

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS**

**"DETERMINACION DE LOS VALORES DE EL INDICE NORMAL DE
REFERENCIA (INR) EN LOS PACIENTES DE 18 A 45 AÑOS QUE
ASISTEN A LA EMERGENCIA DEL HOSPITAL DE ACCIDENTES Y
TRAUMATOLOGIA DEL INSTITUTO GUATEMALTECO DE
SEGURIDAD SOCIAL I.G.S.S"**

(Estudio observacional transversal en 400 pacientes que
consultaron a la emergencia del Hospital de Accidentes del Instituto
Guatemalteco de Seguridad Social en los meses de abril a mayo de
1996)

TESIS

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la
Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

POR

KAREN RAQUEL CASTRO RAMIREZ

en el Acto de su Investidura como

MEDICO Y CIRUJANO

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central

Guatemala, Julio de 1996

5
44 (A)

EL DECANO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
DE LA
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

H A C E C O N S T A R Q U E :

El (La) PROFESORA : KAREN RAQUEL CASTRO RAMIREZ

Carnet Universitario No. 9013190

Ha presentado para su Examen General Público, previo a optar al
Titulo de Médico y Cirujano, el trabajo de Tesis titulado:

DETERMINAR EL VALOR NORMAL DE INR EN LOS PACIENTES DE 18 a 45 AÑOS QUE
ASISTEN A LA EMERGENCIA DEL HOSPITAL DE ACCIDENTES Y TRAUMATOLOGIA DEL
IGGS

Trabajo asesorado por:

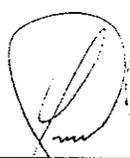
Doctor GONZALEZ POGGIO

y revisado por:

Doctor VICTOR ALVARADO

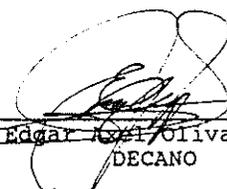
quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite,
firman y sellan la presente ORDEN DE IMPRESION.

Guatemala, de 1996.


UNIDAD DE TESIS


DIRECTOR
CENTRO DE INVESTIGACIONES
DE LAS CIENCIAS DE LA SALUD

IMPRIMASE:


Dr. Edgar José Oliva González
DECANO



apme



Guatemala, Junio 21 de 1996

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
GUATEMALA, CENTRO AMERICA

Doctor
Carlos Humberto Escobar Juárez
COORDINADOR
Comisión de Tesis
Presente

Se le informa que el (la) profesora:

KAREN RAQUEL CASTRO RAMIREZ

Nombres y Apellidos Completos

Arnet. No.: 9013190 ; ha presentado el Informe Final de su trabajo de tesis
titulado:

DETERMINAR EL VALOR NORMAL DE INR EN LOS PACIENTES DE 18 a 45 AÑOS QUE

ASISTEN A LA EMERGENCIA DEL HOSPITAL DE ACCIDENTES Y TRAUMATOLOGIA DEL IGGS

al cual autor, asesor(es) y revisor nos hacemos responsables por el contenido,
metodología, confiabilidad y validez de los datos y resultados obtenidos; así
como de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones expuestas.

Firma del Encargado

Nombre Completo y Sello Profesional:

Dr. Jaime González Rodríguez

Asesor

MEDICO

Dr. VICTOR R. ALVARADO
Médico y Cirujano
Col. 5663

f.: Revisor

Nombre Completo y Sello Profesional

Reg. de Personal: 940132

ENCARGADO
SOSA



FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
GUATEMALA, CENTRO AMERICA

Of. APR-UT-035-96

Guatemala, Junio 21 de 1996

PROFESORA
AREN RAQUEL CASTRO RAMIREZ
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
SAC
presente.

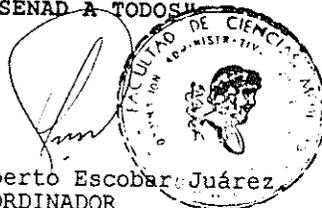
PROFESORA CASTRO:

Por este medio hago de su conocimiento que su Informe Final de Tesis, titulado DETERMINAR EL VALOR NORMAL DE INR EN LOS PACIENTES DE 18 a 45 AÑOS QUE ASISTEN A LA EMERGENCIA DEL HOSPITAL DE ACCIDENTES Y TRAUMATOLOGIA DEL IGGG ha sido RECIBIDO, y luego de revisado se ha establecido que cumple con los requisitos contemplados en el reglamento de trabajos de tesis; por lo que es autorizado para completar los trámites previos a su graduación.

En otro particular me suscribo de usted.

Respetuosamente,

"DID Y ENSEÑAD A TODOS"



Dr. Carlos Humberto Escobar Juárez
COORDINADOR

NOTA: La información y conceptos contenidos en el presente trabajo es responsabilidad única del autor.

me

INDICE

	Página
I. INTRODUCCION	1
II. DEFINICION Y ANALISIS	3
III. JUSTIFICACION	5
IV. OBJETIVOS	6
V. REVISION BIBLIOGRAFICA	7
VI. METODOLOGIA	17
VII. PRESENTACION DE RESULTADOS	22
VIII. ANALISIS Y DISCUSION DE DATOS	28
IX. CONCLUSIONES	29
X. RECOMENDACIONES	30
XI. RESUMEN	31
XII. BIBLIOGRAFIA	33
XIII. ANEXOS	37



I. INTRODUCCION

El mecanismo hemostático comprende una serie de reacciones integradas que van desde las paredes vasculares, plaquetas, factores de la coagulación y fibrinolíticos cuyo fin es mantener y establecer la integridad vascular (5). En la actualidad, se ha demostrado en varios estudios en los Estados Unidos e Inglaterra, una forma o sistema de reportar el tiempo de protrombina y estandarización con mayor exactitud y facilidad, evaluando la vía extrínseca de la coagulación.

El Índice Normal de Referencia (INR) se basa en una relación proporcional que existe entre el tiempo de reacción de la muestra del Tiempo de Protrombina del paciente y el tiempo de reacción del plasma normal en ese laboratorio; el resultado obtenido se eleva al Índice de Sensibilidad Internacional (ISI) que es la comparación de la tromboplastina del lote del reactivo utilizado con la tromboplastina británica internacional de cerebro humano (5,11,10). Los márgenes de referencia según la literatura revisada (2,4,5,10,11) se encuentran en un rango de 0.85 a 1.15 U/ml y el rango terapéutico de INR según Behringwerke de sensibilidad para las diferentes indicaciones es de 2.5 a 4.5 estudio realizado en junio de 1994. Hay diferentes lotes de tromboplastina y reactivos que pueden ser utilizados al obtenerse de cerebro de conejo, cerebro humano, placenta humana, hígado de conejo, todos con un error de 0.97% por la existencia de los diferentes resultados de Tiempo de Protrombina entre los laboratorios, pues no toman en cuenta el origen de la tromboplastina, el lote, la técnica y el instrumento utilizado para lo que se ha creado una forma de reporte del Tiempo de Protrombina (TP) que toma en cuenta las consideraciones entre cada laboratorio, técnicas e instrumento, haciendo una estandarizado global e internacional sin error ni variaciones, siendo fácil y exacta de calcular, a ello se ha llamado Índice Normal de Referencia INR. Por ello, se consideró necesario realizar este estudio, teniendo como objetivo principal, establecer valores normales del Índice Normal de Referencia (INR) en una muestra representativa que nos permitirá tener datos de referencia propios, adecuados para el posterior manejo de pacientes con terapia anticoagulante oral y en el futuro a pacientes con alteraciones de la vía extrínseca de la coagulación por diferentes patologías.

Los valores obtenidos en el estudio como valores normales están en el rango de 0.96 a 1.06 con una diferencia de -0.11 y +0.965 para la población guatemalteca, con una moda de 1.00 y una media de 1.0156; encontrando que nuestro rango concuerda entre el rango internacional del Índice Normal de Referencia (INR) pero que es un poco más limitado, aunque en la experiencia de los hospitales como la opinión en la entrevista realizada con el Dr. Victor R. Alvarado del Intensivo del Hospital de Accidentes del IGSS refiere que los pacientes, en especial los de mordedura de serpiente empiezan con la presencia de hemorragias o petequias con un índice Normal de Referencia de 1.5 considerándolo como límite superior.

II. DEFINICION Y ANALISIS

El Índice Normal de Referencia (INR) es un sistema de reporte del tiempo de protrombina (TP) de una manera estandarizada, exacta, fácil y universal; siendo utilizado como parámetro internacional para los diferentes laboratorios. Es sugerido y promovido por la Organización Mundial del Corazón y del Comité Internacional de Trombosis y Hemostasis para pacientes con uso de terapia anticoagulante oral (2,4,5,10,11). Es promovido al observar los diferentes resultados de Tiempo de Protrombina (TP) manejados en los laboratorios con sangre de un mismo paciente.

Esto se debe a las diferentes tromboplastinas comerciales existentes en los lotes de los laboratorios con origen de cerebro humano, cerebro de conejo, placenta humana, pulmón, hígado y ácido desoxirribonucleico (DNA) recombinante (2,5). El INR se obtiene con el uso de una calculadora con función exponencial al realizar una ecuación y el resultado obtenido debe elevarse al Índice de Sensibilidad Internacional (ISI) que es el resultado obtenido de la comparación de la tromboplastina estándar internacional británica de cerebro humano (2,5,10,11).

La ecuación es así:

$$\text{INR} = \text{R}^{\text{ISI}} \quad \text{R} = \frac{\text{TP del paciente}}{\text{TP control}}$$

INR: Índice Normalizado de Referencia

ISI : Índice de Sensibilidad Internacional

Primero se obtiene el R que es el resultado de la división del TP del paciente con el TP control normal de ese lote, luego se eleva al ISI.

La magnitud del problema que existe al tener diferentes resultados de TP, especialmente con los pacientes que usan terapia anticoagulante, es la variabilidad de los resultados entre los laboratorios del TP de un mismo paciente, con lo que el médico puede errar y alterar el valor de la dosis del anticoagulante oral, provocando riesgos de trombosis y hemorragias que comprometen la vida del paciente.

