

Bases fisiopatológicas y clínicas del tratamiento anticoagulante oral.

Cecilia Bórquez R, María Jesús Vial C, Andrea Sakurada Z, Verónica Ramírez M. y Jorge Aldunate O.

Resumen:

En el presente artículo, se revisan las bases fisiopatológicas y clínicas del tratamiento anticoagulante oral. El uso de fármacos anticoagulantes permite la prevención de la trombosis, la cual es una complicación de muchos cuadros médicos y quirúrgicos. En esta revisión, se describen los mecanismos de acción de los fármacos anticoagulantes sobre el metabolismo de la vitamina K, también se discute las diferentes recomendaciones terapéuticas para distintas situaciones clínicas y los fármacos actualmente disponibles en Chile. Se detallan las condiciones óptimas de manejo preanalítico y analítico para la realización del examen de tiempo de protrombina, el cual es el método de laboratorio para controlar la acción de los fármacos anticoagulantes.

Summary:

This paper describes the physiopathological and clinical basis of oral anticoagulant treatment. Thrombosis is an important complication of various clinical conditions and can be prevented by anticoagulant agents. The mechanism of actions on vitamin K metabolism, therapeutic recommendations, assigns a grade of anticoagulation for each clinical condition and oral anticoagulants that are available in Chile are discussed. Also are described pre analytical conditions and processing of blood specimens for prothrombin time test. This test is used as a monitor of the effects of oral anticoagulant therapy.

Servicio Laboratorio
Central. Hospital Clínico
Universidad de Chile.

Introducción

Variadas investigaciones científicas en las últimas dos décadas han llevado a un notable mejoramiento de los resultados de la terapia anticoagulante oral y junto con ello, han aumentado las indicaciones médicas. En estos avances se incluyen la definición de adecuadas indicaciones médicas, la identificación del rango terapéutico óptimo y la estandarización de las pruebas de laboratorio que permiten un control seguro de la terapia ⁽¹⁾.

Un hecho poco conocido y que tiene mucho que ver con el uso de los anticoagulantes orales, fue la tromboflebitis que sufrió en 1975, el antiguo jefe del estado español, Francisco Franco. Al diagnosticarse tal cuadro, uno de los médicos tratantes inició tratamiento con anticoagulantes orales, mientras que otro le indicó fenilbutazona, para evitar el intenso dolor que sufría. La acción del antiinflamatorio al competir por la albúmina, que actúa como transportadora, produjo una mayor fracción de anticoagulante libre y por lo tanto, un aumento del efecto anticoagulante. La disminución de la coagulación, provocó una hemorragia digestiva, luego al deterioro del estado general del paciente por shock y posteriormente, a la muerte.

La dosificación de la terapia y el tiempo en que el paciente se mantiene en rango terapéutico óptimo son dos de los factores más importantes en la efectividad terapéutica y en la reducción de las complicaciones hemorrágicas. Idealmente, el International Normalized Ratio (INR) debería mantenerse en rango terapéutico la mayor parte del tiempo, pero muchos factores influyen en el logro de este objetivo. Éstos incluyen factores fisiológicos y farmacológicos, tales como la interacción con fármacos o enfermedades que afectan la biodisponibilidad del anticoagulante; la dieta, factores gastrointestinales que

afectan la disponibilidad de vitamina K; o factores fisiológicos que afectan la síntesis o metabolismo de los factores de coagulación dependientes de vitamina K. Además, factores intrínsecos del paciente como la adherencia al tratamiento son también muy importantes.

Junto con todo lo descrito se requiere una adecuada monitorización de la terapia por parte del laboratorio mediante la determinación del tiempo de protrombina (TP) y una óptima comunicación médico-paciente⁽²⁾.

Este artículo analizará aspectos sobre el mecanismo de acción de los anticoagulantes orales disponibles en Chile, calidad en la monitorización del tratamiento anticoagulante oral, e indicaciones de anticoagulación oral en distintas entidades clínicas, entre otros.

Fármacos anticoagulantes

Generalidades:

Cuando existe una rotura de un vaso, se activa un conjunto de células y proteínas que la sangre transporta, interactuando con la pared lesionada. Estos elementos activados provocan la conversión de la sangre, desde su estado líquido a una sustancia sólida ("coágulo") que se deposita alrededor y en el grueso de la pared actuando como tapón, Hemostasia. Si en lugar de existir una rotura del vaso, se produce una grieta o una rugosidad en la parte interna de su pared, se desencadenarán y activarán los mismos mecanismos y se producirá la misma masa sólida, pero en el interior del vaso, Trombosis.

La trombosis es una complicación importante de varias condiciones médicas y quirúrgicas, que pueden ser prevenidas o ser efectivamente tratadas. La trombosis puede producir la obstrucción de un vaso sanguíneo y está implicada en varias enfermedades de alta morbimortalidad (infarto de miocardio, infarto

cerebral, tromboembolismo pulmonar). Actualmente, tres clases de fármacos están disponibles para ello: medicamentos anticoagulantes, agentes antiplaquetarios y drogas trombolíticas. Los primeros dos grupos previenen la formación y crecimiento del trombo, mientras que el tercer grupo lisa un trombo previamente existente.

- Fármacos que evitan la formación del trombo: La formación de trombos intravasculares depende de la puesta en marcha del proceso de la coagulación y de la agregación plaquetaria. La agregación plaquetaria se inicia por el contacto con el colágeno de la pared vascular "adhesión plaquetaria", luego por secreción de ADP y de tromboxano A_2 se produce la "activación plaquetaria". El ADP, el tromboxano A_2 y la trombina aumentan el calcio citoplasmático y producen la agregación y la contracción de las plaquetas en la "retracción del coágulo".

