


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA



ASOCIACION DE LAS ALTERACIONES DE LOS VALORES DE
ANTIROMBINA III (ATIII) Y PROTEINA C (PC) EN
EMBARAZADAS A TERMINO CON ANTECEDENTES DE
RIESGO A TROMBOSIS EN LA MATERNIDAD DEL HOSPITAL
ROOSEVELT

Informe de tesis

Presentado por

Edna Karina Letona Castillo

Para optar al título de

QUIMICO BIOLOGO

Guatemala, septiembre del año 2000

DL
06
T(2046)

JUNTA DIRECTIVA

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

DECANA: Licda. Hada Marieta Alvarado Beteta

SECRETARIO: Lic. Oscar Federico Nave Herrera

VOCAL I: Dr. Oscar Manuel Cobar Pinto

VOCAL II: Dr. Rubén Dariel Velásquez Miranda

VOCAL III: Dr. Federico Adolfo Richter Martínez

VOCAL IV: Br. César Alfredo Flores López

VOCAL V: Br. Manuel Anibal Leal Gómez

DEDICO ESTE ACTO

A Dios y La Virgen María

A mi Patria Guatemala

A la Universidad de San Carlos de Guatemala

A la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia

Al Hospital Roosevelt

DEDICO ESTA TESIS

A MIS PADRES

Roselia Castillo de Letona y Lic. Efraín Letona M.

A MIS HIJOS

Ana Lucía y Juan Pablo Garrido Letona

A MIS HERMANOS

Sara Elizabeth y Rony E. Letona Castillo

A MI SOBRINO

Javier Estuardo Castillo Letona

A MI FAMILIA

AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi más profundo agradecimiento a todas las personas que de una u otra forma colaboraron en la realización de ésta investigación , en especial a mis asesores, Dra. Myriam Juárez Vielman, Lic. Emilio García y Dr. José Luis Chacón, por su orientación y apoyo incondicional, así como a todo el personal del Laboratorio Clínico del Hospital Roosevelt, especialmente al Dr. Carlos Valdéz Kunze, Jefe del Departamento de Laboratorios Clínicos .

Al personal de Banco de Sangre del Hospital Roosevelt, porque siempre me impulsaron a seguir adelante.

Al Lic. *Inf.* Ernesto Choc por su invaluable ayuda y amistad incomparable.

A la Licda. Heidi Elke Logemann, porque no tengo palabras para expresar el apoyo y motivación en la revisión de este trabajo.

INDICE

I. Resumen	1
II. Introducción	2
III. Antecedentes	3
1. Hemostasia	3
2. Hipercoagulabilidad y trombosis	12
3. Sistema de Coagulación durante el embarazo	18
4. Enfermedad trombótica durante el embarazo	19
5. Tratamiento de la enfermedad trombótica durante el embarazo	30
6. Profilaxis de la enfermedad trombótica durante el embarazo	30
IV. Justificación	31
V. Objetivos	33
VI. Hipótesis	34
VII. Materiales y métodos	35
VIII. Resultados	40
IX. Discusión de resultados	45
X. Conclusiones	47
XI. Recomendaciones	48
XII. Referencias	49
XIII. Anexos	52

I. RESUMEN

En el presente estudio se evaluaron factores de riesgo a trombosis en una población de embarazadas que asistieron a la Maternidad del Hospital Roosevelt y se trató de establecer su asociación con alteraciones en los valores de Antitrombina III (ATIII) y Proteína C (PC).

Se evaluaron 170 pacientes que cursaban el último trimestre del embarazo, de ellas se tomaron 85 como casos, las cuales debían tener algún antecedente de riesgo (multiparidad, gran multiparidad, edad avanzada, enfermedad trombotica previa, obesidad o pre-eclampsia), estableciéndose la presencia de estos factores a través de un cuestionario diseñado para entrevistar a las pacientes.

El otro grupo de 85 pacientes, fue tomado como control, es decir, debían ser embarazadas, sin presentar antecedentes de riesgo.

El antecedente de riesgo de mayor frecuencia fue la multiparidad, presentándose en el 43.53 % de los casos.

A los dos grupos de pacientes se les extrajo una muestra de 2 cc de sangre anticoagulada con citrato para efectuar las pruebas de coagulación, las cuales incluyeron Tiempo de Protrombina (TP), Tiempo de Tromboplastina Parcial (TPT), Fibrinógeno, Antitrombina III (ATIII) y Proteína C (PC).

Se encontró que en el grupo control sólo una paciente presentó alteración de la ATIII, representando el 1.18 % y del grupo tomado como casos, únicamente dos (2.35%), presentaron alteraciones. Del grupo control una paciente (1.18%), presentó alteración de los valores de PC y del grupo tomado como casos, únicamente dos (2.35 %) mostraron alteraciones significativas.

Los resultados obtenidos se sometieron a un análisis de probabilidad (POR), concluyendo que existe mínima asociación entre la presencia de antecedentes de riesgo a trombosis y los valores de ATIII y PC.

II. INTRODUCCION

La incidencia de enfermedad tromboembólica es similar en la mujer embarazada como en la no embarazada, pero aumentan las posibilidades de manifestaciones sintomáticas durante el embarazo, como resultado de un estímulo crónico. Además, durante el tercer trimestre del embarazo, la actividad fibrinolítica disminuye por lo que se asocia a una elevación de la incidencia de enfermedad tromboembólica en éste grupo de pacientes. También ha sido estudiado el problema con la finalidad de establecer terapia profiláctica cuando se evalúa deficiencia de Antitrombina III.

Teóricamente, los valores de Antitrombina III (ATIII) y Proteína C (PC), deben permanecer estables durante el embarazo y en el post-parto, pero si la paciente tiene algún factor que la predisponga, se evidencian alteraciones hereditarias o síntesis disminuida de alguno de estos componentes, puede presentarse enfermedad trombótica durante el embarazo y/o post-parto.

Las alteraciones de ATIII y PC, han motivado estudios en varios países, principalmente en Estados Unidos, los cuales han sido dirigidos a la mujer embarazada, ya que se han descrito alteraciones que predisponen evidentemente a trombosis durante el parto y/o post-parto.

Se han presentado varios estudios relacionados con el tema en revistas tales como Hemostasia y Coagulación, Obstetricia y Ginecología, Anales de Medicina Interna y otras de importancia científica, en las que se describen teorías basadas en el estudio de los mecanismos hemostáticos y las alteraciones que desencadenan enfermedad trombótica en la mujer embarazada.

Un estudio de tesis *ad gradum* realizado en Guatemala, describió que existe predisposición a fenómenos trombogénicos en usuarias de anticonceptivos orales, existiendo intervención de la ATIII. Se observó un descenso significativo de los valores de ésta, sin embargo, la media de los resultados obtenidos permaneció en el límite inferior normal (1).