Un estudio realizado en el Hospital de Switzerland USA titulado "EFECTOS DE LA TERAPIA ANTICOAGULANTE CON PHENPROCOUMON EN SANGRE DE ORIGEN DE TROMBOSIS INDUCIDO POR EL ENDOTELIO DE LA AORTA DE CONEJO EXPUESTO A HUMANOS", se observaron los altos casos de trombosis por un uso inadecuado de anticoagulantes orales, por lo que recomienda el uso del INR. Otro estudio de la Universidad de Arizona realizado en Mayo de 1994 titulado "FIBRILACION VENTRICULAR: REDUCCION DE RIESGOS CON BAJA DOSIS DE ANTICOAGULACION" concluye que la fibrilación ventricular es el desorden primario que predispone a pacientes a embolismo sistémico. Por ello el largo uso de warfarina como terapia es recomendada por el Colegio Americano Fisiológico para pacientes con fibrilación ventricular asociados a desórdenes cardiovasculares, trombosis y pacientes con 60 años o más. Recomendando un rango de INR de 2.0 a 3.0 obteniendo un efectivo tratamiento de anticoagulantes y para citar un último estudio importante es el realizado por el Departamento de Medicina Interna en la Universidad de Mc Master, publicado en la revista Lancet de Abril de 1994 titulado "BAJA DOSIS DE WARFARINA PARA PREVENCIÓN DE TROMBOEMBOLISMO EN ESTADO IV DE CÁNCER DE MAMA" donde se concluye que pacientes que recibieron quimioterapia para metástasis de Cáncer de Mama tienen alto riesgo de desarrollar tromboembolismo. La terapia anticoagulante oral por largo tiempo es necesaria para evitar las complicaciones, para lo que se utiliza la warfarina como profilaxia en menores dosis, es un método efectivo para prevenir el tromboembolismo. Estos estudios pueden mostrar la importancia de estandarizar el tiempo de protrombina y así evitar las trombosis recurrentes o embolismos como episodios de hemorragias que ponen en peligro la vida del paciente; pudiendo utilizar el sistema de estandarización universal INR para manejar lo mejor posible y con las menores complicaciones a los pacientes con tratamiento anticoagulante oral y proporcionarles una mejor sobre vida.

III. JUSTIFICACION

El INR es un sistema de reporte de el Tiempo de Protrombina que ha venido a revolucionar la estandarización de el sistema extrínseco de la coagulación (2,4,5) evitando los riesgos que con altas dosis se desencadenan episodios de hemorragias o trombos. Por eso es importante conocer y aplicar el INR, pues es fácil de medir, eficaz, seguro y de uso universal. Adicionalmente, provee valores terapéuticos reales y significativos en la terapia anticoagulante. La Organización Mundial del Corazón ha recomendado su uso y ha dado tablas de rangos terapéuticos, considerando el valor normal en 0.85 a 1.15 U/ml (12) en población británica. Cuando los pacientes utilizan terapia anticoagulante oral tienen su probabilidad de embolismo, trombosis o episodios de hemorragia si no se maneja un adecuado rango terapéutico del anticoagulante y esto es por los diversos resultados del TP de la sangre de un mismo paciente en diferentes laboratorios, lo que pone en riesgo su vida y así su nivel de sobre vida. Por ello, se ha implementado el sistema de reporte INR que es importante para los pacientes, evitando graves y mortales complicaciones anteriormente mencionadas. Así el INR permite que el médico haga una comparación directa y objetiva de la fisiología de el sistema de la coagulación de la vía extrínseca actual de su paciente de manera universal, fácil y exacta; considerando las variaciones existentes en cada laboratorio por el uso de las tromboplastinas comercialmente existentes en cada lote, lo que hace variar el TP de la sangre de un mismo paciente. El INR propone avances en la estandarización y monitoreo de la terapia anticoagulante oral, siendo un sistema seguro para minimizar así la variabilidad entre los reactivos de los diversos laboratorios, implementando un óptimo rango terapéutico de el TP de pacientes según sus necesidades o sus condiciones. Así se evitarán los riesgos graves en los pacientes para una mejor sobre vida por un buen manejo de su terapia anticoagulante oral ambulatoria.

IV. OBJETIVOS

GENERAL:

1. Determinar los valores normales de el Índice Normalizado de Referencia de la población incluida en el estudio.

ESPECIFICOS:

1. Determinar la facilidad de el sistema de reporte de el Tiempo de Protrombina en el Índice Normal de Referencia.
2. Utilizar el valor Índice Normal de Referencia obtenido en la población incluida en el estudio como guía de valor normal de el Índice Normal de Referencia.

V. REVISION BIBLIOGRAFICA

HEMOSTASIA Y COAGULACION DE LA SANGRE

HEMOSTASIA: es la prevención de la pérdida de la sangre, cuando un vaso se corta o desgarrar se logra la hemostasia por los siguientes mecanismos: 1) espasmo vascular, 2) formación de un tapón de plaquetas, 3) coagulación de la sangre, 4) crecimiento de tejido fibroso dentro del coágulo sanguíneo para cerrar la abertura del vaso.

ESPASMO VASCULAR: Después de que se rompe un vaso sanguíneo hace que su pared se contraiga, esto reduce al instante la salida de la sangre del sitio roto, la contracción resulta de reflejos nerviosos y del espasmo miógeno local. Los impulsos nerviosos se inician por el dolor nacido del vaso traumatizado, sin embargo la mayor parte del espasmo resulta de la contracción miógena de los vasos sanguíneos. Cuanto mayor sea el traumatismo mayor la intensidad del espasmo. La utilidad del espasmo vascular como medio de hemostasia queda demostrada por un hecho; personas cuyas piernas han sido seccionadas por traumatismos que aplastan a veces tienen un espasmo tan intenso de vasos de gran calibre como la arteria tibial anterior y no sufren grave pérdida de sangre.

La formación de los coágulos sanguíneos gracias al tapón plaquetario, las plaquetas son discos redondos se forman de la médula ósea a partir de los megacariocitos, carecen de núcleos y no pueden reproducirse formadas por moléculas de actina y miosina, retículo endoplasmático y Aparato de Golgi, ATP y ADP, prostaglandinas, factor estabilizador de fibrina, factor de crecimiento y en su superficie glucoproteínas y fosfolípidos. Cuando las plaquetas entran en contacto con una pared vascular lesionada como las fibras de colágena de las paredes vasculares y células endoteliales lesionadas empiezan a hincharse y a formar irregulares procesos, protuyendo en la superficie y secretan grandes cantidades de ADP y sus enzimas forman TROMBOXANO A prostglandina que secretan las plaquetas hasta la sangre, la colágena expuesta de los tejidos subendoteliales desencadenando un círculo vicioso de activación de las plaquetas para formar el tapón, luego se forman hilos de fibrina que unen las plaquetas, constituyendo un tapón firme y no móvil. El coágulo empieza a desarrollarse de 15 a 20 segundos. La evolución del coágulo que se forma consiste en la invasión por fibroblastos y en plazo de siete a diez días forma tejido

fibroso. Se han descubierto aproximadamente cuarenta sustancias que afectan la coagulación de la sangre llamados: PROCOAGULANTES y otras que inhiben la coagulación anticoagulantes.

Normalmente predominan los anticoagulantes y la sangre sigue sin coagular, pero cuando se rompe un vaso, la actividad de los procoagulantes en la zona lesionada es mayor que la de los anticoagulantes y se desarrolla un coágulo.

El mecanismo general de la coagulación sanguínea en primer lugar se forma una sustancia denominada ACTIVADOR DE PROTROMBINA en respuesta a la rotura del vaso o la lesión de la propia sangre. En segundo lugar, el activador de la protrombina cataliza la conversión de protrombina en trombina. En tercer lugar, la trombina actúa como una enzima para convertir el fibrinógeno en hilos de fibrina que incluyen glóbulos rojos y plasma para formar su propio coágulo.

Una vez se ha formado el activador de la protrombina como consecuencia de lesión de un vaso o lesión plaquetaria se convierte la protrombina en trombina para que se polimericen moléculas de fibrinógeno e hilos de fibrina de 10 a 15 segundos.

PROTROMBINA Y TROMBINA: La protrombina es una proteína plasmática globulina alfa₂ presente en el plasma normalmente en concentración de 15mg. proteína inestable que se puede desintegrar fácilmente en compuestos pequeños uno de ellos trombina. Es formada por el hígado, el cual necesita de vitamina K la existencia de una enfermedad en el hígado impide la formación de la misma, impidiendo disminuir en la concentración con tendencia a la hemorragia. La trombina es una enzima proteínica con acción proteolítica, actúa sobre el fibrinógeno y forma moléculas de monómeros de fibrina, constituyendo hilos de fibrina que forman el retículo del coágulo. Luego el factor estabilizador de la fibrina que se encuentra en las globulinas del plasma es liberado de las plaquetas atrapadas en el coágulo, operando como enzima que produce enlaces covalentes entre las moléculas de monómero de fibrina, lo que aumenta su resistencia.

También hay otros mecanismos que son puestos en marcha por traumatismos de los tejidos, traumatismos de la sangre o contacto de la sangre con sustancias como colágena que llevan la

formación del activador de protrombina. Estas formas son: 1) por vía extrínseca, iniciado por el traumatismo de la pared vascular, 2) por vía intrínseca la sangre en sí.

MECANISMO EXTRINSECO: La formación de activador de protrombina empieza cuando la sangre entra en contacto con tejidos traumatizados y las tres etapas siguientes:

1) Liberación de tromboplastina tisular. El tejido traumatizado libera diversos factores de tromboplastina tisular, éste incluye fosfolípidos y una glucoproteína que funciona como enzima proteolítica.

2) Activación del factor X para formar factor activado. papel del factor VII y del factor tisular. La glucoproteína tisular forma complejos con factor VII en presencia de fosfolípidos tisulares actuando enzimáticamente como el factor X para formar factor X activado.

3) Efecto del factor X activado para formar activador de protrombina: papel de factor V. El factor X activado forma complejos con los fosfolípidos tisulares liberados por el tejido traumatizado y factor V para formar el **ACTIVADOR DE PROTROMBINA**. En el complejo activador de protrombina final, el factor X activado es la proteasa real que produce desdoblamiento de la protrombina y sigue el proceso de coagulación. El efecto de retro alimentación positiva de la trombina que actúa por medio del factor V para acelerar todo el proceso.

