

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

1.1. Introducción

La enfermedad aterotrombótica es la primera causa de morbimortalidad en el mundo occidental. La terapia anticoagulante es cada día más frecuente. Las patologías que la requieren son generadas por una activación no deseada de la coagulación, que condicionala formación de trombos dentro del circuito vascular; venas, arterias o cavidades cardiacas. Según las diferentes entidades patológicas se deben indicar el tratamiento anticoagulante adecuado, alcanzar niveles de anticoagulación debidos.¹

Siendo las enfermedades cardiovasculares una de las causas más comunes de discapacidad y muerte prematura a nivel mundial. Los episodios cardiovasculares y cerebrovasculares agudos se producen de forma repentina y conducen a menudo a la muerte antes de que pueda brindarse la atención médica requerida.

La coagulación es un proceso complejo que tiene como objetivo principal prevenir el sangrado tras sufrir una lesión o daño. Pero en ciertos casos la formación de coágulos se puede activar llevando a situaciones como un infarto de miocardio y otras, formando coágulos dentro de las venas y en toda la circulación; para contrarrestar estos episodios los pacientes con este tipo de riesgo debe seguir minucioso tratamiento con anticoagulantes ya sean orales o inyectables.

Los anticoagulantes, son fármacos que impiden la coagulación de la sangre, imposibilitando la formación de coágulos para prevenir las trombosis y las embolias, y favorece su disolución cuando ya se ha formado.²

Cuando un paciente es anticoagulado debe seguir un control riguroso y muy bien controlado, las pruebas de control en el laboratorio son la determinación del tiempo de protrombina y Razón Normalizada Internacional (RIN) buscando siempre que estos se encuentren en un rango deseable debido a que los tratamientos suelen ser prolongados e incluso de por vida, esto indica que si no se sigue un buen control pueden aparecer complicaciones tanto hemorrágicas como trombóticas y es necesario establecer una terapia adecuada al estado del paciente.

EL tiempo de protrombina analiza la capacidad de coagulación de cinco factores como la protrombina, fibrinógeno y factores V, VII y X. Por lo tanto mide el mecanismo extrínseco de activación de la cascada de coagulación. Es utilizado para controlar la terapia con anticoagulantes orales los cuales inhiben la vitamina K, produciendo por lo tanto disminución de las reservas hepáticas de esta vitamina.³

La Razón Normalizada Internacional (RIN) sirve principalmente para evaluar la dosis de los anticoagulantes que se está utilizando en el tratamiento, amplía los efectos terapéuticos deseados y minimiza el sangrado, este procedimiento es recomendado para estandarizar la prueba y el tratamiento, dado a los distintos valores comerciales de tromboplastina.

1.2. Antecedentes

Ávila, M., et al. (2014) realizaron el estudio Factores asociados a razón normalizada internacional fuera de rango terapéutico en usuarios de terapia anticoagulante oral con antagonistas de vitamina K, y determinaron que los principales motivos asociados a una razón normalizada internacional fuera de rango fueron: Olvido en la toma de medicamento, alteraciones en la dieta e interacciones farmacológicas. También encontraron una asociación estadísticamente significativa con una edad > 80 años y una razón normalizada internacional fuera de rango terapéutico.⁴

Ruiz y Zambrano. (2011) en su trabajo previo a la obtención del título de médicos cirujanos, con el tema Prevalencia de razón normalizada internacional sobre rango terapéutico adecuado en personas con terapia regular de Warfarina sódica en el Hospital Carlos Andrade Marín durante el mes de enero 2011, vinculan a los adultos mayores con valores del razón normalizada internacional fuera de rango, así como relacionan al consumo de alimentos ricos en vitamina k con valores de razón normalizada internacional bajo el nivel terapéutico, además resaltan que la interacción con medicamentos no fue alta, pero en los casos en los que sí hubo interacción fue con antibióticos específicamente con macrólidos.⁵

Jorge Josué Burneo Robles. (2015) en su trabajo tiempo de protrombina y razón normalizada internacional como pruebas control en personas con problemas

cardiovasculares que son atendidos en el hospital Isidro ayora de la ciudad de Loja. Relaciona los valores de tiempo de protrombina y RIN de un grupo de pacientes tanto anticoagulados como no anticoagulados de los cuales algunos casos de pacientes que no reciben terapia anticoagulante esta prolongado su tiempo de protrombina debido a diferentes causas entre las más comunes la alimentación y diferentes fármacos usados en otro tratamiento. Los pacientes anticoagulados algunos no se encontraban en los rangos de referencia optimo por lo tanto se sugirió un control de los mismos para regulación de su terapia anticoagulante.⁶

Romero y Vargas (2009) en su trabajo Warfarina versus acenocumarol en alcanzar niveles terapéuticos en una población ambulatoria, concluyeron que hubo una eficacia clínica similar de la anticoagulación oral con acenocumarol en comparación con la warfarina puesto que luego del cambio a warfarina, se observó un 40% con bajo rango terapéutico; 51% en rango terapéutico; y 9% sobre rango terapéutico. Bajo el efecto de ambos fármacosno se registraron hemorragias mayores y no hubo diferencia significativa en hemorragias menores.⁷

En nuestro país no se han encontrado publicados trabajos y estudios similares y de haber sido realizados no se tiene registros publicados de conocimiento general.

Estos trabajos se relacionan con la investigación en curso ya que abordan sobre la problemática de ciertos factores que alteran los rangos establecidos en pacientes con terapia anticoagulante, por ello es importante obtener datos actuales sobre la problemáticay así crear conciencia tanto en los pacientes como en el personal de salud.

1.3. Planteamiento del problema

Según la organización mundial de la salud (OMS) las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en todo el mundo. Se ha registrado que cada año mueren más personas por enfermedades cardiovasculares que por otra causa. Se calcula que en 2012 murieron 17,5 millones de personas por enfermedades cardiovasculares, lo cual representa el 30% de las defunciones registradas en el mundo. De esas defunciones, aproximadamente 6,7 millones a accidentes cerebrovasculares. Lo más preocupante es

que mayor parte de estas muertes ocurren en países en vías de desarrollo de bajos ingresos, y se estima que esta cifra vaya en aumento y por ende el tratamiento con anticoagulantes será más requerido.⁸

Esta además decir que este tratamiento con anticoagulantes no recibe la importancia requería ni un control apropiado y óptimo de las pruebas de que ayudan a controlar esta terapia, no sólo por la elevada mortalidad, sino también porque una afección crónica mal controlada supone un importante motivo de ingresos hospitalarios, además de la incapacidad temporal que provoca algún efecto no deseado del tratamiento, disminuyendo la calidad de vida y rendimiento laboral de las personas.

Sabiendo que son más pre disponentes las personas que sufren de diferentes condiciones principalmente cardiacas que en un tiempo dado llegan a afectar su salud de forma irreversible y pueden llevarlos a la muerte, ya que varios factores pueden alterar los niveles de la razón normalizada internacional, entre los más comunes tenemos: incumplimiento de la terapia, interacciones medicamentosas, factores genéticos, ingesta de alimentos ricos en vitamina K en la dieta, la edad, el incumplimiento de la terapia anticoagulante, consumo de alcohol entre otros.

A pesar de los beneficios ya comprobados científicamente de la terapia con warfarina como en todo medicamento existen reacciones adversas relacionadas con el mismo, que, van desde síntomas gastrointestinales leves hasta complicaciones hemorrágicas con compromiso vital, por lo cual exige una inversión importante de recursos por parte del sistema de salud.

Una terapia anticoagulante no controlada puede llegar a tener efectos secundarios no deseados desde hemorragias hasta la formación de trombos en la circulación sanguínea, esto depende de un control adecuado mediante exámenes de laboratorio como lo son el tiempo de protrombina y razón normalizada internacional. Tener un RIN (razón normalizada internacional) sobre o bajo los niveles recomendados, expone al paciente a un mayor riesgo de presentar patología tromboembólica o por otro lado complicaciones hemorrágicas, respectivamente.

En la actualidad, el uso de fármacos anticoagulantes es fundamental para la prevención primaria y secundaria de dichos eventos en situaciones clínicas específicas, entre las cuales tenemos la fibrilación auricular, tromboembolismo pulmonar, trombosis venosa profunda, accidente cerebrovascular, síndrome de hipercoagulabilidad, prótesis valvular y miocardiopatías.

1.4. Formulación del problema

¿Cuál será la importancia del tiempo de protrombina y razón normalizada internacional en pacientes con terapia anticoagulante oral que acudieron al laboratorio CIMFA 15 DE ABRIL Tarija, en el periodo de Julio 2019 a Octubre de 2020?

1.5. Justificación

Los anticoagulantes son usados hace años para el tratamiento y prevención de diversas patologías con indicaciones específicas y rangos terapéuticos determinados.

La terapia anticoagulante es una herramienta esencial para prevenir eventos tromboembólicos ya que su función primordial es impedir la formación de coágulos a nivel del sistema vascular.

La anticoagulación oral representa un desafío en la práctica clínica por varios factores: necesidad de la individualización de la dosis del medicamento, intervalo corto entre dosis insuficiente y excesiva, la respuesta farmacológica dependiente de cada paciente, necesidad de monitorización repetida para cada control, posibilidad de complicaciones tanto hemorrágicas como tromboembólicas, interacción con diversos factores que pueden ocasionar desestabilización de la terapia.

En nuestro medio es muy poco frecuente hablar o escuchar de los controles apropiados en un paciente que recibe terapia con cualquier tipo de anticoagulante e inclusive la warfarina que es el fármaco más comercial en la región.

Con el RIN evaluamos principalmente la dosis de los anticoagulantes que se está utilizando en el tratamiento, la literatura muestra a que el anticoagulante más usado es

warfarina, cuya ventaja aparentemente es una vida media más larga y mayor estabilidad en mantener los niveles terapéuticos, lo que aún es cuestionado. Por esta razón es imprescindible que los pacientes con terapia de warfarina se realicen controles periódicos para valorar la eficacia del tratamiento. Los pacientes con valores alterados de razón normalizada internacional desconocen la importancia de mantener hábitos adecuados que no interfieran en la terapia con anticoagulante.

El presente trabajo de investigación tiene como interés establecer la importancia de las pruebas de control en pacientes que reciben terapia anticoagulante de warfarina, lo cual conlleva a optimizar el tratamiento individual de cada paciente y así aplicar este conocimiento a la labor realizada en el laboratorio clínico al momento de presentarse pacientes que reciban terapia anticoagulante.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1. Fisiología De La Hemostasia

La hemostasia y el sistema de coagulación representan un equilibrio homeostático entre factores que favorecen la coagulación y los factores que promueven la disolución de coágulos. La primera reacción del organismo ante una hemorragia activa es la constricción de los vasos sanguíneos; y, en lesiones de vasos pequeños, esto puede ser suficiente para detener el sangrado; sin embargo, en afectación de vasos grandes se requiere la hemostasia para formar un coágulo que tape de manera prolongada el orificio hasta que la herida cicatrice. La fase principal del mecanismo hemostático implica la agregación plaquetaria en el vaso sanguíneo y a ello le sigue la hemostasia.⁹

La hemostasia es el proceso de formación de una barrera en un vaso sanguíneo contra la pérdida de sangre y se produce en tres etapas las cuales son hemostasia primaria, hemostasia secundaria y fibrinólisis. Durante la hemostasia primaria las plaquetas interactúan entre sí y con los vasos sanguíneos lesionados. Como resultado de esta interacción se forma un conjunto de plaquetas llamado tapón hemostático primario o tapón plaquetario, el cual detiene temporalmente la hemorragia, pero es frágil y se desprende muy fácilmente de la pared vascular por lo que se deben depositar tiras de fibrina sobre el tapón plaquetario, la generación de fibrina constituye la hemostasia secundaria.¹⁰

La fibrina se forma mediante una serie de reacciones bioquímicas de algunas proteínas del plasma llamadas factores de coagulación junto con los vasos sanguíneos lesionados y con el tapón de plaquetas, en este punto el tapón se llama tapón hemostático secundario. Después de que la herida se ha reparado, componentes adicionales del sistema hemostático desdoblan y retiran el coágulo mediante la fibrinólisis.¹¹

2.2. Hemostasia primaria

El endotelio es el principal regulador de la homeostasis vascular: modula el balance vasoconstricción/vasodilatación y modula la hemostasia.