- Fármacos que evitan el crecimiento del trombo: El fármaco más característico de estos es la heparina, que es un mucopolisacárido de peso molecular variable, entre 6 y 25 kDa, integrado por glucosaminas sulfonadas, en que los grupos amino proporcionan la carga eléctrica negativa y su actividad. Las cadenas de heparina neutralizan los factores activados ejerciendo la antitrombina III de cofactor. Esta acción la pueden realizar al presentar dos porciones bien diferenciadas: una parte de la cadena se une sobre la

antitrombina III y otra parte neutraliza el centro activo de la trombina, esta porción se halla integrada por cinco azúcares situados en el mismo orden. La heparina actúa inmediatamente después de su administración y no requiere de transformaciones previas, no se absorbe por el tubo digestivo, se debe administrar parenteralmente (subcutánea o endovenosa), se cataboliza por el hígado que elimina los grupos sulfato y se excreta por la orina. Por ello, en hepatopatías o nefropatías puede aumentar su acción.

- Fármacos fibrinolíticos: Es el único tratamiento verdaderamente curativo, pero se halla sujeto a graves riesgos hemorrágicos, motivo por el cual solo debe realizarse en medios hospitalarios. Solo puede utilizarse cuando el accidente trombótico se ha producido recientemente.

Mecanismo de acción de los fármacos anticoagulantes orales

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, sin incluir la fibrinólisis, son los factores IX, X, V, II (protrombina), fibrinógeno, proteína C y S, antitrombina III y factor VII. De todos ellos, los factores IX, X, VII, II, proteína C y S son dependientes de vitamina K. La actividad de la vitamina K sobre dichos factores no está directamente relacionada con la síntesis, sino con

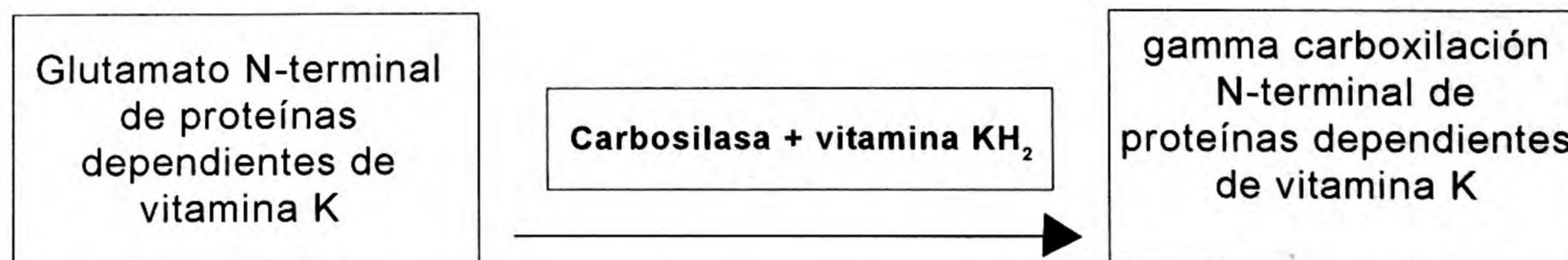


Figura 1: Esquema de la reacción de gammacarboxilación de las proteínas dependientes de vitamina K.

modificaciones químicas finales que multiplican por varios logaritmos su actividad.

La vitamina K es un cofactor para la gamma carboxilación de los residuos de ácido glutámico en el extremo N-terminal de la molécula de las proteínas dependientes de vitamina K (figura 1). Esta carboxilación está catalizada por la carboxilasa que utiliza como cofactor la forma reducida de la vitamina K (vitamina KH_2).

Durante la reacción de gamma carboxilación ocurre el reciclaje de vitamina K (figura 2). La vitamina KH_2 se oxida a vitamina K epóxido (se almacena de esta forma). Para ser usada nuevamente, debe ser reconvertida en vitamina K, lo que se realiza mediante una

Tabla 1

Allmentos con mayor contenidos de vitamina K. (3)

Alimento	Vitamina K mg/100g
Té verde (infusión)	1428
Perejil	540
Hoja de espinaca	400
Cáscara de pepino	360
Cilantro	310
Bruselas	308
Té negro (infusión)	262
Nabos	251
Berros	250
Brócoli	238
Lechuga	210
Salsa de soya	193
Cebollines	190
Mayonesa	81
Cáscara de manzana verde	60
Coliflor	57
Palta	40
Poroto soya	47
Kiwis	25