EL TIEMPO DE PROTROMBINA (TP SEGUN QUICK)

Esta es una prueba de selección para la valorización de la vía extrínseca y común del sistema de la coagulación, adecuada para el establecimiento y seguimiento de la terapia anticoagulante oral, así como la detección de problemas hepáticos. El TP debe ser sensible para detectar deficiencia, incluso en las actividades de los factores VII, X, II (dependientes de la vitamina K) y V y sólo verse alterado por muy bajas concentraciones de fibrinógeno (80 mg/dl). Debe ser poco sensible a concentraciones de heparina en sangre para no verse influido por la terapia heparínica.

Aunque el TP se obtiene en segundos las formas más adecuadas de reporte son:



a) Relación de Protrombina (RP) donde el TP del paciente se divide entre el TP del plasma de referencia (pool o estándar) con valores normales de RP = 1.2 (5).

b) Porcentaje de normalidad, en este caso el TP de un paciente se interpola en una gráfica TP vrs concentración (100, 50, 25 y 12.5%) valores normales de 70 - 120%. En ambos casos influye en el resultado la sensibilidad que presente la tromboplastina a los factores de la coagulación, dificultando la estandarización intra e interlaboratorio y el manejo adecuado de pacientes bajo terapia anticoagulante oral. Es para este último caso que la OMS ha sugerido manejar los rangos de la terapia anticoagulante oral bajo un parámetro internacional, la Relación Internacional Normalizada (INR). Para este fin cada tromboplastina deberá indicar en cada lote su valor de comparación contra el estándar internacional ISI, Así:

$$\text{INR-R} = \frac{\text{ISI} \times \text{TP DEL PACIENTE}}{\text{TP CONTROL NORMAL}}$$

INR : INDICE NORMALIZADO DE REFERENCIA
 ISI : INDICE DE SENSIBILIDAD INTERNACIONAL

EJEMPLO: Si el TP normal evaluado es de : 12 seg.
 TP del paciente evaluado es : 18 seg.
 Y EL ISI DE TROMBOPLASTINA DE
 ESE LOTE DE ACUERDO AL METO-
 DO ES : 2.0

$$\text{INR} : \frac{18}{12} \times 2 : 2.25 \quad \text{INR 2.25 U/ml}$$

El uso del INR tiene razones poderosas por ser un método de reporte del TP exacto, fácil y efectivo, evitando el riesgo de hemorragias y trombosis en los pacientes, siendo un sistema internacional.

ESTANDARIZACION DE EL TIEMPO DE PROTROMBINA PARA EL MONITOREO DE LA TERAPIA ANTICOAGULANTE ORAL:

RELACION INTERNACIONAL NORMALIZADA (INR)

La terapia anticoagulante oral con warfarina es usada para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de trombosis y otros problemas tromboembólicos. La terapia debe dosificarse para los diferentes pacientes, porque la inadecuada dosificación de warfarina puede guiar a complicaciones como hemorragias y recurrencias de trombosis, por lo que la terapia debe ser monitorizada. El test más comúnmente utilizado para monitorizar la terapia anticoagulante oral es el Tiempo de Protrombina (TP), esto influenciado por la funcionalidad de los factores VII, X y protrombina. La variación en la composición y respuesta de TP rigen las necesidades de la estandarización. El Índice Normal de Referencia o Relación Internacional Normalizada (INR) promueve un conveniente método para la estandarización y monitoreo de la terapia con warfarina.

Se reporta que de los resultados del INR depende los métodos utilizados, dado que el INR debe promover en su sistema al ISI (Índice de sensibilidad internacional) evaluado por la tromboplastina C plus y tromboplastina ISI. Estos reactivos tienen una distinta y diferente respuesta a la variable susceptibilidad de sus aplicaciones en cada paciente en individual según su diagnóstico.

La warfarina y otros anticoagulantes orales son usados muy extensamente en la prevención de trombosis y sus recurrencias. Desde entonces se ha monitorizado tomando en cuenta sus variantes individuales en respuesta a otras drogas y al riesgo que significa promover la aparición de episodios hemorrágicos si el paciente está bajo tratamiento de anticoagulantes orales, por lo que un control cuidadoso es necesario. El tiempo de Protrombina es el test más utilizado como monitor de la terapia anticoagulante oral, siendo confiable para su tratamiento óptimo.

El tratamiento en algunos casos es necesario extenderlo por algunos meses y en otros por años. Muchos pacientes son monitorizados por duros y frecuentes laboratorios, lo que resulta molesto para ellos.

En el pasado esto era sugestivo que un paciente con el uso de la correcta terapéutica podría establecerse un rango de TP usando cerebro de humano tromboplastina y evaluar de 2 a 4 tiempos la evaluación en el plasma normal. La evaluación actual de TP indica la propiedad y efectividad de la terapéutica un rango que podría depender sobre el reactivo de tromboplastina natural que se utilice y esta respuesta a los factores suprimiría el tratamiento con warfarina. Una prolongación de el TP de 2 a 4 tiempos en la muestra de plasma y se evaluará la propiedad certera de la tromboplastina y esta preparación y su resultado podría ser inapropiado para otras tromboplastinas. Por ejemplo un TP ejecutado con cerebro de conejo tromboplastina y otros con tromboplastina de cerebro humano. El alto nivel de anticoagulante con una prolongación de 2-4 tiempos puede incrementar el riesgo de complicaciones hemorrágicas.

La OMS tiene recomendaciones para la calibración de tromboplastina a una muestra de estandarización del monitoreo de la terapia anticoagulante oral, evaluándose pacientes directamente en pocos segundos con el radio de rango que podría expresarse en TP con resultados a término del INR. El INR es basado en la relación logarítmica de radio de el TP del paciente sobre el significado del TP fresco del plasma control. así:

$$\text{INR} = \frac{\text{ISI}}{\text{R}}$$

El INR es fácil de calcular determinándose con una calculadora y su uso es determinado por las diferentes tablas existentes de acuerdo a la patología de cada paciente. Esto también es determinado por el ISI o el Índice de Sensibilidad Internacional de cada lote de tromboplastina que generalmente es de 1-2. Recordando que el INR normal que se obtuvo en los estudios anteriores fue de 0.85 a 1.15, recordando las tablas que se presentarán según las diferentes terapéuticas indicadas por su diagnóstico y seguimiento. (7,8).

La vitamina k cataliza la formación de gammacarboxiglutamil ácidos a específicos sitios en los factores de coagulación II, VII, IX y X, encontrándose un anticoagulante cofactor la proteína C y S. Estos ácidos gammacarboxiglutamil son responsables para la transformación de estas proteínas a fosfolípidos de superficie con el uso de puentes de Ca, siendo esenciales para la función de enzimas dependientes de vitamina k, la warfarina obstruye la regeneración

de Vitamina K y de manera indirecta obstruye la formación de ácidos gammacarboxiglutamil residuales. Cuando la acción de la vitamina k es bloqueada se modifican las proteínas llamadas PIVKAs (proteínas inducidas por antagonistas de la vitamina k) que aparecen en la circulación. Al momento en que las PIVKAs no aparecen fisiológicamente su actividad importante, pudiendo afectar el TP con algunos reactivos de tromboplastina.

Debido a la acción indirecta de las drogas anticoagulantes, varios días de tratamiento hicieron la necesidad de reducir la actividad del factor en el rango de la propiedad terapéutica. Cada uno de los factores responde originalmente reflejando las diferentes vidas medias para la remoción biológica de estas proteínas sobre la circulación del plasma. En adición a los factores procoagulantes la warfarina también suprime los niveles anticoagulantes circulantes Proteína C y S. La vida media de la proteína C son cortas mientras que la de los procoagulantes zimógenos son mayores, esto es posible al tener una elevada tendencia a trombosis después de la terapia anticoagulante oral, por eso el uso de administrar heparina durante la transición a largo plazo en la terapia con warfarina fue sugestivo. La iniciación de la etapa de terapia de warfarina representa un período de rápido cambio en procoagulación y factores anticoagulantes y representa un período de riesgo para la hemorragia y trombosis. (8) Esto se establece cuando los niveles en la circulación de los factores dependientes de vitamina K es un rango aproximadamente entre 30-40% de normalidad, siendo el riesgo a desarrollar trombosis es reducido.

Estos niveles pueden seguramente alcanzarse en 6-7 días con una dosis de carga, una terapéutica régimen con dosis de carga durante mucho tiempo no es recomendable. (8).

Los factores que realmente contribuyen a los diferentes grados de respuesta observada por varios reactivos de tromboplastina, entre éstas las especies y tejido ácido de tromboplastina y sus relativas concentraciones de otros componentes de la formulación de el reactivo semejante al calcio, recordando que la tromboplastina varía de la respuesta a PIVKAs y esto es importante a diferencia de otras tromboplastinas. Los diferentes rangos normales más frecuentes observados cuando se usan diferentes rangos de tromboplastina y los laboratorios e interlaboratorios deben tomarlo en cuenta. En estudios realizados con hipótesis con tromboplastina y sus reactivos usando dos aunque teniendo el mismo resultado del TP normal evaluado de 12

segundos difiere en la respuesta de la vitamina k y sus factores dependientes.

Con una menor respuesta del reactivo, clasificado al ISI en 2, un paciente podría tener una dosis cargada de anticoagulantes, llevando a cabo el mismo tiempo de trombina con la respuesta al reactivo observando en un ISI de 1.

Recientemente la OMS recomienda que los tiempos de protrombina para terapia anticoagulante y su monitoreo es estandarizado por el sistema de el INR. Una parte y la mayor del sistema del INR es de tromboplastina y de acuerdo al lote el ISI, de acuerdo a las recomendaciones del Comité para la estandarización de Hematología y el Internacional Comité de Trombosis y Hemostasia, el ISI evalúa la determinación en referencia a la calibración de tromboplastina de acuerdo al lote y al tejido tisular de donde se obtienen las mismas.