En condiciones fisiológicas, el endotelio libera sustancias antitrombogénicas (óxido nítrico, prostaciclina, heparán sulfato, trombomodulina...). Pero cuando se produce una lesión endotelial, libera factores pro coagulantes (angiotensina II, endotelina).¹⁰

2.2.1. Iniciación (adhesión plaquetaria)

Las plaquetas no se adhieren a las células vasculares endoteliales normales, pero sí a las áreas del endotelio dañado en las que existe exposición del tejido conectivo subendotelial. El mecanismo de adhesión es altamente dependiente del flujo sanguíneo. Además, ante una lesión vascular se produce vasoconstricción y se activa la hemostasia primaria mediante la adhesión plaquetaria al colágeno a través de la glicoproteína Ib de la membrana plaquetaria.¹¹

Así, bajo condiciones de alto flujo sanguíneo (en arterias y microcirculación) la adhesión plaquetaria está mediada fundamentalmente por el factor von Willebrand, que está unido, por una parte, a colágeno subendotelial, y por otra, a su receptor plaquetario, la GP Ib/IX/V. En condiciones de alto flujo, también participa en la adhesión plaquetaria el receptor plaquetario GP IIb/IIIa (fundamental para la agregación plaquetaria). En vasos de mayor tamaño y menor velocidad de flujo sanguíneo (venas), la adhesión plaquetaria está mediada por la interacción directa del receptor plaquetario GP Ia/IIa con colágeno.¹¹

Gracias al factor von Willebrand la adhesión de las plaquetas induce su “activación”, con los siguientes efectos:

- Liberación de sustancias de los gránulos plaquetarios. ADP, serotonina, calcio, con capacidad para atraer y activar a más plaquetas.
- Síntesis de tromboxano A₂ que produce mayor activación plaquetaria y vasoconstricción.
- Los fosfolípidos de la membrana plaquetaria exponen sus cargas negativas al exterior, lo que permite que se deposite el factor X en la superficie de las plaquetas para su activación (Xa) dentro de la cascada de coagulación.
- Cambio conformacional de la glicoproteína de membrana IIb/IIIa (GP IIb/IIIa), que la vuelve activa.

Tras su activación, se produce la agregación plaquetaria, por la cual se forman puentes de fibrinógeno entre las plaquetas mediante la GP IIb/IIIa (que se une al fibrinógeno).¹⁰

La adhesión plaquetaria determina una serie de modificaciones morfológicas que facilitan la agregación plaquetaria, y que inicialmente son reversibles. Las plaquetas discoides se convierten en esféricas, aparecen pseudópodos, se centralizan los gránulos y se ponen en contacto con invaginaciones de la membrana, lo que ocasiona la secreción de sustancias activas que amplifican el proceso de activación plaquetaria. La liberación de ADP provoca la adhesión de nuevas plaquetas, formando el tapón hemostático primario, con lo que en pequeñas heridas el sangrado cesa en pocos minutos.¹¹

2.2.2. Extensión (activación plaquetaria)

La activación plaquetaria es un complejo proceso que se inicia en la superficie de la célula, a expensas de la interacción de un agonista con su receptor plaquetario. Paralelamente al proceso de adhesión, el sistema de la coagulación, activado por el daño endotelial, genera pequeñas cantidades de trombina. Esta y el colágeno, junto con la elevada concentración local de ADP, provocan la degranulación de las plaquetas del tapón hemostático primario. Una vez activada, la plaqueta secreta el contenido de los gránulos alfa y densos, y, en una segunda etapa, libera el contenido de los lisosomas y los productos de oxidación del ácido araquidónico. Así, la secreción de sustancias activas por parte de las plaquetas multiplica la adhesión y la agregación plaquetarias, favorece la coagulación plasmática e incrementa el tono vascular y la vasoconstricción.¹¹

2.2.3. Perpetuación (agregación plaquetaria y actividad procoagulante)

La GP IIb/IIIa no se une al fibrinógeno en las plaquetas no estimuladas. Sin embargo, la GP IIb/IIIa sufre un cambio conformacional que la convierte en un receptor de gran afinidad para el fibrinógeno. Este forma así puentes entre plaquetas adyacentes, dando lugar, finalmente, a la agregación plaquetaria. Los procesos de adhesión, activación y agregación plaquetaria están limitados por:

- El flujo de la sangre, que retira las plaquetas adheridas y diluye la concentración de ADP.
- La actuación de enzimas plasmáticas, que degradan el ADP a adenosina, reduciendo así la agregación plaquetaria.

- La producción por las células endoteliales de prostaciclina (PGI₂) a partir de ácido araquidónico, que actúa como un potente inhibidor plaquetario.¹¹ (Anexo 1)

2.3. Hemostasia Secundaria

La coagulación es el conjunto de reacciones bioquímicas que conducen a la transformación del fibrinógeno (soluble) en fibrina (insoluble), lo que da estabilidad al trombo tras la lesión de un vaso. En el proceso de la coagulación intervienen una serie de complejos enzimáticos en los que, además de la enzima y el sustrato, es necesaria la presencia de cofactores proteicos, fosfolípidos y calcio, que interactúan entre sí para acelerar la velocidad de la reacción y aumentar su eficacia.¹¹

La hemostasia secundaria inicia cuando las proteínas plasmáticas solubles, llamadas factores de coagulación, son expuestos a las capas subendoteliales de los vasos sanguíneos interactúan en una serie de reacciones enzimáticas para convertir el fibrinógeno en fibrina. La mayoría de los factores de la coagulación son proteínas que se encuentran en la sangre como zimógenos que se activan y transforman en enzimas.¹²

Estas activaciones se realizan en una serie de reacciones secuenciales en las que el producto de la primera reacción funciona como enzima para la segunda reacción, y el producto de la segunda funciona como enzima para la tercera, etc.⁹

El objetivo es la formación de un coágulo estable de fibrina (factor Ia). Para ello se activan secuencialmente factores de coagulación hasta conseguir la activación de la trombina (factor IIa), que degrada fibrinógeno en fibrina. La trombina, además de la fibrina, activa otros factores de la coagulación (V, VIII, XIII), así como el inhibidor de la proteína C (para limitar el proceso).¹⁰

Para conseguir la coagulación también intervienen el ion calcio (Ca²⁺) y fosfolípidos plaquetarios y tisulares. Hay una serie de sustancias inhibitoras de la coagulación que limitan el proceso. La más importante es la antitrombina III (ATIII) que inhibe a la trombina y al factor X activado (Xa).¹⁰

Otros inhibidores son la proteína C y la proteína S, que se unen para inactivar al factor V y al factor VIII. Algunos factores de coagulación son vitamina K-dependientes (requieren vitamina K y calcio para desarrollar su actividad biológica) son: II, VII, IX y X, la proteína C y la proteína S.¹⁰

La formación de trombina depende de dos vías, que son la vía extrínseca y la vía intrínseca. La diferencia entre estas dos vías radica en cómo activan al factor X, ya que después de activarlo, ambas vías siguen una vía común que activa a la protrombina.

Pero las reacciones procoagulantes que conducen a la formación de fibrina deben estar en un perfecto equilibrio con: 1) reacciones limitantes anticoagulantes que impidan la acción incontrolada de los factores de coagulación activados y eviten una coagulación generalizada, y 2) reacciones fibrinolíticas que se encarguen de eliminar la fibrina cuando ya no sea necesaria y de restablecer el flujo sanguíneo. Estos procesos son dinámicos y están estrictamente regulados, y su alteración puede ocasionar episodios tanto hemorrágicos como trombóticos.¹¹

2.3.1. Vía extrínseca

La vía extrínseca se activa por el factor tisular expuesto en el sitio de la lesión ya que bajo situaciones normales no circula en la sangre. Dicho factor entra en contacto con la sangre cuando se lesiona el vaso, o cuando se activan las células endoteliales vasculares o monocitos mediante citocinas proinflamatorias.⁵

Actualmente, se reconoce que la generación o exposición del factor tisular en el sitio de la lesión, y su interacción con el factor VII, es el episodio fisiológico primario en el inicio de la coagulación, y que componentes de la vía intrínseca (por ejemplo, factores VIII, IX y XI) son responsables de la amplificación del proceso solo después de que una pequeña cantidad de trombina ha sido generada. Así, el factor desencadenante para la activación de la coagulación es el factor tisular, un receptor transmembrana para el factor VII.⁵

El factor tisular (FT) solo aparece en componentes celulares que se exponen al torrente sanguíneo tras la ruptura del vaso, se une a trazas del factor VIIa, entre el 1-2% del factor

VII circula en plasma en forma activada, pero no actúa a menos que se una al factor tisular formando el complejo FT-factor VII, que tiene actividad proteolítica; además, el complejo FT/factor VII es capaz de auto activarse a FT-factor VIIa. Este complejo transforma al factor X en factor Xa y al factor IX en factor IXa (fase de iniciación).¹³

Una vez que el factor tisular se une al factor VIIa, forman un complejo, el cual se enlaza a los fosfolípidos del subendotelio, por medio de puentes de Ca^{++} , este complejo tenaza a su vez activa al factor X, el factor Xa puede generar pequeñas cantidades de trombina a partir del factor II. Es decir que la activación es secuencial de $XIIa \rightarrow XIa \rightarrow IXa \rightarrow VIIIa$. Se forma el complejo $VIIIa-IXa-X-Ca^{2+}$ (tenaza intrínseca) sobre los fosfolípidos de la superficie plaquetaria, lo que permite que se active el factor X (Xa).¹⁰

2.3.2. Vía intrínseca

Recibe este nombre debido a que antes se pensaba que la sangre era capaz de coagular "intrínsecamente" por esta vía sin necesidad de contar con la ayuda de factores externos. Actualmente se sabe que esto no es exactamente así, la vía intrínseca sirve como mecanismo de amplificación y red de seguridad del proceso hemostático.

El proceso de coagulación en esta vía se desencadena cuando la sangre entra en contacto con una superficie "extraña", es decir, diferente al endotelio vascular, una superficie cargada negativamente (factor de contacto), participa en el crecimiento y mantenimiento del coágulo, los factores implicados en esta vía son el XII, XI, IX, VIII. En el caso de una lesión vascular, la membrana basal del endotelio o las fibras colágenas del tejido conectivo, proporcionan el punto de iniciación.¹⁴

Cuando estos factores se exponen a superficies con carga negativa se enlazan a estas estructuras, para lo cual no requieren iones de calcio. El factor XII se activa, y el factor XIIa activa a la precalicreína. La calicreína formada y el cininógeno de alto peso molecular (CAPM), amplifica la activación del factor XII que, a su vez, activa al factor XI. El factor XIa activa al factor IX, el cual genera factor IXa en presencia de calcio, fosfolípidos y factor VIIIa, convierte al factor X en factor Xa, de este modo, el proceso de la coagulación continúa y se amplifica.¹²

En esencia es decir que la activación es secuencial de factor tisular (IIIa) → VIIa. Se forma el complejo IIIa-VIIa-Ca²⁺ (tenaza extrínseca), que activa el factor X (Xa).¹⁰

2.3.3. Vía común

Llegando al punto en que se activa el factor X, ambas vías confluyen en la llamada vía común. La vía común termina con la conversión de fibrinógeno en fibrina, y el posterior entrecruzamiento de la misma estabilizando el coágulo.