III. ANTECEDENTES

1. Hemostasia

1.1 Aspectos Generales

Se entiende por hemostasia normal, todos aquellos mecanismos que tienden a evitar la pérdida de sangre por extravasación (2).

No solamente implica la hemorragia por pérdida de continuidad de las paredes vasculares, especialmente de pequeño calibre, sino también evitar la extravasación en condiciones normales de reposo fisiológico del organismo humano sin trauma de ninguna clase (2).

Los mecanismos involucrados, implican también una parte que concentra su acción en la disolución del trombo formado una vez haya cumplido su misión (3).

Es importante resaltar que los elementos necesarios para el desarrollo de esta hemostasia deben ser cuantitativa y cualitativamente normales. Este último concepto, es importante tenerlo en cuenta, puesto que en ocasiones los problemas de falla en los mecanismos hemostáticos son debidos no solamente a disminución en la cantidad de algunos de los factores o compuestos mediadores, sino también por anormalidad en su función por defectos de tipo molecular y también en ocasiones por sustancias que inhiben el proceso de coagulación, especialmente del tipo auto-anticuerpos (2).

Se requiere por lo tanto, elementos que se inician desde las paredes vasculares y sus alrededores, las plaquetas, el proceso de la coagulación del plasma propiamente dicho, cuyo producto final es el coágulo de fibrina y finalmente el sistema fibronolítico encargado de la remoción de la fibrina (3).

Los mecanismos involucrados en el sistema hemostático bien sea hacia el lado procoagulante, hacia el lado de la fibrinólisis, de los mecanismos inhibidores, etc. son mecanismos dinámicos permanentes. No son única y exclusivamente de alarma, pues se encuentran funcionando a cierto nivel protector bajo condiciones fisiológicas normales de reposo con incrementos hacia un lado u otro según las necesidades, que dependen de muchos factores presentes en la actividad diaria como son estrés, actividad física, etc. Y que en una forma u otra pueden causar algunas modificaciones en el equilibrio de estos mecanismos. Esto quiere decir que bajo condiciones normales el mecanismo procoagulante siempre va hacia la producción de microtrombos a un nivel muy bajo mientras que el sistema inhibidos y el sistema fibrinolítico están cooperando contra esta actividad procagulante para evitar que se produzcan cambios mayores. Cualquier desviación de una de las dos corrientes en un sentido mayor que otro, puede representar cambios que son anormales y es el momento en el que se presenta la patología en cualquiera de los dos lados del sistema (2).

Las bases para pensar que este sistema es activo y no pasivo es la presencia de cantidades bajas de productos de degradación de la fibrina en el plasma en forma continua al igual que la presencia de cantidades muy bajas de monómeros de fibrina.

La presencia de monómeros de fibrina circulantes son indicativos del paso activo del fibrinogeno a fibrina, pues los monómeros son una parte intermedia de esta reacción. Todos los mecanismos se mantienen en un equilibrio permanente (2,3).

1.2 Fases de la Hemostasia

1.2.1 Fase vascular

Los vasos sanguíneos deben estar estructuralmente adecuados con todos los elementos normales a lo largo de todo el tracto vascular, siendo lo más importante, la normalidad en el contenido de los elementos propios de la pared vascular desde el endotelio y el subendotelio con sus elementos varios. El tono vascular es importante para conservar el torrente circulatorio libre de asperezas y de formaciones que puedan en un momento dado permitir el estancamiento de la sangre

y la conducción de fibrinógeno a fibrina, o la adherencia de plaquetas sobre superficies deterioradas del endotelio donde se irán formando trombos progresivamente. Cuando se presenta trauma, el flujo de los vasos que han sufrido cambios recibe influencia de los efectos de la vasoconstricción que puede ocurrir como reflejo a una respuesta muscular local por la lesión producida (3).

Generalmente el proceso de vasoconstricción comprende también a los vasos que se encuentran en la cercanía, probablemente por la liberación de serotonina que procede de las plaquetas (4).

El proceso de pro-conversión de fibrinógeno a fibrina, lo cual forma parte de proceso de coagulación plasmático, libera dos fibrinopéptidos el A y el B. El fibrinopéptido B, se cree que es el causante de una contracción muscular directa por sinergismos de la acción de la bradiquinina, la cual produce vasoconstricción y contribuye a la hemostasia por este mecanismo. El aumento de viscosidad de la sangre que resulta en el interior de los vasos como consecuencia del aumento de permeabilidad capilar secundaria a la activación del factor XII de la coagulación del plasma; se producen péptidos que son capaces de aumentar la permeabilidad capilar y también suavizar la contracción de los músculos. Este efecto también se puede obtener debido a la liberación de sustancias por parte de las plaquetas. Se ha comprobado la permeabilidad vascular aumentada debido a la contracción de las células endoteliales, las cuales amplían los espacios existentes entre sí, exponiendo los compuestos del subendotelio a los elementos que circulan en el interior del vaso, los cuales son necesarios para iniciar cambios desde el punto de vista hemostático, como lo son la adhesividad plaquetaria o el contacto del factor XII con el colágeno, que induce la activación del sistema intrínseco de la coagulación. Las plaquetas se adhieren del subendotelio: colágeno, fibronectina, al igual que la fracción Von Willerbrand del factor VIII (VIII:vw), fracción que se origina en las células del endotelio vascular y que es cedida al espacio subeendotelial (2,4).

El endotelio vascular también es rico en actividad tromboplástica que parece ser, trabaja como factor tisular (factor III) el cual reacciona con el factor VII, iones de calcio, (Ca^{++}), los cuales forman un complejo que actúa sobre los factores de

coagulación de la vía extrínseca y de ahí en adelante hasta terminar con la conversión de trombina, este compuesto es agregante plaquetario también. Se observa aquí un efecto propio del endotelio sobre los mecanismos de la coagulación del plasma propiamente dicho. Por otra parte el colágeno que está en el subendotelio es capaz de activar el factor XII y de ahí la vía extrínseca. También existe en los vasos sanguíneos un activador del plasminógeno, sustancia fibrinolítica inactiva del plasma que será liberado en el sitio de lesión y que desempeñará una función de protección para evitar el exceso de formación local de fibrina.

Otros elementos esenciales para la integridad vascular son las plaquetas, así como la cortisona, que aumenta la resistencia capilar.

Contiene la célula endotelial además, todo el sistema capaz de producir prostaglandinas cuyo producto final es la prostaciclina, con papel importante en la hemostasia.

1.2.2 Fase Plaquetaria

Las plaquetas son fragmentos citoplásmicos sin núcleo, discoides, planas, ligeramente convexas, que circulan en la sangre libremente y se originan en la médula ósea a partir de los megacariocitos.