La conversión del tiempo de protrombina el paciente a INR es fácilmente calculado. Primero el radio R de el tiempo de protrombina del paciente dividido por el tiempo de protrombina normal en la muestra del plasma control determinado. Este radio es elevado a el ISI y el resultado es el INR.

$$\text{INR: } \left[\frac{\text{TP DEL PACIENTE}}{\text{TP CONTROL}} \right]^{\text{ISI}}$$

Otra alternativa es tener convertido el INR y establecer tablas aunque en cada caso es individual.

El alcance terapéutico óptimo para la terapia anticoagulante oral fue revisado por el Comité de Terapia Anticoagulante Oral del Colegio de Cirujanos Pectorales y el Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sanguínea en el 86 y 89. En aquel tiempo se hizo una recomendación para que la intensidad del tratamiento con warfarina debiera reducirse para muchas indicaciones. (7) Desde entonces han sido publicados nuevos ensayos clínicos que avalan tales recomendaciones y el alcance terapéutico óptimo para muchas indicaciones han sido aclarados. No obstante, el control de la terapia del anticoagulante oral quedó como un tema confuso, la

confusión persiste en dos razones principales, la primera es la marcada variación en la forma de responder en los diferentes reactivos de tromboplastina comercial a las reducciones por warfarina de los factores coagulantes dependientes de la vitamina k, calculados en tiempo de protrombina y la segunda en mención es que los hematólogos norteamericanos adopten el uso de la relación internacional normalizada (INR), por lo que es importante reportar nuestras recomendaciones para los alcances terapéuticos de INR, ya que informes recientes indican que las variaciones en las formas de responder de las tromboplastinas comerciales es tan amplio que el término típico tromboplastina Norteamericana ya no tiene validez. La segunda es recomendar un INR de 2.0 a 3.0 para todas las indicaciones (incluyendo el embolismo sistémico recurrente) excepto las válvulas del corazón prostéticas mecánicas para las cuales un INR de 2.5 a 3.5 es recomendado. La intensidad del alcance terapéutico ha sido disminuído para las válvulas prostéticas mecánicas, debido a los informes que un régimen de baja intensidad es efectivo para esta indicación y porque el riesgo de hemorragia aumenta con la intensidad del anticoagulante.

En estudios que se han realizado con producción y calibración de tromboplastina se preparó un lote mediante un método de extracción salino el cual ha mostrado ser estable al menos durante una semana después de reconstituido a -4°C . Para la determinación del índice de sensibilidad internacional ISI se utilizó una preparación internacional de referencia PIR de origen humano y otra tromboplastina parcial de conejo de ISI conocido. El ISI obtenido para muestra de preparación de tromboplastina fue de 1.17, la disponibilidad de esta tromboplastina permitirá un mejor control de la terapia anticoagulante y la implantación del sistema Relación Normalizada Internacional (INR) en nuestro país (12).

Se realizó otro estudio dada la relación entre el grupo sanguíneo ABO y los niveles de antígeno en 50 donadores de sangre tipo O, mediante inmunolectroforesis con el objetivo de obtener valores normales de referencia. El 22% de los donadores presentó niveles de antígeno moderadamente más bajos que el intervalo normal de referencia INR de 0.62-1.5 U/ml, obtuvimos en el grupo de donadores, un promedio de 0.89 a 0.48 U/ml y con ello un intervalo de 0.41-1.37 U/ml. Seleccionaron 30 pacientes con grupo sanguíneo O con Enfermedad de Von Villebrand tipo I para distribuir y observar cómo estaban sus concentraciones. Obteniéndose un 85% (n:26) de pacientes con niveles de antígeno del factor

deficiente en cambio sólo un 36% (n:11) de estos pacientes tenían sus concentraciones de antígeno dentro de los niveles de INR. Este hecho resultó significativo por la prueba cuadrado, aunque estas observaciones fueron con un número pequeño nos sugiere que a individuos con problemas hemorrágicos grupo O deberían estudiarlos con un control normal del mismo grupo, esto ayudaría sobre todo en aquellos casos donde se trata de diagnosticar formas leves de Enfermedad de Von Willebrand por el laboratorio. (1). En otro estudio realizado por Salazar Lisbeth se presenta el cociente calibrado internacional, índice utilizado hoy en día para evaluar el tratamiento anticoagulante por vía oral. Se indica la metodología para obtenerlo con base a tromboplastinas de referencias, siguiendo las normas y recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud OMS. (13).

Otro boletín realizado por Jack E. Ansell supervisaron y un 86% de los hospitales respondieron y usaron nueve diferentes preparaciones de tromboplastina 56 lotes individuales para 6 compañías y lo diferentes instrumentos de monitoreo de tiempo de tromboplastina, el ISI en estos 56 casos fue de 1.89 a 2.74, el noventa porciento de los laboratorios reportaron resultados en segundos. (10).

VI. METODOLOGIA

1. TIPO DE ESTUDIO

Estudio tipo observacional transversal

2. SUJETO DE ESTUDIO

1. Pacientes que asisten a la Emergencia del Hospital de Accidentes del IGSS.
2. Comprendidos entre los 18 a 45 años (con los criterios de inclusión).
3. Que el motivo de consulta sea cualquier patología que no signifique riesgo inminente a la vida del paciente.

3. DEFINICION Y CONCEPTUALIZACION DE VARIABLES

VARIABLE : TP Independiente

DEFINICION: Tiempo de Protrombina prueba que evalúa el sistema de la coagulación de la sangre descubierto por Quick, especialmente evalúa la vía extrínseca de la coagulación. Valores de referencia segundos: 11-12, porcentaje 80-120, y el INR de 0.85 a 1.15 U/ml

ESCALA : Tiempo en segundos
Tiempo en porcentaje
Tiempo en INR U/ml

VARIABLE: SEXO MASCULINO Y FEMENINO

DEFINICION : Diferencia física y constitucional del hombre y la mujer.

ESCALA : NOMINAL

VARIABLE : EDAD

DEFINICION : Es el tiempo que transcurre de la vida desde el nacimiento, se mide por días, meses, años, décadas.

La mayoría de los materiales son proporcionados por el laboratorio del IGSS

9. PLAN DE RECOLECCION DE DATOS

Se tomará muestra de 400 pacientes de la Emergencia de el Hospital de Traumatología y Accidentes del IGSS que aceptan participar en el estudio, se recolectarán los datos de la boleta, se extraerá 5 cc. de sangre venosa de la región del pliegue del antebrazo, previa asepsia y antisepsia con algodón, alcohol y rojo. Se coloca la liga y la muestra se envía al laboratorio para procesar en la máquina y calibrar; anotándose el resultado obtenido en segundos y porcentaje y luego se utiliza la calculadora con función exponencial con la fórmula del INR elevándose al ISL.

Se recolectarán los datos y se interpretarán con técnicas que correlacionen los datos de medidas de tendencia central, media y desviación estándar.

10. CONSIDERACIONES ETICAS

Se deberá realizar el estudio previa aceptación de participar voluntariamente del mismo que llenen los criterios de inclusión y su aprobación voluntaria del estudio, donde firmarán la boleta para confirmarlo. El posible riesgo al extraer la muestra de sangre es contaminación, leve dolor o reacción alérgica, para lo que se realizará asepsia y antisepsia, con una jeringa desechable estéril, utilización de guantes. Al obtener los resultados se enviarán al paciente para que conozca su resultado.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES DE TESIS

ACTIVIDADES	SEMANAS DE TRABAJO				
	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1
1. SELECCION DE TEMA	x x				
2. SELECCION DE ASESOR Y REVISOR	x				
3. APROBACION DEL TEMA FOR EL HOSPITAL	x				
4. RECOFILACION DE BIBLIOGRAFIA		xx			
5. PRESENTACION DE PROYECTO DE TESIS A ASESORES Y REVISORES		x x			
6. APROBACION DEL PROYECTO DE TESIS FOR EL COMITE DEL HOSPITAL			x		
7. APROBACION DE PROYECTO FOR LA UNIVERSIDAD			x		
8. DISEÑO DE DATOS PARA EL INFORME			x		
9. EJECUCION DEL TRABAJO DE CAMPO			x x		
10. PROCESAMIENTO DE DATOS PARA LA ELABORACION DE TABLAS				x	
11. ANALISIS Y DISCUSION				x	
12. ELABORACION DE CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES				x	
13. PRESENTACION DE INFORME FINAL				x	
14. APROBACION DE INFORME					x
15. IMPRESION DE INFORME Y TRAMITES ADMINISTRATIVOS					x

VII. PRESENTACION DE DATOS DE INFORME FINAL**TABLA No. 1**

**DISTRIBUCION POR SEXO DEL ESTUDIO DE VALORES NORMALES
DE INR EN 400 PACIENTES QUE ASISTEN A LA
EMERGENCIA DEL HOSPITAL DE ACCIDENTES Y
TRAUMATOLOGIA DEL SEGURO SOCIAL COMPRENDIDOS
ENTRE LOS 14 A 45 AÑOS**

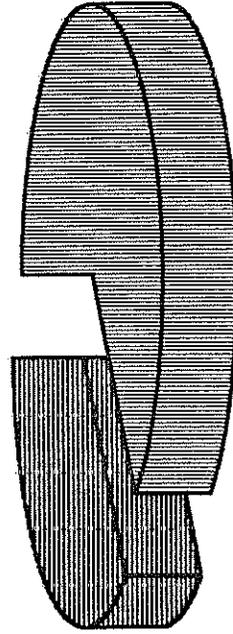
SEXO	No. DE PACIENTES	%
FEMENINO	140	35
MASCULINO	260	65

FUENTE: BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

VALORES NORMALES DE INR EN 400 PACIENTES QUE ASISTEN A LA EMERGENCIA DEL HOSPITAL DE ACCIDENTES Y TRAUMATOLOGIA DEL SEGURO SOCIAL COMPRENDIDOS ENTRE 18 A 45 AÑOS

GRAFICA DE CONFRONTACION DE SEXOS

FEMENINO
n = 140
35%



MASCULINO
n = 260
65%

FUENTE:

BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

TABLA No. 2

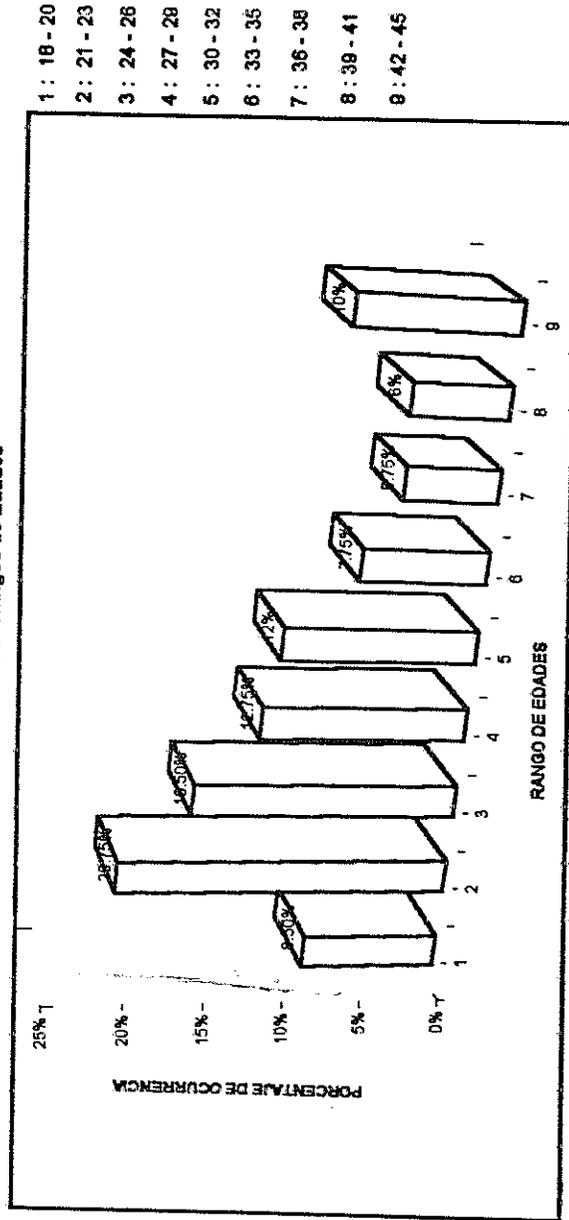
**DISTRIBUCION POR GRUPO ETAREO DEL ESTUDIO DE
VALORES NORMALES DE INR EN 400 PACIENTES QUE ASISTEN A
LA EMERGENCIA DEL HOSPITAL DE ACCIDENTES Y
TRAUMATOLOGIA DEL SEGURO SOCIAL COMPRENDIDOS
ENTRE 18 A 45 AÑOS**

EDAD	PORCENTAJE
18 - 20	8.50%
21 - 23	26.75%
24 - 26	16.50%
29 - 29	12.75%
30 - 32	12 %
33 - 35	7.75%
36 - 38	5.75%
39 - 41	6 %
42 - 45	10 %
TOTAL	100 %

FUENTE: BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

VALORES NORMALES DE INR EN 400 PACIENTES QUE ASISTEN A LA EMERGENCIA DEL HOSPITAL DE ACCIDENTES Y TRAUMATOLOGIA DEL SEGURO SOCIAL COMPRENDIDOS ENTRE 18 A 45 AÑOS

Gráfico de Rangos de Edades



FUENTE

BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

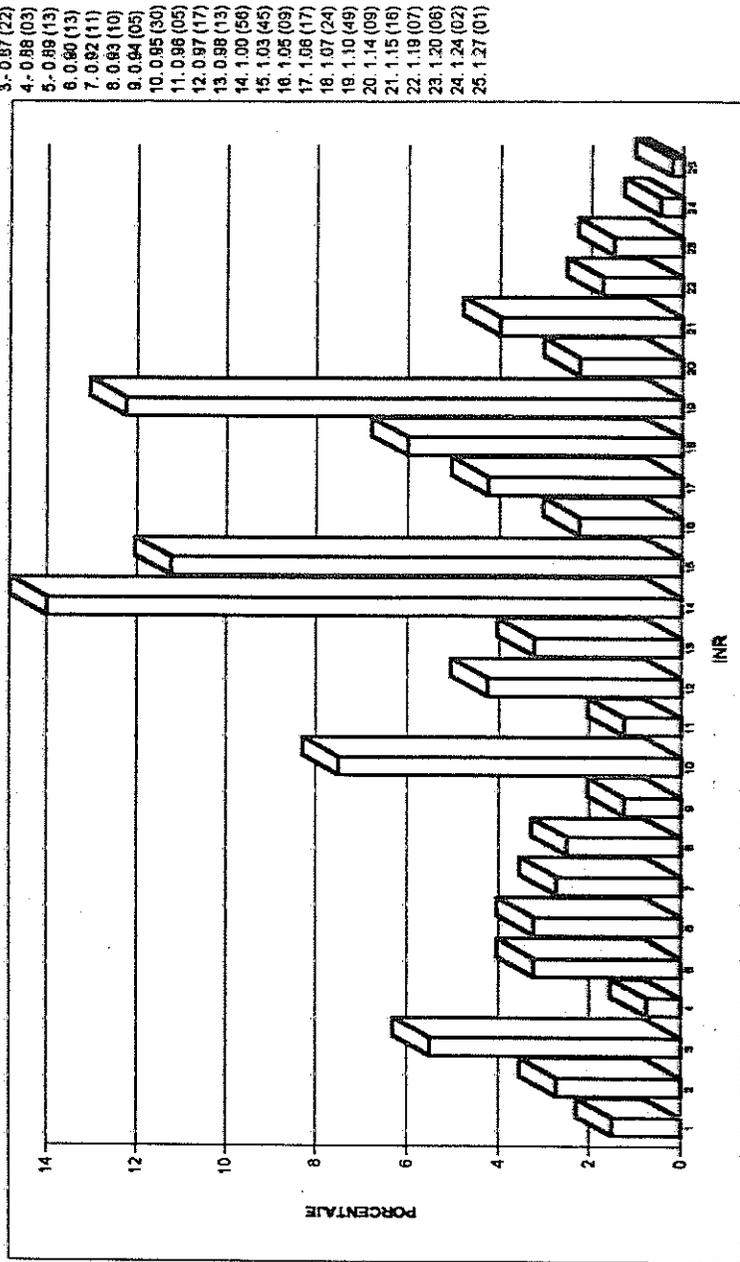
TABLA No. 3

**VALORES NORMALES DE INR EN 400 PACIENTES QUE ASISTEN A
LA EMERGENCIA DEL HOSPITAL DE ACCIDENTES Y
TRAUMATOLOGIA DEL SEGURO SOCIAL COMPRENDIDOS ENTRE
LOS 18 A 45 AÑOS**

INR	No. DE PACIENTES	PORCENTAJE
0.84	6	1.5
0.86	11	2.75
0.87	22	5.5
0.88	3	0.75
0.89	13	3.25
0.90	13	3.25
0.92	11	2.75
0.93	10	2.5
0.94	5	1.25
0.95	30	7.5
0.96	5	1.25
0.97	17	4.25
0.98	13	3.25
1.00	56	14
1.03	45	11.25
1.05	9	2.24
1.06	17	4.25
1.07	24	6
1.10	49	12.25
1.14	9	2.25
1.15	6	2.25
1.19	7	1.75
1.20	6	1.5
1.24	2	0.5
1.27	1	0.25

FUENTE: BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

VALORES NORMALES DE INR EN 400 PACIENTES QUE ASISTEN A LA EMERGENCIA DEL HOSPITAL DE ACCIDENTES Y TRAUMATOLOGIA DEL SEGURO SOCIAL COMPRENDIDOS ENTRE 18 A 48 AÑOS
 Gráfica de Valores de INR



FUENTE: BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

VIII. ANALISIS Y DISCUSION

En la primera gráfica y tabla se puede observar que del total de la población de pacientes en estudio, 260 fueron de sexo masculino equivalente al 65% y 140 pacientes del sexo femenino que equivalen al 35%.

En la segunda gráfica se puede observar que la edad más frecuente de asistencia a pacientes de la emergencia, oscila entre el rango de 21 a 23 años con 83 pacientes, equivalente a 20.75%; luego el siguiente rango de 24 a 26 años con 66 pacientes con un 16.5%; y el rango de 27 a 29 años con 51 pacientes con un 12.75%.

En la gráfica número tres y tabla número tres que es la que más nos interesa observamos datos de INR de los 400 pacientes con una moda en los datos de 1.00 con 56 casos, luego el segundo más frecuente fue el INR de 1.10 en 49 casos con un 12.25%. La media obtenida es de 1.0156, con un error estándar de 0.025, obteniéndose un valor de precisión del 95% de 0.05; la desviación estándar de 0.126 obteniéndose unos intervalos de confianza de 0.965 a +1.065. Por lo que los valores encontrados como INR normal de nuestra población guatemalteca es de 0.96 a 1.06 U/ml.

Según la literatura en los laboratorios Behring Diagnostic (7,8,10) se observa el valor normal de referencia de 0.85 a 1.15 de INR de la población de Inglaterra, Europa y Estados Unidos, mientras que nuestro estudio nos dice que la población guatemalteca se observan valores de INR entre 0.96 a 1.06 U/ml. Con una media de 1.0156 y la moda de 1.00 siendo los valores más frecuentes.

IX. CONCLUSIONES

1. El valor normal de referencia de INR para la población guatemalteca está entre el rango de 0.96 a 1.06 U/ml según los 400 pacientes de estudio y las medidas de tendencia central como lo es la media y la mediana.
2. Se concluye que nuestro rango de referencia de INR está incluido entre el rango internacional proporcionado por la OMS, y por los diferentes laboratorios de tromboplastina (Behring Diagnostic, Laboratorios Baxter) que es de 0.85 a 1.15 U/ml donde se observa que el rango guatemalteco de INR es más limitado que el internacional con una diferencia de -0.11 y $+0.09$.
3. Se concluye que la media de los valores de INR es de 1.0156 y la moda de 1.00 en los casos de estudio.
4. El sistema de reporte de el tiempo de Protrombina TP en INR, es un sistema fácil, práctico, útil y confiable de realizar al obtener el TP del paciente y el TP control, el ISI que es el valor internacional de tromboplastina de cerebro humano británica, siendo promovido por la OMS y la Organización Mundial del Corazón, también el Comité Internacional de Trombosis y Hemostasia para control y profilaxia de pacientes con enfermedades de la vía extrínseca de la coagulación o pacientes que toman cumarina, obteniendo menores complicaciones y desórdenes del sistema de la coagulación.
5. El INR es un sistema fácil y objetivo para evitar complicaciones mortales a pacientes que toman anticoagulantes orales por largo plazo (warfarina), por lo que es importante su conocimiento y prácticas en los laboratorios, evitando así los diferentes desórdenes del sistema de la coagulación.
6. En el Hospital de Accidentes se observa como un rango normal de valor de Índice Normal de Referencia (INR) de 1.0 a 1.5 como máximo, criterio sustentado en la evidencia clínica de la ausencia de diátesis hemorrágica, es por ello que se recomienda la flexibilidad en los valores obtenidos cuando éstos estén por arriba de el rango obtenido como normal en este estudio, por lo tanto el juicio clínico debe prevalecer en cada paciente cuando los valores clínicos no se ajusten a los valores obtenidos en el estudio.

