zona periférica

Esta zona representa la parte más extensa de las plaquetas y está formada por tres capas. El *glicocálix* o cubierta externa, es el responsable de la

respuesta plaquetaria inicial a los estímulos externos, a través de receptores glucoproteicos (Gp), entre los que se encuentra el complejo glucoproteico Ib-IX con aproximadamente 25 000 moléculas sobre la superficie; su función primordial es permitir la adhesión de la plaqueta al subendotelio a través del FvW, y el complejo Gp IIb-IIIa que se une al fibrinógeno y ADP, provoca cambio de forma, agregación y secreción plaquetaria; así mismo por intermedio del ADP participan otros agentes agregantes como adrenalina, serotonina, etcétera. La Gp V sirve como receptor para la trombina, otro poderoso agente agregante plaquetario. La Gp Ia constituye el receptor para la colágena que también es un agonista plaquetario. La Gp IV es un receptor de la trombospondina y también para la colágena tipo I. Así mismo, recientemente se han identificado otros receptores para el tromboxano A₂, para la trombina (R1 y R2 de alta afinidad, respectivamente), que participan también como agregantes plaquetarios.



Figura 2. Plaquetas en estado inactivo

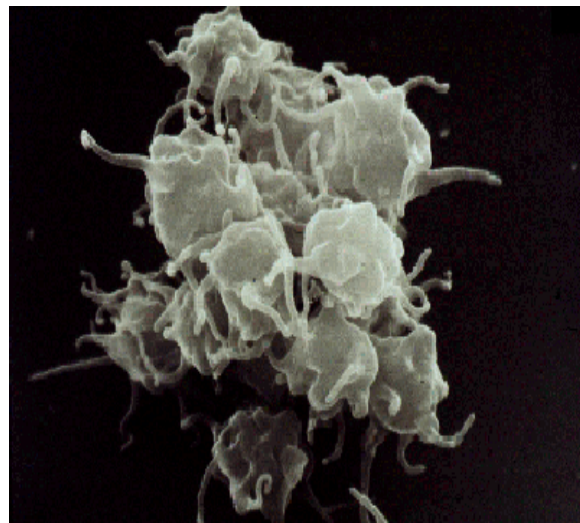


Figura 3. Plaqueta en estado activo³

Así mismo se han identificado otros receptores específicos de adhesión que se les denominan *integrinas* que sirven también como receptores para las proteínas adhesivas tales como fibronectina, laminina, vitronectina, trombospondina, colágena y el FvW⁵⁻⁷. Por otra parte esta zona es rica en glucosiltransferasa, una ectoenzima que reacciona con el grupo amino de la colágena transfiriendo residuos amino-azúcares, reacción que resulta importante para iniciar los fenómenos de adhesión y agregación plaquetaria.

La membrana plasmática se invagina en múltiples ocasiones para formar lo que se conoce como el sistema canalicular abierto; estos canales incrementan notablemente el área de superficie plaquetaria que conecta la membrana con el citosol.

La segunda capa de esta zona está constituida propiamente por la **membrana plaquetaria** o bicapa fosfolipídica, especialmente rica en ácido araquidónico. Ante la activación, la membrana expone una superficie cargada negativamente, indispensable para el soporte de los factores de la coagulación.

La capa más interna es la submembranosa donde se produce la transformación de las señales recibidas de la superficie externa. La zona

periférica constituye una de las partes fundamentales en los mecanismos de activación, adhesión y agregación plaquetaria.

Las glucoproteínas de la membrana plaquetaria (Gp) contiene la mayor parte de los determinantes antigénicos, los cuales han sido identificados mediante anticuerpos que se encuentran en el suero de los sujetos sensibilizados. La plaqueta contiene antígenos comunes que comparte con otras células como: ABO, Lewis, I, P y HLA (clase I). Estos antígenos se asocian con transfusión ineficaz de plaquetas.

Zona intermedia o sol-gel

Esta área de la plaqueta contiene las moléculas y estructuras que participan en la formación de las proteínas contráctiles y en la interacción con los microtúbulos. Así mismo primariamente es responsable de la forma, tamaño celular y de la contracción que sigue de los procesos de adhesión y agregación que provocan la liberación de los compuestos intracelulares; además también contiene la trombostenina, otra proteína contráctil de la plaqueta.

Zona de organelos

En esta zona se encuentra el glucógeno, y las mitocondrias además de los gránulos densos que miden de 200 a 300 nm con una zona central muy densa y un halo transparente, existiendo aproximadamente cinco por plaqueta; estos gránulos contienen el 60 % del ADP intraplaquetario, calcio y serotonina. También existen los gránulos alfa que son los más numerosos, unos cincuenta por plaqueta; son esféricos u ovals y miden de 300 a 500 nm. Los gránulos alfa son el sitio de almacenamiento de las sustancias a ser secretadas por las plaquetas activadas como: fibrinógeno, osteonectina, fibronectina, trombospondina, β -tromboglobulina, factor de von Willebrand, factor 4 plaquetario, complejo glucoproteico IIb-IIIa, GMP 140 (glucoproteína de membrana 140), factor de crecimiento derivado de las plaquetas (EDRF) y el TGF- β (factor de crecimiento transformante β). Los lisosomas contienen β -glucuronidasa, fosfatasa ácida y catepsina⁸⁻¹⁰.

Por otra parte en esta zona se encuentran también los denominados sistemas membranosos de las plaquetas que consisten en el sistema canalicular abierto (SCA) y el sistema tubular denso (STD). El SCA está constituido por canales abiertos a la superficie plaquetaria; éstas son invaginaciones de la membrana plaquetaria que incrementan la superficie de contacto y permiten el intercambio de sustancias en zonas profundas de la plaqueta. El STD son canales de un contenido amorfo, de densidad similar al citoplasma y que no se comunica con el exterior y cuya función es servir de reservorio de calcio plaquetario y en él también se alojan las enzimas del metabolismo de las prostaglandinas.

Modificaciones plaquetarias

Durante el proceso de activación plaquetaria, ocurren cambios anatómicos específicos que ocasionan cambio de forma plaquetaria, al pasar

de la forma discoide a una forma más redondeada con formación de pseudópodos delgados (figuras 2 y 3), incrementando considerablemente la superficie de contacto con otras plaquetas. Además, los organelos intraplaquetarios comienzan a centralizarse, gracias a la contracción de microtúbulos y microfilamentos. Posteriormente los gránulos fusionan sus membranas con el SCA y liberan su contenido hacia el exterior, potencializando los fenómenos de adhesión, agregación y secreción plaquetaria al activar a otras plaquetas. Las plaquetas al perder sus organelos degeneran en forma de metamorfosis viscosa.

HEMOSTASIA PRIMARIA

La plaqueta es una estructura muy evolucionada y constituye un ejemplo de especialización por las funciones que desempeña. Su papel fundamental es en la *hemostasia primaria* al participar activamente con el endotelio y factores plasmáticos que permiten un equilibrio constante entre procoagulantes, factores inhibidores que mantienen la sangre fluida dentro de los vasos.

Cuando ocurre una lesión endotelial se desencadenan una serie de mecanismos cuya finalidad es obstruir la lesión con un tapón hemostático, inicialmente generado por plaquetas y posteriormente estabilizado por el polímero de fibrina durante el proceso de coagulación.

En la hemostasia primaria existen una serie de mecanismos que se desencadenan durante una lesión vascular y que permitirá la formación del tapón hemostático plaquetario; dichos mecanismos se ordenan de la siguiente manera: 1) *Adhesión* plaquetaria al subendotelio expuesto por el daño vascular; 2) *Agregación plaquetaria primaria* al activarse el complejo glucorreceptor IIb-IIIa y permitir la unión entre las plaquetas; posteriormente ocurre la 3) Liberación de compuestos intraplaquetarios que provocan: 4) *Agregación secundaria* de nuevas plaquetas al tapón hemostático; 5) *Consolidación y retracción del coágulo* y finalmente; 6) *Formación del tapón hemostático definitivo* con la formación del polímero de la fibrina y la detención de la hemorragia.

Cuando ocurre una lesión de un vaso sanguíneo se ponen en juego una serie de mecanismos que funcionan equilibradamente con la finalidad de hacer cesar una hemorragia; en primer lugar existe una *vasoconstricción* refleja que disminuye el calibre del vaso, seguido por la exposición al subendotelio que está constituido por colágena y elastina, exponiendo cargas positivas que incrementan la atracción plaquetaria, además de la atracción producida por la enzima glucosiltransferasa; por otra parte la producción y liberación de Prostaglandina I₂ (PGI₂) disminuye drásticamente por lo que se favorecen los mecanismos de activación plaquetaria. Las Gp de la membrana plaquetaria actúan como receptores, mediando diferentes procesos de la hemostasia primaria. Además las Gp contienen en su estructura a algunos antígenos plaquetarios.

Tradicionalmente estas Gp han sido identificadas con los números I, II, III, IV, etcétera. Sin embargo, actualmente se han subclasificado en distintas familias: integrinas, glucoproteínas ricas en leucina y selectinas.¹¹⁻¹⁴

Las integrinas son complejos heterodiméricos α/β que participan en diferentes interacciones plaquetarias, fundamentalmente en la adhesión plaquetaria. Las glucoproteínas ricas en leucina contienen una secuencia de aminoácidos con un alto contenido en leucina. Dentro de esta familia se distingue al complejo glucoproteico Ib-IX y la Gp V. Dentro de las selectinas la más conocida es la P-selectina que se expresa en la superficie plaquetaria durante el proceso de activación plaquetaria.

Las glucoproteínas que participan en la adhesión son: Gp Ia, que sirve de sitio de unión a la colágena, el complejo Gp Ib-IX se une al FvW y forma un puente de unión entre la Gp Ib-IX y la colágena; además el FvW se une también al glucorreceptor IIb-IIIa favoreciendo los mecanismos de adhesión plaquetaria. Durante este proceso también participan otras proteínas adhesivas como: fibronectina, vitronectina, osteonectina, laminina, etcétera. Posteriormente participa la Gp IIb-IIIa que desempeña un papel fundamental en la agregación plaquetaria primaria¹²⁻¹³ al unirse al fibrinógeno y permitir la unión con otras plaquetas, esto gracias al efecto producido por el ADP al activar este glucorreceptor; sin embargo, en el interior de la plaqueta también se desarrollan complejas reacciones de activación que finalmente van a permitir la reacción de liberación de los gránulos intraplaquetarios incrementando la agregación plaquetaria secundaria; además existe cambio de forma de discoide a esférica y posteriormente la formación de pseudópodos que incrementarán la superficie de contacto intraplaquetario y gracias a las proteínas contráctiles las plaquetas se retraen consolidando el coágulo (retracción del coágulo)^{15,16}.

Existen diferentes sustancias que activan a las plaquetas, provocando diversas funciones. A estas sustancias se les denominan agonistas plaquetarios y fisiológicamente permiten a la plaqueta reaccionar adecuadamente ante una lesión.

Aparte de las funciones comentadas, las plaquetas participan en la hemostasia secundaria al funcionar como superficie de contacto (fosfolípido plaquetario o factor 3 plaquetario) para activar factores de coagulación, así como en la liberación de ciertos factores procoagulantes. Esta participación plaquetaria es importante para que los mecanismos de la coagulación formen la fibrina y por lo tanto el tapón hemostático definitivo.

Activación plaquetaria

Ante el estímulo de los agonistas plaquetarios, la plaqueta inicia una serie de eventos bioquímicos en cadena que le permiten responder en caso necesario. La transducción de la señal al interior de la célula, se realiza a través de la proteína G (PG) que desencadena la formación de segundos mensajeros. La PG es una proteína heterodimérica compuesta de tres subunidades: α , β y γ . La subunidad α se une al guanidintrifosfato (GTP) y las subunidades β y γ se encargan del anclaje de la PG y además regulan las enzimas intraplaquetarias como: adenilciclase y fosfolipasa A_2 y C. Existen varias PG con funciones diferentes: G_s , actúa estimulando a la adenilciclase e incrementando los niveles de AMPc (agonistas: PGI_2 , PGE_2); G_i , actúa inhibiendo a la adenilciclase y disminuye los niveles de AMPc (antagonistas: trombina y epinefrina); G_q , activa a la enzima fosfolipasa C; G , activa a la fosfolipasa A_2 .

Las PG juegan un papel importante en los mecanismos de activación, al activar o inhibir a diferentes enzimas, por lo tanto se les considera el *switch* del sistema de activación. La PGs y la PGI actúan regulando los niveles de AMPc, así al incrementarse estos niveles la plaqueta no se activa y permanece en estado inactivo, esto debido básicamente a la participación de la PGI₂ liberada del endotelio. Por otra parte la PGq activa a la enzima fosfolipasa C que produce dos segundos mensajeros: diacilglicerol y fosfatidilinositoltrifosfato que se encargan de la activación de la proteincinasa C y de la movilización del calcio respectivamente, que serán los responsables del cambio de forma plaquetaria y de la centralización y liberación de los gránulos^{4-5,15-17}.