Tiene un diámetro de 2-3 micras y su vida media es entre 8 y 10 días. La cantidad normal en la sangre periférica oscila entre 180,000 a 300,000/mm³. En la médula ósea se encuentran los megacariocitos, los cuales introducen su citoplasma en los sinusoides y se fragmentan progresivamente hasta la liberación de plaquetas que entran en la circulación a través de estos mismos sinusoides. La plaqueta no conserva la capacidad de síntesis de DNA o proteínas en general (2,4).

La plaqueta pasa por un envejecimiento progresivo en el cual pierde lentamente muchos de sus elementos esenciales para su propia vida y función y finalmente es retirada por el sistema reticuloendotelial en el bazo y el hígado (3).

1.2.3 Fases de la Coagulación

En la actualidad se han reconocido doce proteínas plasmáticas como factores de la coagulación.

Es importante aclarar, que el calcio en ocasiones se describe como el factor IV y el factor tisular o tromboplastina tisular (una lipoproteína) como factor III respectivamente.

Los factores de coagulación son nombrados de la siguiente forma:

No. Romanos	Nombre descriptivo
I	Fibrinógeno
II	Protrombina
III	Tromboplastina Tisular
IV	Calcio (Ca ⁺⁺)
V	Proacelerina
VI	Proconvertina
VII	Factor antihemofílico A
VIII	Factor antihemofílico B
IX	Factor de Stuart
X	Factor antihemofílico C
XI	Factor de Hageman
XII	Factor estabilizados de la fibrina
PK	Precalikeína
K-APM	Kininógeno de alto PeMo

1.3 Inhibidores de la Coagulación

Una vez el estímulo inicial se efectúa, la coagulación se activa y mecanismos de retroactivación pueden estimular la formación de fibrina en una forma masiva.

Por lo tanto, son de una gran importancia los mecanismos que puedan limitar y localizar el proceso de coagulación con el fin de evitar la tendencia de la formación de trombosis localizada o generalizada.

Es evidente que este mecanismo inhibitorio no opera únicamente como mecanismo de alarma, es decir, cuando se presente una crisis de aumento de la coagulación, sino que se encuentra presente y actuando en forma equilibrada a todo momento con el fin de mantener la sangre en su fase líquida. Uno de los más importantes mecanismos inhibidores con los que cuenta el plasma son los inhibidores de las proteasas. Otro mecanismo va dirigido contra los cofactores activados, factores Va y VIIIa y comprenden la proteína C, la proteína S y el cofactor trombomodulina de la célula endotelial (3). Deficiencia de estos factores han producido enfermedad trombótica asociada. También hay mecanismos reguladores probables tales como reacciones de retroactivación negativa de los factores de coagulación y la inhibición mediada por plasmina de la polimerización de la fibrina (4,5).

1.3.1 Inhibidores de proteasas plasmáticas

A. Antitrombina III

La antitrombina III (ATIII) es una glicoproteína de cadena sencilla con un peso aproximado de 58.000. Este compuesto es el inhibidor fisiológico más importante de la trombina y el factor Xa, pero también actúa sobre los factores IXa, XIa y XIIa, Kalikreína plasmática y plasmina en sistemas purificados (4).

La heparina aumenta en forma marcada la reacción de la enzima AT III. Este efecto se lleva a cabo por unión de la heparina a la molécula de AT III induciendo un cambio del inhibidor lográndose una aceleración 2.000 veces mayor de la interacción del inhibidor-trombina. La inhibición de otras proteasas por la ATIII, como por ejemplo el factor Xa, es reforzado por la heparina (5).

La deficiencia hereditaria de AT III producen enfermedad tromboembólica venosa recurrente y se estima prevalece en uno de cada 5.000 de la población en general (4,5).

B. Alfa-1 Antitripsina

La Alfa-1 Antitripsina (Alfa-1-AT) es una glicoproteína de cadena sencilla de peso molecular de 55.000. Esta sustancia inhibe la trombina lentamente in vitro, pero parece ser que a pesar de encontrarse en el plasma en altas concentraciones, no contribuye en forma importante en la actividad antitrombínica del plasma. A pesar de corresponderle cerca del 70 % del papel inhibitorio sobre el factor XIa, su función como un modulador importante del sistema de coagulación es impreciso. No se ve tendencia trombótica en pacientes que tienen una deficiencia congénita de este compuesto, en quienes la destrucción de hígado y pulmón por enzimas leucocitarias fuera de control, combinan el cuadro clínico (3).

C. Inhibidor C1

El inhibidor C1 (Inh-C1), es una glicoproteína del plasma de cadena sencilla y peso molecular de 105.000. Este compuesto además de inhibir la fracción C1 del complemento, también actúa sobre subcomponentes C1s y C1r y plasmina. También neutraliza la Kalikreína del plasma, el Alfa-factor XIIIa, beta-factor XIIa y factor XIa.

A pesar de la importancia del Inh-C1 como regulador de fase de activación de contacto, su deficiencia congénita la cual produce edema angio-neurótico, no parece estar asociada con ninguna alteración hemostática o trombótica (2,4).

D. Alfa-2 Antiplasmina

La Alfa-2 antiplasmina (alfa-2-AP) es una glicoproteína de cadena sencilla con peso molecular de 70.000. Efectúa una reacción sumamente rápida de proteína a proteína y la alta-2-AP es el inhibidor más importante de la plasmina. También inhibe el beta-factor XIIa, Kalikreína plasmática, factor XIa y trombina al igual que el factor Xa. Sin embargo, su actividad inhibitoria total parece ser de poca importancia (4).

E. Alfa-2 Macroglobulina

La alfa-2-macroglobulina (alfa-2-M) es una glicoproteína grande tetramérica de 725.000 de peso molecular. Se trata de un dímero de dímeros y está compuesta por cuatro cadenas polipeptídicas idénticas de aproximadamente 180.000 de peso molecular cada una, dos cadenas unidas covalentemente una por puente disulfuro y los dos dímeros covalentes son mantenidos juntos en forma no covalente (4). Se ha demostrado que la alfa-2-M contribuye alrededor del 35 al 50% de toda la actividad antikalikreína del plasma. La Alfa-2-M contribuye cerca del 25% de toda la actividad antitrombina. Cifras elevadas de alfa-2-M en jóvenes proveen protección contra la trombosis en la deficiencia hereditaria de AT III lo cual explicaría por que no ocurren episodios trombóticos en la vida temprana hasta la edad de 10 a 30 años (5).

F. Co-Factor-II Heparina (C-II-H)

Este es un compuesto de tipo lipoproteína dependiente de heparina, el cual inhibe la trombina y ha sido aislado del plasma humano. Es diferente a la AT III y probablemente idéntico al cofactor-A heparina. Su peso molecular es de 60.000 e inhibe la trombina in vitro. Es aún desconocido si una deficiencia hereditaria de C-II-H estaría asociada a enfermedad trombótica (4).