Tanto la activación de la vía extrínseca como la intrínseca convergen en la activación del factor X, y así inicia la vía común. Una vez que el factor X se ha activado, forma un complejo con el factor V, fosfolípidos y calcio, para activar a la protrombina o factor II, el cual pasa a ser factor IIa o más llamada trombina. La trombina transforma al fibrinógeno o factor I en fibrina y luego logra estabilizarla al activar al factor XIII.¹²

El factor Xa que se ha obtenido (gracias a las tenazas) degrada la protrombina (II) en trombina (IIa), que es capaz de degradar el fibrinógeno en fibrina (Ia). La trombina se produce lentamente al principio, pero la trombina generada activa el factor V (Va), que se une al factor Xa sobre los fosfolípidos de la membrana plaquetaria (Va-Xa-Ca⁺⁺) que es capaz de formar trombina más rápidamente.^{10 (Anexo 2)}

2.4. Eliminación del coágulo y fibrinólisis

Después de que el coágulo se ha establecido, comienza la reparación de los tejidos afectados con el proceso de cicatrización. Para hacer posible esto el coágulo es colonizado por células que formarán nuevos tejidos y en el proceso va siendo degradado. La degradación de la fibrina (fibrinólisis), componente mayoritaria del coágulo, es catalizada por la enzima plasmina, que se forma a partir del plasminógeno por acción del activador tisular del plasminógeno (tPA).¹⁵

El sistema de fibrinólisis se activa al mismo tiempo que se forma el coágulo. El activador tisular del plasminógeno (t-PA), el factor XIIIa y el sistema quinina-calicleína hacen que el plasminógeno active a la plasmina, que destruye la fibrina formada (como consecuencia

se liberan productos solubles de degradación de la fibrina). De este modo se auto limita el proceso.¹⁰

La actividad de la plasmina es regulada por células endoteliales que secretan activadores e inhibidores de la fibrinólisis:

- tPA: es una enzima liberada por las células endoteliales bajo estimulación de varias sustancias, entre las que se encuentra la trombina.
- Urocinasa: es el segundo activador fisiológico del plasminógeno. Está presente en altas concentraciones en la orina.

Mientras que el tPA es responsable de iniciar la fibrinólisis intravascular, la urocinasa es el principal activador de la fibrinólisis en el compartimento extravascular. Estos productos de degradación de la fibrina, son eliminados por proteasas en los macrófagos del hígado y el riñón.¹¹

2.5. Factores de la coagulación

La mayoría de los factores de la coagulación se sintetizan en el hígado y han sido designados con números romanos del I al XIII, de acuerdo con el orden en el que fueron descubiertos, el factor VI no se incluye en la secuencia ya que se lo considera como una variante activada del factor V. Cuando un factor se activa posee una actividad enzimática por lo que se debe aumentar el sufijo “a”, aunque existen excepciones como en el caso del factor II o protrombina que su variante activada se conoce como trombina más que como factor IIa, por otra parte, la fibrina que es el producto final de cascada de coagulación no tiene propiedades enzimáticas, el factor III, tromboplastina o factor tisular (FT) y el calcio no tienen una variante activada.¹⁶

Algunos de los factores de la coagulación requieren de vitamina K para su síntesis completa. Estas proteínas incluyen a los factores II, VII, IX y X, así como a las dos proteínas reguladoras proteína C y proteína S.¹⁷

McKenzie¹⁸ divide a los factores de la coagulación en tres grupos según sus propiedades físicas, los cuales son:

- **Grupo de la protrombina:** Incluye a los factores II, VII, IX y X, necesitan iones de calcio para enlazarse a una superficie fosfolípida ácida, donde se produce la activación enzimática. Los factores de este grupo son conocidos también como factores dependientes de la vitamina K, ya que esta vitamina es importante en la síntesis de dichos factores.
- **Grupo del fibrinógeno:** En este grupo se incluyen a los factores I, V, VIII y XIII. Estos factores se consumen durante la formación de fibrina y, por ende, no se encuentran en el suero.
- **Grupo de contacto:** están incluidos los factores XI, XII y las proteínas plasmáticas precalicreína y el cininógeno de alto peso molecular (CAPM). Estos factores actúan en la activación inicial de la vía intrínseca de la coagulación y necesitan de una superficie cargada negativamente para activarse.

2.6. Factores dependientes de la vitamina K

La vitamina K tiene una función importante en la síntesis de los factores del grupo de la protrombina, controla la formación de los factores II, VII, IX, y X en el hígado. Otros factores de la coagulación dependientes de la vitamina K son la proteína Z, la C y la S estos últimos anticoagulantes.

Estos factores tienen estructuras similares y poseen de 10 a 12 ácidos γ -carboxiglutámicos (Gla) los cuales se unen al calcio, y este a su vez, une a los factores con los fosfolípidos de las membranas plaquetarias. Sin Gla los factores son hemostáticamente inútiles.¹⁹

La síntesis de los K-dependientes ocurre en dos fases. En primer lugar, durante el proceso metabólico en el que el organismo recicla la vitamina K también se sintetiza un polipéptido, en este caso algún factor del grupo de la protrombina. Después, una carboxilasa añade un segundo grupo carboxilo a los Gla del polipéptido, y la vitamina K actúa como el cofactor de la reacción, luego de este proceso, la vitamina K pasa a ser epoxi-vitamina K, la cual nuevamente se transforma en vitamina K gracias a la vitamina

K-epóxido reductasa y puede reutilizarse para la síntesis de un nuevo factor vitamina K dependiente.¹²

La vitamina K-epóxido reductasa es inhibida por el dicumarol y la Warfarina. El dicumarol inhibe del proceso de coagulación de la sangre por inhibición de la carboxilación de varios factores que son sintetizados en el hígado y dependientes de la vitamina K.²⁰

Las vías metabólicas conservan la vitamina K; una vez que esta ha participado en la formación de factores de la coagulación, el producto de la reacción, el epóxido de vitamina K, se convierte enzimáticamente en la forma activa, vitamina K hidroquinona.^{21 (Anexo 3)}

2.7. Mecanismos reguladores de la hemostasia

En el plasma se encuentran factores hemostáticos que regulan y limitan la hemostasia al sitio de la lesión del vaso sanguíneo, estos factores se dividen y conforman a su vez dos mecanismos principales de regulación, que son:

- Inhibidores de serín-proteasas, cuya función es inhibir a los factores activados, estos son: antitrombina, cofactor II de la heparina, Inhibidor de la vía del factor tisular.
- Reguladores de los cofactores activados: vía de la proteína C (proteína C, proteínas y trombomodulina).¹⁷

2.7.1. Inhibidores de serín-proteasas

2.7.1.1. Antitrombina

Es una glucoproteína sintetizada en el hígado, en células endoteliales y en megacariocitos. Actúa como inhibidor de la trombina, y otros factores como IXa, Xa, XIa, XIIa, plasmina y calicreína. La molécula de antitrombina forma un complejo con la trombina, y esta pierde su actividad enzimática cuando el inhibidor se enlaza a la enzima.¹⁸

La antitrombina es el principal inactivador fisiológico de las proteasas serínicas generadas durante la activación del sistema de la coagulación. Neutraliza la mayor parte de las enzimas en la cascada de la coagulación, especialmente trombina y factor X, aunque

también en menor medida inhibe los factores IXa, calicreína y plasmina. La unión a la antitrombina de la heparina exógena o de heparinoides endógenos a través de una secuencia de pentasacáridos produce un cambio conformacional en la molécula de antitrombina, que acelera la inactivación de los factores.¹¹

2.7.1.2. Cofactor II de la heparina

Es una proteína del sistema de coagulación que inhibe específicamente a la trombina, proceso que es potenciado por acción de los glicosaminoglicanos dermatan sulfato y heparina. Se enlaza a la heparina con más baja afinidad que la antitrombina; la especificidad del cofactor II de la heparina está restringida a la trombina y el sulfato de dermatano (Un mucopolisacárido presente en los vasos sanguíneos puede sustituir a la heparina) que acelera la neutralización de la trombina por el cofactor II de la heparina aproximadamente en 1.000 veces, lo que adquiere mayor importancia, según se plantea, en la microcirculación, donde es mayor la concentración del sulfato de dermatano.²²

2.7.1.3. Inhibidor de la vía del factor tisular (IVFT)

El inhibidor de la vía del factor tisular (IVFT) se sintetiza fundamentalmente en el endotelio microvascular. Su concentración plasmática, a diferencia de la antitrombina es baja. Es un inhibidor de serín-proteasas que parece actuar como un buen sustrato enzimático, pero después de enlazarse, la actividad enzimática se hace lenta.

El IVFT es un inhibidor con efecto doble: por una parte, se une al complejo FT/factor VIIa para impedir que actúen sobre sus sustratos los factores IX y X, y por otra, inhibe también directamente el factor Xa.¹¹

El IVFT es sintetizado en hígado, pulmón, vejiga, endotelio y es secretado también por plaquetas después de ser estimuladas con trombina o calcio. La actividad anticoagulante del IVFT se da en dos etapas, en la primera se forma un complejo con el factor Xa, el cual pierde su actividad catalítica; en la segunda etapa este complejo se une al complejo FT/factor VIIa, y se forma el complejo cuaternario Xa-IVFT-VIIa-TF, dando como resultado la pérdida de actividad catalítica del factor VIIa-TF.¹⁷

2.7.2. Reguladores de los cofactores activados

2.7.2.1. Proteína C

A medida que progresa el trombo, la trombina se une a la trombomodulina, una proteína integral de membrana de la superficie endotelial, la unión induce un cambio conformacional en la primera, lo que modifica la especificidad de su sustrato, de manera que adquiere habilidad de activar la proteína C, serín-proteasa.¹¹

La proteína C dependiente de la vitamina K, es sintetizada en el hígado. Contiene residuos γ -carboxilados y por ende tiene la capacidad de unirse a fosfolípidos con la ayuda del calcio, y actúa como anticoagulante, degradando los factores Va y VIIIa. En esta actividad actúan como cofactores la proteína S y el propio factor V.¹⁷

Una vez que se forma la proteína C activada (PCa) por acción del complejo trombina-trombomodulina, está inactiva a los factores Va y VIIIa por ruptura proteolítica, limitando así la posterior formación de trombina.¹¹

2.7.2.2 Proteína S

Es una glucoproteína sintetizada en el hígado, endotelio, megacariocitos, osteoclastos y células de Leydig testiculares. Tiene afinidad por las superficies fosfolípidos y promueve el enlace de la proteína C a las plaquetas y endotelio, promueve la inactivación de los factores Va y VIIIa.¹⁷

La proteína S bloquea la capacidad del factor Xa de proteger al factor Va de la inactivación por la proteína C activada y además, en combinación con el factor Va, aumenta la capacidad de la proteína C activada de inactivar al factor VIIIa.²³

Esta proteína circula en dos formas; una libre activa como anticoagulante y otra unida queda ligada a un complejo con la proteína C4b del sistema del complemento. La proteína de unión C4b es un reactante de fase aguda cuya concentración aumenta en estados inflamatorios; por ello, la actividad de la proteína S libre está reducida en estas condiciones, lo que aumenta las posibilidades de trombosis.¹¹