Los niveles de AMPc regulados por la adenilciclase y la fosfodiesterasa se encargan de la regulación de los niveles de prostaglandinas, básicamente del tromboxano A₂ que constituye un poderoso agente agregante, a través de su regulación por la enzima fosfolipasa A2. La fosfolipasa A2 es activada por una PG y se encarga de la síntesis de prostaglandinas.

Todos estos mecanismos mencionados de activación plaquetaria funcionan equilibradamente, de tal suerte que un defecto en algunos de los mecanismos de activación se traducirá como defectos plaquetarios.

En resumen, al ocurrir una lesión en el sistema vascular el endotelio y la plaqueta interaccionan dinámicamente con la finalidad de ocluir esta lesión mediante la formación de un tapón plaquetario; además actúan equilibradamente por medios de mecanismos de regulación.

HEMOSTASIA SECUNDARIA

En este estadio del proceso de la hemostasia se distinguen, a su vez, dos periodos: primero, la formación del coágulo y después su lisis. El resultado es que una proteína soluble en el plasma, el fibrinógeno, se convierte en una proteína insoluble, la fibrina. Esta reacción es catabolizada por una enzima, la trombina. Esta no está presente en el plasma o la sangre circulante, pero sí su precursor inerte, la protrombina.

La hipótesis de "cascada" introdujo el concepto de que los factores de coagulación existirían de una forma "inactiva" o procoagulante, y de una forma "activa". La forma activa de un factor activaría específicamente el siguiente de una forma secuencial, dando lugar a la llamada "cascada". El proceso de activación para la mayoría de los factores se lleva a cabo por la "división" de una pequeña parte de la forma inactiva¹⁸.

La coagulación plasmática o *hemostasia secundaria* cumple la función de generar fibrina, polímero insoluble que dará consistencia y estabilidad al coágulo. El sistema plasmático de la coagulación está integrado por diversos factores que son enzimas circulantes en forma inactiva (zimógenos) denominados serin-proteasas. Desde el punto de vista funcional están agrupados en tres sistemas: el de activación *intrínseca* (factores XII, XI, IX, VIII, precalicreína y cininógeno de alto peso molecular), el de activación *extrínseca* (factor VII) y una *vía común* (factores V, X, II, y I) (cuadro 2).

Desde el punto de vista bioquímico se pueden dividir en tres grupos:

Cuadro 2. Nomenclatura Internacional de los factores de coagulación²

Factor	Sinónimo
I	Fibrinógeno
II	Protrombina
III	Tromboplastina tisular, factor tisular
IV	Calcio
V	Proacelerina, factor lábil
VI	No asignado
VII	Proconvertina, factor estable, autoprotrombina I
VIII	Factor antihemofílico, globulina antihemofílica
IX	Componente tromboplastínico del plasma, factor de Christmas, autoprotrombina II, factor antihemofílico B
X	Factor de Stuart-Prower, autoprotrombina III
XI	Antecedente tromboplastínico del plasma, factor antihemofílico C
XII	Factor de Hageman, factor de contacto
XIII	Factor estabilizador de fibrina, fibrinolisasa, factor de Laki-Lorand
Precalicroína	Factor de Fletcher
Cinínógeno de alto peso molecular	Factor de Fitzgerald-Williams-Flaujeac

Grupo 1 (del fibrinógeno): Comprende los factores I, V, VIII, y XIII. Estos tienen características comunes: su peso molecular es elevado, generalmente superior a 250 000; se les encuentra en los gránulos alfa de las plaquetas; son digeridos por la plasmina; no se afectan por los anticoagulantes orales porque su síntesis no depende de vitamina K; son lábiles al calor (I, V y VIII) y al almacenamiento (V y VIII); se incrementan durante la inflamación aguda; se consumen totalmente durante la coagulación, y no se absorben con sulfato de bario o sales similares.

Grupo II (protrombínico). Incluye los factores II, VII, IX y X, y las proteínas C y S. Son péptidos de bajo peso molecular, casi siempre de 55000 a 70000, que contienen residuos de gamma-carboxiglutamato. Se sintetizan en los hepatocitos, para lo que requieren de vitamina K; se afectan por la ingestión de anticoagulantes orales. No se consumen por completo durante la coagulación, por lo que pueden encontrarse remanentes en el suero. Son estables en almacenamiento y lábiles al calor, excepto el factor II. En el laboratorio se precipitan con sulfato de bario o hidróxido de aluminio.

Grupo III (sistema de activación por contacto). Comprende los factores XII, XI cinínógeno de alto peso molecular y precalicroína. Son moléculas de peso molecular intermedio, de 80 000 a 200 000, no se consumen totalmente durante la coagulación y se pueden precipitar por medio de sulfato de bario, hidróxido de aluminio o caolín¹⁸⁻²⁰.

Mecanismos de la coagulación plasmática

Para fines prácticos, los procesos de la coagulación se dividen en cuatro etapas: 1) fase de activación por contacto; 2) fase de tromboplastinogénesis; 3) fase de trombinogénesis, y 4) fase de fibrinogénesis.

La sangre tiene la facultad intrínseca de iniciar la coagulación a través de factores aislados que se encuentran presentes en el propio plasma, cuyas reacciones culminan con la generación de fibrina. El conjunto de estos factores se denominó durante algún tiempo tromboplastina plasmática. Es necesario que exista la totalidad de los componentes (tromboplastina completa) para que se genere actividad tromboplastínica y el mecanismo funcione. Este concepto se requiere para comprender algunos de los exámenes de laboratorio que se emplean para evaluar la coagulación. La mayoría de las pruebas básicas está fundamentada en medir el tiempo que tarda en coagular una muestra *in vitro*, manteniendo constantes sólo algunos de los componentes plasmáticos (tromboplastina parcial), y deducir como se encuentran las otras variables de acuerdo con el resultado.

Fase de activación por contacto (mecanismo intrínseco) (Figura 2)

En esta etapa participan los factores XII, XI, cininógeno de alto peso molecular y precalicreína. El factor XII, llamado factor de contacto o factor de Hageman, es una glucoproteína con peso molecular de 80 000, que circula en la sangre como una proenzima. Su concentración es aproximadamente de 30 µg/mL y tiene una vida media de 48 h. Los pacientes que tienen deficiencia del factor de Hageman no sufren manifestaciones hemorrágicas. El factor XI tiene un peso molecular de 160 000; también circula como un zimógeno. Su concentración plasmática es de 5 µg/mL y tiene una vida media de aproximadamente tres días. La precalicreína, también llamada factor de Fletcher, es una molécula con peso de 100 000 y se encuentra en el plasma con una concentración de 35 a 45 µg/mL. El cininógeno de alto peso molecular también se llama factor de Fitzgerald-Williams y tiene un peso molecular de 210 000.

El mecanismo intrínseco de la coagulación se inicia con la activación del factor XII. Los activadores son múltiples: colágena subendotelial, fosfolípidos, materiales sintéticos, silicón, vidrio, celite, caolín, carbonato de bario, talco, sulfato de dextrán, sulfato de celulosa, diatomeas, ácido elágico y otros sulfatos, así como lipopolisacáridos de bacterias, cartílago de articulaciones, elastina, piel, ácidos grasos, ácido úrico y homocisteína. Diversas enzimas también pueden fragmentar el factor XII, entre ellas factor XI activado, calicreína, plasmina y otras moléculas de factor XII previamente activadas.

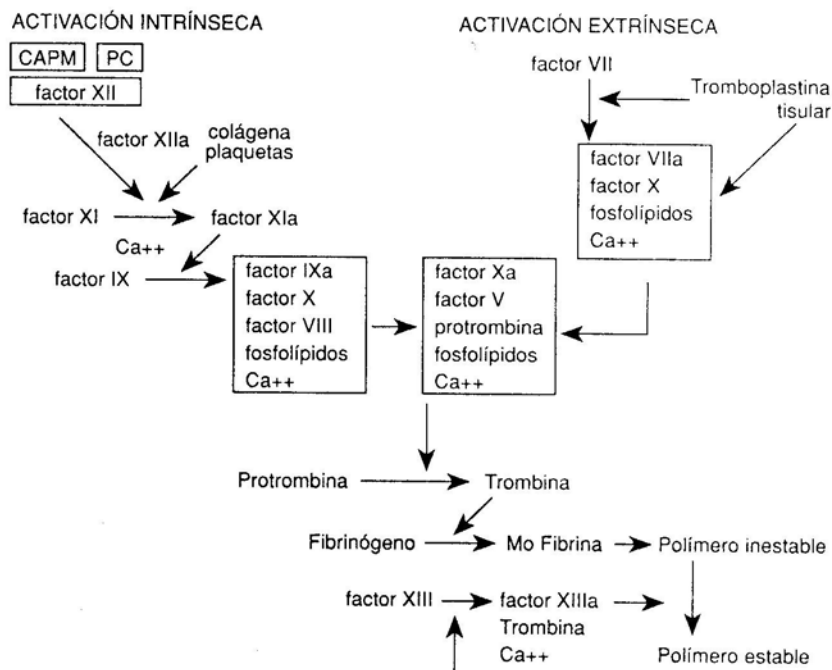


Fig. 2. Fase de activación por contacto (mecanismo intrínseco)².

La molécula de factor XII es inestable; al hacer contacto con superficies de cargas negativas se adhiere a ellas y sufre una fragmentación parcial (factor XII activado alfa). En una segunda etapa, termina por fragmentarse y la cadena ligera se desprende y pasa al medio fluido (factor XIIa beta), donde tiene actividad enzimática. La cadena pesada permanece adherida a la superficie que inició el estímulo¹⁹⁻²⁰.

El factor XII activado tiene la facultad de activar otras moléculas de factor XII y de precalicreína, con lo que la reacción es expansiva, ya que la calicreína acelera las mismas reacciones. Además, en presencia de cininógeno de alto peso molecular y de iones de calcio activa el factor XI, con lo que la reacción progresa hacia la hemostasia. Por otra parte, el factor de Hageman también activa el sistema de cininas y el sistema fibrinolítico mediante la conversión de plasminógeno a plasmina.

La fase de contacto culmina con la generación del factor XI activado, que continuará el mecanismo de coagulación mediante la activación del factor IX.

Fase de tromboplastinogénesis. En esta etapa aparece la actividad tromboplastínica del plasma, a través de la activación de factor IX por el factor XI; esta reacción requiere de calcio y con ella se inicia la integración del primero de los dos grandes complejos enzimáticos que preceden a la generación de trombina: el complejo activador del factor X (diez-asa). El segundo complejo será el activador del factor II (protrombinasa).

Activación intrínseca del factor X

En ella participan los factores IX, VIII, fosfolípidos de las plaquetas e iones de calcio. El factor IX tiene un papel preponderante en la coagulación; circula en el plasma como una enzima inactiva a una concentración de 5

µg/mL. Es un péptido de peso molecular de 57 000 y una vida media de 24 horas. Su deficiencia se llama hemofilia B y es causa de manifestaciones hemorrágicas graves.

La síntesis del factor IX, como los demás factores del grupo protrombínico (X, VII y II), ocurre en los ribosomas de los hepatocitos. En una etapa post-ribosómica el ciclo metabólico de la vitamina K que se localiza en el citoplasma agrega dos grupos de gamma-carboxiglutamato a cada molécula del factor. Este paso es crucial en la funcionalidad de los factores de la coagulación, ya que durante la formación de los complejos enzimáticos de la X-asa y protrombinasa, los iones de calcio unen una de sus valencias al carboxiglutamato y la otra a los fosfolípidos de la membrana de las plaquetas. En este caso que no tengan los residuos de carboxiglutamato, como sucede en los enfermos que ingieren cumarínicos, los factores serán incompetentes para coagular, aún si se encuentran en concentración normal.

El factor VIII se sintetiza en varios órganos. Plaquetas, megacariocitos, células endoteliales, pero el sitio principal es el hígado. Es una glucoproteína con peso molecular de 330 000 que circula en una concentración muy baja de 100 ng/mL unida al factor de von Willebrand. Su vida media es de 8 a 12 horas.

La activación del factor X se logra mediante el complejo formado por el factor IX activado, el factor VIII (actúa como cofactor), los fosfolípidos de las plaquetas y los iones de calcio. El factor VIII requiere la activación por parte de la trombina para fijarse a la superficie de la plaqueta. La integración del complejo se logra gracias a la unión que efectúan los iones de calcio entre los lípidos de las plaquetas y los residuos de gamma-carboxiglutamato de los factores IX y X. La enzima factor IX escinde al factor X, con lo que se libera un péptido inactivo y el factor Xa adquiere función enzimática.

Activación extrínseca del factor X

La sangre tiene la facultad de responder a sustancias presentes en los tejidos y activar la coagulación por medio de estimulación extrínseca; en el fenómeno participa factor VII, tromboplastina tisular e iones de calcio.