X. RECOMENDACIONES

1. Orientar e instruir sobre el uso y ventajas del INR para obtener mejores resultados en pacientes con diferentes patologías de la vía extrínseca de la coagulación: Infarto Agudo del Miocardio, Isquemia Transitoria, Cirugía de Cadera, Prevención de Trombosis, Flevitis, Embolismo Pulmonar, Flevitis Migratoria, Profilaxia Arterial, Válvula Cardíaca, quienes deben hacer el TP e INR control evitando así complicaciones posteriores.
2. Practicar el uso del INR en los diferentes laboratorios como norma al realizar un TP y más aún en pacientes con uso de anticoagulantes orales a largo plazo (cumarina, warfarina).
3. Conocer las tablas de los valores medios de INR para las diferentes patologías o factores de riesgo en el sistema de coagulación según su necesidad terapéutica para controlar la dosis de anticoagulantes y así evitar trombosis o hemorragias recurrentes.
4. Ampliar el conocimiento del INR y su práctica realizando estudios de investigación sobre pacientes con patologías donde se encuentren alterados los valores normales de INR como por ejemplo pacientes con mordeduras de serpientes y patologías hepáticas.

XL. RESUMEN

El Índice Normal de Referencia INR es un sistema de reporte del tiempo de protrombina que evalúa la vía extrínseca de la coagulación de manera estandarizada, exacta, útil, fácil, objetiva, confiable y universal como parámetro de los diferentes laboratorios, promovido por la OMS, el Comité Internacional de Trombosis y Hemostasia, la Organización Mundial del Corazón (2,4,5,10,11). Esto por obtener diferentes resultados de TP en % y en segundos de la sangre de un mismo paciente en diferentes laboratorios, con lo que se corre el grave riesgo de dar una inadecuada terapéutica anticoagulante al paciente que puede tener complicaciones como hemorragias recurrentes o trombosis.

Esto sucede porque cada laboratorio de producción de tromboplastina tiene un diferente origen de la misma, de cerebro humano, de cerebro de conejo, de placenta humana, de pulmón, hígado y DNA recombinante (2,4,5), para lo que se creó un patrón internacional de tromboplastina o el Índice de Sensibilidad Internacional (ISI) que es la comparación de la tromboplastina de cada laboratorio según su origen con la internacional británica de cerebro humano (1,5,10,11).

El INR se obtiene con una ecuación así:

$$\text{INR} = \text{R} \quad \text{ISI} \quad \text{R} = \frac{\text{TP DEL PACIENTE}}{\text{TP CONTROL}}$$

La magnitud del problema al no usar el INR en los pacientes que usan anticoagulantes orales de largo tiempo y los diferentes resultados del TP que se obtiene de los laboratorios es que el médico puede errar y provocar graves complicaciones al cambiar la dosis del anticoagulante comprometiendo la vida del paciente.

Se han revisado diferentes estudios realizados en laboratorios y hospitales (9,10,11,18) donde se observan altos casos de trombosis y hemorragias por un uso inadecuado de anticoagulantes orales. Existen diferentes valores de referencia y medios de INR para diferentes necesidades terapéuticas según la patología de el sistema de la coagulación o su causa en pacientes como: Fibrilación ventricular, Cáncer de mama, Cirugía de cadera, Prevención de

trombosis venosa primaria y secundaria, Flevitis, Embolismo pulmonar, Flevitis migratoria y Válvula artificial (2,4,5,6).

Los valores normales de referencia en la población guatemalteca obtenido en el estudio de 400 pacientes que asisten a la emergencia del Hospital de Accidentes y Traumatología del IGSS es de 0.96 a 1.06 U/ml con una diferencia de -0.11 y +0.9 de los valores de referencia en Inglaterra, Europa y Estados Unidos que es de 0.85 a 1.15 U/ml. Por lo que nuestro rango si está incluido en el rango internacional, aunque con límites más estrechos, obteniendo una moda de 1.00 y una media de 1.0156.

XII. BIBLIOGRAFIA

1. Artigas C, Arauco E. et al Melo A., Hevia C, López M NIVELES DE ANTIGENO EN INDIVIDUOS DE GRUPO SANGUINEO O No. 13 Volumen 1 1990. Pág 609-11
2. Baker Wf, Bick Rl
DIAGNOSTICO Y MANEJO DE TROMBOSIS
Departamento de Medicina Universidad de California y los Angeles para ciencias del corazón.
Clínica médica de Norteamérica
Mayo 94
3. Barrow, Da.A, Mayard James R.
ESTANDARIZACION DE EL TIEMPO DE PROTROMBINA PARA EL MONITOREO DE LA TERAPIA ANTICOAGULANTE ORAL: INR
Date Colletion technical Bulletin # 19
Miami Florida 1986
4. Baxter Diagnostics INC.
CATE TROMBOPLASTIN C PLUS DRIED RABBIT BRAIN TROMBOPLASTIN WITH CALCIUM
dERFIELD, IL 600 16 - 4333 USA
Copyright 1993
5. Baxter Diagnostics INC.
DADE DETERMINACION OF INR (INTERNATIONAL NORMALIZED)
Values using Dade Calibrated Thromboplastin
Derfield IL 600 4833 USA
Copyright 1993
6. Behring Diagnostic Laboratories INC.
TP. TPT a. Y TT PRUEBAS GLOBALES PARA EVALUAR EL SISTEMA DE COAGULACION
7. Bennetl . ST. Critchfield IHC Laboratory Services, Salt City Utah.
EVALUACION DEL INR IMPRECISO EN COMPARACION CON FORMULAS EXACTAS
England Julio 1994
Journal Articulo

8. Brophy MT et al Fiore Ld Lau J, Goodwinn R
GRADO DE PRECISION DE EL TP MONITORIZADO CON EL
USO DE TROMBOPLASTINA Y EL INDICE DE SENSIBILIDAD
INTERNACIONAL ISI
Departamento de medicina
Boston Veterans affair Medical Center
Julio 1994 Journal Articulo
9. Brown Jay MD, King Anthony Md, et al Phothorc David
ANTICOAGULATION AND PROSHETIC HEART VALVES
The New In gland of Medicine
Harlem Hospital Center, New York
Septiembre 13 Volumen 323 No. 11 1990 Pág 756.
10. Cirugía cardíaca Departamento
USO DE ANTICOAGULANTES EN PACIENTES CON PROTESIS Y
GENESIS DE TROMBOSIS EN PACIENTES CON FACTORES DE
ALTO RIESGO. RECOMENDACIONES PARA MEDTRONIC
HALLVALUE
Universidad Hospital Cardiff USA
Noviembre 1991
Journal Articulo
11. College of Medice
FIBRILACION VENTRICULAR: REDUCCION DE RIESGOS CON
BAJA DOSIS DE ANTICOAGULACION
Mayo 1994 Jornal Articule
12. Cunnighan MT, Johnson GF, Dennell BJ
RESULTADOS DE INR EN DIFERENTES MAQUINAS Y LA
IMPORTANCIA DEL CALCULO DE LA TROMBOPLASTINA
Departamento de patología, Universidad de Iowa
College de Medicina, Iowa City
Julio 1994
13. Dunugan William Clairborne MD, Ridner Michael MD.
MANUAL DE TERAPEUTICA MEDICA
Departamento de Medicina de Washington Universidad
Transtornos de la Hemostasia
7ma edición
Editorial Salvat
Hachette Latinoamericana S a de

14. Farmacología departamento
RELACION DE TP EN LA CAUSA SIGNIFICANTE DE ERRORES
EN LA TERAPIA ANTICOAGULANTE ORAL
Universidad de Texas Health Sciencia Center
San Antonio USA Febrero 1992
15. Guyton Arthur MD
TRATADO DE FISILOGIA MEDICA
HEMOSTASIA
México pág 76-86
16. Hematología Departamento
CALIBRACION DE PLASMAS Y CONTROL EN SANGRE PARA
EL INR CALCULANDO EL TIEMPO DE PROTROMBINA EN
CADA LABORATORIO
The Netherlandes USA julio 1994
17. Herschel MD
LAS BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA, DROGAS
ANTICOAGULANTES ANTITROMBOTICAS Y TROMBOLITICAS
Séptima edición
Editorial Panamericana
México D.F. 1986 Pág 1271-88
18. Hirh Jack MD, F.C.C. Chairman, Dalen James e MD
et al Daniel Deykin MD.
MECANISMOS DE ACCION Y EFECTOS CLINICOS DE LOS
ANTICOAGULANTES ORALES, RANGO TERAPEUTICO OPTIMO
The New England journal Medice
Octubre 1992, Volumen 326 Pág 68 c.
19. Inaven W. Bundeli T, Hearbert, A,
EFECTOS DE LA TERAPIA ANTICOAGULANTE
PHENPROCOLIMON EN SANGRE Y EL ORIGEN DE TROMBOSIS
INDUCIDO POR EL ENDOTELIO DE LA AORTA
Departamento de Medicina Interna
Hospital Universidad Ber Switzaerland USA
Septiembre 1991 Journal Articulo

20. Maurongio Francisco, Sorano Gian Gabriele, et al Conti Maria, Manell Giulia, Biondi Giovanni.
KNOW VITAMINA K INTAKE AND MANAGAMENTE OF POORLY CONTROLLED ORAL ANTICOAGULANT THERAPY
THE LANCET
Volumen 340, No. 8818 Pág 545.
21. Meer F.J.M.MD, Rosendal F. R MD et al Cannegier S.C.
ORAL ANTICOAGULANT DRUGS
The New England Journal Medicine
University Hospital Laiden, volumen 324
Enero 2 1992 Pág 1865
22. Rosendal F.R.
ANTICOAGULATION: HOW LOW CAN ONE GO?
The Lancet
Departaments Of Clinical Epidemiology and Haematology
Hospital Universidad Leiden
Volumen 342 No. 8902 Pág 867
23. Rubio, Rubio Rodolfo, Díaz Concepción Alina
PRODUCCION Y CALIBRACION DE TROMBOPLASTINA
Cuba Abril - Junio 1990
No. 6 Volumen 2 Pág, 272-8
24. Salazar, Lisbeth; Atmela Fernando
LA IMPORTANCIA DEL COCIENTE CALIBRADO INTERNACIONAL COMO INDICE DE EVALUACION DE LA ANTICOAGULACION ORAL
Volumen 2 No. 11 Pág 21-6
25. Suros Batlló Juan, Suros Batlló Antonio
SEMIOLOGIA MEDICA Y TECNICA EXPLORATORIA
7ma edición.
Editorial Salvat
México D.F. Pág 969-971.