2.7.2.3. Trombomodulina

La trombomodulina es una glucoproteína presente en el endotelio, también ha sido identificada en diferentes tejidos como vasos linfáticos, placenta, plaquetas, megacariocitos, macrófagos, neutrófilos, células musculares, capilares y en menor cantidad, en arterias y venas. La actividad anticoagulante de la trombomodulina consiste en unirse a la trombina y neutraliza la actividad procoagulante de ésta, este complejo activa a la proteína C.¹⁷

La antitrombina es el principal inactivador fisiológico de las serín-proteasas generadas durante la activación del sistema de la coagulación. Neutraliza a la trombina y factor Xa, aunque también en menor medida inhibe los factores IXa, XIIa, XIa, calicreína y plasmina. La unión a la antitrombina de la heparina exógena o de heparinoides endógenos acelera la inactivación de los factores. El sistema endotelial recubierto de heparán-sulfato condiciona que la superficie celular esté cubierta con antitrombina activada, y así inactivará rápidamente cualquier exceso de trombina en la circulación, protegiendo de este modo a la pared vascular de la formación del trombo.¹¹

La trombomodulina inhibe la coagulación por dos efectos diferentes:

- Un efecto anticoagulante, como el de la heparina, en el que al unirse a la trombina impide que convierta el fibrinógeno en fibrina y por lo tanto la formación del coágulo.
- Un segundo efecto por el que al unirse a la trombina activa la proteína C a una velocidad 2 mil veces superior a la que se activaría en su ausencia. La proteína C activada inactiva los cofactores Va y VIIIa con lo que inhibe el proceso de coagulación.¹¹

2.8. Anticoagulantes

Los anticoagulantes son fármacos con mecanismos de acción, utilizados para la prevención y tratamiento de eventos trombóticos. Los cuales se pueden dividir en:

- *Anticoagulantes de acción directa:* son aquellos que inhiben la cascada de la coagulación por sí solos. Ejemplos: inhibidores directos de trombina (hirudina, argatroban).

- *Anticoagulantes de acción indirecta:* son aquellos que alteran el funcionamiento de la cascada de la coagulación debido a que interactúan con proteínas o actúan en otras vías metabólicas. Ejemplos: inhibidores mediados por antitrombina (heparina no fraccionada, heparinas de bajo peso molecular); inhibidores de la síntesis de factores de la coagulación (derivados del dicumarol) .²³

Pueden administrarse por vía parenteral (subcutánea o endovenosa) para inducir un estado hipocoagulante en forma rápida.

Los anticoagulantes orales son fármacos que hacen que la sangre tarde más tiempo en coagular, impidiendo que la vitamina K pueda ser utilizada por el hígado para formar los factores de la coagulación II, VII, IX y X; estos lo hacen de manera más lenta que por las otras vías. Hay distintos anticoagulantes orales, se diferencian en el nombre y en el tiempo que tardan en producir su efecto y en dejar de actuar en el organismo, pero todos tienen la misma acción.²⁴

2.8.1. Anticoagulantes de acción indirecta

2.8.1.1. Heparina no fraccionada

Es una mezcla de glicosaminoglicanos extraída del cerdo o bovino, con un variable número de residuos que le dan cargas negativas.

Mecanismo de acción: Se une a la antitrombina, produciendo un cambio conformacional que aumenta la capacidad inhibitoria de esta enzima sobre los factores de coagulación: trombina, Xa y IXa. Para que la inactivación de trombina sea acelerada debe formarse un complejo terciario de antitrombina + heparina + trombina. El factor Xa solo requiere del cambio conformacional. La limitación biológica de la reacción está determinada por la incapacidad del complejo antitrombina + heparina de inhibir al factor Xa y a la trombina que ya están unidas al coágulo.^{25 (Anexo 4)}

2.8.1.2. Heparinas de bajo peso molecular (HBPM)

La depolimerización química o enzimática de la heparina no fraccionada produce moléculas más pequeñas, denominadas heparinas de bajo peso molecular.

Mecanismo de acción: tal como la heparina no fraccionada aceleran la inhibición del factor Xa y la trombina por la antitrombina, con la que forman un complejo. Sin embargo, se diferencian en que las heparinas de bajo peso molecular inhiben más al factor Xa que a la trombina. Al ser más pequeñas que la heparina no fraccionada, las heparinas de bajo peso molecular se unen menos a células, depurándose más lento, se absorben mejor por vía subcutánea y su unión a proteínas plasmáticas diferentes a antitrombina es menor.²⁵

(Anexo 5)

2.8.1.3. Antagonistas de la vitamina K

Los anticoagulantes orales son fármacos derivados de la 4-hidroxicumarina, que actúan como antagonistas de la vitamina K.

Descubiertos en 1920, por grupo de veterinarios que realizó un trabajo al observar que el ganado al ganado moría por hemorragias, ya que el pasto que las alimentaba tenía moho de *Penicillium nigricans*, *P. jensiy* *Aspergillus* los cuales metabolizan la cumarina en dicumarol.

Después de años de trabajo, los bioquímicos Link y Stahmann lograron aislar el dicumarol, el cual se introdujo en la medicina clínica en 1941, y desde entonces ha sido usado como anticoagulante.

Debido a este mecanismo de acción, estos fármacos disminuyen la funcionalidad en los factores de coagulación de una forma progresiva, ya que actúan sobre los que se sintetizan a partir del inicio de tratamiento, por lo que el efecto completo no se observa hasta los 5-7 días (vida media de los factores de coagulación afectados).²⁶

2.8.1.4. Mecanismo de acción de los antagonistas de la vitamina K

Inhiben las reductasas de la vitamina K, que son necesarias para convertirla en vitamina activa. La vitamina K en su forma reducida (hidroquinona) es un cofactor de la enzima hepática γ - glutamil-carboxilasa, que cataliza la carboxilación de varios residuos de glutamato a ácido γ -carboxiglutámico, (residuos Gla) en los extremos NH-terminales de los factores II, VII, IX y X, y de las proteínas C y S. La falta de carboxilación de estos glutamatos provoca que los factores sean inactivos e incapaces de unirse al calcio.³

El acenocumarol y la warfarina inhiben la modificación postraslacional de los factores de coagulación II, VII, IX y X y las proteínas C y S, que son necesarias para su actividad normal. El efecto anticoagulante aparece a los 3-5 días. Depende de la dosis, pero también de factores genéticos, de la dieta y del consumo de otros fármacos utilizados simultáneamente.²⁵

2.8.1.5. Anticoagulantes Cumarínicos

Los cumarínicos son compuestos orgánicos derivados de la 4-hidroxycumarina, núcleo con estructura similar a la vitamina K. Los anticoagulantes orales (ACO) producen su efecto anticoagulante por interferencia con la interconversión cíclica de la vitamina K y su 2,3 epóxido. La vitamina K es un cofactor para la carboxilación postraslacional de los residuos de ácido glutámico de los factores de la coagulación II, VII, IX, X y las proteínas C y S. Los factores decarboxilados son biológicamente inactivos en la coagulación. Aproximadamente se necesitan de dos a tres dosis para conseguir el efecto anticoagulante, dado a la vida media de los distintos factores: seis horas el factor VII, 24 horas el IX, 40 horas el X y 60 horas la protrombina.

Numerosos medicamentos interaccionan con los cumarínicos aumentando o disminuyendo el efecto anticoagulante. Se han comercializado varios derivados de la 4- hidroxycumarina: biscumacetato de etilo, nicumalona, warfamna, bishidroxycumarina y femprocumón.²⁷

2.8.2. Anticoagulantes de uso clínico

Acenocumarol.- Se absorbe por el tracto gastrointestinal y la máxima concentración plasmática se alcanza a las 7 horas. Su efecto empieza a las 36-48 horas de iniciado el tratamiento y su vida media es relativamente corta (9-12 horas), siendo excretado principalmente por vía renal.²⁷

Warfarina.- La principal diferencia con el acenocumarol es su vida media prolongada (36-42 horas), por lo que cualquier cambio de dosis se manifiesta recién al tercer o cuarto día.²⁷

Con ambas drogas el efecto anticoagulante pleno no se alcanza antes de las 36 a 48 horas de iniciada su administración. Este efecto se va desarrollando gradualmente según caen los diferentes factores de la coagulación de acuerdo con su vida media. El factor VII y la proteína C tiene una vida media de 6 a 8 horas y los factores II, IX y X se sitúan entre 1 y 3 días. La eficacia antitrombótica se debe fundamentalmente a la depresión de los factores II y X. El alargamiento inicial del tiempo de protrombina obedece a la caída del factor VII. Por estas razones los anticoagulantes orales no protegen contra la trombosis hasta el cuarto o quinto día de tratamiento.²⁷

Diferencias más importantes: tiempo hasta la concentración sanguínea máxima (2-3 vs. 1,5 h) y vida media (8-10 vs. 36-42 h). En caso de intolerancia a acenocumarol (p. ej. por reacción alérgica) o dificultad para obtener valores estables de INR, se puede considerar sustituirlo por warfarina (la necesidad diaria de warfarina es normalmente 1,5-2 veces más alta que la de acenocumarol). El uso del acenocumarol se relaciona con un riesgo 2 veces mayor de no mantener la coagulación en rango que con el uso de la warfarina.²⁶

Farmacocinética: Su buena solubilidad en lípidos les permite ser absorbidos rápida y completamente desde el tubo digestivo, y explica por qué son capaces de traspasar la barrera placentaria. El acenocumarol tiene una vida media de 9 horas, y la warfarina de 36 horas. En el plasma circulan unidos a albúmina en un 98%, de la cual se liberan para entrar a los hepatocitos, donde alteran la síntesis de proteínas y son metabolizados (por oxidación). Los residuos se eliminan por vía renal.²⁵

2.8.2.1. Warfarina

Derivado sintético de la dihidroxicumarina, fue introducida en 1948 inicialmente como raticida, tras probarse su seguridad en seres humanos ha sido utilizado para la prevención de eventos tromboembólicos, siendo hasta el momento el fármaco de este tipo que se prescribe con mayor frecuencia y es considerado como anticoagulante oral prototipo.²⁶

2.8.2.2. Mecanismo de acción

La warfarina es un agonista de la vitamina K por lo cual interfiere con la síntesis de factores de coagulación y proteínas dependientes de esta última. Los factores de coagulación K dependientes son sintetizados en el hígado y requieren de esta vitamina para la carboxilación de sus residuos de ácido glutámico aminoterminal, los residuos de γ -carboxiglutámico (Gla) les permiten unirse al calcio y fosfolípidos adquiriendo así actividad biológica.

La reacción antes mencionada requiere vitamina K reducida, debido a lo cual carboxilación se acopla con la oxidación de vitamina K en epóxido para la síntesis de proteínas activas para lo cual necesita una enzima llamada epóxido de vitamina K, la cual a su vez está compuesta por dos proteínas, la reductasa de epóxido microsómica y otro miembro de la familia del gen codificante para la transferasa del glutatión S. Ambas proteínas quedan inhibidas por dosis terapéuticas de warfarina, motivo por el cual el fármaco al interactuar con las formas precursoras de estas últimas, manteniendo una interacción competitiva con la vitamina K, logra una reducción de aproximadamente el 40% en la actividad de los mismos. Debido a que la warfarina actúa en la carboxilación de los factores en el lugar donde son producidos, esta no tiene ningún efecto en los factores que ya han sido liberados a circulación y su actividad es dependiente de la tasa de depuración de los factores mencionados.