El factor VII es una glucoproteína del grupo protrombínico, con peso molecular de 50 000. Es el factor de más baja concentración en el plasma (0.2 ng/mL) y tiempo de vida media más breve (6 a 8 horas). Es uno de los primeros factores que disminuyen en el plasma en casos iniciales de insuficiencia hepática, aún sin otras manifestaciones clínicas o de laboratorio.

El factor tisular, también llamado tromboplastina tisular, es una lipoproteína de peso molecular de 45 000, termolábil, localizada prácticamente en todos los tejidos, aunque es más abundante en cerebro, placenta, hígado y pulmón. Se encuentra en la membrana de células no vasculares, incluyendo las tumorales, sobre todo las mucoproducidas. En células endoteliales y monocitos se expone cuando son estimulados.

La activación extrínseca de la coagulación es un mecanismo menos complejo y más breve que el anterior. Cuando la sangre se pone en contacto con la tromboplastina tisular, el factor VII forma un complejo enzimático con los fosfolípidos tisulares mediante iones de calcio y adquiere actividad enzimática sobre el factor X para activarlo.

Fase de trombinogénesis. Participan los factores X, V, y II. El factor X es un péptido del grupo protrombínico, con peso molecular de 56 000 y concentración plasmática de 10 µg/mL. Su vida media es de varios meses si se almacena a 4°C. Además de la activación intrínseca por los factores IX Y VIII, o extrínseca por los factores VII y tisular, se activa por medio del veneno de serpiente Russell, urocinasa, tripsina y por otras moléculas de factor X activado, con lo que amplifica la reacción procoagulante.

El factor V es una glucoproteína con peso de 330 000 que se sintetiza en los megacariocitos; se le encuentra en los gránulos alfa de las plaquetas, aunque la principal fuente es el hígado. Su concentración plasmática es de 10 µg/mL y su vida media es de 12 horas, es el factor más lábil al calor y es muy inestable en el plasma. Se deteriora rápidamente a temperatura ambiente y debido a los anticoagulantes empleados en el laboratorio.

La protrombina es una glucoproteína sintetizada en el hígado, con peso molecular de 72 000 y vida media de 72 horas. Su concentración plasmática es de 100 µg/mL.

La fase de trombinogénesis se inicia una vez que se ha activado el factor X por cualquiera de los dos mecanismos. El factor X activado se integra a otro complejo que tiene acción enzimática sobre la trombina, por lo que se denomina complejo de la protrombinasa. Queda integrado por el factor Xa y el factor V (se comporta como cofactor), unidos mediante los residuos de gamma-carboxiglutamato de los factores X y II a los fosfolípidos de las plaquetas a través de iones de calcio.

Es claro que existen similitudes entre ambos complejos (X-asa y protrombinasa); en cada uno de ellos hay una enzima sintetizada en el hígado, dependiente de vitamina K y con terminales de gamma-carboxiglutamato (factores IX Y X), una coenzima que no se sintetiza en el hígado, no depende de vitamina K ni tienen gamma-carboxiglutamato (factores VIII Y V) unidos por iones de calcio a los fosfolípidos de las plaquetas. Ambos cofactores son activados por trombina e inhibidos por proteínas C y S.

La acción del factor X activado sobre la protrombina produce un péptido de residuo, denominado fragmento 1+2 de protrombina, además de trombina activa. El primero puede ser medido en el laboratorio y es un buen indicador de actividad hemostática y trombótica. Se encuentra elevado en enfermedades trombóticas como ocurre durante infarto agudo del miocardio, trombosis venosa profunda, tromboembolia pulmonar, coagulación intravascular diseminada, etc.

Acciones de la trombina

La trombina es una molécula con gran actividad enzimática sobre varios sustratos. Entre otras funciones, actúa sobre el fibrinógeno para generar fibrina: además activa el factor XIII, que dará estabilidad a la fibrina: activa a los factores V y VIII, con lo que se amplifican las reacciones de coagulación para incrementar su propia producción a través de un mecanismo de retroalimentación positiva: activa el sistema fibrinolítico al convertir plasminógeno a plasmina, y activa las plaquetas y estimula su agregación para acelerar el crecimiento del tapón hemostático.

Por otra parte, la trombina tiene un mecanismo tanto anticoagulante como de autorregulación al activar la proteína C de la coagulación: esta

proteína activada, en presencia de su cofactor, la proteína S, inhibe los factores V y VIII, con lo que disminuye la producción de trombina mediante retroalimentación negativa¹⁸.

Fase de fibrinogénesis. El fibrinógeno es el principal sustrato de la acción enzimática de la trombina. Se sintetiza en los hepatocitos mediante el estímulo de citocinas producidas por los macrófagos que responden al incremento plasmático de fragmentos de desintegración de la fibrina o fibrinógeno y a diversas toxinas bacterianas. El fibrinógeno también se encuentra en los gránulos alfa de las plaquetas. Tiene un peso molecular de 340 000 y es la proteína de la coagulación más abundante en el plasma: su concentración es de 2.5 a 5 g/dL y representa 2% del total de las proteínas plasmáticas. Su vida media es de tres a cinco días. Se incrementa en casos de infección o de inflamación aguda. La hemostasia se compromete cuando los valores descienden a menos de 1.5 g/dL. Desde el punto de vista estructural, la molécula de fibrinógeno esta formada por tres pares de cadenas de polipéptidos (alfa, beta y gamma), unidas por puentes de disulfuro.

La primera etapa para la generación de fibrina es la acción de la trombina sobre las cadenas alfa y beta con lo que se liberan los péptidos A y B. El primero es un buen indicador de actividad hemostática y trombótica. La molécula resultante libre de los fibrinopéptidos A y B, se denomina monómero de fibrina y es soluble; ha sido un buen indicador de coagulación intravascular diseminada y de activación trombótica en general.

La liberación del fibrinopéptido A es más rápida que la del fibrinopéptido B y desde ese momento se puede iniciar la agregación de monómeros de fibrina, aún sin que haya ocurrido la liberación del péptido B. Al continuar la acción de la trombina, se inicia la estabilización de la fibrina mediante la activación del factor XIII.

El factor XIII se denomina fibrinolisasa o factor estabilizador de fibrina. Se sintetiza en el hígado aunque también se ha encontrado en plaquetas y megacariocitos. La trombina lo activa en presencia de iones de calcio. En la reacción se libera un dímero inactivo y las moléculas activadas forman uniones entre dos moléculas de fibrina a través de cadenas gamma y entre numerosas cadenas de fibrina por medio de las cadenas alfa para formar polímeros. A la fibrina resultante se le llama fibrina entrecruzada y es insoluble, aún *in vitro*, cuando se le agrega ácido o urea; tiene una gran estabilidad y queda unida a los receptores de las plaquetas y del endotelio para formar la red en la que quedan atrapados los demás elementos formes de la sangre.

Mecanismos de regulación de la hemostasia

La hemostasia es un sistema de amplificación muy eficaz que funciona integradamente entre elementos celulares, fosfolípidos, enzimas y cofactores, formando complejos para incrementar su potencial de activación y producir trombina como enzima catalizadora de diversas reacciones enzimáticas y con la subsiguiente formación del coágulo de fibrina. Por otra parte con la participación de inhibidores (proteínas inhibidoras) fisiológicos o «anticoagulantes naturales» se lleva a cabo el proceso de regulación con la finalidad de crear un estado de equilibrio y mantener así, la sangre fluida dentro de los vasos. Clásicamente se han descrito tres sistemas mayores de

mecanismos anticoagulantes naturales: el sistema de la antitrombina III (AT-III), el sistema de la proteína C y proteína S y el sistema de inhibición a cargo del inhibidor de la vía extrínseca o del factor tisular (IFT). Sin embargo, además de estos tres sistemas de regulación de la coagulación existen, otros inhibidores fisiológicos que también realizan importantes funciones de regulación como: los reguladores de la hemostasia primaria, los inhibidores de la fase de contacto de la coagulación, las proteasas nexinas, el PIXI (platelet inhibitor of factor XIa), etcétera ²¹.

Los inhibidores fisiológicos de la coagulación actúan formando complejos con los factores, así se generaliza la inhibición. Por ejemplo, la AT-III, es un inhibidor fisiológico que neutraliza proteínas de la coagulación como: trombina, factores Xa, IXa, XIa y XIIa y actúa formando complejos de inhibición 1:1 con estos factores. Estos inhibidores de la coagulación también se pueden dividir de acuerdo a la presencia de ciertos dominios sobre sus moléculas como los inhibidores tipo Kunitz y los inhibidores tipo "Serpina" que neutralizan la actividad de los factores de la coagulación que son proteasas de serina.

El IFT constituye el ejemplo característico de los inhibidores tipo Kunitz al formar uniones reversibles con su proteína inhibidora. La AT-III es el prototipo de los inhibidores tipo serpina. Gracias a estas proteínas reguladoras el sistema de la hemostasia funciona eficaz y equilibradamente.

Sistema de antitrombinas

El término antitrombina se ha empleado para designar actividad o sustancias que inactivan a la trombina. De las seis postuladas inicialmente, sólo dos tienen verdadero significado fisiológico. La absorción de la trombina a la fibrina es el mecanismo más efectivo para amortiguar trombina; esta acción se denomina antitrombina I, la antitrombina más importante es la antitrombina III, una glucoproteína sintetizada en el hígado. Su actividad inhibidora está dirigida preferentemente a la trombina y al factor Xa, aunque también inhibe el resto de las proteasas involucradas en la vía intrínseca de la coagulación, sean o no dependientes de vitamina K: factores XIIa, XIa, IXa y calicreína, así como plasmina. La AT-III no tiene acción sobre el factor VIIa, para el que existe un inhibidor propio denominado inhibidor de la coagulación asociado a la lipoproteína o inhibidor de la vía extrínseca. La acción de la antitrombina III se incrementa 1 000 veces en presencia de heparina y de los proteoglicanos del subendotelio (actúan como cofactor). La trombina también es inhibida por el cofactor II de heparina, una molécula sintetizada en el hígado y que sólo funciona a dosis elevadas de heparina, cuando se han saturado con ésta las moléculas de AT-III.

Sistema de la proteína C

El sistema de la proteína C inhibe selectivamente los cofactores localizados en los dos complejos enzimáticos que preceden a la generación de trombina: los factores V y VIII. Es un mecanismo de retroalimentación negativa que se inicia cuando la trombina generada en exceso es captada por la trombomodulina de la superficie endotelial. El complejo tiene acción catalítica sobre la proteína C, otra molécula de síntesis hepática dependiente de vitamina K. Después de la activación de la proteína C, la trombomodulina permanece

unida a la superficie endotelial y la proteína C activada se disocia rápidamente. La proteína C activada requiere de un cofactor, la proteína S, para inactivar los factores V y VIII.

La proteína S también procede del hígado y es dependiente de vitamina K; circula unida a una proteína del sistema del complemento, C4b, y sólo la forma libre tiene actividad como cofactor. La proteína C activada tiene una vida media de 15 minutos y su acción inhibitoria está dirigida únicamente a los factores Va y VIIIa incorporados a los complejos enzimáticos. Los factores V y VIII inactivos son resistentes a la acción de las proteínas C y S. Al inactivarse la “diez-asa” y protrombinasa, cesa la generación de trombina y consecuentemente la activación de más proteína C²¹⁻²⁴.

SISTEMA FIBRINOLÍTICO

El sistema fibrinolítico se encarga de remover la fibrina y digerir los coágulos que ya cumplieron su función. De esta manera, previene la oclusión del vaso y asegura el restablecimiento del flujo sanguíneo normal. Está compuesto por el plasminógeno (PIG), la forma inactiva de la plasmina y una serie de activadores e inhibidores.

El plasminógeno se sintetiza en el hígado y tiene peso molecular de 88000. Su concentración es de 21 mg/dL y su vida media, de 50 horas. Existen reservas extravasculares y se puede encontrar en los eosinófilos.

Los activadores endógenos del plasminógeno más relevantes son el activador tisular del plasminógeno (atPIG) y el activador tipo urocinasa (atU). El primero se encuentra sobre todo en el endotelio y una escasa cantidad circula en el plasma a una concentración de 5 a 10 µg/L. Los activadores tisulares del plasminógeno se han encontrado en diversos fluidos, como saliva, semen, leche materna y bilis, así como en numerosas células, como macrófagos, leucocitos, eritrocitos, plaquetas, fibroblastos, células de Sertoli y células granulosas del ovario. Los activadores tisulares se fijan a la fibrina y causan fibrinólisis en medio sólido, a diferencia de la urocinasa, que se encuentra en células renales y orina y funciona en medio fluido. Aparte de la función lítica sobre los coágulos, los activadores fibrinolíticos de los otros fluidos se encargan de mantener la permeabilidad de los conductos.