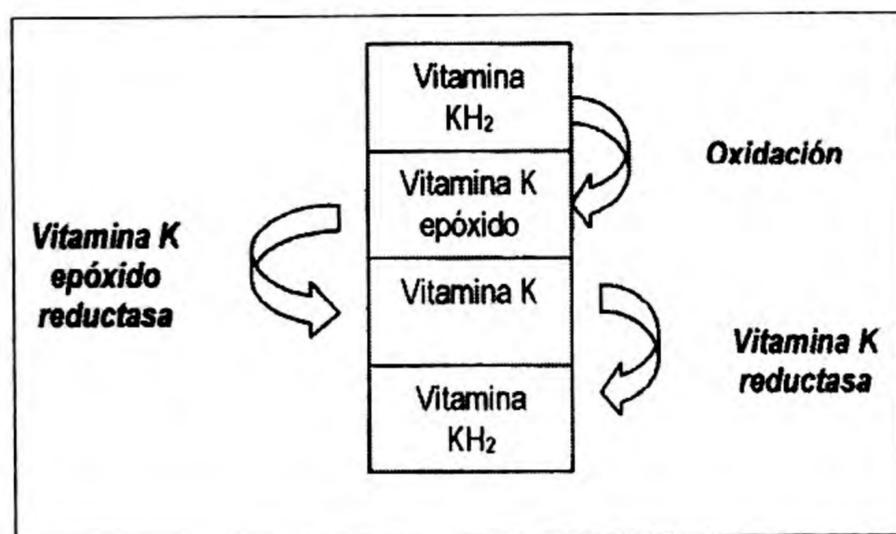


Figura 2: Esquema de reacción de reciclaje de vitamina K.

reducción mediada por la vitamina K epóxido reductasa. Luego, se reduce a vitamina KH_2 por una reacción catalizada por la vitamina K reductasa.

La vitamina K se encuentra ampliamente distribuida en los alimentos, especialmente en los vegetales de hoja verde (tabla 1). Otra fuente importante está dada por la flora bacteriana intestinal normal. Es una vitamina liposoluble, por lo que requiere de la presencia de grasas, las que son aportadas por la dieta, para su absorción y metabolismo.

Los fármacos anticoagulantes inhiben la vitamina K epóxido reductasa y la vitamina K reductasa, por ende disminuyen los niveles de vitamina KH_2 , lo que impide la carboxilación de los factores de coagulación.

En las primeras horas de iniciada la terapia anticoagulante oral se produce un rápido descenso del factor VII y de las proteínas C y S (vida media más corta), que conlleva cierta tendencia procoagulante en los pacientes (tabla 2). Este efecto de tipo procoagulante, se produce durante los tres primeros días de tratamiento, para luego continuar con su acción anticoagulante. Este estado procoagulante puede verse agravado en individuos con déficit congénito de proteína C, en los que se puede desencadenar cuadros de trombosis, como ser: necrosis dérmica. Por

Tabla 2

Vida media de factores de coagulación.

Proteína	Vida media
Factor II	60 hrs.
Factor VII	4-6 hrs.
Factor IX	20-24 hrs.
Factor X	48-72 hrs.
Proteína C	6 hrs.
Proteína S	42 hrs.

todo ello, se recomienda, en todos los casos, iniciar el tratamiento anticoagulante oral manteniendo simultáneamente la terapia con heparina y luego suspenderla al alcanzar los niveles de INR deseados, lo que ocurre en 4 ó 5 días, aproximadamente ⁽¹⁾.

Los últimos años se ha estudiado el rol de otra proteína dependiente de vitamina K en los procesos de coagulación, como es la proteína Z, la cual es una proteína de 62 kDa, que actúa como cofactor de la inhibición del factor Xa por el inhibidor de proteasa dependiente de proteína Z (IPZ). La proteína Z aumenta más de 1000 veces la inhibición del factor Xa que realiza el IPZ, en presencia de Ca²⁺ y fosfolípidos, pero no afecta la inhibición del factor XIa que realiza el IPZ. En la práctica, lo anterior se traduce en que pacientes con bajos niveles de proteína Z, presentan tendencia al sangramiento, en cambio, si el bajo nivel de proteína Z está asociado a la presencia de la mutación del factor V Leiden, produce una alta frecuencia de fenómenos tromboembólicos ^(4,5). En cambio, no se ha podido demostrar que la alta concentración de proteína Z en el plasma produce un estado de hipercoagulabilidad, como concluyó un grupo de investigadores que trató de asociar altos niveles de proteína Z con la evolución de pacientes con accidentes vasculares encefálicos de tipo isquémico⁽⁶⁾.

Interacciones de los fármacos anticoagulantes orales.

La respuesta a los anticoagulantes orales está influenciada por factores farmacocinéticos y metabólicos, dentro de los cuales está su mecanismo de acción y el metabolismo de la vitamina K. La mayoría de los pacientes que están en terapia anticoagulante oral están polimedicados y/o sufren otras enfermedades, por ende pueden existir interacciones farmacológicas importantes. Estas interacciones pueden producir aumento o disminución de la acción esperada del anticoagulante oral. Si la interacción aumenta el efecto del anticoagulante, puede llevar a producir sangramientos y si la disminuye puede mantener el riesgo trombótico (tabla 3).

Un elemento muy importante a considerar es el tipo de anticoagulante usado. En general, la mayoría de los trabajos publicados de interacción de fármacos han sido realizados con warfarina y vitamina K, lo cual se explica al ser publicaciones en lengua inglesa; por otra parte, en la literatura existen reportes contradictorios para la interacción de un mismo fármaco con anticoagulantes orales, es el caso del paracetamol, que según algunos autores produce aumento del efecto de los anticoagulantes orales, en cambio otros refieren disminución de su acción. En el caso de algunas familias de fármacos, como los antibióticos macrólidos, para algunos se ha referido que interactúan aumentando el efecto de la warfarina (eritromicina y claritromicina) mientras otros (roxitromicina y azitromicina) disminuyen su acción.

Por estas razones los tratamientos con anticoagulantes orales requieren controles periódicos y a veces se debe anticipar e incrementar la frecuencia de los controles, hasta que se logre un nuevo equilibrio en otro nivel de dosis.