La vida media aproximada del factor VII es de 6 horas, motivo por el cual es el que primero se afecta pudiendo incluso alterar el tiempo de trombina, la vida media para los otros factores K dependientes es de 24 horas para el factor IX, de 36 horas para el factor X y de 50 horas para la trombina, por esta razón la warfarina no es utilizada sola en procesos agudos y el monitoreo con RIN se realiza a los 3 días de iniciado el tratamiento.²⁵

2.8.2.3. Efectos adversos

Hemorragia.- Los determinantes mayores de las complicaciones hemorrágicas durante el tratamiento con anticoagulantes cumarínicos orales son la intensidad del efecto anticoagulante, las características del paciente, el uso de drogas que interfieren con la hemostasia y la duración del tratamiento con anticoagulantes cumarínicos orales. Existe

una estrecha correlación entre la intensidad de la terapia anticoagulante y el riesgo de sangrado en pacientes tratados con cumarínicos. La tasa de hemorragias se eleva a niveles inaceptables (sobre 20%) en el grupo de pacientes con INR superior a 4,0. En cuanto a las características de los pacientes, existe mayor riesgo de sangrado anormal en pacientes de mayor edad, con historia de sangrado digestivo, enfermedades cerebro vasculares e insuficiencia renal, entre las más frecuentes. Otra potencial fuente de variación en la respuesta anticoagulante a los cumarínicos es el uso concomitante de drogas que pueden inhibir o potenciar su efecto.²⁵

Otros efectos adversos: Entre los efectos adversos no hemorrágicos del tratamiento con anticoagulantes cumarínicos orales destaca la necrosis cutánea, que se produce al inicio de la terapia con cumarínicos. Esta complicación es más frecuentemente en los pacientes portadores de un déficit de proteína C; por ello, en estos pacientes es recomendable siempre empezar la administración de cumarínicos en presencia de heparina.¹⁰

El control de la anticoagulación oral se realiza a través del tiempo de protrombina, que debe mantenerse entre 1,5 a 2 veces el valor control, para monitorizarlo se utiliza la razón normalizada internacional del tiempo de protrombina. Para simplificar, el RIN tiene que estar entre 2-3 veces excepto en caso de prótesis cardíacas mecánicas, anticoagulante lúpico o trombosis de repetición que estarán entre 2,5-3,5o 3-4. En pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales que estén excesivamente anticoagulados podemos encontrar tanto un tiempo de protrombina prolongado al igual que su KPTT.¹⁰

2.8.3. Nuevos anticoagulantes orales

En los últimos años se ha realizado un gran esfuerzo por sintetizar nuevos anticoagulantes orales más eficaces o seguros que la warfarina y el acenocumarol, y que eviten la necesidad de hacer controles periódicos.¹⁰

2.8.3.1. Dabigatran

Inhibidor directo de trombina (IIa). No precisa controles de coagulación. Se administra en dosis fijas y no tiene antídoto. Contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave.

Indicaciones actuales:

- Profilaxis tromboembólica tras cirugía de cadera o rodilla.
- Fibrilación auricular no valvular con criterios de anticoagulación. La dosis alta (150 mg/12 h) ha demostrado ser más eficaz e igual de segura que los dicumarínicos, y la dosis baja (110mg/12 h) ha demostrado ser igual de eficaz pero más segura (menos sangrados).¹⁰

2.8.3.2. Rivaroxaban

Inhibidor directo del factor Xa. Tampoco requiere controles, y se administra en dosis fijas. También está contraindicado en insuficiencia renal grave.

Indicaciones actuales:

- Tratamiento de la Trombosis venosa profunda, y prevención de nuevos episodios (Trombosis venosa profunda recurrente).
- Profilaxis tromboembólica tras cirugía de cadera o rodilla.
- Fibrilación auricular no valvular con criterios de anticoagulación.

Rivaroxaban ha demostrado ser no inferior a los dicumarínicos para prevenir el ictus, y presenta unas tasas de sangrado similares.¹⁰

2.8.3.3. Edoxabán

Un estudio demostró que edoxabán fue no inferior a la warfarina en evitar recurrencias en pacientes con trombosis venosa profunda aislada y tromboembolismo pulmonar, y reduciendo en 19% el sangrado mayor. Los pacientes con edoxabán y warfarina recibieron puente inicial con heparina por al menos 5 días.²⁸

2.8.3.4. Apixaban

Inhibidor directo del factor Xa. Tampoco requiere controles, y se administra en dosis fijas. Contraindicado en insuficiencia hepática.

Su única indicación actual es la profilaxis tromboembólica tras cirugía de cadera o rodilla. Sin embargo, próximamente se aprobará para la fibrilación auricular no valvular, tras demostrar en ensayos clínicos ser más eficaz y seguro que los dicumarínicos.¹⁰

2.9. Pruebas de control de la coagulación

2.9.1 Tiempo de Protrombina (TP)

Protrombina: La protrombina (o factor II) es una proteína del plasma sanguíneo, forma parte del proceso de coagulación mediante la reacción de ésta con la enzima "tromboplastina", una enzima ubicada en el interior de los trombocitos, liberada al romperse la frágil membrana celular de los trombocitos. Durante el proceso de la coagulación, la protrombina se convierte en trombina.

La protrombina se sintetiza en el hígado y depende de la presencia de la vitamina K. Otros factores de pre coagulación que también depende de la vitamina son el X, VII, IX. Esta vitamina se sintetiza principalmente por las bacterias intestinales y, como es liposoluble, se absorbe sólo ante la existencia de sales biliares.²⁹

La deficiencia de sales biliares o grasas favorece el déficit de vitamina K, y por lo tanto, los factores de coagulación dependiente de esta vitamina. Entre ellos la protrombina.³⁰

El tiempo de protrombina es la medición del tiempo en segundos, requeridos para la formación del coágulo de fibrina en una muestra de plasma citrato, al cual se le adiciona tromboplastina tisular (factor tisular) que puede ser de conejo vs humana y cloruro de calcio.³¹

El tiempo de protrombina valora la activación de la vía extrínseca y la vía común, mide los factores I, II, V, VII y X. El tiempo de protrombina se prolonga en varias situaciones como en deficiencias congénitas de los factores V, VII y X, en casos de disfibrinogemias, hepatopatías, uso de anticoagulantes orales y en casos de administración de heparina. El tiempo normal de protrombina es de 11 a 15 segundos, esto dependerá de la tromboplastina tisular que se use.¹⁸

El tiempo de protrombina es utilizado para controlar la terapia con anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina, dicumarol) los cuales inhiben la vitamina K epóxido reductasa, produciendo por lo tanto disminución de las reservas hepáticas de vitamina K. Se originando esta forma factores de vitamina K dependientes, los cuales son inactivos porque están

impedidos de unirse al calcio. Se mide el tiempo de coagulación en presencia de tromboplastina y cloruro de calcio.³²

Utilidades clínicas:

- Monitoreo del tratamiento con cumarínicos o heparinoides.
- Evaluación de la función hepática.
- Screening cuando se sospechan desórdenes de los factores II, VII, X, V, fibrinógeno o disfibrinogenemias.
- Screening preoperatorio para detectar un posible desorden hemostático.³²

2.9.2. Razón Normalizada Internacional (RIN)

El RIN o razón normalizada internacional es la relación comparativa del tiempo de protrombina (RIN representa la relación observada de tiempo de protrombina corregida por la Internacional Referente Thromboplastin). El RIN es la razón o cociente obtenido si se hubiese determinado con la tromboplastina de referencia.

Relación P/C = relación del tiempo de protrombina: el tiempo de protrombina del paciente se divide entre el valor normal promedio del tiempo de protrombina en el laboratorio.³²

El tiempo de protrombina se expresa en actividad o razón normalizada internacional, que significa **INTERNATIONAL NORMALIZED RATIO** o su traducción al español Razón Normalizada Internacional, surge del uso indistinto de diferentes tipos de tromboplastina (de acuerdo a su origen, cerebro, corazón o placenta), un mismo tiempo de protrombina con diferentes tromboplastinas refleja diferentes grados de anticoagulación, lo que disminuye la sensibilidad de la prueba, por este motivo en el año 1983 se creó el índice de sensibilidad internacional; donde toda la tromboplastina, independientemente de su origen o fabricante, señalará su valor en la etiqueta o prospecto. De ahí se calcula el RIN índice (= tiempo paciente/ tiempo control) elevado al ISI (exponente). El valor normal es en RIN de 0,8 - 1,2.⁶

Por tanto razón normalizada internacional es un cálculo matemático, utilizado para corregir las diferencias de los métodos utilizados para medir el tiempo de protrombina,

con la finalidad de hacer más comparables los resultados obtenidos en diferentes lugares, la razón normalizada internacional es entonces el cociente entre el tiempo de protrombina del paciente y un control normal de tiempo de protrombina, elevado a la potencia del valor de índice de sensibilidad internacional.^{6 (Anexo 6)}

En los métodos automatizados cada fabricante equipara su reactivo con un reactivo estándar, calificado por la OMS. El índice de sensibilidad internacional de una de las tromboplastinas de referencia (la de origen humano) está muy próximo a 1.

Cada fabricante determina el valor del índice de sensibilidad internacional de su lote de reactivo emparejando su lote de producción de tromboplastina con un lote maestro que se calibra frente a la tromboplastina de referencia de la organización mundial de la salud. El valor del índice de sensibilidad internacional determinado de este modo entra en el cálculo de razón normalizada internacional como un valor exponencial que depende del lote y el método.⁶

Cuando se inicia la anticoagulación con warfarina se recomienda realizar control diario por cinco días, luego dos veces a la semana por 1 a 2 semanas, luego 1 vez semanal por 1 a 2 meses dependiendo de la estabilidad de la razón normalizada internacional, el cual si permanece estable, permite continuar el control 1 a 2 veces por mes.³³

Ventajas de utilizar la razón normalizada internacional:

- Los valores se pueden comparar, independientemente de que las tromboplastinas sean diferentes.
- La razón normalizada internacional permite un mejor control terapéutico del paciente.

2.9.3. Índice de Sensibilidad Internacional (ISI)

Cada reactivo de tromboplastina que se utiliza para realizar el examen de tiempo de protrombina, tiene un valor de sensibilidad asignado por el fabricante y se conoce como Índice de Sensibilidad Internacional, el cual fue propuesto en 1983 por la Organización Mundial de la Salud con el fin de disminuir la variabilidad que representa usar tromboplastina de distintos orígenes y así poder estandarizar el monitoreo de laboratorio de la terapia anticoagulante oral. Según el origen de la tromboplastina, su sensibilidad

varía, y estas variaciones pueden afectar al tratamiento con anticoagulantes orales. La tromboplastina de mayor sensibilidad es la de origen humano, mientras que las extraídas de tejido de mamífero tienen menor sensibilidad.³⁴

Se fabrican utilizando factor tisular humano recombinante producido por *Escherichia coli* y fosfolípidos sintéticos, que no contienen ningún otro factor de coagulación como protrombina, factor VII y factor X. Por consiguiente, son altamente sensibles a los déficits en factores y a las muestras de plasma de pacientes tratados con anticoagulantes orales y presentan un índice de sensibilidad internacional cercano a 1.³⁵

ISI= índice de sensibilidad internacional de la tromboplastina a calibrar respecto de la referencia. El ISI depende del origen de la tromboplastina y del sistema de medida. La tromboplastina de referencia tiene un índice de sensibilidad internacional (ISI)= 1.0.³⁶

2.10. Condiciones del paciente para el examen del TP/RIN

Si se está tomando anticoagulantes, la muestra debe obtenerse antes de la dosis diaria. Medicamentos como barbitúricos, fármacos de espectro hormonal y los suplementos de vitamina K, principalmente, pueden suspenderse a criterios del médico tratante.³⁶

2.11. Fundamento de las pruebas

Tiempo de protrombina: Mide la formación del coágulo dependiente de la vía extrínseca. Utiliza una tromboplastina “completa” (equivalente a la tromboplastina tisular). La prueba inicia al adicionar calcio y el plasma anti coagulado, responde a la inducción de una coagulación por este. Al agregar tromboplastina, se activa la vía extrínseca. Posteriormente se mide el tiempo transcurrido, desde la activación hasta la formación del coágulo, es decir, hasta la formación de fibrina.