El activador exógeno más relevante es la estreptocinasa, un polipéptido con peso de 47 000 que producen los estreptococos beta-hemolíticos. Se emplea como trombolítico durante el tratamiento de infarto agudo del miocardio, tromboembolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

Durante la formación del coágulo, tanto el plasminógeno como el atPIG quedan fijos a la fibrina; en el mismo lugar, el atPIG escinde moléculas de PIG y genera plasmina, que hidroliza a la fibrina. Durante el proceso se liberan diversos productos de la digestión de la fibrina (PDF), denominados fragmentos X, Y, D y E. Los dímeros D proceden exclusivamente de la digestión de la fibrina entrecruzada, mientras que los restantes también pueden provenir de la digestión del fibrinógeno. El exceso de PDF tiene acción anticoagulante, ya que inhibe la polimerización de la fibrina.

La plasmina es una enzima muy activa que actúa sobre numerosos sustratos aparte de fibrina y fibrinógeno. Digerir factores V y VII, interfiere con la integración de los complejos diez-asa y protrombinasa, lesiona los

receptores de membrana de las plaquetas, lesiona los receptores endoteliales para factor de von Willebrand e interfiere con la adhesión plaquetaria por interacción con trombospondina y fibronectina.

Los inhibidores del sistema fibrinolítico actúan amortiguando los activadores o directamente la plasmina. El inhibidor tipo I del atPIG (Inh-atPIG-1) se produce en el endotelio, aunque también se ha encontrado en las plaquetas. . Es una glucoproteína con peso molecular de 50 000 que inhibe al atPIG y a la urocinasa y, en menor proporción, a la proteína C activada. Existen otros inhibidores encontrados en la placenta, macrófagos (Inh-atPIG-2) y orina (Inh-atPIG-3). El principal inhibidor de la plasmina es la alfa-2-antiplasmina, aunque la alfa-2-macroglobulina, AT-III e inactivador de C1 pueden inactivarla. La alfa-2-antiplasmina es una glucoproteína con peso molecular de 70 000 que se encuentra en el plasma en una concentración de 60 mg/mL. Se une en proporción 1:1 con la plasmina y también puede inhibir la urocinasa.

Inhibidores de la fase de contacto

La fase de contacto es regulada mediante la acción de varios inhibidores. El inhibidor de C1, una de las proteínas del sistema del complemento, amortigua factores XIIa, XIa y calicreína. La alfa-1 antitripsina inhibe al factor XIa y la alfa-2-macroglobulina, a la calicreína, aunque también se ha demostrado que puede inhibir trombina.

Todo este enrevesado sistema está sometido a un complejo proceso de regulaciones, contraregulaciones y retroalimentaciones, de cuyo equilibrio depende la hemostasia y la permeabilidad vascular. La síntesis de los factores de coagulación se realiza, principalmente, en el hígado y endotelio vascular. Los principales factores e inhibidores de la coagulación de síntesis hepática, son los factores IX, X, V, II, fibrinógeno, proteína C y S, antitrombina III y factor VII. De todos ellos los factores IX, X, VII, II, proteína C y S que son, además de tener un origen común, dependientes de la vitamina K.

La actividad de la vitamina K sobre dichos factores no está en relación directa con la síntesis de las moléculas, sino con modificaciones de última hora que multiplican por varios logaritmos su actividad. Los factores vitamina K dependientes poseen un residuo de ácido glutámico en el extremo amino-terminal de la molécula y debe ser carboxilado en posición gamma para optimizar su capacidad para formar complejos activos. Esta gammacarboxilación está producida por una carboxilasa que precisa como cofactor a la vitamina K. Los factores no carboxilados se conocen como P.I.V.K.A. (Protein Induced by Vitamin K Absence) y poseen actividad anticoagulante por un mecanismo competitivo sobre los factores carboxilados (figura 3).

La vitamina K (quinona) es transformada después de su absorción en vitamina KH₂ (hidroquinona), merced a una vitamina K reductasa, que es el cofactor de la carboxilasa dependiente de la vitamina K. La vitamina KH₂ es transformada en vitamina K epóxido, siendo almacenada en esta forma. Para ser usada debe ser reconvertida en vitamina K de nuevo, mediante la actividad de una vitamina K epóxido reductasa. Los anticoagulante orales del tipo de las cumarinas actúan inhibiendo la actividad de ambas reductasas: La vitamina K reductasa y la vitamina K epóxido reductasa.

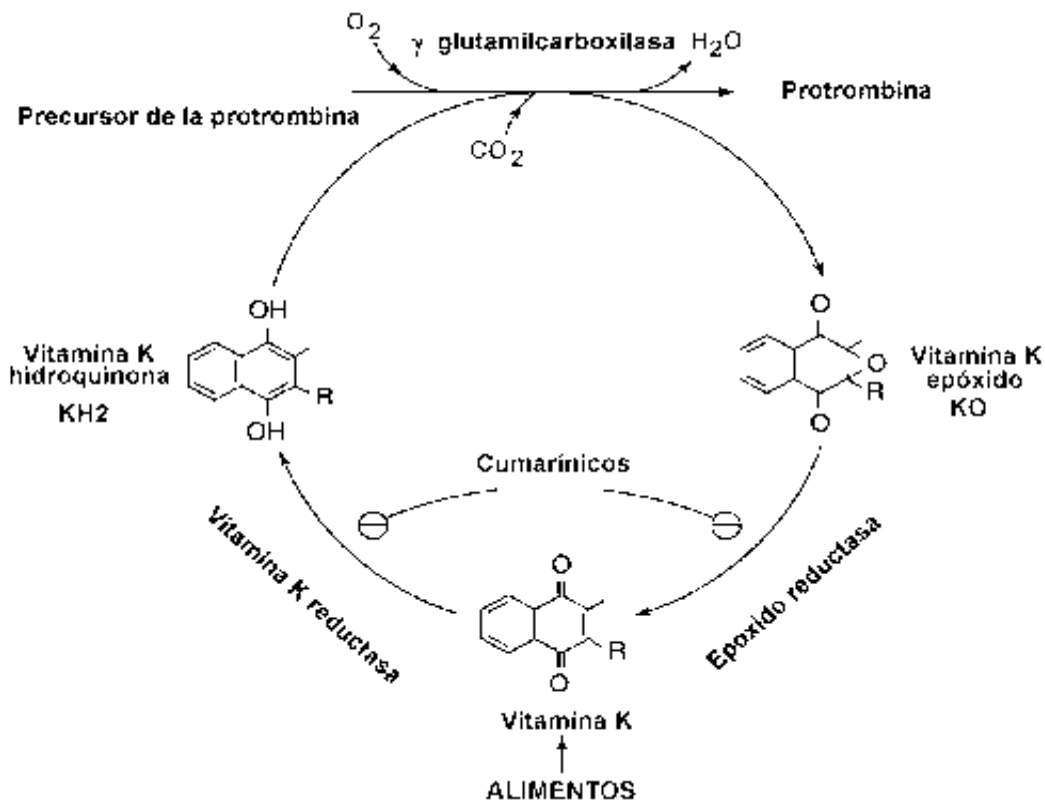


Fig 3. Ciclo vitamina K.

La vitamina K se encuentra ampliamente distribuida en los alimentos, especialmente en los vegetales de hoja verde. Otra fuente muy importante de vitamina K es la proporcionada por la actividad de la flora intestinal normal. Es una vitamina liposoluble, lo que implica que es necesario para su absorción cierto consumo de grasas, como un correcto metabolismo de las mismas. Actualmente se dispone de formas farmacéuticas de vitamina K hidrosoluble (fitomenandiona), administrables por vía endovenosa.

EVALUACIÓN DE LAS PRUEBAS DE HEMOSTASIA

Existen numerosas pruebas de laboratorio que permiten evaluar el funcionamiento de la hemostasia. Los métodos utilizados con más frecuencia son técnicas coagulométricas, inmunoanálisis enzimático, determinaciones cromogénicas y determinaciones antigénicas.

Las pruebas coagulométricas se basan en inducir la coagulación *in vitro* de una muestra previamente anticoagulada. En el laboratorio se puede activar la coagulación tanto por vía extrínseca como intrínseca, y medir el tiempo en

que la muestra coagula. Los métodos coagulométricos exploran la capacidad funcional de los factores de la hemostasia y de ninguna manera miden su concentración proteica.

Los métodos cromogénicos se basan en activar las enzimas de la coagulación y hacerlas actuar sobre un sustrato sintético que desprende un compuesto que desarrolla color. Los sustratos cromogénicos son péptidos sintéticos que imitan la estructura original de una molécula de la coagulación y que tienen unida una molécula de para-nitroanilina en el sitio sobre el cual actúa la enzima o función de la coagulación que se explora. Cuando se produce la reacción, la enzima estudiada libera la *p*-nitroanilina, un compuesto aromático que genera color y que permite deducir la concentración del factor estudiado.

Los métodos de análisis inmunoenzimático combinan el reconocimiento de una proteína mediante un anticuerpo dirigido y la capacidad de causar turbidez en el medio en el que se desarrolla la reacción.

Los métodos antigénicos son cuantitativos y permiten dosificar la concentración del factor estudiado. Generalmente se efectúan por medio semisólido o líquido, y se utiliza un anticuerpo monoclonal, casi siempre de origen animal, que reconoce la proteína estudiada¹.

En el laboratorio clínico los reactivos que más se emplean para valorar la coagulación *in vitro* son las tromboplastinas, las cuales son lipoproteínas de un peso molecular aproximado de 37 Kd, que constan de dos fracciones: a) proteínica (termolábil) y b) lipídica (termoestable). Las tromboplastinas se encuentran prácticamente en casi todos los tejidos, pero en mayores concentraciones en cerebro, pulmón, placenta, timo y testículo. Las tromboplastinas completas contienen las dos fracciones y se utilizan para realizar el tiempo de protrombina (TP)^{3,4}.

Tiempo de protrombina (TP) y Radio Internacional Normalizado (INR)

Es el tiempo en segundos que tarda un plasma anticoagulado *in vitro* (citratado) en coagular después de agregar la tromboplastina completa y calcio (Ca^{++}) en condiciones óptimas de temperatura (37°C), pH (7.4) y fuerza iónica(0.145 u).

Mide en forma indirecta la actividad coagulante de los factores involucrados en la vía de generación rápida de trombina o vía extrínseca, excepto el factor XIII. Además es una prueba muy útil para la monitorización de los anticoagulantes orales (tipo cumarínicos), que permite observar los efectos de ellos *in vitro*, es decir, la actividad anticoagulante¹. El TP como prueba diagnóstica se emplea en estudios preoperatorios y para el seguimiento de la anticoagulación oral.

La sensibilidad de una tromboplastina entendida como la capacidad que tiene el reactivo para detectar las variaciones en la concentración plasmática de los factores de la coagulación, que se expresan en el laboratorio por una mayor diferencia en segundos entre el resultado del testigo contra el problema, es diferente dependiendo de su uso, baja o media para estudios preoperatorios y alta para la terapia anticoagulante⁴.

Las tromboplastinas de buena calidad tienen incluidas en cada lote su Índice Internacional de Sensibilidad (IIS) del inglés International Sensitivity Index (ISI). El ISI es la pendiente de la recta obtenida por regresión lineal del análisis gráfico de correlación del logaritmo de los TP obtenidos por una tromboplastina de referencia internacional (en el eje de las ordenadas) contra el logaritmo de los TP obtenidos con la tromboplastina en estudio (en el eje de las abscisas) en el mismo grupo de plasmas de personas normales y pacientes anticoagulados.

Los anticoagulantes orales están indicados para el tratamiento y prevención de las trombosis venosas profundas y en caso de tromboembolismo pulmonar. Las dosis deben establecerse de manera individualizada, y no pueden calcularse por peso o edad ya que deben ajustarse según el tiempo de protrombina del paciente.

Durante la década de 1970 se emplearon dosis elevadas de anticoagulantes orales que se asociaron a complicaciones hemorrágicas frecuentes. La razón por la que se prescribían dosis mayores era la variabilidad en los resultados del marcador utilizado, el tiempo de protrombina (TP), esta variación era debida a que se empleaban reactivos basándose en tromboplastina de cerebro de conejo, de baja sensibilidad por lo que los resultados del TP eran cortos ya que se expresaban en segundos. En la década de 1980 se avanzó en la estandarización del TP y se recomendó emplear tromboplastinas de alta sensibilidad preferentemente extraídas de cerebro humano, con lo que se obtuvieron valores de laboratorio, expresados en segundos, más prolongados. Se recomendó que las tromboplastinas obtenidas de cerebro de conejo fueran calibradas frente a una tromboplastina de alta sensibilidad que sirviera como referencia, cuya sensibilidad es de 1.0, este ajuste se le llamó INR (International Normalized Ratio), que significa Cociente de Anticoagulación Internacional Ajustado (CAIA), esto es, un valor de laboratorio expresado en un sistema unificado al que se podría llegar aún empleando diferentes tromboplastinas, simplemente conociendo su sensibilidad (IIS: Índice Internacional de Sensibilidad). El CAIA (INR) se obtiene a partir del Cociente de Anticoagulación (CAC), esto es, el TP del enfermo expresado en segundos / el TP de un plasma normal empleando los mismos instrumentos y reactivos de laboratorio. El CAC se eleva a la potencia dada por la sensibilidad de la tromboplastina usada (IIS)³.