1.3.2 Proteína C

La proteína C (PC) ha sido purificada de plasma bovino y recientemente de plasma humano. Su peso molecular es aproximadamente 62.000. Es una molécula de dos cadenas liviana: la menor se une a través de un puente disulfuro a la cadena más pesada, la primera con un peso molecular de 22.000 y la segunda con un peso molecular de 40.000 (4). Es un compuesto vitamina K dependiente. La PC debe ser activada para convertirse en un compuesto anticoagulante. Debe ser activada por la trombina para manifestar el principio activo y convertirse en proteína C activada (PCA).

La PCA efectúa su acción anticoagulante destruyendo en forma proteolítica el factor Va y el factor VIII: Ca en sus actividades coagulantes. La actividad de factores mencionados activados por trombina, factor Va y factor VIII: Ca son destruidos mucho más rápidamente que la actividad de los procofactores nativos y es acelerada por fosfolípidos y Ca^{++} . Existe una tendencia trombótica en deficiencia parcial de proteína C (1,3).

1.3.3 Proteína S (PS)

También es una proteína dependiente de la vitamina K, aislada tanto del plasma humano y posteriormente del plasma bovino. Se trata de una glicoproteína de cadena simple, con un peso molecular para la proteína de origen humano de 69.000. En un sistema purificado la PS acelera la inactivación del factor Va inducida por la PCA en la presencia de Ca^{++} y fosfolípido.

Un efecto anticoagulante de la PS es observado en el plasma al cual se le ha agregado PCA. La prolongación del tiempo de coagulación inducido por PCA es casi abolido cuando el plasma ha sido liberado de PS, pero se ha restaurado cuando la PS se le ha añadido de nuevo al plasma. Otro posible papel de la PS, no propiamente relacionado a la coagulación, se encontró por la observación de la formación de un complejo en el plasma humano entre la PS y la proteína unida a C4b, una proteína reguladora de la vía clásica del complemento. Se ha llegado a la hipótesis que la PS puede funcionar como un sustrato de la proteína unida a C4b hacia las superficies celulares dañadas, donde puede ejercer un papel regulador de la activación de C3 por unión de C4b. De acuerdo a algunos autores, la proteína S unida a la proteína ligada a C4b es inactiva como un cofactor para la PCA por lo tanto, esta interacción puede también servir como un control regulador de la PS (2,3).

1.3.4 Inhibidor de la proteína C activada (Inhibidor PCA)

El inhibidor de PCA es una proteína de cadena sencilla con un peso molecular de 57.000. Este compuesto purificado progresivamente inhibe la acción proteolítica de la

PCA hacia el factor Va y factor VIIIa y también la actividad amidolítica de la PCA hacia los sustratos peptídicos pequeños. El inhibidor ha demostrado inhibir trombina y factor Xa también. La reacción es 30 veces acelerada por concentraciones altas de heparina. La inhibición de la trombina y el factor Xa por éste compuesto es menos acelerado por heparina, pero continúa siendo 5 a 7 veces. Parece ser que el inhibidor PCA, es un cofactor de la heparina junto con la antitrombina III y con el C-II-H.

1.3.5 Factor Tisular

El factor tisular trabaja como un cofactor para el factor VIIa en la activación proteolítica dependiente de Ca^{++} y factor X e inclusive el factor IX. El factor VII adquiere baja actividad de coagulación tan pronto como se une formando un complejo con el factor tisular. El factor tisular se encuentra en concentraciones elevadas en el cerebro, placenta y pulmones, también en cantidad considerable en paredes de vasos sanguíneos, en células endoteliales y monocitos.

2. Hipercoagulabilidad y trombosis

2.1 Defectos de la Proteína C

La proteína C ejerce una actividad inhibidora primaria por activación de los factores V y VIII: C, los dos cofactores necesarios para la activación de la trombina y del factor Xa de la cascada de la coagulación (5).

Para lograr esta inactivación, la proteína C debe primero ser activada por trombina. La trombina, que activa a la proteína C para ser proteína CA (forma activa), debe primero estar unida a trombomodulina endotelial. Luego de unirse a ésta, la trombina tiene la capacidad de activar la proteína C (3,4,5).

La trombina unida a trombomodulina pierde su capacidad de convertir fibrinógeno a fibrina, o XIII a XIIIa y también para activar las plaquetas (4,5).

La proteína CA es una serina proteasa y su actividad es inhibida por antitrombina. La actividad inhibidora de la proteína C para degradar los factores V y VIII:C activados incrementa notablemente por la proteína S, otro factor dependiente de la vitamina K (4).

Son imprecisos los mecanismos por medio de los cuales la proteína S acentúa la actividad de la proteína C activada para degradar los factores V y VIII:C que debe suceder en presencia de fosfolípido.

2.1.1 Deficiencia congénita de la proteína C

Se hereda como trastorno autosómico dominante y las características clínicas son semejantes a la deficiencia congénita de antitrombina (5).

Los individuos heterocigotos tienen valores de Proteína C de 30 a 60% de lo normal. La trombosis venosa profunda recurrente y embolia pulmonar comienzan de manera característica al final de los años de la adolescencia. La manifestación clínica más frecuente de la deficiencia de la proteína C es trombosis venosa profunda (63%), en tanto, que en 40% hay embolia pulmonar (3).

Existen dos formas de enfermedad: El tipo más frecuente o tipo I se caracteriza por reducción de las funciones inmunológica y biológica de la proteína. Se ha demostrado que el tipo I es resultado de la delección de todo el gen, de delecciones o inserciones que originan patrones alterados de restricción o mutaciones de punto, sin sentido o con sentido errado (4). La deficiencia de la proteína C tipo II es menos frecuente y se caracteriza por valores normales del antígeno de la proteína C, aunque con menos actividad funcional (4).

La deficiencia congénita de la proteína C es una causa mas frecuente de trombosis o tromboembolia que la deficiencia congénita de ATIII.

2.1.2 Deficiencia adquirida de la proteína C

Se observa a menudo en pacientes con coagulación intravascular diseminada (DIC), trombosis venosa profunda extensa, hepatopatía grave, infección, neoplasia maligna y síndrome de insuficiencia respiratoria de adulto (ARDS), y después del tratamiento con L- asparginasa (6).

2.1.3 Resistencia a la proteína C activada

La resistencia a proteína C activada, descubierta por Dahlback y col, demostró que es habitual en la población general y en los pacientes con enfermedad tromboembólica (7).

La etiología de resistencia a proteína C activada en la mayoría de los casos es resultado de una mutación en el gene del factor V, reemplazando la arginina 506 (nucleótido posición 1691) por glutamina. Dicha mutación, ocurre en un sitio de la hendidura del factor Va, que le confiere a la molécula una capacidad menor de respuesta a la inactivación de la proteína C activada (7).