XIII. ANEXOS

UNIVERSIDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS**

**A PACIENTES DE LA EMERGENCIA DEL HOSPITAL DEL IGSS
PRESENTE**

Se realiza un trabajo de tesis e investigación sobre los valores de EL INDICE NORMAL DE REFERENCIA INR en nuestra población de donde ustedes pueden obtener resultados de cómo se encuentra su sistema de coagulación de la sangre para establecer a la vez valores estándar en Guatemala en una población de 18 a 45 años, siendo representativos de toda una población, para lo que ponemos a consideración su participación en el estudio, enviándoles a casa los resultados obtenidos con una pequeña información.

Yo _____ acepto participar voluntariamente en el estudio que se me ha informado para obtener los resultados que se esperan.

F. _____

GRACIAS POR SU PARTICIPACION

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
DEPARTAMENTO DE EMERGENCIA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
LABORATORIO DEL HOSPITAL DE ACCIDENTES IGSS**

BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

FECHA: _____ HORA: _____

NOMBRE: _____

EDAD: _____ SEXO: _____ OCUPACION: _____

DIRECCION: _____

ESTADO GENERAL: _____

EXAMEN FISICO PRESENCIA DE ALGUN SIGNO QUE INDIQUE AL-
TERACION DEL SISTEMA DE COAGULACION: _____
ANTECEDENTES

FAMILIARES: _____

MEDICOS: _____

QUIRURGICOS: _____

TRAUMATICOS: _____

USO DE MEDICAMENTOS: _____

SINTOMA QUE AFECTE EL SISTEMA DE COAGULACION: _____

TP _____ Segundos _____ INR _____

OBSERVACIONES: _____

INR Conversion Table

Patient PT Ratio	ISI																			
n	1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	1.6	1.7	1.8	1.9	2.0	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5	2.6	2.7	2.8	2.9	3.0
1.0	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
1.1	1.11	1.12	1.13	1.14	1.15	1.16	1.18	1.19	1.20	1.21	1.22	1.23	1.25	1.26	1.27	1.28	1.29	1.31	1.32	1.32
1.2	1.22	1.24	1.27	1.29	1.31	1.34	1.36	1.39	1.41	1.44	1.47	1.49	1.52	1.55	1.58	1.61	1.64	1.67	1.70	1.70
1.3	1.33	1.37	1.41	1.44	1.48	1.52	1.56	1.60	1.65	1.69	1.73	1.78	1.83	1.88	1.93	1.98	2.03	2.08	2.14	2.14
1.4	1.45	1.50	1.55	1.60	1.66	1.71	1.77	1.83	1.90	1.96	2.03	2.10	2.17	2.24	2.32	2.40	2.48	2.57	2.65	2.65
1.5	1.56	1.63	1.69	1.76	1.84	1.91	1.99	2.07	2.16	2.25	2.34	2.44	2.54	2.65	2.76	2.87	2.99	3.11	3.24	3.24
1.6	1.68	1.76	1.84	1.93	2.02	2.12	2.22	2.33	2.44	2.56	2.68	2.81	2.95	3.09	3.24	3.39	3.55	3.73	3.91	3.91
1.7	1.79	1.89	1.99	2.10	2.22	2.34	2.46	2.60	2.74	2.89	3.05	3.21	3.39	3.57	3.77	3.97	4.19	4.42	4.66	4.66
1.8	1.91	2.02	2.15	2.28	2.41	2.56	2.72	2.88	3.06	3.24	3.44	3.64	3.86	4.10	4.35	4.61	4.89	5.19	5.50	5.50
1.9	2.03	2.16	2.30	2.46	2.62	2.79	2.98	3.18	3.39	3.61	3.85	4.10	4.38	4.67	4.98	5.31	5.66	6.03	6.43	6.43
2.0	2.14	2.30	2.46	2.64	2.83	3.03	3.25	3.48	3.73	4.00	4.29	4.59	4.92	5.28	5.66	6.06	6.50	6.96	7.46	7.46
2.1	2.26	2.44	2.62	2.83	3.04	3.28	3.53	3.80	4.09	4.41	4.75	5.12	5.51	5.93	6.39	6.88	7.41	7.98	8.60	8.60
2.2	2.38	2.58	2.79	3.02	3.26	3.53	3.82	4.13	4.47	4.84	5.24	5.67	6.13	6.63	7.18	7.77	8.41	9.09	9.84	9.84
2.3	2.50	2.72	2.95	3.21	3.49	3.79	4.12	4.48	4.87	5.29	5.75	6.25	6.79	7.38	8.02	8.72	9.48	10	11	11
2.4	2.62	2.86	3.12	3.41	3.72	4.06	4.43	4.83	5.28	5.76	6.29	6.86	7.49	8.18	8.92	9.74	11	12	13	13
2.5	2.74	3.00	3.29	3.61	3.95	4.33	4.75	5.20	5.70	6.25	6.85	7.51	8.23	9.02	9.88	11	12	13	14	14
2.6	2.86	3.15	3.46	3.81	4.19	4.61	5.08	5.58	6.14	6.76	7.44	8.18	9.00	9.91	11	12	13	15	16	16
2.7	2.98	3.29	3.64	4.02	4.44	4.90	5.41	5.98	6.60	7.29	8.05	8.89	9.82	11	12	13	15	16	18	18
2.8	3.10	3.44	3.81	4.23	4.69	5.19	5.76	6.38	7.07	7.84	8.69	9.63	11	12	13	15	16	18	20	20
2.9	3.23	3.59	3.99	4.44	4.94	5.49	6.11	6.80	7.56	8.41	9.35	10	12	13	14	16	18	20	22	22
3.0	3.35	3.74	4.17	4.66	5.20	5.80	6.47	7.22	8.06	9.00	10	11	13	14	16	17	19	22	24	24
3.1	3.47	3.89	4.35	4.87	5.46	6.11	6.84	7.66	8.58	9.61	11	12	13	15	17	19	21	24	27	27
3.2	3.59	4.04	4.54	5.10	5.72	6.43	7.22	8.11	9.12	10	12	13	15	16	18	21	23	26	29	29
3.3	3.72	4.19	4.72	5.32	5.99	6.75	7.61	8.58	9.66	11	12	14	16	18	20	22	25	28	32	32
3.4	3.84	4.34	4.91	5.55	6.27	7.09	8.01	9.05	10	12	13	15	17	19	21	24	27	31	35	35
3.5	3.97	4.50	5.10	5.78	6.55	7.42	8.41	9.54	11	12	14	16	18	20	23	26	29	33	38	38
3.6	4.09	4.65	5.29	6.01	6.83	7.76	8.82	10	11	13	15	17	19	22	25	28	32	36	41	41
3.7	4.22	4.81	5.48	6.24	7.12	8.11	9.25	11	12	14	16	18	20	23	26	30	34	39	44	44
3.8	4.34	4.96	5.67	6.48	7.41	8.47	9.67	11	13	14	17	19	22	25	28	32	37	42	48	48
3.9	4.47	5.12	5.87	6.72	7.70	8.82	10	12	13	15	17	20	23	26	30	34	39	45	52	52
4.0	4.59	5.28	6.06	6.96	8.00	9.19	11	12	14	16	18	21	24	28	32	37	42	49	56	56
4.1	4.72	5.44	6.26	7.21	8.30	9.55	11	13	15	17	19	22	26	30	34	39	45	52	60	60
4.2	4.85	5.60	6.46	7.46	8.61	9.94	11	13	15	18	20	24	27	31	36	42	48	56	64	64
4.3	4.98	5.76	6.66	7.71	8.92	10	12	14	16	18	21	25	29	33	38	44	51	59	69	69
4.4	5.10	5.92	6.86	7.96	9.23	11	12	14	17	19	22	26	30	35	41	47	55	63	73	73
4.5	5.23	6.08	7.07	8.21	9.55	11	13	15	17	20	24	27	32	37	43	50	58	67	78	78

Thromborel® S

Table of values for conversion of the prothrombin time (PT) into % and INR* for measurements with Fibrinometer (dual channel) Schnitger & Gross coagulometer Becton Dickinson Fibrrometer Hook method Amelung KC 10

Lot No. **505669**

Thromborel® S

Wertstabelle zur Umwandlung der Thromboplastinzahl (TPZ) in % und INR* für Messungen mit Fibrinometer (Zweikanal) Koagulometer nach Schnitger & Gross Fibrrometer Fa. Becton Dickinson Häkchenmethode Amelung KC 10

Ch.-B. **505669**

Thromborel® S

Tableau de valeurs pour la conversion du Temps de Quick (TQ) en % et INR* pour les mesures effectuées sur Fibrinimètre (deux canaux) Coagulomètre selon Schnitger & Gross Fibromètre (Becton Dickinson) Méthode au crochet KC 10 (Amelung)