En la actualidad, la mayoría de los laboratorios emplean este sistema, que permite a los clínicos ajustar las dosis de anticoagulantes orales sin riesgo de hemorragia¹⁴.

El INR es un buen indicador de la efectividad y del riesgo de sangrado durante el tratamiento con anticoagulantes orales y para la mayor parte de las indicaciones se debe mantener en un valor de 2.5 (entre 2.0 y 3.0), aunque en algunos pacientes puede estar indicado un valor algo más alto¹².

El límite inferior de este rango representa el umbral de efectividad, mientras que el límite superior ha sido establecido para minimizar las hemorragias¹³.

ANTICOAGULANTES ORALES

Los anticoagulantes orales están indicados en la prevención de trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar, en la prevención de embolia arterial sistémica por fibrilación auricular, prótesis valvulares cardíacas o dilatación de las cavidades cardíacas, en enfermedad vascular coronaria y enfermedad vascular cerebral, así como en enfermedad arterial distal. También en los estados trombofílicos primarios o adquiridos, como la resistencia a la proteína C activada, las deficiencias de AT III, proteína C y S, presencia de anticoagulante lúpico y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.

Hay dos grandes grupos de anticoagulantes orales: las cumarinas y las inandionas, éstas últimas más tóxicas. Dentro de las cumarinas se encuentran la heparina, que actúa directamente sobre el mecanismo de coagulación y los anticoagulantes orales (acenocumarina) los cuales actúan en el hígado inhibiendo la síntesis de factores de coagulación (figura 4)²⁰.

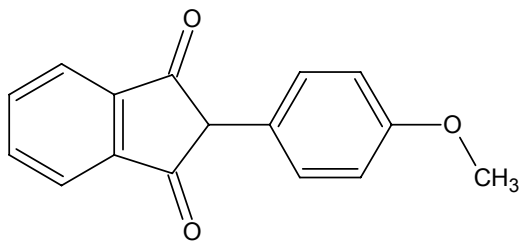
Son fármacos que se absorben bien por vía oral, aunque con diferencias individuales. Presentan como característica su alto grado (99%) de unión a las proteínas plasmáticas, lo cual los hace fácilmente desplazables por otros medicamentos. Aparecen, así, en forma libre, que es la que da lugar al efecto farmacológico, y por tanto son fármacos predispuestos a interactuar con otros medicamentos, como lo demuestra el que sean los más citados en este campo.

La aplicación clínica del TAO comenzó hace 59 años y durante este tiempo se ha producido una considerable evolución en la selección de sus indicaciones, en la expresión normalizada de los resultados de su control analítico y en el establecimiento de niveles terapéuticos mínimos de eficacia suficiente para su aplicación clínica con un mínimo riesgo.

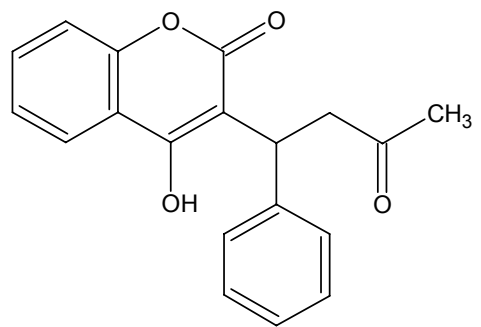
Entre warfarina y acenocumarina existen múltiples diferencias, comenzando por la vida media en sangre, de 36 a 42 horas¹ para la primera y de 8 a 10 horas² para la segunda. Por otra parte, en los microsomas de la célula hepática, el metabolismo oxidativo de los enantiómeros R y S de la acenocumarina es mucho más efectivo que el de los correspondientes a la warfarina, lo que condiciona un aclaramiento de la primera más rápido que el de la segunda.

Estas diferencias en la vida media y en el aclaramiento metabólico de ambos fármacos explicaría algunas de sus características diferenciales, como el tiempo que tarda en normalizarse el tiempo de protrombina tras la supresión del fármaco, más corto en el caso de la acenocumarina, pero también ha hecho suponer que la warfarina daría lugar a una anticoagulación más estable, postulándose que los anticoagulantes orales de vida corta darían lugar a amplias oscilaciones en el nivel de factor VII y, a consecuencia de ello, la intensidad de la anticoagulación sería menos uniforme³.

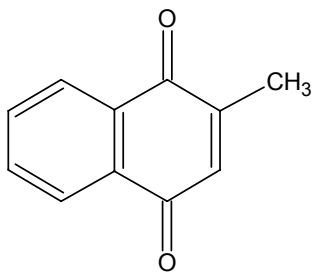
Los anticoagulantes orales son sustancias con estructura química relacionada con la vitamina K. Su mecanismo de acción es el de antagonistas de la vitamina K, por inhibición de la síntesis de protrombina (también llamada factor de coagulación II) y de los factores VII, IX y X. En concreto, inhiben las enzimas que permiten la transformación de vitamina K epóxido en vitamina K



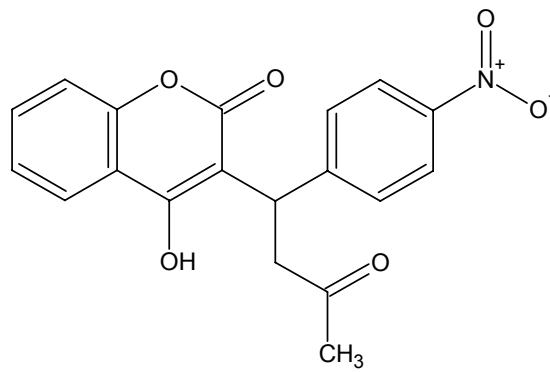
anisindiona



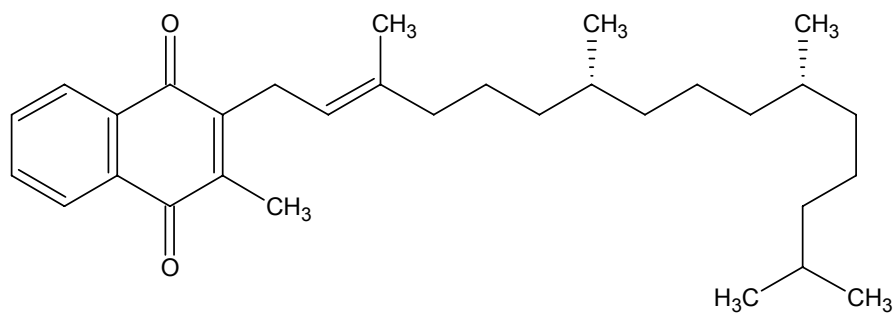
warfarina



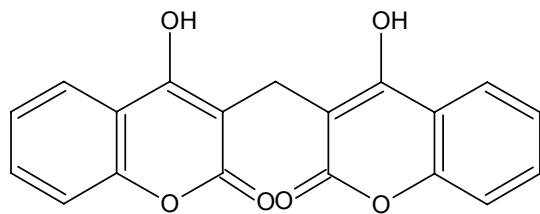
menadiona



acenocumarina



vitamina k₁



dicumarol

Figura 4. Estructura química de algunos anticoagulantes, de la vitamina K₁, y de su precursor la menadiona².

hidroquinona, forma biológicamente activa. Son, pues, anticoagulantes indirectos.

DOSIFICACIÓN

Los anticoagulantes orales están indicados para el tratamiento y prevención de las trombosis venosas profundas y en caso de tromboembolismo pulmonar. Las dosis deben establecerse de manera individualizada, y no pueden calcularse por peso o edad ya que deben ajustarse según el tiempo de protrombina del paciente.

El tratamiento con acenocumarol, por ejemplo, se inicia con dosis de 4 mg el primer día y el segundo (la de la warfarina es de 10 mg/día los dos primeros días). A partir de aquí se dosifican según los valores del tiempo de protrombina expresados en INR, que es un índice internacional normalizado que permite comparaciones.

Según los consensos de expertos, los valores de INR para la profilaxis de trombosis venosa profunda estarían entre 2 y 3. Los ajustes se tienen que hacer diariamente al iniciar el tratamiento y es preciso establecer la dosis de mantenimiento una vez por semana durante el primer mes. Posteriormente se hará cada 2-3 semanas o incluso más espaciado si el paciente está plenamente estabilizado.

PRECAUCIONES

Estos fármacos cruzan la placenta y son teratogénicos. Administrados durante el embarazo, pueden ocasionar condrodisplasia e hipoplasia nasal en el feto. Se les ha relacionado con una mayor proporción de abortos por hemorragia fetal y con alteraciones del sistema nervioso central, debido a crecimiento defectuoso del tejido cerebral por hemorragia y cicatrización. Están clasificados con la categoría D de la FDA.

Tanto la warfarina como el acenocumarol se excretan poco por la leche materna. Aun así no es aconsejable que lo tomen las madres lactantes ya que los bebés, por deficiencia de vitamina K, son particularmente sensibles a los derivados cumarínicos.

EFFECTOS ADVERSOS

El efecto adverso más frecuente es la hemorragia, si bien el lugar de su aparición y la severidad determinarán el daño relativo. En pacientes postoperatorios la zona de mayor incidencia de hemorragias es aquella en la que se ha practicado la intervención quirúrgica. En los pacientes que los toman como profilaxis de trombosis venosas profundas los lugares de más fácil aparición son el sistema gastrointestinal y el área cerebral. Evidentemente las hemorragias cerebrales suelen ser las más graves.

Hemorragias menores, como continuación de la propia acción farmacológica, son habituales, y pueden aparecer en la piel (petequias, por ejemplo), en el sistema genitourinario o en membranas mucosas, por citar algunos casos. Episodios relativamente leves aparecen en el 2-10% de los pacientes.

También pueden presentarse necrosis dérmica y alteraciones digestivas del tipo de náuseas, vómitos o calambres abdominales, pero con muy baja frecuencia. Desaparecen al dejar la medicación.

INTERACCIONES

Los anticoagulantes orales son medicamentos que dan lugar a gran cantidad de interacciones, ya que pueden verse afectados por inhibidores e inductores del metabolismo del citocromo P450, y por el desplazamiento de su unión a proteínas plasmáticas. Por tanto será siempre necesario un control riguroso de la coagulación cuando haya administración simultánea con otros tratamientos.

Los antibacterianos, con la excepción de la rifampicina, administrados conjuntamente con los cumarínicos ocasionan un incremento de la actividad anticoagulante. Los macrólidos, las sulfamidas, algunas quinolonas, el cloramfenicol, algunas cefalosporinas y tetraciclinas se han asociado con un incremento del INR de los pacientes, debido seguramente a la disminución de la actividad de las enzimas responsables del metabolismo de los anticoagulantes. En el caso de las tetraciclinas y las cefalosporinas parece que por ellas mismas pueden dar lugar a hipotrombinemia en ausencia de anticoagulantes, y que cuando se administran conjuntamente con cumarínicos presentan un efecto aditivo.

La experiencia clínica también muestra que la amoxicilina (sola o con ácido clavulánico), la ampicilina, la cloxaciclina y el ácido pipemídico pueden ser administrados con tratamiento anticoagulante sin alteración significativa del INR.

Los derivados imidazólicos usados por vía sistémica, por ejemplo el ketoconazol, incrementan el efecto anticoagulante. Parece que el efecto se produce por inhibición enzimática.

Los antiarrítmicos como la amiodarona incrementan el efecto anticoagulante, sin embargo los glucósidos cardíacos pueden usarse todos sin que den lugar a cambios de coagulación.

Tampoco suele ser problemática la asociación con vasodilatadores o hipotensores (diltiazem, nifedipino, nitritos, verapamilo, atenolol, propranolol, captoprilo y enalaprilo) y es posible el tratamiento conjunto bajo supervisión del médico. El mismo criterio sería de aplicación en la asociación con furosemda.

Presentan interacción con los fibratos. Cuando un paciente tratado con anticoagulantes inicia un tratamiento con éstos, normalmente debe reducirse la dosis de estos últimos entre un tercio y una mitad.

Con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa --lovastatina o simvastatina, por ejemplo-- aparece un cierto incremento de la actividad anticoagulante, seguramente por tratarse de inhibidores enzimáticos.

La cimetidina, que es un gran inhibidor enzimático, incrementa claramente la acción de los anticoagulantes orales. Con otros antihistamínicos H₂ como la ranitidina y la famotidina que no lo son tanto como la cimetidina, se aconseja incrementar la monitorización al iniciar el tratamiento. Con el omeprazol debe hacerse lo mismo.