Las pruebas de laboratorio para resistencia de proteína C activada comprenden la determinación directa de la mutación, vía una investigación de ADN o por la determinación del radio entre los tiempos parciales de tromboplastina activada de dos muestras sanguíneas, una con y la otra sin agregación de proteína C activada. La última prueba, que es el radio de la resistencia de la proteína C funcional activada, trabaja debido a que la proteína C activada, agregada al suero normal, inhibe la formación de fibrina, por tanto prolonga los tiempos de coagulación. Cuando un paciente tiene el factor V de mutación se prolonga el tiempo de coagulación. La prueba no puede utilizarse en pacientes que reciben tratamiento anticoagulante, a pesar de que se le puede realizar la prueba vía análisis de ADN (6,7).

Se ha desarrollado una nueva prueba que es parecida a la del radio de resistencia de proteína C activada, pero involucra muestras de sangre diluida y iones de calcio. Esta prueba necesita un control manual menos riguroso del plasma y al parecer que se utiliza en pacientes que reciben tratamiento anticoagulante (7).

Deben considerarse además de la resistencia a la proteína C por alteraciones genéticas, la predisposición por factores de riesgo agregados, tales como tabaquismo, antecedente tromboembólico, uso de anticonceptivos orales y embarazo (6, 7).

Un estudio retrospectivo encontró que el 59 % de las mujeres con enfermedad trombótica que se manifestaba durante el embarazo tenían resistencia a proteína C activada (7).

2.2 Defectos de la proteína S

La proteína S es sintetizada por los hepatocitos y megacariocitos. Sirve como un cofactor para la inactivación del factor V del plasma y del factor V plaquetario (gránulos alfa). Aproximadamente el 50% de la proteína S del plasma está en forma libre y el resto está unido a la proteína de unión C4b. Más o menos 50% de ésta parece estar destinado a unirse a la proteína S. Esta última sirve también como un factor para incremento de la fibrinólisis por la proteína C (8).

2.2.1 Deficiencia congénita de la Proteína S

La evolución clínica de los heterocigotos sintomáticos deficientes de proteína S es semejante a la evolución de los enfermos con deficiencia congénita de AT III o Proteína C. En estas circunstancias debe tomarse siempre en cuenta el análisis de las proteínas C y S. Los individuos con tal deficiencia pueden experimentar también fenómenos trombóticos y tromboembólicos arteriales. De manera semejante a la mayor parte de las otras anomalías congénitas de proteínas de la coagulación, la deficiencia existe en dos formas diferentes, cuantitativa y cualitativa. En la primera, llamada tipo II, hay disminución de proteína de enlace C4b y de Proteína S libre, en tanto en la forma segunda

hay disminución de ésta última, aunque un valor adecuado de proteína de enlace C4b de proteína S (tipo I) (9).

El tratamiento para deficiencia congénita de la proteína S es la administración a largo plazo con warfarina o heparina a dosis bajas (8,9).

2.2.2 Deficiencia adquirida de proteína S

Dado que la proteína es un factor dependiente de la vitamina K, de manera semejante a la proteína C, está disminuída en pacientes que reciben tratamiento con warfarina (10).

La proteína S, semejante a la C, disminuye en situaciones en las cuales hay activación considerable del sistema procoagulante, como sucede en la coagulación intravascular diseminada (DIC) (9).

La proteína S también se encuentra disminuida en casos de diabetes sacarina tipo I y aumentada en diabetes tipo II. (5,10). En síndrome nefrótico, la proteína S se encuentra aumentada (9).

Los valores de proteína S libre, están disminuidos con la estrogenoterapia. La disminución es más pronunciada con el reemplazo hormonal a dosis altas, aunque también sucede con anticonceptivos ingeribles que tienen estrógeno a dosis bajas (9,10).

La proteína S total y libre disminuye de manera uniforme durante el embarazo normal y alcanza sus valores más bajos al final de la gestación. Esto puede corresponder en parte a la frecuencia mayor de trombosis posparto (11). Pacientes tratados con L-asparaginasa poseen valores disminuidos de proteína S (9).

En pacientes con hepatopatía grave, se observan a menudo valores disminuidos de proteína S (10).

2.3 Defectos de antitrombina

El intervalo fisiológico de antitrombina en sangre humana es bastante estrecho. La concentración plasmática habitual es de unos 150 ug/ml. Únicamente las disminuciones moderadas de antitrombina se relacionan a veces con trombosis o tromboembolia. Los mecanismos por medio de los cuales una deficiencia potencial de antitrombina puede suceder son:

1. Defecto en la síntesis que se manifiesta en la forma congénita y en varias formas adquiridas, como enfermedad hepática.
2. Aumento del consumo de antitrombina como resultado de generación de niveles patológicos de serina proteasas, como sucede en la coagulación intravascular diseminada, trombosis venosa profunda extensa, embolia pulmonar masiva y fenómenos trombooclusivos difusos pequeños y grandes, venosos y arteriales.
3. Pérdida de antitrombina desde el compartimiento intravascular, como puede suceder en algunas enfermedades renales.
4. Aumento de la catabolia proteínica (12)

2.3.1 Deficiencia hereditaria de antitrombina

Se describen dos tipos principales de deficiencia de antitrombina. En la mayoría de los enfermos con la deficiencia hereditaria clásica tipo I de antitrombina hay disminución en la síntesis de la molécula de antitrombina., sin embargo, la deficiencia hereditaria de antitrombina puede deberse a una molécula disfuncional de ésta. De esta manera existe la forma de ausencia y la forma disfuncional (tipo II) (13).

3. Sistema de coagulación durante el embarazo

3.1 Sistema de coagulación durante el embarazo normal

Varios factores predisponen a la mujer embarazada a la trombosis venosa, entre ellos está el incremento de los niveles de procoagulante, éstasis venosa en las venas pélvicas y de miembros inferiores debido a la gravidez del útero y al daño de las venas pélvicas durante la labor de parto (14).

La frecuencia de enfermedad tromboembólica durante el embarazo, se asocia con la deficiencia de la proteína C y S, cuyo diagnóstico es confuso debido a los cambios de concentración fisiológicos de estos factores durante la gestación. En el embarazo normal, es decir, embarazadas sin factores de riesgo tales como historia previa de trombosis, hipertensión u otros antecedentes clínicamente importantes, así como embarazadas no fumadoras o con ingesta de fármacos durante el embarazo, se espera no observar cambios significativos en los niveles de proteína C y S durante el primer o tercer trimestre (6, 14). Sin embargo, se ha descrito un incremento del cofactor de la proteína C (C4b) y un descenso del cofactor de la proteína S (11).

Una anomalía en los niveles de proteína C combinada con trombosis venosa durante el embarazo, representa una evidencia de deficiencia congénita de la proteína C (10,14).

3.2 Antitrombina III durante el embarazo normal

Los componentes del sistema de la coagulación, así como los del sistema fibrinolítico no deben mostrar mayor alteración durante el embarazo normal (12).