Lot **505669**

[418]

Fibrinometer (Factor/lacteur): 63			Coagulometer n. Schnitger & Gross Fibrinometer Häkchenmethode/Hook method			KC 10/KC 40		
TPZ/PT/TQ in sec	%	INR	TPZ/PT/TQ in sec	%	INR	TPZ/PT/TQ in sec	%	INR
10.7	120	0.90	10.9	120	0.90	10.2	120	0.90
11.0	115	0.92	11.2	115	0.92	10.4	115	0.92
11.2	110	0.95	11.4	110	0.95	10.6	110	0.95
11.5	105	0.97	11.7	105	0.97	10.8	105	0.97
11.8	100	1.00	12.0	100	1.00	11.2	100	1.00
12.1	95	1.03	12.3	95	1.03	11.5	95	1.03
12.5	90	1.07	12.7	90	1.07	11.9	90	1.07
12.9	85	1.10	13.2	85	1.10	12.2	85	1.10
13.4	80	1.15	13.6	80	1.15	12.7	80	1.15
13.9	75	1.20	14.2	75	1.20	13.2	75	1.20
14.5	70	1.25	14.8	70	1.25	13.8	70	1.25
15.2	65	1.32	15.5	65	1.32	14.4	65	1.32
16.0	60	1.39	16.3	60	1.40	15.2	60	1.40
17.0	55	1.49	17.2	55	1.49	16.1	55	1.49
18.1	50	1.60	18.5	50	1.60	17.2	50	1.60
18.6	48	1.65	19.0	48	1.65	17.7	48	1.65
19.2	46	1.70	19.6	46	1.71	18.2	46	1.70
19.8	44	1.76	20.3	44	1.77	18.8	44	1.76
20.5	42	1.83	21.0	42	1.84	19.5	42	1.83
21.3	40	1.90	21.7	40	1.91	20.2	40	1.90
22.1	38	1.98	22.6	38	1.99	21.0	38	1.99
23.0	36	2.07	23.6	36	2.08	21.9	36	2.08
24.0	34	2.17	24.6	34	2.19	22.9	34	2.19
25.2	32	2.29	25.8	32	2.30	24.0	32	2.29
26.5	30	2.42	27.2	30	2.44	25.2	30	2.43
27.7	28	2.57	28.7	28	2.59	26.7	28	2.58
28.0	28	2.57	29.0	28	2.59	27.0	28	2.58
28.9	27	2.65	29.6	27	2.67	27.4	27	2.68
29.8	26	2.74	30.5	26	2.76	28.0	26	2.75
30.7	25	2.84	31.5	25	2.86	28.5	25	2.85
31.8	24	2.95	32.5	24	2.97	29.2	24	2.95
32.9	23	3.06	33.8	23	3.09	30.2	23	3.07
34.2	22	3.19	35.0	22	3.21	31.3	22	3.20
35.5	21	3.33	36.4	21	3.35	32.5	21	3.34
37.0	20	3.48	38.0	20	3.51	33.8	20	3.49
38.7	19	3.65	39.7	19	3.58	35.6	19	3.66
40.6	18	3.84	41.6	18	3.88	38.6	18	3.86
42.6	17	4.06	43.7	17	4.09	40.5	17	4.07
44.9	16	4.30	46.1	16	4.34	42.8	16	4.31
47.6	15	4.58	48.8	15	4.61	45.3	15	4.59
50.8	14	4.89	51.9	14	4.93	48.1	14	4.91
54.0	13	5.20	55.5	13	5.30	51.4	13	5.27
58.1	12	5.69	59.6	12	5.74	55.3	12	5.71
62.9	11	6.20	64.6	11	6.28	59.6	11	6.22
68.6	10	6.82	70.5	10	6.88	65.3	10	6.84
75.6	9	7.59	77.7	9	7.68	72.0	9	7.51
84.4	8	8.55	86.7	8	8.63	80.3	8	8.58
95.7	7	9.60	98.2	7	9.80	81.1	7	9.83
110.7	6	11.49	113.8	6	11.60	105.4	6	11.53
131.8	5	13.89	135.4	5	14.02	129.4	5	13.94

ISI for Behring Fibrinometer A, Fibrinometer II, bead coagulometers and the Schnitger & Gross coagulometer;
 ISI for Behring Fibrinometer A, Fibrinometer II, Kugel-Koagulometer und Koagulometer nach Schnitger & Gross;
 ISI pour le Behring Fibrinometer A, le Behring Fibrinometer II, le coagulomètre à billes et le coagulomètre selon Schnitger & Gross:

1.09

ISI for ACL/ISI für ACL/ISI pour l'ACL: 1.04

ISI for MLA/ISI für MLA/ISI pour le MLA: 1.21

Each batch of Thromborel S is standardized against WHO Reference Preparations. The standardization is effected using plasma from anticoagulated patients.

Jede Charge Thromborel S wird standardisiert. Als Referenz werden internationale Referenzpräparationen der WHO eingesetzt. Die Standardisierung erfolgt an Plasmen antikoagulierter Patienten.

Chaque lot de Thromborel S est standardisé par rapport à une préparation de référence internationale de l'OMS. La standardisation se fait sur des plasmas de patients sous anticoagulants.

Manufacturer:
 Behringwerke AG
 Marburg, Germany
 USA Distributor:
 Behring Diagnostics Inc.
 151 University Avenue
 Westwood, MA 02090 USA

France: Fabriqué par Behringwerke AG, Marburg (Allemagne), et

Existen diferentes valores del INR para diferentes necesidades terapéuticas (2).

Anticoagulación pre y postoperatoria	Valor medio	
Cirugía de cadera	2-3	2.5
Otra cirugía	1.5 - 2.5	2.0
Prevención de trombosis venosa primaria y secundaria	2 - 3	2.5
Principios de flebitis, embolismo pulmonar, flebitis migratoria	2 - 4	3.0
Profilaxis arterial, válvula cardíaca artificial	3 - 4.5	3.5

Origen de la tromboplastina	Normal		Fenprocumon		Deficiencia Congénita			
	Seg	RP	Seg	RP	Factor VII		Fac. X	
	Seg	RP	Seg	RP	Seg	RP	Seg	RP
Placenta humana	12.4	1.0	27.7	2.32	65.8	5.31	76	6.13
Cerebro humano	12.0	1.0	28.8	2.40	80.1	6.68	69	5.78
Cerebro de conejo	13.3	1.0	20.3	1.98	14.0	1.05	74.3	5.59

CONDICION	INR RANGO	INR DESEABLE
Preoperatorio con anticoagulante oral		
Comienzo dos semanas antes de la cirugía		
No cirugía de cadera	1.5 - 2.5	2
Si cirugía de cadera	2 - 3	2.5
Prevenición de trombosis primaria y secundaria	2 - 3	2.5
Prevenición de trombosis recurrentes (dos o más episodios)	2.5 - 4	3
Prevenición de tromboembolismo arterial	3 - 4.5	3.5

RECOMENDACIONES DE RANGOS TERAPEUTICOS DE INR evaluados en varios pacientes evaluados sugeridos por un panel de expertos en control de anticoagulantes LEUVEN, DECEMBER, 1984.

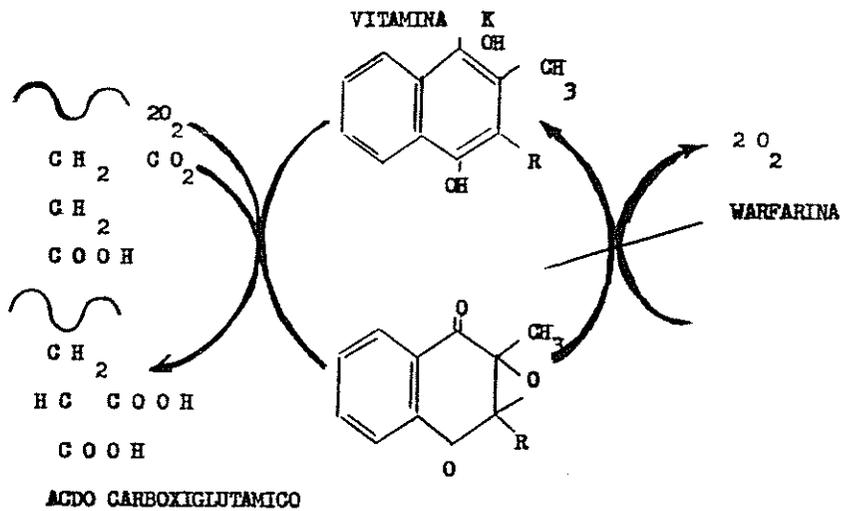


FIGURA No1.

Mecanismo de acción de las drogas anticoagulantes orales Warfarina en la síntesis dependiente de la vitamina K de los ácidos *gamma* - carboxiglutamicos sobre los factores II, VII , IX , X y Proteína C.

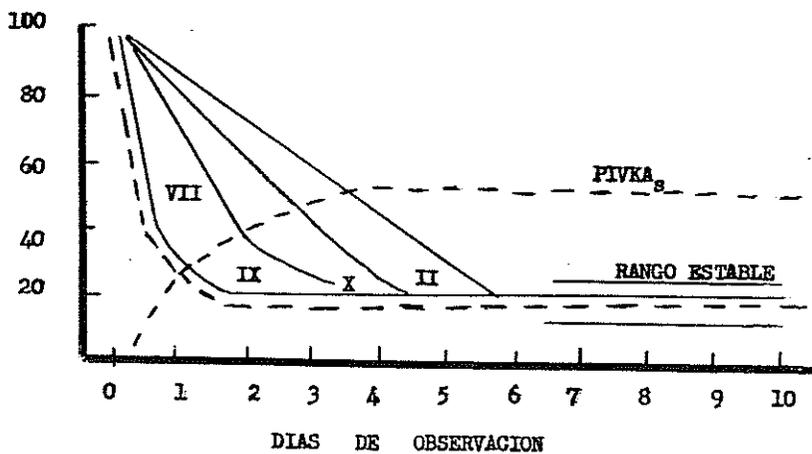


FIGURA 2

Tiempo o curso en el que declina los factores dependientes de la vitamina K en respuesta a la terapia anticoagulante y formación PIVKAs