Con los antiinflamatorios no esteroideos hay distintos mecanismos de interacción. El ácido acetilsalicílico ejerce efecto hipotrombinémico disminuyendo la dependencia de síntesis de vitamina K de los factores de coagulación II, VII, IX y X. El resultado de la administración conjunta es una

anticoagulación muy marcada. La fenilbutazona actúa desplazando los anticoagulantes orales de su unión a proteínas plasmáticas y dejando mayor proporción de fármaco libre, lo que se traduce, asimismo, en una mayor actividad anticoagulante. El ibuprofeno sería el AINE de elección para el tratamiento de este grupo de pacientes.

El paracetamol no interfiere de manera importante. La codeína tampoco, y sería una alternativa como analgésico. En caso de diabetes, tampoco hay problema con la administración conjunta de insulina y anticoagulante oral.

Debe tenerse precaución con el alcohol, ya que en caso de intoxicación aguda puede aumentar el efecto del anticoagulante, y disminuirlo en caso de intoxicación crónica.

Hasta aquí, con la excepción de la rifampicina, se han mencionado fármacos que incrementaban el efecto de estos anticoagulantes orales, pero además de ésta también los barbitúricos, la carbamazepina y la griseofulvina inhiben el efecto anticoagulante por ser inductores enzimáticos y provocar un metabolismo más rápido de los fármacos.

Los cambios en los hábitos alimenticios con incremento o disminución de la ingesta de vitamina K pueden dar lugar a cambios inesperados del efecto de los anticoagulantes orales. Son alimentos ricos en vitamina K el hígado, las espinacas y el brócoli. Los pacientes deben ser advertidos de no introducir cambios en la cantidad de estos alimentos mientras están en tratamiento anticoagulante.

PROBLEMA

El empleo de medicamentos con acción anticoagulante se encuentra indicado en toda situación potencialmente trombotica o embólica, siendo particularmente aceptada en las tromboflebitis, las embolias pulmonares, la fibrilación auricular, los infartos y las prótesis valvulares susceptibles de trombosarse¹. Actualmente en México se emplean dos fármacos: la warfarina y la acenocumarina, siendo esta última la más usada por su farmacocinética pues es de corta duración con respecto a la primera⁹.

Con estos tratamientos, durante la década de 1970 se emplearon dosis elevadas de anticoagulantes orales que se asociaron a complicaciones hemorrágicas frecuentes. La razón por la que se prescribían dosis mayores era la variabilidad en los resultados del marcador utilizado, el tiempo de protrombina (TP), esta variación era debida a que se empleaban reactivos a base de tromboplastina de cerebro de conejo, de baja sensibilidad por lo que los resultados del TP eran cortos ya que se expresaban en segundos. En la década de 1980 se avanzó en la estandarización del TP y se recomendó emplear tromboplastinas de alta sensibilidad preferentemente extraídas de cerebro humano, con lo que se obtuvieron valores de laboratorio, expresados en segundos, más prolongados. Se recomendó que las tromboplastinas obtenidas de cerebro de conejo fueran calibradas frente a una tromboplastina de alta sensibilidad que sirviera como referencia, cuya sensibilidad es de 1.0, este ajuste se le llamó INR (International Normalized Ratio), que significa Cociente de Anticoagulación Internacional Ajustado (CAIA), esto es, un valor de laboratorio expresado en un sistema unificado al que se podría llegar aún empleando diferentes tromboplastinas, simplemente conociendo su sensibilidad (IIS: Índice Internacional de Sensibilidad). El CAIA (INR) se obtiene a partir del Cociente de Anticoagulación (CAC), esto es, el TP del enfermo expresado en segundos / el TP de un plasma normal empleando los mismos instrumentos y reactivos de laboratorio. El CAC se eleva a la potencia dada por la sensibilidad de la tromboplastina usada (IIS)³.

En la actualidad, la mayoría de los laboratorios emplean este sistema, que permite a los clínicos ajustar las dosis de anticoagulantes orales sin riesgo de hemorragia¹⁴.

El INR es un buen indicador de la efectividad y del riesgo de sangrado durante el tratamiento con anticoagulantes orales y para la mayor parte de las indicaciones se debe mantener en un valor de 2.5 (entre 2.0 y 3.0), aunque en algunos pacientes puede estar indicado un valor algo más alto¹².

El límite inferior de este rango representa el umbral de efectividad, mientras que el límite superior ha sido establecido para minimizar las hemorragias¹³.

El American College of Chest Physicians (ACCP) hace una recomendación general para el manejo de acenocumarina¹⁰, pero la

experiencia práctica en México nos ha mostrado que la dosificación debe ser individualizada de acuerdo a los valores de TP e INR cada 8 semanas en promedio.

Por otro lado, se conoce que conforme avanza la edad hay cambios en la síntesis de proteínas, incluyendo las proteínas de la coagulación, por lo que la eficiencia de la cascada de coagulación disminuye¹¹.

De ahí que surgen las siguientes preguntas de investigación:

¿La edad modifica los valores de INR y por lo tanto la dosificación de acenocumarina?

¿Existe una relación entre el INR y la dosificación de acenocumarina dependiente de la edad del paciente?

HIPÓTESIS

Aunque la dosificación de acenocumarina se lleva a cabo en función del INR, los pacientes sujetos a dicha terapéutica mayores de 60 años tendrán más problemas para ajustar la dosis con el incremento de los efectos secundarios (hemorragias).

OBJETIVOS

- Establecer la relación entre el INR y la dosificación de acenocumarina en función de la edad.

- Determinar la frecuencia de hemorragias con relación a la dosificación de acenocumarina y la edad.

MATERIAL Y METODOS

METODOLOGÍA

Estudio de tipo observacional, retrolectivo, longitudinal y comparativo donde la información se recolectó de expedientes de pacientes de la clínica de anticoagulación de Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes clínicamente diagnosticados con tromboembolia pulmonar pertenecientes a la clínica de anticoagulación del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Pacientes dentro de dos grupos de edades, adultos jóvenes (25-59 años) y adultos mayores (> 60 años).

Pacientes sujetos a tratamiento con acenocumarina.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes sujetos a tratamiento anticoagulante oral con otro fármaco.

Diagnosticados con otra enfermedad.

VARIABLES

Dependiente:

Dosis de acenocumarina

Definición conceptual. Cantidad de acenocumarina tomada por un paciente durante un periodo de tiempo.

Definición operacional. Cantidad en miligramos de acenocumarina ingerida por un paciente durante una semana.

Niveles de medición: Tipo de escala cuantitativa continua.

Instrumento de medición: Obtención de la información por medio del expediente clínico del paciente.

Independientes:

EDAD

Definición conceptual. Tiempo cronológico transcurrido desde el nacimiento hasta la captación del paciente en estudio.

Definición operacional. Edad en años cumplidos al momento de iniciado el estudio.

Niveles de medición: Escalas cuantitativa de razón y cualitativa nominal, será nominal cuando se conformen 2 grupos, 25 a 59 años y ≥ 60 años.

Instrumento de medición: Obtención de la información por medio del expediente clínico del paciente.

INR

Definición conceptual: Es un Cociente de Anticoagulación Internacional Ajustado⁴ que se calcula de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\text{INR} = \left(\text{TP del paciente} / \text{TP testigo} \right)^{\text{ISI}},$$

donde ISI = Índice de Sensibilidad Internacional de la tromboplastina utilizada.

Definición operacional: Es el Cociente de Anticoagulación Internacional Ajustado determinado para cada paciente sujeto a tratamiento con acenocumarina, realizado cada dos meses.

Niveles de medición: Tipo de escala cuantitativa continua

Instrumento de medición: Equipo STA COMPACT® de Laboratorios ROCHE®

SEXO

Definición conceptual: Características fenotípicas que distinguen al ser humano (femenino/masculino).

Definición operacional: Características externas que distinguen al sexo femenino del masculino.

Niveles de medición: Tipo de escala cualitativa nominal, Femenino y Masculino

Instrumento de medición: Obtención de la información por medio del expediente clínico del paciente.

HEMORRAGIA

Definición conceptual: Salida de sangre de los vasos sanguíneos, puede deberse a una alteración o a una rotura traumática de los vasos sanguíneos¹.

Definición operacional: Presencia de hemorragias evidenciadas por la salida de sangre de los vasos sanguíneos en pacientes con tratamiento anticoagulante con acenocumarina.

Niveles de medición: Tipo de escala cualitativa nominal, SI ó NO.

Instrumento de medición: Obtención de la información por medio del expediente clínico del paciente.

TÉCNICA EXPERIMENTAL

Para la elaboración del presente trabajo se recopiló toda la información de expedientes clínicos de 50 pacientes para el grupo de edad entre 25 y 59 años y 50 pacientes para el grupo de edad mayores de 60 años, estimando resultados en un periodo de tiempo de tratamiento de 6 meses con anterioridad; de cada paciente se obtuvieron los valores cada 2 meses de los siguientes parámetros: INR, dosis de acenocumarina mensual y presencia de hemorragias.

DISEÑO ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo calculando promedios \pm desviación estándar para las variables cuantitativas y frecuencias y porcentajes para las cualitativas. Se empleó un análisis de regresión lineal simple entre la variable dependiente y el INR o edad, además de un análisis de varianza entre la dosis y el INR controlando por el factor edad. Se estableció el porcentaje de hemorragias por grupo de edad y se calculó la razón de momios (RM) con su respectivo intervalo de confianza al 95%.

RESULTADOS

1) Características de los grupos de estudio

Las características de la población de estudio se muestran en el cuadro 1. Se observa que el grupo de adultos mayores presenta la dosis promedio de acenocumarina, ligeramente más elevada que los adultos jóvenes, sin encontrarse una diferencia estadísticamente significativa ($p > 0.05$) entre ellos. Por otro lado, los valores de INR de los adultos mayores también se encuentran incrementados significativamente ($p < 0.05$).

2) Dosis – INR

Los valores promedio de dosis e INR a diferentes tiempos de medición para ambos grupos se muestran en el cuadro 2. Se observa que la dosis de adultos jóvenes se mantuvo constante en todo el intervalo de medición en comparación con la dosis manejada para el grupo de adultos mayores donde existe diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre la dosis basal (dosis 1) y las dosis subsecuentes a los 2 y 4 meses de tratamiento (dosis 2 y 3 respectivamente) las cuáles disminuyeron.

Por otro lado, considerando los niveles de INR mostrados por ambos grupos se observa que los adultos jóvenes presentaron niveles más bajos que los mayores en todo el intervalo de medición, sin que exista diferencia estadísticamente significativa ($p > 0.05$) aunque se puede apreciar que los valores fueron disminuyendo a partir del punto basal en los adultos mayores.

3) Correlación dosis - INR por grupo de edad

La correlación entre la dosis de acenocumarina y el INR por grupo de edad se muestra en las figuras 1 - 3. En la figura 1 se observa una correlación positiva entre variables, indistintamente del grupo de edad, al inicio del tratamiento. En la figura 2 se puede apreciar que no hay ninguna correlación después de 2 meses de tratamiento en ambos grupos, y en la figura 3, después de 4 meses de tratamiento, la correlación entre las variables se torna negativa, indistintamente del grupo de edad.

4) Efectos colaterales

Comparando el uso de anticoagulantes entre los grupos se observó que 6 (12%) de los adultos jóvenes y 3 (6%) de los adultos mayores presentaron algún tipo de hemorragia; aunque se determinó que mantener los niveles de INR > 3.0 en el grupo de adultos mayores, tiende a ser un factor de riesgo para hemorragias (RM = 7.4, IC95%: 0.61 – 90.15).

Cuadro 1. Características de los grupos de estudio.

Variable	25-59 años (n=50)	> 60 años (n=50)
Edad (años)	47.7 ± 9.2	69.4 ± 6.4
Sexo		
Femenino	39 (78%)	34 (68%)
Masculino	11 (22%)	16 (32%)
Dosis (mg/mes)	14.1 ± 5.8	15.5 ± 6.7
INR	2.22 ± 0.08	2.76 ± 0.24*

* *t* de Student, $p < 0.05$

Cuadro 2 : Modificación de dosis e INR por grupo de estudio

Variable	Jóvenes (n = 50)	Mayores (n = 50)
Dosis 1 (mg/sem)	14.1 ± 5.8	15.5 ± 6.7
Dosis 2 (mg/sem)	13.9 ± 6.0	13.7 ± 6.0*
Dosis 3 (mg/sem)	14.2 ± 6.1	13.8 ± 6.4 [†]
INR 1	2.22 ± 0.08	2.76 ± 1.68
INR 2	2.45 ± 0.11	2.56 ± 1.00
INR 3	2.44 ± 0.15	2.48 ± 1.08

Pba *t* pareada, * Dosis 1 vs Dosis 2 en Adultos Mayores p < 0.05; [†] Dosis 1 vs Dosis 3 en Adultos mayores p <0.05.