La proteína C y S muestran una actividad anticoagulante y fibrinolítica adecuada y un delicado balance en el sistema de la coagulación durante el embarazo, provee una efectiva hemostasis hasta la separación placentaria. (10).

El sistema de anticoagulación está bien representado por la proteína C y S, heparina y antitrombina III.

La antitrombina III es el factor endógeno más importante para inhibición y limitación de la formación en trombo, por lo que no debe exhibir ninguna alteración en su concentración plasmática, siendo ésta aproximadamente de 0.8 a 1.2 U/ml, tanto en la mujer embarazada como en la no embarazada (14).

4. Enfermedad trombótica durante el embarazo

4.1 Incidencia

La enfermedad trombótica ha sido descrita desde 1989 como una de las causas más importantes de la morbilidad y mortalidad materna (6, 14).

La tromboembolia es la primera causa de mortalidad materna causada por complicaciones médicas en EEUU, habiendo sobrepasado la hemorragia, la infección y la enfermedad hipertensiva durante los últimos diez años. Este aumento de su incidencia se relaciona con la mayor tasa de cesáreas practicadas y con la mejoría en el diagnóstico (14).

La mortalidad materna excede del 10 % al 15% en trombosis venosas profundas no tratadas respecto a embolia pulmonar. Un tratamiento adecuado reduce este riesgo al 1 % (6, 9 14).

La incidencia en el parto se ha informado en un porcentaje superior al 0.15 % para tromboflebitis superficial y un 0.36 % para trombosis venosas profundas (6).

Aproximadamente 1 de 2000 embarazos se complican con una embolia pulmonar (9).

La incidencia de la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar se incrementa en personas que presentan factores de riesgo tales como obesidad, edad avanzada, etc. En la

mujer embarazada, los factores de riesgo incluyen multiparidad, embarazo de alto riesgo, uso de anticonceptivos estrogénicos, cesáreas, etc.

4.2 Factores predisponentes a trombosis

Durante el embarazo, el riesgo de trombosis es significativamente mayor a causa de aumento de la capacitancia venosa y de la elevada presión de las extremidades inferiores, lo que produce una disminución del flujo (éstasis). Aunque la sangre de la paciente embarazada es hipercoagulable, la mayoría de los episodios tromboembólicos se producen en el post-parto como consecuencia del tromboembolismo vascular durante el parto (9).

Asociado a lo anterior, pueden presentarse otros factores predisponentes tales como:

- Enfermedad trombótica previa, durante un embarazo anterior, cercano o lejano.
- Desórdenes hipercoagulables primarios, tales como deficiencia de antitrombina III, proteína C y/o S.
- Enfermedad maligna recurrente (cáncer)
- Preclampsia o eclampsia
- Uso de anticonceptivos orales
- Enfermedad trombótica asociada a estados hiperestrogénicos
- Presencia de anticoagulante lúpico
- Anticuerpos anticardiolipínicos
- Edad avanzada
- Multiparidad
- Obesidad
- Personas de grupo sanguíneo "O" tienen mayor tendencia que las de otro grupo sanguíneo (9, 14).

4.3 Fisiopatología de la enfermedad trombótica durante el embarazo

El ser humano está dotado de un complejo sistema hemostático consistente en activadores de la coagulación, plaquetas, proenzimas de la cascada de la coagulación, etc.

Este sistema también posee una natural y adecuada cantidad de anticoagulantes y fibrinolíticos que limitan la coagulación evitando la trombosis (6).

La trombosis u obstrucción de los vasos sanguíneos por plaquetas y fibrina puede ser causa de isquemia e infarto de órganos vitales. El trombo se propaga a venas mayores es muy difícil de romper y debido a su tamaño obstruye grandes canales ocluyendo ramas de arterias pulmonares. Si este embolismo venoso es extenso provoca daño a nivel de la mayoría de arterias pulmonares y se extiende a ramas mayores, provocando una severa obstrucción y finalmente la muerte del paciente (9,14).

Virchow propuso tres causas de trombosis:

- Es producto de una alteración en la pared del vaso sanguíneo
- Disminución del flujo sanguíneo (éstasis)
- Cambios en los componentes sanguíneos propiamente dichos

Los cambios en la pared de los vasos sanguíneos se deben a un daño en la superficie endotelial, exponiendo sustancias trombogénicas que interactúan e inducen la formación del trombo. El trauma en los vasos sanguíneos es más obvio durante el parto, ya sea vaginal u operatorio (14).

Los cambios en el flujo sanguíneo en la mujer embarazada se dan en las venas de extremidades inferiores y en las venas pélvicas debido a la presión en las venas ilíacas y al útero grávido (6).

Los cambios en los componentes sanguíneos incluyen cambios moderados o severos en la concentración de factores de coagulación y generalmente disminución de componentes del sistema fibrinolítico (14).

Actualmente, se conoce que estos cambios en el sistema fibrinolítico son la causa de eventos trombofílicos en la mujer embarazada. Factores hereditarios y deficiencias naturales del sistema de anticoagulación, provoca estados hipercoagulables en la paciente

no embarazada, lo que obviamente, en la paciente embarazada eleva aún más el riesgo sumado a que el embarazo *per sé*, constituye un factor de riesgo a la trombosis (9,14).

4.4 Proteína C y enfermedad trombótica

La proteína C, es una proteína del plasma vitamina K dependiente. La proteína C inhibe la trombosis por medio de dos mecanismos, sus funciones de anticoagulante le permiten degradar las formas activas del factor V y VIII. La proteína S también vitamina K dependiente actúa como un cofactor en esta inactivación (15).

La proteína C también promueve la fibrinólisis por medio de la inhibición del plasminógeno tisular.

La deficiencia de proteína C sumada a un gen anatómico dominante de variable expresividad se asocia a severos síndromes clínicos, el más común: La enfermedad trombótica.

4.4.1 Embarazo y deficiencia de la proteína C

El riesgo a trombosis durante el embarazo se incrementa con la deficiencia de la proteína C, generalmente esta deficiencia sumada a determinados factores de riesgo tales como el uso de anticonceptivos orales, síndrome del anticoagulante lúpico, deficiencia de proteína S, factores hereditarios, etc (16).

La incidencia de la deficiencia de proteína C en la población en general es de 1 en 200 ó 300. Los efectos obstétricos de la deficiencia de la proteína C difiere de una persona a otra. Se sabe que incrementa el riesgo de abortos espontáneos, aumenta el riesgo de trombosis durante períodos de elevación de estrógenos, así como durante la terapia con anticonceptivos orales de alta concentración estrogénica (15).

La terapia profiláctica con heparina es recomendable durante el embarazo para las pacientes que tengan deficiencia comprobada de proteína C, así como para las que tengan un importante factor de riesgo o historia de enfermedad trombótica venosa (16).