Tabla 3

Fármacos que Interactúan con los anticoagulantes orales

Aumentan la respuesta de los anticoagulantes orales

Acetaminofeno	Estreptoquinasa	Propafenona
Ácido acetilsalicílico	Eutirox	Propil-tiouracilo
Ácido etacrínico	Fenilbutazona	Pentoxifilina
Ácido mefenámico	Fenoprofeno cálcico	Piroxicam
Ácido nalidíxico	Fluoroquinolonas	Propranolol
Alcohol (intoxicación aguda)	Gemfibrozilo	Propoxifeno
Alopurinol	Glucagón	Quinina
Amiodarona	Hidrato de cloral	Quinidina
Antidepresivos tricíclicos	Ibuprofeno	Quinolonas
Cefamandol	Indometacina	Salicilatos
Cimetidina	Isoniacida	Sulfinpirazona
Clofibrato	Itraconazol	Sulfonamidas
Cloramfenicol	Ketoprofeno	Sulindac
Co-trimoxazol	Lovastatina	Tamoxifeno
Danazol	Meclofenamato	Tetraciclinas
Diazóxido	Metronidazol	Tiazidas
Diflunisal	Miconazol	Uroquinasa
Disulfiram	Metil-tiouracilo	Vacuna antigripal
Eritromicina	Neomicina	Vitamina E
Esteroides anabolizantes	Omeprazol	

Disminuyen la respuesta de los anticoagulantes orales

Alcohol (alcoholismo crónico)	Corticosteroides	Rifampicina
Anticonceptivos orales	Colestiramina	Espironolactona
Azatioprina	Dicloxacilina	Trazodona
Barbituratos	Griseofulvina	Sucralfato
Carbamazepina	Mercaptopurina	Vitamina K
Ciclosporina	Nafcilina	

Mecanismos de interacción farmacológica

Potencian efecto del anticoagulante

- Por disminución de la Flora Bacteriana Intestinal que provoca deficiencia de Vitamina K: Antibióticos (Cotrimoxazol, Ciprofloxacino, Amoxicilina (+/-Clavulánico), Metronidazol).
- Por desplazamiento de las proteínas plasmáticas o inhibición del Citocromo P-450: Amiodarona, Antidepresivos tricíclicos, inhibidores

de enzima convertidora, Hipolipemiantes, cimetidina, fenilbutazona, allopurinol.

- Por efecto antiagregante: aspirina, antiinflamatorios no esteroideos, penicilina en altas dosis.

Inhiben efecto del anticoagulante

- Ingesta elevada de vitamina K: alimentos ricos en vitamina K o suplementos vitamínicos.
- Por disminución de Absorción: Colestiramina, Sucralfato.

- Por Inducción Enzimática en el hígado: Fenobarbital, Rifampicina.
- Por Incremento de Factores de Coagulación: Estrógenos (anticonceptivos orales, terapia de reemplazo hormonal).

Efectos secundarios de los anticoagulantes orales

No Hemorrágicos

- Necrosis Dérmica: Su ocurrencia es excepcional. Aparece bruscamente entre el tercer y quinto día de tratamiento y es causado por una extensiva trombosis de vénulas y capilares del tejido adiposo subcutáneo. La patogénesis de este cuadro y el porqué de la localización es aún desconocido. Se ha asociado a casos de déficit de Proteína C ó S. En estos pacientes se produce un descenso adicional de estos inhibidores cuando sólo ha comenzado a descender el factor VII, pero los factores II y X son aún normales, pero también se han reportados casos en individuos no deficientes. Por esto, se intenta evitar las anticoagulaciones "bruscas" e intensas en la etapa inicial y mantener heparina hasta alcanzar el INR deseado.
- Alopecia: Es casi siempre parcial, su frecuencia oscila entre el 1% y el 5%. Se observa desde el primer trimestre de tratamiento con anticoagulantes orales y rara vez obliga a interrumpir el tratamiento.
- Síndrome del dedo púrpura: Dedos de ambos pies fríos y cianóticos que se atribuyen a microembolización del material de la placa ateromatosa calcificada. Es raro y no es exclusivo del tratamiento anticoagulante oral.
- Alergia o Rash Cutáneo: Es raro y un cuadro urticariforme o una vasculitis, pueden obligar a cambiar de anticoagulante.
- Osteopenia: Es un efecto secundario muy debatido. Pareciera que la vitamina K aumenta la actividad osteoblástica, postulándose

que sus inhibidores harían lo contrario; el efecto parece mínimo (muy inferior al de la heparina) y generalmente carente de significación clínica, incluso en el periodo de climaterio.

- Embriopatias: Mantener la terapia anticoagulante oral durante el embarazo, conlleva riesgo (1-5%) de inducir anomalías fetales: hipoplasia nasal, condrodiasplasia punctata en las epífisis, xifoesciosis, braquidactilia, entre otras malformaciones.

Hemorrágicos

El efecto más característico y potencialmente grave de los anticoagulantes orales es la hemorragia. Según su severidad pueden ser:

- Críticas: Aquellas que ocurren a nivel del sistema nervioso central. Son infrecuentes (1% de los casos), aunque pueden ser de alta letalidad.
- Mayores: Tienen su origen en tubo digestivo, espacio retroperitoneal, pulmón y suprarrenales. Son potencialmente letales y requieren hospitalización para su adecuado manejo médico.
- Menores: Muy frecuentes. Se trata de gingivorragia, epistaxis, hematomas, equimosis, hipermenorrea y principalmente hematuria.