En cuanto a comparaciones del uso de anticoagulantes se observó que 6 (12%) de los adultos jóvenes así como 3 (6%) de los adultos mayores presentaron algún tipo de hemorragia, siendo factor de riesgo para los adultos mayores mantener niveles de INR > 3.0 con una razón de momios de 7.4 (I.C. 95% 0.61-90.15).

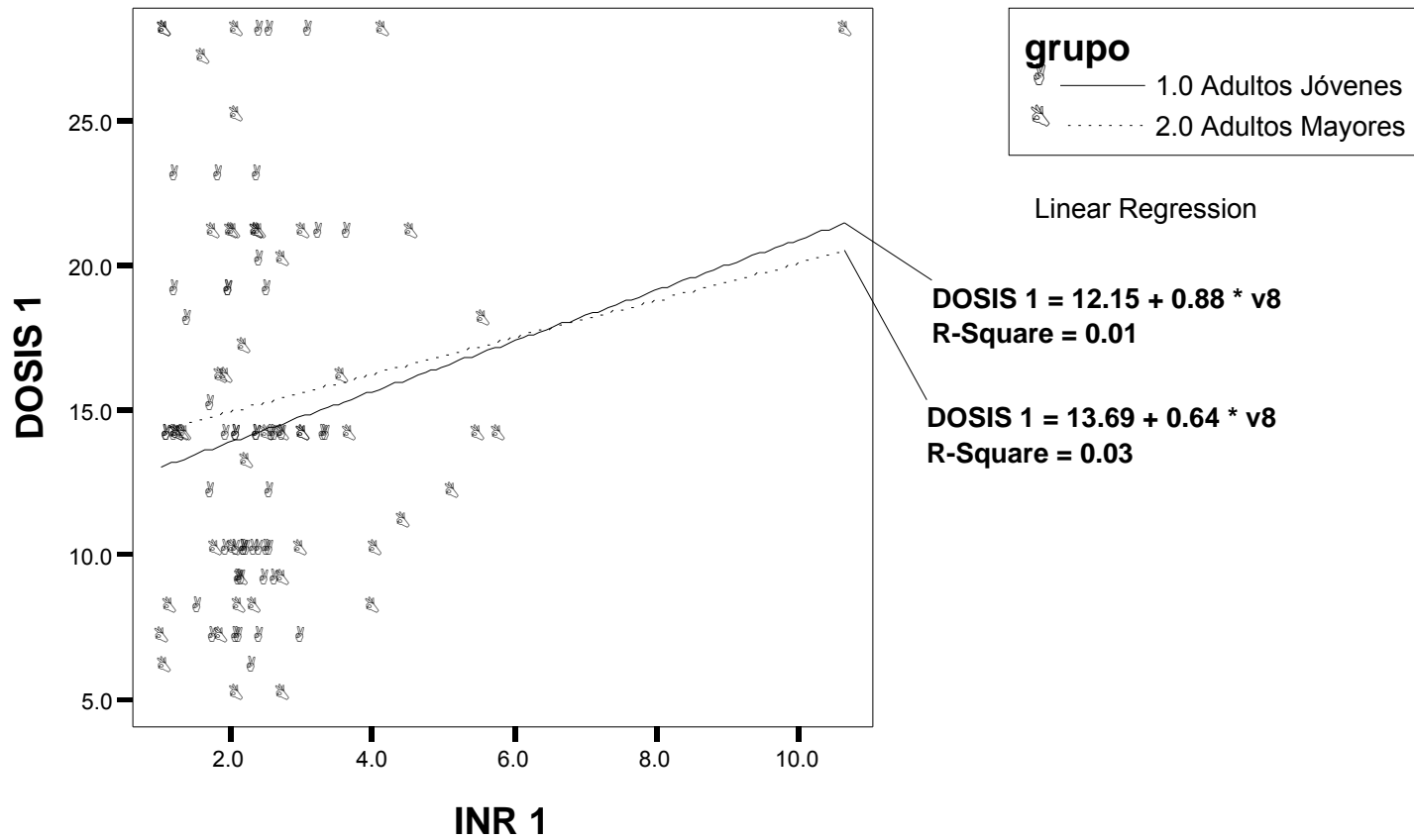


Figura 1. Gráfica interactiva por grupo de edad de Dosis e INR en pacientes sujetos a tratamiento con acenocumarina.

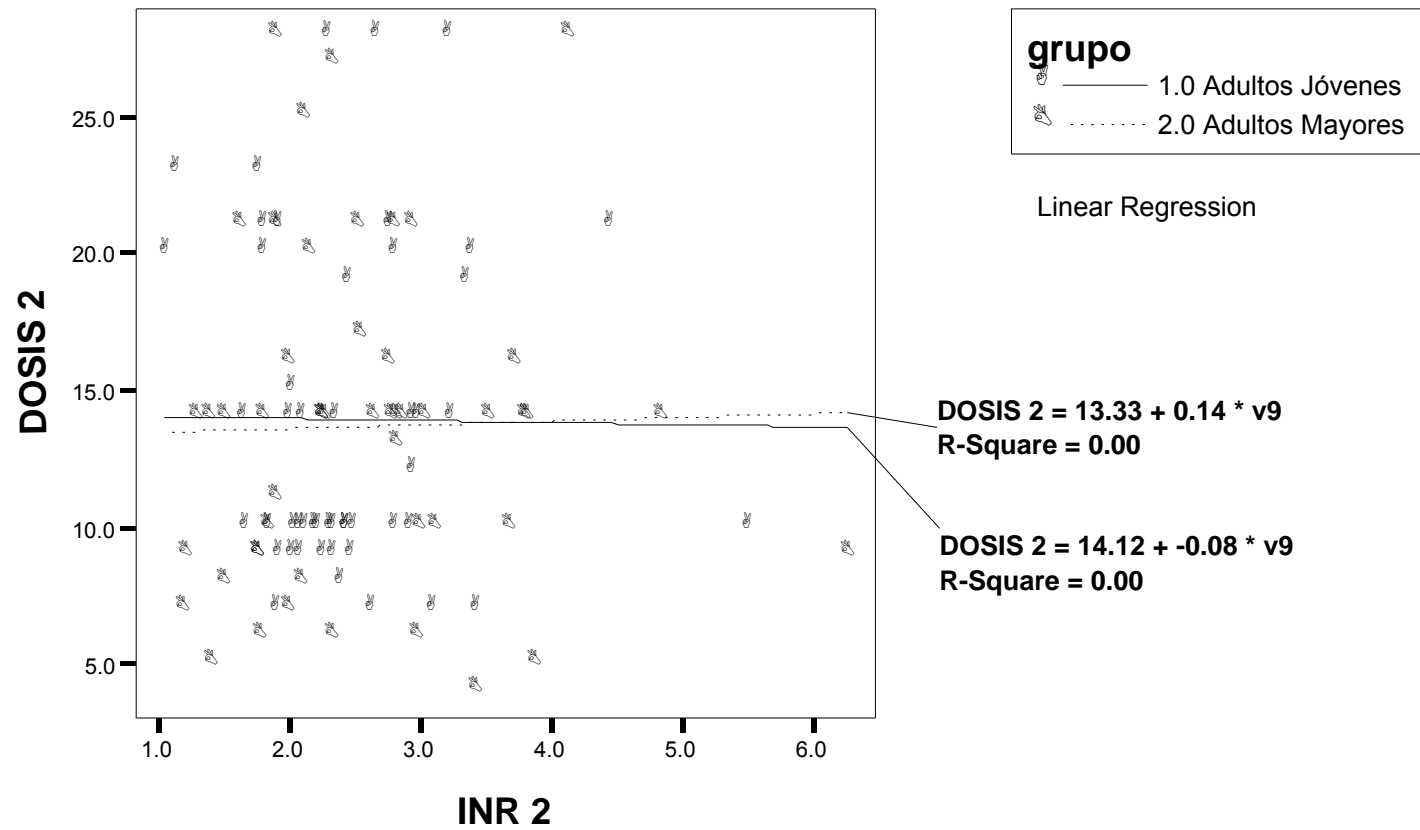


Figura 2. Gráfica interactiva por grupo de edad de Dosis e INR en pacientes sujetos a tratamiento con acenocumarina

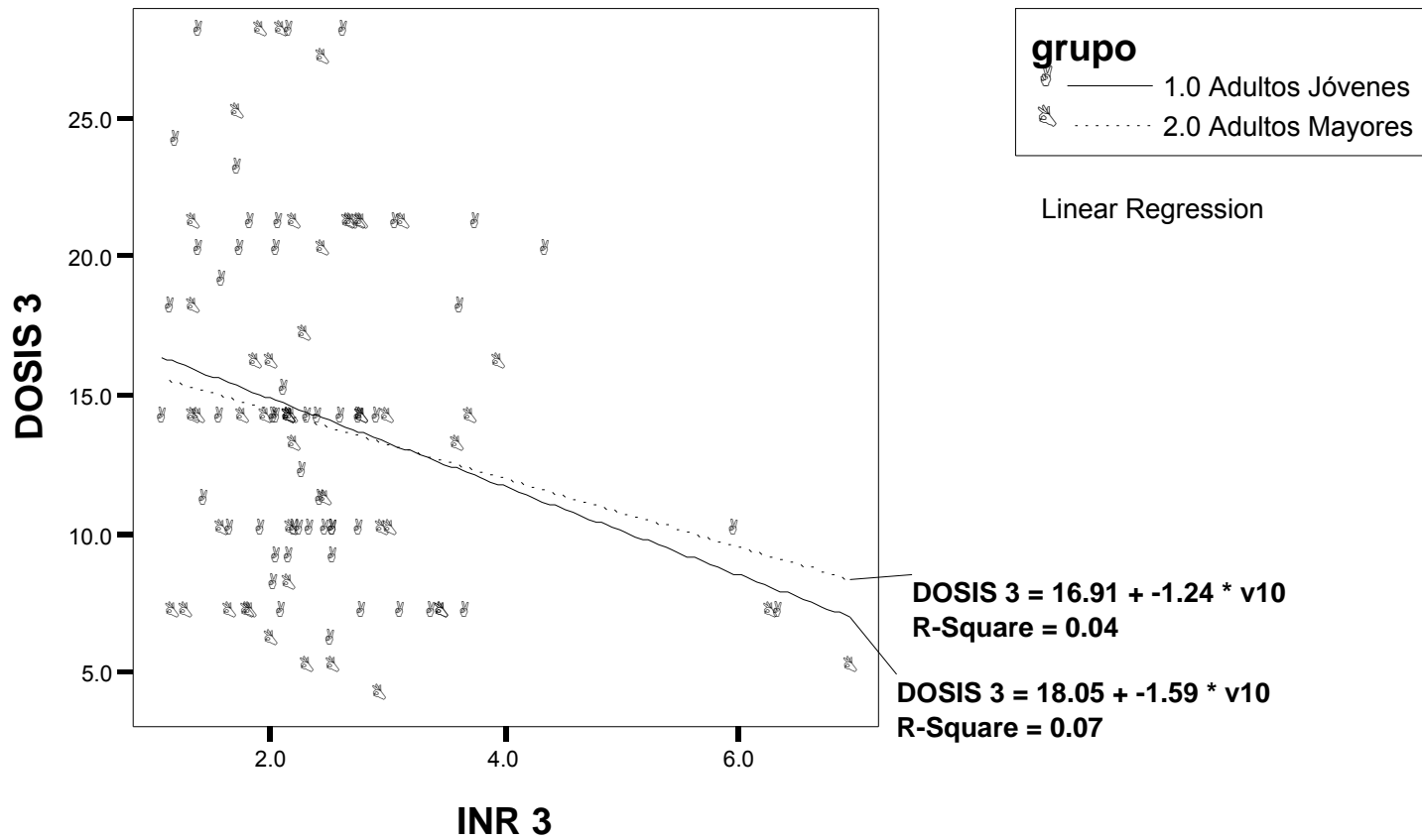


Figura 3. Gráfica interactiva por grupo de edad de Dosis e INR en pacientes sujetos a tratamiento con acenocumarina

DISCUSIÓN

En el mundo anglosajón, incluyendo Gran Bretaña, EE. UU. de América, Canadá y Australia, entre otros países, el anticoagulante oral más ampliamente utilizado es la warfarina. En Europa existe una mayor variedad de productos y algunos de ellos coexisten en un mismo país. En el mundo hispano, incluyendo México, el anticoagulante de uso casi exclusivo es la acenocumarina. En primera instancia, es importante comparar la warfarina, el fármaco sobre el que se ha desarrollado casi toda la literatura disponible sobre anticoagulación oral, y la acenocumarina, el producto que domina el mercado hispano, tratando de señalar diferencias y posibles ventajas de cada uno de ellos que justifica su selección.