4.4.2 Resistencia a la proteína C activada y su asociación con trombosis durante el embarazo

La resistencia a la proteína C activada es un desorden menos que puede desencadenar una trombosis venosa. La resistencia a la proteína C activada está asociada con un punto de mutación en un gen del factor V (17).

La prevalencia de este fenómeno es de aproximadamente el 5% en la población en general (18).

El riesgo de trombosis venosa se incrementa considerablemente en mujeres jóvenes que utilizan anticonceptivos orales y son portadoras de esta mutación en el factor V (19).

Aunque el embarazo y los contraceptivos orales son los factores predisponentes más comunes para presentar una resistencia a la proteína C activada, mujeres que han tenido un evento tromboembólico previo presentan una mayor tendencia a presentar una enfermedad trombótica asociada a embarazo (18).

Hoy en día se sabe, que la asociación entre la resistencia a la proteína C y el embarazo es inducida generalmente por hipertensión, placenta previa y Coagulación Intravascular Diseminada (CID) (20).

Se ha comprobado que la resistencia a la proteína C activada, es la causa hereditaria más importante de trombosis venosa (21).

4.5 Antitrombina III (ATIII) y enfermedad trombótica durante el embarazo

Se ha descrito que en embarazadas con deficiencia de ATIII, proteína C y S, se presenta una mayor incidencia de enfermedad trombótica por deficiencia de ATIII que por deficiencia de proteína C o S respectivamente. La AT III es el factor endógeno más importante para inhibición y limitación de la formación del trombo y tiene un efecto sinérgico con la heparina durante la terapia para enfermedad tromboembólica (21,22).

La AT III inhibe la coagulación sanguínea formando un complejo irreversible con actividad de enzimas de la coagulación y una notable participación del factor Xa y la trombina (21).

El nivel de AT III en suero disminuye en mujeres que emplean anticonceptivos orales que contienen estrógenos, esta disminución tiene una relación directamente proporcional con la dosis del estrógeno (1).

Un estudio de tesis *ad gradum* realizado en Guatemala, describe que en personas usuarias de anticonceptivos orales, existe predisposición a fenómenos trombogénicos, con intervención de la ATIII, ya que se observa en las mediciones efectuadas un descenso significativo de los valores de la misma (1).

El significado de la disminución de la concentración de ATIII durante el uso de estrógenos, es bastante complicado de determinar debido a los cambios múltiples en el sistema de coagulación y fibrinolítico inducido por los estrógenos propiamente. Se sabe que la principal causa es la disminución de la síntesis de AT III (1,24,25).

Los valores de AT III pueden verse disminuidos por varios factores: Síntesis disminuida, inducción de ésta disminución por drogas, aumento de la excreción y consumo acelerado (26).

Durante el embarazo, los valores de AT III se ven afectados en estados de pre-eclampsia o eclampsia, así como en pielonefritis y ciertos síndromes virales, estando la disminución acorde a la severidad de la afección. (25,27,28).

4.5 Diagnóstico de enfermedad trombótica durante el embarazo

Se ha descrito que en embarazadas con deficiencia de ATIII, proteína C y S, se presenta una mayor incidencia de enfermedad trombótica por deficiencia de ATIII que por deficiencia de proteína C o S respectivamente. La AT III es el factor endógeno más importante para inhibición y limitación de la formación del trombo y tiene un efecto sinérgico con la heparina durante la terapia para enfermedad tromboembólica (21, 22).

La AT III inhibe la coagulación sanguínea formando un complejo irreversible con actividad de enzimas de la coagulación y una notable participación del factor Xa y la trombina (21).

El nivel de AT III en suero disminuye en mujeres que emplean anticonceptivos orales que contienen estrógenos, proporcional con la dosis del estrógeno (1).

El significado de la disminución de la concentración de ATIII durante el uso de estrógenos, es bastante complicado de determinar debido a los cambios múltiples en el sistema de coagulación y fibrinolítico inducido por los estrógenos propiamente. Se sabe que la principal causa es la disminución de la síntesis de ATIII (1,24,25).

Los valores de ATIII pueden verse disminuidos por varios factores: Síntesis disminuida, inducción de ésta disminución por drogas, aumento de la excreción y consumo acelerado (26).

Durante el embarazo, los valores de ATIII se ven afectados en estados de pre-eclampsia o eclampsia, así como en pielonefritis y ciertos síndromes virales, estando la disminución acorde a la severidad de la afección. (25, 27,28).

4.6 Diagnóstico de enfermedad trombótica durante el embarazo

4.6.1 Diagnóstico Clínico

Los signos y síntomas de la enfermedad trombótica, resultan de la obstrucción del retorno venoso y otros signos que se evidencian debido a la inflamación vascular. La enfermedad trombótica es muy común en pacientes sedentarios y generalmente es asintomática. La embolia pulmonar ocurre en el 50% de los pacientes a los que se les ha documentado trombosis venosa (6,9).

Durante el embarazo, el trombo se expande si el estímulo persiste. La incidencia de enfermedad tromboembólica (TED) en embarazadas es similar a la de las no embarazadas, aumentando en el primer grupo de pacientes, debido a que durante el embarazo, la TED es una afección asintomática, resultado de un estímulo crónico. Sumado a esto, la actividad fibrinolítica decrece durante el tercer trimestre, tiempo que coincide con un incremento de la incidencia de la TED (9,14).

El clínico debe establecer una historia que describa claramente el récord de la paciente en cuanto a historia de enfermedad tromboembólica, así como establecer la presencia de antecedentes y factores de riesgo, genéticos predisponentes involucrados (9).

Se hace necesario realizar un riguroso examen físico que permita excluir patologías que presentan síntomas similares a la TED, tales como hematoma, insuficiencia arterial, artritis, linfagitis, miositis, enfermedades óseas y venas varicosas (14).

Se deben corroborar los datos clínicos con análisis de laboratorio que incluyan la determinación de ATIII, proteína C, S, Tiempo de Protrombina (TP), Tiempo de Tromboplastina Parcial (TTP), resistencia a la proteína C activada (mutación del Factor V), productos de degradación de la fibrina, anticoagulante lúpico y cardioplipina (14).

Debido a que el tratamiento de la TED significa un riesgo para la paciente embarazada, nunca se debe iniciar la terapia basándose únicamente en el diagnóstico clínico. Este se

debe confirmar con los análisis de laboratorio y otros métodos, tales como la venografía, impedancia, Doppler, etc., evaluando la necesidad de estos últimos, ya que ciertos métodos invasivos representan un riesgo potencial para el feto (9,10,14).

4.6.2 Métodos diagnósticos

A. Venografía

La venografía ascendente se ha estandarizado para el diagnóstico de la trombosis venosa. Constituye una buena técnica para la evaluación de las extremidades inferiores, incluyendo las venas ilíacas externas y comunes. La venografía no se utiliza para la evaluación de la vasculatura pélvica (86).