Fármacos anticoagulantes orales disponibles en Chile

Los anticoagulantes orales pertenecen a dos grandes familias de drogas: las cumarinas y las indandionas. Los anticoagulantes que se comercializan en Chile pertenecen a la familia de las cumarinas y son el acenocumarol y la warfarina (Tablas 4 y 5).

En España el fármaco más utilizado es acenocumarol; en Francia se usa Previscanâ de 20 mg que es una indandiona; y en los países anglosajones se utiliza la warfarina sódica, que es el medicamento con el que se ha rea-

Tabla 4

Tipos de agentes anticoagulantes disponibles en Chile.

Compuesto	Acenocumarol	Warfarina
Nombres comerciales y Laboratorio que distribuye	Neo-sintrom® (Novartis) Coarolâ® (Andrômaco) Isquelim® (Rider)	Coumadín® (Bristol-Myers Squibb)
Presentación	Comprimidos de 4 mg	Comprimidos verde claro de 2.5 mg Comprimidos color durazno de 5 MG

Tabla 5

Características de los anticoagulantes disponibles en Chile

	Acenocumarol	Warfarina
Administración	Oral	Oral *
Absorción	Rápida, tracto gastrointestinal	Rápida, tracto gastrointestinal
Concentración plasmática máxima	1 a 3 hrs.	1 a 9 hrs.
Fijación proteínas plasmáticas	98.7%	97%
Duración de efecto anticoagulante	2 días	2 a 5 días
Vida media	8 a 11 hrs.	36 a 42 hrs.
Biotransformación	Hígado y riñones	Hígado y riñones
Eliminación	Orina y heces	Orina y heces
Barrera hematoencefálica	Sí	sí
Atraviesa barrera placentaria	Sí	sí
Leche materna	indetectable	indetectable

* (En EE.UU existe una forma inyectable).

lizado la mayor parte de los estudios y los ensayos clínicos ⁽⁷⁾.

Reversión del tratamiento anticoagulante oral

En los casos de complicaciones hemorrágicas, se debe controlar el tratamiento anticoagulante oral con el tiempo de protrombina y evaluar otros factores causales. Sin embargo, cualquiera sea el valor del INR, el objetivo es detener el sangramiento y para ello se debe seguir las siguientes conductas:

1. Si el INR es < 2.0: buscar causa local.

2. Si el INR está dentro del rango terapéutico óptimo, se suspende una dosis de anticoagulante oral y se busca otras causas. Luego reanudar el tratamiento anticoagulante oral, en las mismas dosis pre-establecidas y controlar a los 5 días.

3. Si el INR está sobre el rango terapéutico óptimo:

- Si el INR está una unidad por sobre el óptimo, suspender el anticoagulante oral durante 1 día, luego reiniciar con el mismo esquema previo y controlar en una semana.

- Si el INR está hasta dos unidades por sobre el óptimo, suspender el anticoagulante oral durante 2 días, reiniciar con una dosis 25% menor a la dosis previa.

- Si el INR está hasta dos unidades por sobre el óptimo, suspender el anticoagulante oral durante 2 días y administrar vitamina K (fitomenadiona, Konakion®, ampollas de 10 mg).

Una dosis de 5 mg endovenoso de vitamina K, normaliza el INR en 6 horas y causa siempre cierto grado de refractariedad al reintroducir el anticoagulante oral, que dura entre 5 y 7 días, tras el episodio hemorrágico.

En pacientes con INR hasta 7, se puede administrar media ampolla en agua por vía oral, en INR sobre 7 y hasta 10, administrar 5 mg endovenoso (½ ampolla de 10 mg) y en INR sobre 10, 1 ampolla endovenoso.

En caso necesario, se puede aportar Plasma Fresco. Cada unidad de plasma fresco por peso del paciente incrementa entre un 4 y un 7% el complejo Protrombínico y lo hace de forma inmediata.

Para reversión del efecto de los anticoagulante orales sin presencia de sangramiento, pero con INR sobre rango terapéutico óptimo, se puede:

- Suspender dosis
- Administrar 0.5 - 1 mg endovenoso de vitamina K para INR hasta 10.
- Administrar 3 - 5 mg endovenoso de vitamina K para INR mayor a 10.

Monitorización del tratamiento anticoagulante oral

Objetivo principales del tratamiento anticoagulante oral son:

- Mantener niveles óptimos de anticoagulación para evitar episodios trombóticos o recurrencias.
- Prevenir hemorragias secundarias.

El control del laboratorio es necesario para adecuar la dosis farmacológica de cada pa-

ciente, por lo tanto debe ser desarrollado con alta calidad técnica y estandarizado ⁽⁸⁾.

El Tiempo de Protrombina (TP) es el examen utilizado para monitorizar el tratamiento anticoagulante oral. Es simple y de bajo costo. Es sensible a la disminución de tres de los cuatro factores dependientes de Vitamina K (II, VII, X). El tiempo de protrombina se define como el tiempo en segundos requerido para que se forme un coágulo de fibrina en una muestra de plasma citratado a la cual se ha agregado tromboplastina y calcio. La tromboplastina se refiere a un extracto tisular de cerebro, pulmón o placenta que contiene factor tisular y los fosfolípidos necesarios para promover la activación del factor X por el factor VII.