El proceso de coagulación se desencadena mediante la incubación del plasma con la cantidad óptima de tromboplastina y calcio luego se mide el tiempo hasta la formación del coágulo de fibrina.³⁷

2.12. Fundamento del Coagulómetro Coagulyzer analyticon 2

Los instrumentos semiautomatizados de Coagulyzer se diseñan para el bajo volumen a los mediados de laboratorios del volumen. Combinan las ventajas de la detección mecánica y foto-óptica del coágulo en el principio turbodensitométrico.³⁸

2.13. Indicaciones Para El Uso De Anticoagulantes

2.13.1. Cardiopatías congénitas

La enfermedad congénita cardíaca ocurre en aproximadamente el 1% de los recién nacidos vivos. Entre las complicaciones más frecuentes de los pacientes con enfermedad cardíaca congénita, tenemos el tromboembolismo, en el cual está incluida la trombosis arterial, venosa, intracardiaca, pulmonar y del sistema nervioso central, es por esta razón que la cantidad de pacientes pediátricos que necesitan el uso de dispositivos endovasculares, las intervenciones quirúrgicas cardíacas, tratamiento y profilaxis antitrombótica han aumentado significativamente. Los niños con prótesis valvular mecánica deben recibir anticoagulantes orales para mantener rangos de RIN de 2,5 a 3,5.

Cuando la terapia de anticoagulación a dosis altas está contraindicada, se recomienda la anticoagulación oral suficiente para incrementar el RIN de 2 a 3 en combinación con ácido acetil-salicílico y dipiridamol.³⁹

2.13.2. Fibrilación auricular

La fibrilación auricular es la arritmia cardíaca más común, es un predictor independiente de mortalidad y enfermedad cerebrovascular que afecta al 0,4% de la población general, y su prevalencia aumenta en personas mayores de 75 años. Consiste en la aparición de estímulos irregulares a nivel auricular, con frecuencias en torno a 350-600 lpm. La contracción de las aurículas se ve afectada por estas frecuencias irregulares, lo que favorece el éxtasis de la sangre en ellas y la formación de trombos, aumentando el riesgo de tromboembolismo.

El uso de warfarina reduce el riesgo de accidente cerebrovascular, pero conlleva riesgos altos de hemorragias. Está indicada especialmente para pacientes con FA y estenosis mitral, prótesis valvulares, antecedentes de accidente cerebrovascular.⁴⁰

Se recomienda mantener el RIN entre 2 y 3. El sangrado intracraneal es la complicación más temida y su riesgo aumenta cuando el RIN sobrepasa los valores 4 o 5.¹⁰

2.13.3. Tromboembolismo pulmonar

La enfermedad tromboembólica venosa (TEV) involucra la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP). El tromboembolismo pulmonar es considerado como una urgencia cardiovascular, y constituye una de las principales causas de morbi-mortalidad, en pacientes hospitalizados, siendo la tercera causa de muerte cardiovascular, tras la enfermedad coronaria y los accidentes vasculares cerebrales.⁴¹

La anticoagulación es el tratamiento estándar para TVP de extremidad superior, inferior y TEP. El tratamiento inicia con heparina seguida por acenocumarol o warfarina generalmente en las primeras 24 horas desde el diagnóstico y se debe mantener la heparina por 5 días o hasta tener al menos 2 días de niveles de RIN de 2.0 a 3.0. Para pacientes que reciben dosis estables de anticoagulantes orales la monitorización debe ser con un intervalo no mayor a cuatro semanas.²³

2.13.4 Síndrome de hipercoagulabilidad

El estado hipercoagulable, en el que las personas tienen riesgo de trombosis está dado por causas primarias y secundarias, entre las causas primarias tenemos los defectos hereditarios de proteínas sanguíneas están la deficiencia de antitrombina III, las proteínas S y C de la coagulación, el cofactor II de la heparina, la deficiencia del plasminógeno, la resistencia a la proteína C activada /factor V de Leiden y otras mutaciones del factor V, defectos del sistema fibrinolítico y disfibrinogenemia, síndrome de la plaqueta pegajosa. Y entre las causas secundarias o adquiridas tenemos síndrome antifosfolipídico, enfermedades malignas, embarazo, dislipidemias, uso de estrógenos, síndrome nefrótico, entre otros. Este grupo de pacientes debe recibir anticoagulación oral prolongada manteniendo el RIN entre 2 y 3, para prevenir eventos trombóticos.²³

2.13.5. Prótesis valvulares

La terapia anticoagulante con warfarina o antiagregantes plaquetarios es indispensable, ya sea de forma temporal o permanente en pacientes que poseen una prótesis valvular cardíaca. Aun con el uso de Warfarina de manera apropiada, los pacientes con prótesis mecánicas tienen riesgo de desarrollar episodios embólicos en 1 a 2%.²³

- **Válvulas mecánicas:** Todos los pacientes con válvulas mecánicas requieren warfarina. Para válvulas insertadas en posición aórtica el RIN debe mantenerse entre 2 y 3 y, para la prótesis valvular mitral, el RIN debe mantenerse entre 2,5 y 3,5.²³
- **Válvulas biológicas:** Los pacientes con bioprótesis tienen mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos durante los primeros 3 meses tras la sustitución; estos pacientes deben recibir tratamiento anticoagulante de “baja intensidad”, para conseguir INR de 2.0 a 3.0 durante este tiempo, y luego deberán seguir el tratamiento con antiplaquetarios. Los pacientes con fibrilación auricular, trombos en aurícula, embolización sistémica previa o disfunción ventricular grave deben seguir el tratamiento con anticoagulantes orales.²³

2.13.6. Hipertensión arterial

Es denominada con frecuencia asesina "silenciosa" porque normalmente no hay señales o síntomas de la enfermedad. Se considera un factor de riesgo importante para todas las enfermedades cardiovasculares, siendo la hipertensión arterial (HTA), la hipercolesterolemia y el consumo de tabaco, los tres principales factores de riesgo de la cardiopatía isquémica y la principal causa de riesgo de los accidentes cerebrovasculares.⁴²

La hipertensión sanguínea puede ocasionar insuficiencia cardíaca y también puede provocar un derrame cerebral, insuficiencia renal y otros problemas de salud. El nivel de presión arterial muestra una relación directa con el accidente cerebro vascular, y en un grado levemente inferior con el infarto de miocardio.⁴²

En la mayor parte de hipertensos (67%) existe un mayor riesgo cardiovascular. Es por ello que en estos pacientes se recomienda con especial énfasis la necesidad de un adecuado

control no solo de su presión arterial sino también de otros factores de riesgo concomitantes.

La asociación frecuente de otros factores de riesgo tales como: la diabetes, la dislipidemia, el tabaquismo, la obesidad y el sedentarismo, incrementa sensiblemente el riesgo cardiovascular del hipertenso, por lo cual resulta de suma importancia la evaluación de cada paciente en particular.⁴³

2.13.7. Cardiopatía isquémica

Bajo el término de cardiopatía isquémica, incluimos una serie de causas y efectos interrelacionados, con expresiones clínicas y hematológicas no siempre congruentes entre sí. La cardiopatía isquémica es la forma más común de enfermedad cardíaca, afecta los vasos sanguíneos (o las arterias coronarias) del corazón. Esta enfermedad es causada por el bloqueo gradual de las arterias coronarias, afectando a el corazón que obtiene oxígeno y nutrientes de la sangre a través de estas arterias.⁴⁴

La cardiopatía isquémica se centra en las lesiones de las arterias coronarias. En la enfermedad coronaria, se forman acumulaciones gruesas de tejido graso en el interior de las paredes de las arterias coronarias. Al engrosarse la placa, disminuye el flujo de sangre. Esto hace que el corazón reciba menos oxígeno. La placa, o un coágulo de sangre que se forma en la pared, pueden bloquear totalmente la arteria. El adelgazamiento de las arterias por la placa, y a veces el bloqueo completo, aumentan el riesgo de sufrir un ataque cardíaco.⁴³

2.13.8. Insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca se desarrolla lentamente, y puede tener un impacto severo en la vida de la persona y en su capacidad para realizar actividades cotidianas y comunes; como vestirse, bañarse o desplazarse.⁴³

Existen dos categorías principales de insuficiencia cardíaca, sistólica y diastólica, y dentro de cada categoría, los síntomas pueden ser distintos de persona a persona. La insuficiencia cardíaca sistólica se presenta cuando disminuye la capacidad del corazón para bombear

sangre. El corazón no puede enviar suficiente sangre al sistema circulatorio, lo que ocasiona que la sangre que va al corazón se regrese y gotee líquido en los pulmones (congestión pulmonar.) La insuficiencia cardíaca diastólica ocurre cuando el corazón tiene dificultades para relajarse o descansar.⁴³

2.13.9 Envejecimiento vascular

Los cambios arteriales debidos al envejecimiento producen un engrosamiento de la pared con mayor rigidez del vaso, debido a un aumento en la íntima, de los contenidos de esterol del colesterol y fosfolípidos; se calcula que entre los 20 y 60 años de edad la íntima acumula aproximadamente 10 mg de colesterol por cada gramo de tejido.^{43 (Anexo 7)}

CAPÍTULO III

OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL

Establecer la importancia del Tiempo de Protrombina y Razón Normalizada Internacional en pacientes con terapia anticoagulante oral que acudieron al servicio de laboratorio CIMFA 15 DE ABRIL Tarija en el periodo de julio 2019 a octubre 2020.

3.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar el promedio del número total de controles periódicos de todos los pacientes con terapia anticoagulante oral que asistieron al servicio de laboratorio en el periodo julio 2019 a octubre de 2020.
- Determinar el porcentaje de pacientes que cumplieron el mínimo de controles periódicos de acuerdo al promedio obtenido en el primer objetivo.
- Determinar el porcentaje de pacientes que corrigieron su tiempo de protrombina y razón normalizada internacional llevando a cabo el mínimo de controles de acuerdo al promedio obtenido en el primer objetivo.
- Determinar el porcentaje de pacientes de sexo femenino y sexo masculino que formaron parte del estudio e identificar el sexo más frecuente a usar terapia anticoagulante oral.

3.3. Operacionalización de las variables

VARIABLE	TIPO	OPERACIONALIZACION		INDICADOR
		Escala	Descripción	
Cantidad de controles de cada paciente	Cuantitativa discreta	Numérica	Según el número de controles periódicos a los que asistieron los pacientes.	Porcentaje promedio
Número de pacientes con terapia anticoagulante oral	Cuantitativa discreta	Numérica. 17 pacientes con terapia Anticoagulante oral.	Según el número de pacientes con patología de base que requieran terapia anticoagulante oral.	
Tiempo de protrombina	Cuantitativa continua	Valores considerados normales entre 25 a 35 seg. En paciente anticoagulado.	Valor en segundos obtenido por el método automático.	Segundos
Razón Normalizada Internacional	Cuantitativa continua	Valores considerados normales entre 2,0 a 3,0 en pacientes anticoagulados.	Según el tiempo de protrombina del paciente, calculado mediante una ecuación.	No tiene unidades
Sexo	Nominal	Femenino Masculino	Según el sexo biológico del paciente	Porcentaje

CAPÍTULO IV
MARCO
METODOLÓGICO

4. Marco Metodológico

4.1. Tipo de proyecto

El presente trabajo corresponde a un proyecto de evaluación, porque según su orientación involucra la evaluación de datos o información recolectados con anterioridad.