Entre warfarina y acenocumarina existen múltiples diferencias, comenzando por la vida media en sangre, de 36 a 42 horas¹ para la primera y de 8 a 10 horas² para la segunda. Por otra parte, en los microsomas de la célula hepática, el metabolismo oxidativo de los enantiómeros R y S de la acenocumarina es mucho más efectivo que el de los correspondientes a la warfarina, lo que condiciona un aclaramiento de la primera más rápido que el de la segunda¹.

Estas diferencias en la vida media y en el aclaramiento metabólico de ambos fármacos explicaría algunas de sus características diferenciales, como el tiempo que tarda en normalizarse el tiempo de protrombina tras la supresión del fármaco, más corto en el caso de la acenocumarina, pero también ha hecho suponer que la warfarina daría lugar a una anticoagulación más estable, postulándose que los anticoagulantes orales de vida corta darían lugar a amplias oscilaciones en el nivel de factor VII y, a consecuencia de ello, la intensidad de la anticoagulación sería menos uniforme^{1,2}.

El mecanismo de acción también justifica o explica por qué los anticoagulantes orales no son sustancias activas de forma inmediata y el motivo por el cual requieren entre uno y tres días para ejercer su efecto. Sólo después de que los factores de coagulación hayan alcanzado un valor crítico pueden observarse los efectos del tratamiento. El ritmo de inhibición no es el mismo para todos los factores, de forma que la inhibición completa de todos

ellos no se aprecia hasta que ha transcurrido una semana aproximadamente desde el inicio del tratamiento.

Ahora bien, de acuerdo a las normas recomendadas para el tratamiento primario para prevención de Tromboembolia Pulmonar hechas por la *American College of Chest Physicians (ACCP)*³, en primera instancia lo que se busca es llevar a los pacientes a niveles de anticoagulación de 2 a 3 veces el nivel manejado por pacientes sanos, es decir, niveles de INR de 2.0 – 3.0 por lo que este hecho coincide con lo encontrado en los resultados mostrados en el cuadro 1, donde se observa que ambos grupos de edad manejan niveles promedio de INR que entran dentro de los límites recomendados, por otro lado, considerando los valores de dosis de acenocumarina basal promedio (mg/mes). Dentro del mismo cuadro 1 para ambos grupos, se observa que el grupo de adultos mayores presenta un valor ligeramente más elevado que el grupo de adultos jóvenes, aunque no existe diferencia estadísticamente significativa ($p>0.05$) entre ambos grupos.

Se acepta que, en el caso de un primer episodio de trombosis venosa profunda (TVP) o Tromboembolia Pulmonar (TEP), la duración del tratamiento con anticoagulantes orales debe ser de 6 meses²⁰. La dosis debe ser regulada para conseguir un INR entre 2-3, dosis que se ha mostrado efectiva para prevenir las recurrencias tromboembólicas con un índice de sangrado aceptablemente bajo³. En el cuadro 2 existen tres tiempos de medición para ambos grupos de edad en el momento de iniciado el tratamiento, otro a los 2 meses y el tercero a los 4 meses, referentes a la dosis y su respectivo valor de INR en donde se observa que para el caso del grupo de adultos jóvenes la dosis y el INR en los tres tiempos de medición no mostró ninguna diferencia estadísticamente significativa ($p>0.05$) entre ellos, más no ocurrió lo mismo en el grupo de adultos mayores cuando se hizo la comparación entre la dosis basal y las dosis a los 2 y 4 meses de tratamiento con acenocumarina encontrándose una diferencia estadísticamente significativa ($p<0.05$) entre cada momento excepto en el caso de los valores de INR para este grupo donde tampoco se encontró alguna diferencia, este hecho tiene similitud con lo reportado en la bibliografía²⁴ ya que para este momento basal la respuesta del paciente ante el tratamiento con acenocumarina es muy variable y debe ser individualizada. Además de que conforme se van disminuyendo los niveles

plasmáticos de los factores de la coagulación, empieza a aparecer el efecto de la acenocumarina.

Considerando la correlación entre la dosis y el INR en el momento basal por grupo de edad, como se muestra en la figura 1 se observa que en ambos grupos de edad conforme se incrementa la dosis de acenocumarina se aumenta el valor de INR, esto se explica considerando el mecanismo de acción de la acenocumarina la cual siendo un anticoagulante oral es una sustancia con estructura química relacionada con la vitamina K. Su mecanismo de acción es el de antagonistas de la vitamina K, por inhibición de la síntesis de protrombina (también llamada factor de coagulación II) y de los factores VII, IX y X. En concreto, inhiben las enzimas que permiten la transformación de vitamina K epóxido en vitamina K hidroquinona, forma biológicamente activa, siendo anticoagulantes indirectos con lo cual se aumenta el tiempo de protrombina y por consiguiente los valores de INR. Ahora bien, considerando únicamente los valores promedio de INR para ambos grupos (2.22 ± 0.08 para el grupo 1 y 2.76 ± 0.24 para el grupo 2) se puede establecer que se sigue con las recomendaciones hechas por el *American College of Chest Physicians* (ACCP)³ que nos indican valores de nivel de anticoagulación (INR) de 2.0-3.0 para el uso de anticoagulantes orales, con lo cual se reducen de manera estadísticamente significativa los riesgos de episodios de tromboembolias posteriores y principalmente el efecto adverso principal del uso de este tipo de medicamentos que es la aparición de hemorragias como consecuencia de una sobredosificación.

Considerando los datos arrojados para la segunda dosis así como también el INR, no existe ninguna variación, de hecho, la figura 2 nos muestra que no hay ninguna relación estadísticamente significativa por grupo de edad debido, por un lado, a que ya los niveles de los factores de la coagulación ya se encuentran en un estado crítico, sobre todo el FVII que es el que varía considerablemente de forma diaria y es lo que permite que se establezca la anticoagulación a largo plazo de este tipo de pacientes, según lo reportado²⁰ y por otro lado, el tiempo de medición probablemente es muy largo, ya que se realiza dos meses después de la dosis basal y para ese tiempo es posible que el paciente ya se encuentre en niveles óptimos de anticoagulación.

Lo que sí hay que destacar son los datos encontrados en la gráfica 3, donde se observa una correlación negativa entre la dosis y el INR de los pacientes, esto es, entre más aumenta la dosis, más disminuyen los valores de INR, independientemente del grupo de edad, y esto se debe posiblemente a que la acenocumarina tiene un aclaramiento metabólico más corto en comparación a otros anticoagulantes como la warfarina, además de un periodo de vida más corto, lo cual hace que a largo plazo las cantidades de acenocumarina ya resulten insuficientes y tenga que existir un ajuste de dosis más importante por parte del médico.

Cabe considerar también que si bien el mantenimiento prolongado de este tipo de terapéuticas debe ser llevado en una forma rigurosa por parte del paciente, existen varios factores que pueden afectar la optimización de los niveles de anticoagulación como son la calidad de las proteínas plasmáticas ya que los anticoagulantes orales del tipo de las cumarinas se unen en más del 90% para su transporte, además de la posible ingesta de otro tipo de medicamentos que pueden desplazar dicha unión, otro factor puede ser la ingesta de alimentos que son ricos en vitamina K como son las leguminosas, con lo cual se puede generar una resistencia a los anticoagulantes orales del tipo de las cumarinas ya que se acumula la vitamina K en el hígado con ello se contrarresta el efecto del anticoagulante³, específicamente en el segundo paso del ciclo de la vitamina K donde actúa una enzima tipo reductasa en la interconversión de vitamina K₁ a vitamina KH₂, en tratamientos a largo plazo.

Como se mencionó anteriormente, el efecto adverso principal del uso de anticoagulantes orales, en este caso acenocumarina, es la aparición de hemorragias. De los dos grupos de edad, el grupo de adultos mayores presentó un porcentaje menor con respecto al grupo de adultos jóvenes, pero en ambos casos los porcentajes encontrados concuerdan a lo referido en la bibliografía²⁵ donde se establece que el porcentaje promedio de pacientes que presentan este tipo de efectos adversos es el 10%, pero estos porcentajes se incrementan cuando los niveles de INR superan los valores terapéuticos, sobre todo en personas mayores.

CONCLUSIONES

Considerando los resultados obtenidos en el presente trabajo se concluye lo siguiente:

- No existe diferencia en la dosificación de acenocumarina entre adultos jóvenes y mayores; sin embargo, los valores de INR son más altos en los mayores de 60 años.
- Existe una correlación positiva entre la dosis de acenocumarina e INR que se torna negativa después de 4 meses de tratamiento, independientemente de la edad.
- La frecuencia de hemorragias fue mayor en los adultos jóvenes, aunque mantener el INR > 3.0 en adultos mayores, muestra una tendencia a ser factor de riesgo para hemorragias.
- No se observó diferencia debido a la edad para el ajuste de la terapéutica con la acenocumarina.

REFERENCIAS

1. Ruiz-Argüelles GJ. Fundamentos de hematología. México: Médica Panamericana; 1994. p 190-204.
2. Martínez MC, Quintana GS. Manual de hemostasia y trombosis: bases fisiopatológicas y clínicas de las enfermedades hemorrágicas y trombóticas. México: Prado; 1996. p. 374-378.
3. Hirsh J, Dalen JE, Anderson D, et al. Oral Anticoagulants. Mechanism of action, clinical effectiveness and optimal therapeutic range. Chest 1998; 114 Suppl: 445S-469S.
4. Karpatkin S. Platelet pathophysiology. Semin Hematol 1994; 31: 226-228.
5. Colman WR. Platelet receptors. Hematol Oncol Clin North Am 1990; 4: 2742.
6. Peerschke EL. Platelet membrane glycoproteins. Functional characterization and clinical applications. Am J Clin Pathol 1992; 98: 455-463.
7. Nilya K, Hodson E, Bader R et al. Increased surface expression of the membrane glycoprotein IIb / IIIa complex induced by platelet activation. Relationship to the binding of the fibrinogen and platelet aggregation. Blood 1987; 70: 475-483.
8. Nawroth PP, Stern MD. Endotelial cell procoagulant properties and the host response. Semin Thromb Hemost 1987; 13: 391-397.
9. Radomski MW, Moncada S. Regulation of vascular homeostasis by nitric oxide. Tromb Haemost 1993; 70: 36-41.
10. Ignarro LJ. Nitric oxide-mediated vasorelaxation. Tromb Haemost 1993; 70: 148-150.
11. Xiaoping Du, Beutler L et al. Glycoprotein Ib and glycoprotein IX are fully complexed , in the intact platelet membrane. Blood 1987; 63: 1524-1527.
12. Peterson DM, Stahopoulos NA et al. Shear-induced platelet aggregation requires von Willebrand factor and platelet membrane glycoproteins Ib and IIb / IIIa. Blood 1987; 69: 625-628.
13. Bienz D, Clemetson KJ. Human platelet glycoprotein Ia. One component is only expressed on the surface of activated platelets and may be a granule component. J Biol. Chem 1989; 264: 507-511.
14. Bienz D, Schnippering W, Clemetson KJ. Glycoprotein V is not the thrombin activation receptor on human blood platelets. Blood 1986; 68: 720-724.
15. Ashby B, Daniel JL, Smith BJ. Mechanism of platelet activation and inhibition. Hematol Oncol Clin North Am 1990; 4: 1-26.
16. Michelson AD, Barnard MR. Thrombin-induced changes in platelet membrane glycoproteins Ib, IX, and IIb-IIIa complex. Blood 1987; 70: 1673-1678.
17. Bithell T. The physiology of primary hemostasis. En: Lee R, Bithell T et al: Wintrobe's Clinical Hematology. USA: Lea & Febiger,; 1993. p. 540-565.
18. Dorantes S. Fisiopatología de la trombosis y factores predisponentes. Gac Med Mex 1989; 125: 182-184.

19. Furie B, Furie B. The molecular basis of blood coagulation. En: Hoffman R, Benz E et al. Hematology. Basic principles and practice. New York: Churchill Livingstone; 1991. p. 1213-1231.
20. Izaguirre R. Anticoagulantes, medicación supresiva plaquetaria y fibrinolíticos. Gac Med Mex 1989; 125: 195-201.
21. Jaffe E. Endothelial cell structure and function. En: Hoffman R, Benz E et al. Hematology. Basic principles and practice. New York: Churchill Livingstone; 1991. p. 1213-1231.
22. Koepke J. Coagulation testing systems. In: Koepke J. Practical laboratory hematology. New York: Churchill Livingstone; 1991. p. 329-345.
23. Lobato E, Ruiz-Argüelles G. Proteína C, proteína S y trombomodulina: uno de los mecanismos antitrombóticos naturales. Rev Invest Clin 1990; 42: 54-62.
24. Pizzuto J. Regulación antitrombótica de la hemostasis. Gac Med Mex 1989; 125: 184-191.
25. Pattacini C, Manotti C, Pini M, Quintavalla R, Dettori AG. A comparative study on the quality of oral anticoagulant therapy (warfarin versus acenocoumarol). Thromb Haemost 1994;71:188-91.