A lo largo del tiempo se han observado ciertos inconvenientes en la monitorización de la terapia anticoagulante oral, dependientes de la determinación del tiempo de protrombina, que son:

- Factores pre-analíticos: toma de muestra inadecuada.
- Factores analíticos: reactivos de tromboplastinas de diferente sensibilidad.
- Factores post-analíticos: diferentes formas de expresión de resultados: tiempo de coagulación en segundos, actividad de protrombina en porcentaje y mediante el índice.

Todo lo anterior trae como consecuencia que:

- Existan distintos grados de anticoagulación en los diversos hospitales, por ende dificulta la comparación interlaboratorios.
- Exista dificultad en establecer una estandarización universal del tratamiento anticoagulante oral (rango terapéutico óptimo).

Actualmente, se han establecido ciertas acciones con el fin de estandarizar el tiempo de protrombina.

Factores pre-analíticos. ⁽⁹⁾

1. Toma de la Muestra:

Objetivo: Preservar los componentes a analizar en el estado más cercano a lo posible "in vivo".

- Debe ser una punción venosa no traumática, para evitar la activación de los factores de la coagulación.
- Evitar torniquete por tiempo prolongado; ya que el éstasis venoso prolongado puede activar el mecanismo de la coagulación.
- Debe existir una relación 9:1 entre muestra y anticoagulante.
- El tubo de muestra debe ser un tubo tapa celeste con citrato como anticoagulante y a una concentración al 3.2%.

2. Transporte:

- La muestra debe ser rápidamente trasladada al laboratorio.
- Evitar los traumas.
- El tubo debe estar tapado, (tubo destapado genera variaciones de pH).

3. Conservación de la muestra (plasma):

- 2 horas mantenidas a temperatura ambiente.
- 4 horas mantenidas entre 2°C y 4°C.
- 2 semanas a -20°C.
- 6 meses a -70°C.

Fuentes de error

- Recolección de la muestra en forma inadecuada por:
 - Tubos de recolección llenados en exceso o en forma insuficiente.
 - Falla en la corrección del volumen de citrato para personas con hematocrito muy bajo o alto.
 - Tubo con anticoagulante no apropiado, o no uso de tubo con anticoagulante.

Muestra de mala calidad:

- Muestra coagulada, hemolizada, icterica o lipémica.
- Contaminación con heparina.
- Transporte y conservación de muestra inadecuada.

Factores analíticos y post-analíticos ⁽¹⁰⁾.

Los reactivos de tromboplastina tienen distinta sensibilidad frente a la acción de los anticoagulantes orales, dependiendo de su fuente de origen, contenido en fosfolípidos y preparación. Una tromboplastina poco sensible produce menor prolongación del tiempo de protrombina que una tromboplastina más sensible al déficit de factores de coagulación dependientes de vitamina K. La sensibilidad de una tromboplastina puede ser medida a través de su ISI (International Sensitivity Index), que es el valor de la pendiente de la recta de regresión, que relaciona los valores obtenidos con cualquier tromboplastina, versus la de referencia. Tromboplastinas altamente sensibles tienen un ISI aproximado de 1.0. El valor ISI de las tromboplastinas varía, además, según el método utilizado para realizar el tiempo de protrombina (manual o automatizado) y según el equipo automatizado.

En EE.UU. y Canadá, se empleó durante muchos años tromboplastinas procedentes de cerebro de conejo que eran menos sensibles al déficit de factores dependientes de vitamina K. Posteriormente se desarrollaron tromboplastinas mucho más sensibles (de cerebro humano), que se comenzaron a utilizar en Inglaterra. Al incrementarse los viajes transoceánicos de pacientes anticoagulados, se observó que los pacientes europeos con INR de 2.5, presentaban en Norteamérica INR de 1.5 que se consideran insuficientes, mientras que los americanos anticoagulados con INR de 2.0, presentaban en Europa INR de 5.0, evidentemente elevados, lo que generaba modificaciones en las dosis y mayores complicaciones hemorrágicas.

En 1977, la Organización Mundial de la Salud estableció un preparado de cerebro humano como la primera tromboplastina de referencia internacional. Posteriormente, este primer estándar fue reemplazado por otras trombo-

Tabla 6

Indicaciones de terapia anticoagulante oral en el Hospital Clínico Universidad de Chile. ⁽¹¹⁻¹⁸⁾