4.2. Tipo de investigación

El presente trabajo según periodo y secuencia corresponde al tipo de investigación descriptivo - retrospectivo.

- **Descriptivo** por que el estudio de investigación describe la situación en la que se encuentra la población.
- **Retrospectivo** puesto que evalúa los cambios a través del tiempo en determinadas variables.

4.3. Diseño de la investigación

El presente trabajo corresponde a un diseño no experimental longitudinal.

Longitudinal por que el interés es analizar los cambios a través del tiempo en determinadas variables. Recolectan datos a través del tiempo en períodos especificados, para hacer hincapié respecto al cambio y sus consecuencias.

4.4. Periodo y lugar donde se desarrolla la investigación

El trabajo de investigación se desarrolla en los meses de julio del año 2019 hasta octubre del año 2020. El desarrollo tiene lugar en el departamento de Tarija; ciudad de Tarija.

4.5. Población

La población está conformada por todos los pacientes que acudieron al servicio de laboratorio CIMFA 15 DE ABRIL dependiente de la caja nacional de salud Tarija que reciben terapia anticoagulante oral, en el periodo julio del año 2019 hasta octubre del año 2020; el cual está conformado por 17 pacientes.

4.6. Muestra

La muestra está constituida por un total de 17 pacientes con terapia anticoagulante oral que acudieron al servicio de laboratorio CIMFA 15 DE ABRIL dependiente de la caja nacional de salud Tarija. De los cuales cinco pertenecen al sexo femenino y doce al sexo masculino.

(Anexo 8)

4.7. Tipo de muestreo

Se aplicó muestreo intencional o de conveniencia debido a que se escogieron registros de pacientes siguiendo criterios de inclusión los cuales son necesarios para cumplir los objetivos planteados.

4.8. Criterios de inclusión

El principal y único criterio de inclusión es que todos los pacientes participantes de este estudio cumplan con terapia anticoagulante oral durante el periodo de realización de este estudio, que acudieron a controles periódicos al servicio de laboratorio CIMFA 15 DE ABRIL dependiente de la caja nacional Tarija de salud en el periodo de julio de 2019 a octubre de 2020.

4.9. Criterios de exclusión

Son excluidos todos los pacientes que no reciban ningún tipo de terapia anticoagulante, que acudieron al servicio de laboratorio en el periodo en que se realizó el estudio.

4.10. Métodos y Técnicas:

Para la realización del presente trabajo de investigación se tomaron en cuenta métodos deductivos para dar respuestas validas a preguntas y que estas puedan ser contrastadas y refutadas.

Tomamos en cuenta la siguiente secuencia metodológica:

- Solicitud de autorización que permita el acceso al libro de registro de resultados de los pacientes que acudieron al laboratorio CIMFA 15 DE ABRIL dependiente de la caja nacional de salud Tarija en el periodo de julio 2019 a octubre de 2020.
- Revisión y clasificación primaria de los datos necesarios para el estudio en cuestión del libro de registro del área de hematología.
- Análisis y clasificación secundaria de los datos y resultados registrados obtenidos en las pruebas de cada paciente.
- Registro de todos los resultados y datos clasificados y obtenidos de los de registro general; necesarios para el presente estudio.
- Creación de un formato de recolección de datos necesarios para el siguiente estudio: edad, sexo, número de controles con fechas y resultados de las pruebas.

4.11. Desarrollo

4.11.1. Materiales

- Libro de registro de pacientes del área de hematología.
- Cuaderno de registro de datos necesarios para el estudio.

4.11.2. Procedimiento

- Se hizo una revisión del libro de registro general del área de hematología y se clasifico en primera instancia a todos los pacientes que tenían registro de pruebas tanto de tiempo de protrombina y razón normalizada internacional.
- De la primera selección se clasifico a todos los pacientes que cumplían el criterio de inclusión y de exclusión requerido para el estudio para el estudio.
- Se verifico que los datos de todos los pacientes se encuentren completos, esto son necesarios para el estudio: edad, sexo, número total de controles por paciente y resultados de tiempo de protrombina y razón normalizada internacional.
- Se procedió a llenar y completar el cuadro de formato creado para la recolección de datos con el número de paciente, edad, sexo, número de controles, fecha de cada control realizado, resultado del tiempo de protrombina y resultado del RIN.

4.12. Tabulación y análisis de datos

Los datos obtenidos de la clasificación inicial, fueron tabulados y expuestos en cuadros de referencia con los parámetros medidos y tomados en cuenta para la parte descriptiva de la investigación así también separados para demostrar los objetivos propuestos.

CAPÍTULO V
RESULTADOS Y
DISCUSIÓN

5.1. Análisis e interpretación de los resultados

Tabla N°1. Promedio del número total de controles periódicos de todos los pacientes con terapia anticoagulante oral que asistieron al servicio de laboratorio en el periodo julio 2019 a octubre de 2020.

NUMERO DE PACIENTE	NUMERO DE CONTROLES
1	8
2	6
3	6
4	6
5	6
6	5
7	4
8	5
9	6
10	4
11	3
12	7
13	5
14	6
15	7
16	7
17	8
Total: 17	Total: 99
Promedio: 5,8	

Interpretación: Los pacientes que formaron parte del estudio suman 99 controles periódicos en su totalidad, tomando en cuenta todos los controles de todos los pacientes. De este total se obtiene un promedio 5,8 que nos sirve como punto de referencia para establecer el número idóneo de controles periódicos en el estudio.

Fuente propia

Grafica N°1. Promedio del número total de controles periódicos de todos los pacientes con terapia anticoagulante oral que asistieron al servicio de laboratorio en el periodo julio 2019 a octubre de 2020.

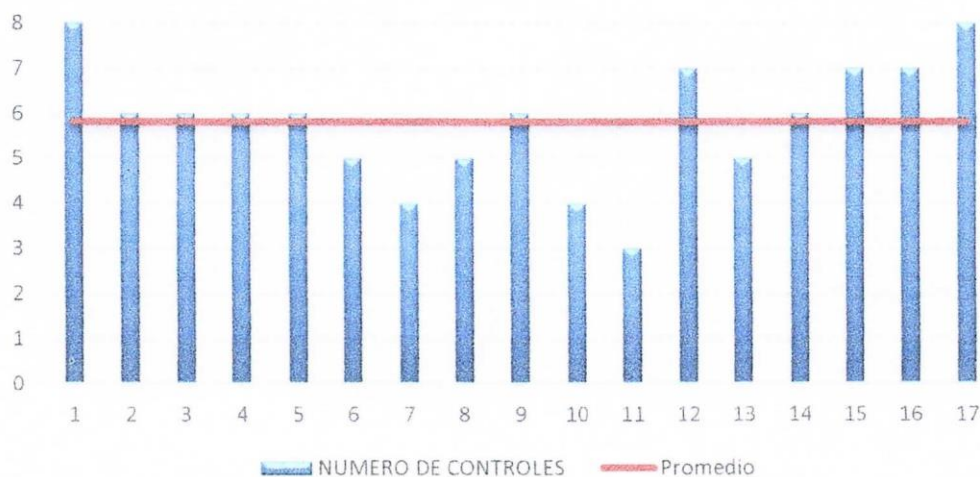
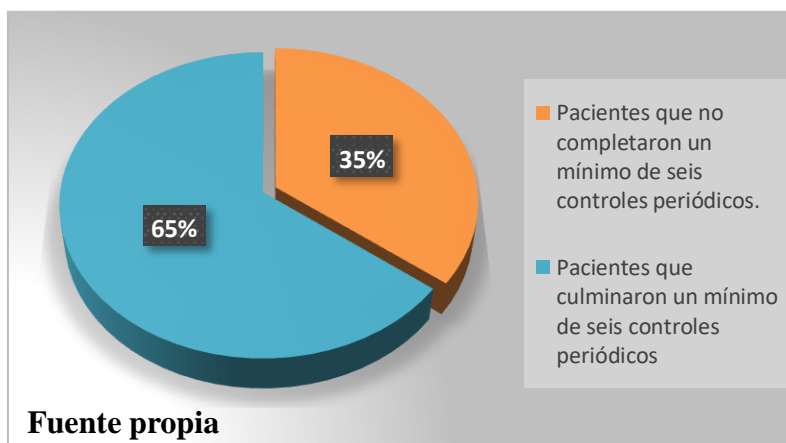


Tabla N°2. Porcentaje de pacientes que completaron el mínimo de controles periódicos de acuerdo al promedio obtenido en el primer objetivo.

Pacientes que no completaron un mínimo de seis controles periódicos.		Pacientes que culminaron un mínimo de seis controles periódicos	
NUMERO DE PACIENTE	NUMERO DE CONTROLES	NUMERO DE PACIENTE	NUMERO DE CONTROLES
6	5	1	8
7	4	2	6
8	5	3	6
10	4	4	6
11	3	5	6
13	5	9	6
Total: 6	< a 6 controles	12	7
Fuente propia		14	6
		15	7
		16	7
		17	8
		Total pacientes: 11	>/= a 6 controles

Grafica N° 2. Porcentaje de pacientes que completaron el mínimo de controles periódicos de acuerdo al promedio obtenido en el primer objetivo.



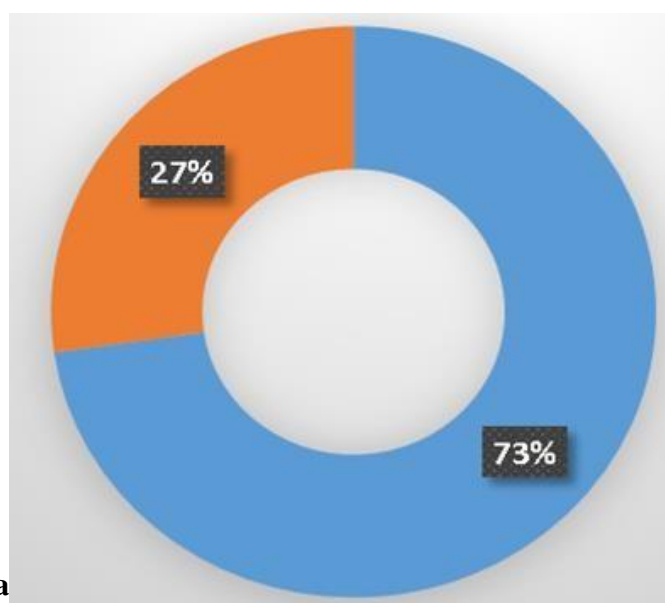
Interpretación: Del total de pacientes tomados en cuenta como muestra un 65% llegaron a completar un mínimo de seis controles periódicos, entre los cuales también fueron tomados en cuenta los pacientes que completaron entre siete y ocho controles periódicos. El restante 35% corresponde al grupo de pacientes que no completaron el mínimo de 6 controles por distintas razones que son ajenas al estudio.

Tabla N°3. Porcentaje de pacientes que corrigieron su tiempo de protrombina y razón normalizada internacional llevando a cabo el mínimo de controles de acuerdo al promedio.

NUMERO DE PACENTE	NUMERO DE CONTROLES	TP Y RIN CORREGIDO	TP Y RIN NO CORREGIDO
1	8	✓	
2	6	✓	
3	6	✓	
4	6	✓	
5	6	✓	
9	6		✓
12	7	✓	
14	6	✓	
15	7	✓	
16	7		✓
17	8		✓
Total pacientes: 11		8	3
Total porcentaje: 100%		73%	27%

Fuente propia.

Grafica N°3 Porcentaje de pacientes que corrigieron su tiempo de protrombina y razón normalizada internacional llevando a cabo el mínimo de controles de acuerdo al promedio.