Patología	Rango terapéutico	óptimo	Duración
TVP distal sintomática	2 - 3		6-12 semanas
TEP + TVP proximal	2 - 3		6 meses
TVP – TEP idiopático (más de un episodio),	2 - 3		Indefinido
Trombosis Venosa Profunda (TVP) primer episodio con factores de riesgo transitorios: cirugías, traumas, inmovilización, uso estrógenos	2 - 3		3 - 6 meses
TVP – TEP por coagulopatías, malignidad o Síndrome antifosfolípidos	2 - 3		Indefinido
Accidente vascular encefálico embólico	2 - 3		Indefinido
Profilaxis Trombosis Venosa en cirugías de cadera y ginecológicas, en pacientes oncológicos con catéter subclavio, cáncer mama estadio IV en quimioterapia.	2 - 3		3 meses
Infarto miocardio con o sin trombolisis	2 - 3		3 meses
Infarto miocardio con o sin trombolisis asociado a fibrilación auricular, disfunción ventricular y/o aurículas izquierda o trombo intracavitario.	2 - 3		Indefinido
Fibrilación auricular	2 - 3		Indefinido
Cardioversión de arritmias supraventriculares	2 - 3		3 sem. pre-CV y 6 sem. post-CV
Estenosis mitral y/o regurgitación mitral con antecedente de embolismo sistémico, FA, dilatación auricular izquierda mayor a 5.5 cm.	2 - 3		Indefinido
Enfermedad reumática válvula mitral en ritmo sinusal cuando existen factores de riesgo de co-morbilidad: tamaño aurícula izquierda, edad, estabilidad hemodinámica, embolia sistémica o FA crónica o paroxística.	2 - 3		Indefinido
Prolapso de válvula mitral + FA, TIA, AVE, embolismo sistémico.	2 - 3		Indefinido
Calcificación del anillo mitral + FA, embolismo sistémico	2 - 3		Indefinido
Ateromas aórticos móviles o placas ateromatosas > 4mm (por ecografía transesofágica)	2 - 3		Indefinido
Pacientes con episodio de trombosis demostrado y presencia de un foramen oval persistente (excepto si se cierra)	2 - 3		Indefinido
Endocarditis infecciosa en válvula natural o bioprótesis	2 - 3		Indefinido
Prótesis valvular biológica mitral o aórtica	2 - 3		3 meses
Prótesis valvular biológica mitral o aórtica + FA, trombo auricular, embolismo sistémico	2 - 3		Indefinido
Prótesis valvular mecánica mitral	3 - 4		Indefinido
Prótesis valvular mecánica aórtica	2.5 – 3.5		Indefinido
Insuficiencia arterial aguda de EEII (tromboembolización)	2 - 3		Indefinido
Bypass infrainguinal y otras reconstrucciones vasculares	2 - 3		Indefinido
Síndrome antifosfolípidos	3 - 4		Indefinido

plastinas de referencia primaria y secundaria y actualmente son utilizadas tromboplastinas recombinantes. Los reactivos de tromboplasti-

nas que se comercializan deben traer la información de su ISI. La OMS recomienda que solo se usen para el control de la terapia anti-

coagulante, tromboplastinas con ISI < 1.5. Existen también varias entre 1 y 1.5 que se consideran válidas pero no óptimas.

El sistema INR es la escala universal para expresar el tiempo de protrombina en terapia anticoagulante oral. El empleo del INR se extiende en Europa desde 1985 y desde 1990 es adoptado en Norteamérica. Es el cociente entre el TP del paciente expresado en segundos y el TP de un control normal, elevado al ISI que indica la sensibilidad de la tromboplastina empleada como reactivo y el método empleado. El cálculo del INR se obtiene mediante la fórmula:

$$\text{INR} = (\text{TP paciente en seg.} / \text{TP control en seg.})^{\text{ISI}}$$

El INR por lo tanto es la razón de Tiempo de Protrombina que uno habría obtenido si hubiese usado la preparación de referencia internacional de la OMS.

Indicaciones de terapia anticoagulante oral.

En la práctica, las prescripciones de tratamiento anticoagulante oral son realizadas por médicos de diversas especialidades como ser: cardiólogos, neurólogos, hematólogos, internistas, reumatólogos, cirujanos vasculares periféricos, etc. Se indica en toda patología en la cual existe el riesgo de embolia sistémica, tanto como profilaxis primaria o secundaria. En nuestra institución la vigilancia de la terapia anticoagulante oral está a cargo del Servicio de Laboratorio Central, cuyos médicos especialistas en Laboratorio Clínico atienden un policlínico con aproximadamente mil pacientes en control activo.

Las principales indicaciones de tratamiento anticoagulante oral, en nuestro Hospital se resumen en la tabla 6.

Notas:

La ACCP recomienda la anticoagulación oral permanente en todas las válvulas mecánicas.

El rango terapéutico óptimo en pacientes con prótesis valvular mecánica, ha sido un aspecto muy discutido entre las sociedades científicas relacionadas. La European Society of Cardiology difiere con la ACCP respecto a las recomendaciones de terapia anticoagulante oral en prótesis valvulares cardíacas. En general, la ACCP recomienda INR más bajos.

· Actualmente, la intensidad de anticoagulación en prótesis valvulares mecánicas depende del tipo de válvula y su perfil hemodinámico, y del sitio de implantación. El European Working Group recomienda INR entre 3.0 y 4.5 para pacientes con válvulas mecánicas de primera generación (Starr-Edwards, Björk-Shiley estándar). Para válvulas de segunda generación (St. Jude, Medtronic, Monostrut) el INR debe estar entre 3.0 y 3.5 para prótesis en posición mitral y entre 2.5 y 3.0 en prótesis aórtica.

· En el caso de estenosis mitral y/o regurgitación mitral, si ocurre un episodio de trombosis a pesar de una adecuada terapia con anticoagulantes orales, se recomienda aumentar el rango de INR a 2.5 – 3.5 ó agregar aspirina. No se recomienda el tratamiento anticoagulante oral en enfermedad de válvula aórtica, a menos que exista otra condición que lo justifique.

Anticoagulación oral y embarazo

El embarazo se asocia a un estado de hipercoagulabilidad determinado por un aumento de los factores de coagulación y disminución de la actividad fibrinolítica. Esto se traduce, en la práctica, en mayor riesgo materno de complicaciones trombóticas. Si la paciente está recibiendo terapia anticoagulante oral, es habitual la necesidad de controles repetidos que se traducen muchas veces en un incremento de la dosis habitual de anticoagulantes.

Los anticoagulantes orales atraviesan la barrera placentaria y su uso puede asociarse a embriopatías como ser, hipoplasia nasal, alteraciones en la calcificación de las epífisis, muerte fetal, cuando la madre está expuesta a ellos entre la 6° y 12° semana de gestación, a daño neurológico del niño por malformaciones del sistema nervioso central, por hemorragia cerebral durante todo el embarazo y a mayor incidencia de abortos. Se estima que el riesgo de embriopatía fluctúa entre 3 y 4% y el riesgo de daño neurológico del feto sería de 2%. Sin embargo, por lo poco frecuente que es la condición de embarazo en paciente con tratamiento anticoagulante oral, la verdadera incidencia de estas complicaciones no está bien determinada. Por otro lado, la gran mayoría de los casos graves reportados corresponden al período en que no se había uniformado el uso de las tromboplastinas, época en la cual se usaban altos niveles de anticoagulación⁽¹⁹⁾.

Hasta ahora no existe un acuerdo universal con respecto a cuál es el esquema ideal de terapia anticoagulante oral que evite la teratogenicidad con mínimo riesgo de complicaciones trombóticas.

Una vez confirmado el embarazo se recomienda actualmente:

- Manejar con heparina todo el embarazo.
- Anticoagular con heparina estándar o heparinas de bajo peso molecular hasta la semana 13 de embarazo, para luego reiniciar terapia anticoagulante oral hasta la mitad del tercer trimestre, y después continuar con heparina hasta el parto.

Contraindicaciones de terapia anticoagulante oral

Se clasifican en:

- Absolutas: Presencia de Hemorragia activa grave.

- Mayores: Aneurisma intracraneal y Cirugía sobre el SNC reciente.

Accidente vascular encefálico en evolución
Retinopatía hemorrágica

HTA severa, no controlada

Coagulopatías: Congénita (Hemofilia, von Willebrand).

Embarazo.

- Menores: Pacientes alcohólicos Trastornos mentales severos (falta de adherencia a tratamiento).

Insuficiencia Renal Crónica.

Hipertensión arterial.

Traumatismo Cráneo-encefálico (3-4 semanas).

Úlcera péptica activa.

Cirrosis Hepática con varices esofágicas.

Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

Recuentos plaquetarios bajos: (50.000-100.000 plaquetas).

Referencias.

1. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J, Deykin D. Oral Anticoagulants: Mechanism of Action, Clinical Effectiveness, and Optimal Therapeutic Range. *Chest* 2001; 119: 8S-21S.
2. Ansell J, Hirsh J, Dalen J, Bussey H, Anderson DR, Poller L, Jacobson A, Deykin D, Matchar D. Managing Oral Anticoagulant Therapy. *Chest* 2001; 119: 22S-38S.
3. Weihrauch JL, Chatra AS. Provisional Table on the Vitamin K Content of Foods. United States Department of Agriculture. Agriculture Research Service. Nutrient Data research Branch, Revised 1994.
<http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/Data/Other/pt104.pdf>
4. Broze GJ Jr. Protein Z-dependent regulation of coagulation. *Thromb Haemost* 2001; 86: 8-13.
5. Kemkes-Matthes B, Matthes KJ. Protein Z. *Semin Thromb Haemost*, 27: 551-6.
6. Cobalt K, Biasiutti FD, Mattle HP, Lammle B, Willemin WA. Protein Z in ischemic stroke. *Br J Haematol* 2001; 114: 169-73.

7. Jaffer A, Bragg L. Practical tips for warfarin dosing and monitoring. *Cleve Clin J Med* 2003; 70: 361-71.
8. Wilson C, Braun S, Parra C, Dussailant G, Guarda E. Normas para el tratamiento anticoagulante en patología cardiovascular. *Revista Chilena de Cardiología* 1998; 17: 240-52.
9. NCCLS Document H21-A2. Approved Guideline. Collection, transport and processing of blood specimens for coagulation testing and general performance of coagulation assays. 3^a editions, 1991; 18: 1-6.
10. NCCLS Document H47-A. One-stage prothrombin time (PT) test and activated partial thromboplastin time (APTT) test. Approved Guideline 1996; 16: 1-7.
11. Hers TM, Angelic G, Hull RD, Morris TA, Samara M, Tapson V, Wag JG. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2001; 119: 176S-93S
12. Kearon C. Duration of therapy for acute venous thromboembolism. *Clin Chest Med*, 2003; 24: 63-72.
13. Salem DN, Hartnett Daudelin D, Levine HJ, Pauker SG, Eckman MH, Riff J. Antithrombotic therapy in valvular heart disease. *Chest* 2001; 119: 207S-19S.
14. Stein PD, Alpert JS, Bussey HI, Dalen JE, Turpie AG. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest* 2001; 119: 220S-7S.
15. Hart RG, Halperin JL, Pearce LA, Anderson DC, Kronmal RA, McBride R, Nasco E, Sherman DG, Talbert RL, Marler JR. Lessons from the stroke prevention in atrial fibrillation trials. *Ann Intern Med* 2003; 138: 831-8.
16. Dunn AS, Turpie AG. Perioperative management of patients receiving oral anticoagulants. *Arch Intern Med* 2003; 163: 901-8.
17. Perry SL, Ortel TL. Clinical and laboratory evaluation of thrombophilia. *Clin Chest Med* 2003; 24: 153-70.
18. Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation* 2003; 107(suppl 1): 117-21.
19. Parra C, Kauffmann R, Chateau B, Cabrera E. Heparina subcutánea durante el primer trimestre del embarazo en mujeres con prótesis valvulares cardíacas. *Rev Méd Chile* 1999; 127: 1475-9.