Fuente propia

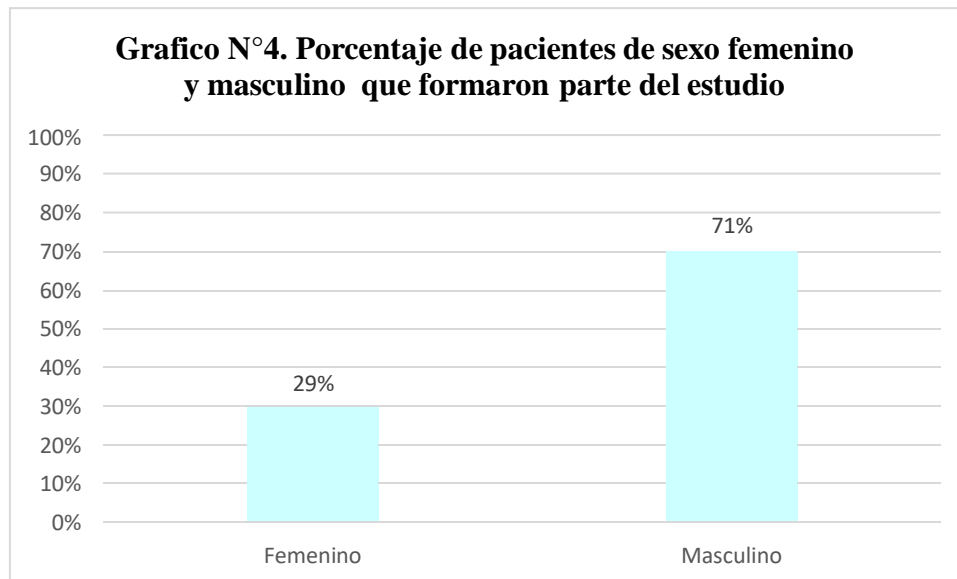
Interpretación: El 65% de pacientes que formaron parte del estudio representa a un total de 11 pacientes con terapia anticoagulante oral que completaron un mínimo de seis controles periódicos; de estos 11 pacientes el 73% lo cual representa a ocho pacientes lograron el objetivo de corregir su tiempo de protrombina y razón normalizada internacional y en el caso de algunos estos valores se mantuvieron estables durante la terapia en el periodo de que se realizó el estudio. El restante 27% representa un pequeño grupo de personas que por razones especiales no lograron corregir su tiempo de protrombina y razón normalizada internacional los cuales se deben a que dos de ellos estaban iniciando su terapia anticoagulante y un paciente no cumplía con el periodo óptimo para un control adecuado.

Tabla N°4. Porcentaje de pacientes de sexo femenino y sexo masculino que formaron parte del estudio.

Variable	Número de pacientes	Porcentaje
Pacientes Femeninos con terapia anticoagulante	5	29%
Pacientes masculinos con terapia anticoagulante	12	71%
Total	17	100%

Fuente propia.

Grafica N°4. Porcentaje de pacientes de sexo femenino y sexo masculino que formaron parte del estudio.



Interpretación: De los pacientes que formaron parte del estudio un 23%(5 pacientes) pertenecen al sexo femenino y un 71%(12 pacientes) son del sexo masculino. Lo cual demuestra que el sexo masculino es el más afectado con patologías de base que requieran el seguimiento con terapia anticoagulante, esto puede deberse a diferentes razones entre las cuales la principal es el estilo de vida.

5.2. Discusión

Mantener una terapia anticoagulante oral a largo plazo es una dura tarea, por el paciente como para el equipo de salud.

El trabajo realizado por Ávila María (2014) realizaron el estudio Factores asociados a razón normalizada internacional fuera de rango terapéutico en usuarios de terapia anticoagulante oral con antagonistas de vitamina K, determinaron que de 374 pacientes que formaron parte del estudio un total de 102 pacientes presentaron un RIN fuera de rango terapéutico no adecuado para su patología. Los principales motivos fueron asociados a olvido en la toma de medicamento, alteraciones en la dieta e interacciones farmacológicas y el factor etario. El presente estudio revelo un análisis similar con la diferencia que este tomo en cuenta varios controles de un mismo paciente esto arrojó un mejor resultado.

En el trabajo de Ruiz y Zambrano. (2011) previo a la obtención del título de médicos cirujanos, con el tema Prevalencia de razón normalizada internacional sobre rango terapéutico adecuado en personas con terapia regular de Warfarina sódica en el Hospital Carlos Andrade Marín durante el mes de enero 2011, vinculan entre otras causas a los adultos mayores con valores del razón normalizada internacional fuera de rango, es necesario denotar que en su estudio solo se tomó en cuenta una encuesta realizada a los pacientes que a diferencia del presente estudio que toma datos del libro de registro con resultados obtenidos de pruebas periódicas realizadas a los pacientes que cumplían terapia anticoagulante oral.

Jorge Josué Burneo Robles. (2015) en su trabajo tiempo de protrombina y razón normalizada internacional como pruebas control en personas con problemas cardiovasculares que son atendidos en el hospital Isidro ayora de la ciudad de Loja. Relaciona los valores de tiempo de protrombina y RIN de un grupo de pacientes tanto anticoagulados como no anticoagulados; de los pacientes que si toman anticoagulante, solo un 20% presento valores dentro del marco de referencia, habiendo un 80% que presentaron valores disminuidos y con riesgo de formar trombos.

Es necesario denotar que el estudio mencionado de Jorge Josué Burneo Robles solo realizó una determinación del tiempo de protrombina y por lo tanto solo se tiene la razón normalizada internacional de una determinación y se ignora también si los pacientes acudían a controles periódicos y el lapso de tiempo entre estos. En el presente estudio realizado para establecer la importancia del tiempo de protrombina y razón normalizada internacional en pacientes con terapia anticoagulante oral que acudieron al laboratorio CIMFA 15 de abril Tarija en el periodo de julio 2019 a octubre 2020 se puede observar que el valor tanto de tiempo de protrombina y razón normalizada internacional se llegan a estabilizar al cabo de cierto número de controles periódicos lo cual se debe al actuar del medicamento que se use como tratamiento.

Con respecto al trabajo de Romero y Vargas (2009) estudio de Warfarina versus acenocumarol en alcanzar niveles terapéuticos en una población ambulatoria, concluyeron que hubo una eficacia clínica similar de la anticoagulación oral con acenocumarol en comparación con la warfarina puesto que luego del cambio a warfarina, se observó un 40% con bajo rango terapéutico; 51% en rango terapéutico; y 9% sobre rango terapéutico. Si bien es cierto que el presente estudio no hace diferencia en el tipo de anticoagulante cabe mencionar que todos los pacientes que formaron parte del estudio llevan terapia anticoagulante oral ya sea warfarina o acenocumarol. Los valores en los pacientes son estables al cabo de cierto número de controles periódicos en el caso de cambio de anticoagulante ya sea warfarina a acenocumarol o viceversa mostrando el mismo punto de conclusión.

CAPÍTULO VI
CONCLUSIONES Y
RECOMENDACIONES

6.1. Conclusiones

Llevar una terapia anticoagulante oral a largo plazo suele ser una tarea ardua pero de vital importancia principalmente para el paciente. El presente estudio realizado para establecer la importancia del tiempo de protrombina y razón normalizada internacional en pacientes con terapia anticoagulante oral que acudieron al laboratorio CIMFA 15 de abril Tarija en el periodo de julio 2019 a octubre 2020, revelo que los pacientes en terapia anticoagulante oral controlados en el mencionado laboratorio presentan una frecuencia mayor de razón normalizada internacional dentro del rango terapéutico, es decir que los pacientes constantes que llevan una buena terapia y control adecuado logran estabilizar el tanto el tiempo de protrombina como su razón normalizada internacional al cabo de cierto número de controles lo cual es evidenciado en los resultados del presente estudio.

Si tomamos en cuenta todos los controles de todos los pacientes que formaron parte del estudio suman un total de 99 controles lo cual conlleva a un promedio de 5,8 valor que sirvió para identificar un número estándar de seis controles entre todos los pacientes parte del estudio en el periodo de julio 2019 a octubre 2020. En base a esto se pudo identificar el porcentaje de pacientes que llevo a corregir su tiempo de protrombina y razón normalizada internacional.

Con los datos obtenidos se pudo notar que del total de pacientes que formaron parte del estudio un 73%(8pacientes) lograron el objetivo de corregir su tiempo de protrombina y razón normalizada internacional y en el caso de alguno se mantuvo un valor constantemente en rango terapéutico. El restante 27%(3 pacientes) que por razones especiales no lograron corregir su tiempo de protrombina y razón normalizada internacional los cuales se deben a que dos de ellos estaban iniciando su terapia anticoagulante y un paciente no cumplía con el periodo óptimo para un control adecuado, estos tienen valores bajo el rango terapéutico de razón normalizada internacional y con riesgo de formación de coágulos o trombos si no se corrige su terapia.

De los pacientes que formaron parte del estudio un 71%(12 pacientes) pertenecen al sexo masculino, mientras que un 29%(5 pacientes) pertenecen al sexo femenino, esto nos indica

que el sexo masculino es el más predisponente a requerir terapia debido al estilo de vida y estrés que lo hacen una víctima de las circunstancias biológicas para requerir terapia anticoagulante oral.

En la relación tiempo de protrombina y razón normalizada internacional se observó una correlación entre los valores disminuidos de los pacientes que toman anticoagulantes. Es decir, valores disminuidos de tiempo de protrombina desembocaron por ende en valores disminuidos de razón normalizada internacional, existiendo la relación de estos dos análisis complementarios para controlar la terapia con anticoagulantes orales.

En pacientes que no llevan un control adecuado y continuo de la terapia se observa una gran variación en sus resultados dando cuenta lo necesario que es llevar un control más continuo.

Finalmente podemos concluir que los datos y análisis presentados nos permiten tener una mejor perspectiva sobre la realidad de la población con problemas de base que requieran terapia anticoagulante oral donde se observa pacientes con un conocimiento pobre de control y prevención, particularmente de trombos y coágulos.

6.2. Recomendaciones

Durante la terapia anticoagulante oral es necesario tener en cuenta la importancia de llevar un control periódico y adecuado más aun en caso de patologías cardiovasculares, no existiendo en la literatura revisada trabajos que analicen la eficacia del control periódico tanto de tiempo de protrombina y razón normalizada internacional adecuado para este grupo de pacientes. El presente estudio recomienda al personal en salud hacer énfasis en la importancia de la terapia anticoagulante oral conociendo el modo de actuar de esta.

Los pacientes de la tercera edad requieren un control más estrecho de la terapia anticoagulante oral junto con una valoración integral de la misma tomando en cuenta patologías concomitantes y medicamentos prescritos, dado que son los más susceptibles de presentar un control inadecuado de la terapia. Esto puede ser corregido, ya sea mejorando las herramientas terapéuticas, como buscando nuevas estrategias de control y seguimiento.

Es recomendable tener en cuenta el tipo de alimentación en este grupo de pacientes que usen terapia anticoagulante oral debido a que son muy susceptibles a alteraciones en el tratamiento por hábitos considerados no apropiados para esta terapia; entre los cuales se menciona el consumo de alcohol, que es un tema condenado en especial en este tipo de pacientes.

Debido a los diferentes métodos utilizados de forma independiente en cada laboratorio, ya sea automatizados o manuales de realizar tanto el tiempo de protrombina y razón normalizada internacional es recomendable siempre hacer anamnesis al paciente sobre sus hábitos alimenticios y de seguimiento de la terapia. Además de recomendar y recordar lo importante que es no auto medicarse porque se desconoce el efecto de acción de la terapia anticoagulante con otros medicamentos o drogas cualquiera que sea, esta debe ser vigilada y revisada por su médico de cabecera.