La venografía tiene varias limitaciones, ya que aproximadamente el 3 % de pacientes con venografía negativa desarrollan un venograma positivo (6).

B. Impedancia

La impedancia, está basada en la observación de los cambios de volumen sanguíneo y el reflejo de estos cambios a través de una resistencia eléctrica. La sensibilidad y especificidad es alta para las trombosis proximales, más no para las distales (14).

En comparación con la venografía, la sensibilidad y especificidad es de un 90% para trombosis venosas proximales (6).

C. Ultrasonido Doppler

La presencia o ausencia de un correcto flujo venoso puede ser detectado a través de un ultrasonido Doppler.

La rapidez o pasividad del flujo no es conclusivo para determinar la presencia o ausencia del trombo. El ultrasonido es sensible para una trombosis oclusiva proximal (14).

El estudio ultrasonográfico para este tipo de afecciones es extremadamente subjetivo y es especialmente sensible para oclusiones venosas. La observación de la vena cava en el útero grávido, puede presentar resultados falsos negativos. Un ultrasonido positivo después de las 20 semanas de gestación debe ser confirmado con una venografía (14).

4.6.3 Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de laboratorio comprende, de acuerdo a la deficiencia que se desee estudiar, la determinación de antitrombina III, proteína C y S, tiempo de protrombina (TP), tiempo parcial de tromboplastina (TPT), anticoagulante lúpico, resistencia de la proteína C activada (Mutación del factor V), productos de degradación de la fibrina y cardiolipina (14, 29).

A. Determinación de deficiencia de proteína C

La deficiencia de proteína C puede ser cuantitativa (tipo I) y cualitativa (Tipo II).

Las deficiencias de tipo I, son más comunes. En la deficiencia de tipo I, la estructura y función de la proteína C es normal, pero la síntesis está disminuida.

En la deficiencia tipo II, la cantidad y síntesis de proteína C es correcta y adecuada, pero sus funciones no son normales.

Existen dos tipos de análisis para establecer las deficiencias de la proteína C: La prueba funcional y la prueba antigénica (29).

En el laboratorio de coagulación, se emplea básicamente la prueba funcional, cuyo principio es el siguiente:

La activación del plasma con el activador de la proteína C (veneno de *Agkistrodon contortrix*) y un activador de fase de contacto lleva a la activación de la proteína C

endógena y de la cascada de la coagulación intrínseca. La coagulación se inicia añadiendo iones de calcio. Por medio de la proteína C activada (en acción conjunta con la proteína S endógena), proceden a inactivar los cofactores procoagulantes VIIa y Va (en acción conjunta con la proteína S endógena), proceden a inactivar los cofactores procoagulantes VIIa y Va y de esta manera se va a retardar la formación del coágulo. Se mide el tiempo gastado hasta la formación de éste (tiempo de coagulación dependiente de la actividad de la proteína C). En plasmas con una capacidad mínima del sistema de proteína C, el tiempo de coagulación va a estar menos prolongado.

La existencia de una deficiencia en factores procoagulantes o la existencia de concentraciones elevadas de heparina deben ser excluidas desde un comienzo, ya que estas también conducen a una prolongación del tiempo de coagulación y por lo tanto se pueden superponer a una capacidad disminuída del sistema proteína C (29).

B. Determinación de Antitrombina III (ATIII)

El test de antitrombina III sirve para la determinación rápida de la antitrombina III fisiológicamente activa y permite el diagnóstico de deficiencias de ATIII hereditarias o adquiridas, que representan un elevado riesgo a trombosis. Las deficiencias adquiridas, pueden ser producto de presencia de factores de riesgo, tales como embarazo, uso de anticonceptivos orales, daños hepáticos, septicemias, CID, etc. (1). El test permite reconocer precozmente pacientes con un elevado riesgo de trombosis, (29). El principio del método es el siguiente:

La ATIII de la muestra, mediante la heparina del reactivo, se transforma de inhibidor progresivo en inhibidor inmediato e inactiva la trombina del reactivo proporcionalmente a su concentración. De ello resulta el contenido de ATIII en la muestra, el cual se lee en una curva de referencia (29).

5. Tratamiento de la enfermedad trombótica durante el embarazo

Pacientes con embolia pulmonar documentada, con trombosis femoral o ilíaca, requieren anticoagulación parenteral con heparina.

Los anticoagulantes rara vez son necesarios en el tratamiento de las enfermedades venosas superficiales.

Generalmente, el tratamiento de elección es la heparina, pero también se puede usar warfarina, de acuerdo al cuadro clínico y estado del paciente (14).

6. Profilaxis de enfermedad trombótica durante el embarazo

La terapia profiláctica durante el embarazo, está indicada en las siguientes situaciones:

1. Elevado riesgo de enfermedad trombótica sin historia anterior
2. Historia de enfermedad trombótica, actual o pasada
3. Deficiencia de antitrombina III (9,14)

Mujeres con pre-eclampsia o que han dado a luz vía cesárea, están particularmente en riesgo (13).

IV. JUSTIFICACION

La función del laboratorio en las alteraciones sanguíneas plasmáticas y morfológicas (plaquetas) ha sido difícil, ya que la mayor parte de las técnicas de coagulación se han desarrollado para evaluar coagulación retardada e ineficaz, asociada a deficiencia de factores. Es pues obvio, que los trastornos tromboticos que se relacionan con hipercoagulabilidad se conocen en la clínica, pero rara vez se introducen en la laboratorio siendo de vital importancia como soporte en el diagnóstico y tratamiento.

Durante el embarazo, el riesgo a trombosis es significativamente mayor a causa del aumento de la capacidad y presión venosa en las extremidades inferiores, lo que produce disminución del flujo (éstasis). La sangre de la paciente embarazada es hipercoagulable, por lo que el riesgo a trombosis por alteraciones de factores tales como la Antitrombina III (ATIII), Proteína C (PC) y otros, es muy probable.

Cuando las pacientes presentan antecedentes de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar en una gestación previa, antes o durante el embarazo, debe prestarse gran atención al diagnóstico, el cual de rutina, debiera incluir un panel de pruebas que evalúe la posibilidad de encontrar alteraciones asociadas o no a antecedentes de riesgo, constituyéndose en un recurso accesible y confiable en el protocolo de diagnóstico, evitando a medida de lo posible emplear métodos invasivos que pudieran provocar daños tanto a la madre como al feto.

El panel anteriormente mencionado debe incluir la determinación del Tiempo de Protrombina (TP), Tiempo de Tromboplastina Parcial (TTP), Fibrinógeno, Antitrombina III (ATIII) y Proteína C (PC). Dicho panel debe realizarse en las pacientes a evaluar de acuerdo a su historia clínica, antecedentes, manifestaciones de síntomas y signos que sugieran sospecha o enfermedad trombotica, concluyendo en sumario la necesidad y justificación de establecer una terapia profiláctica con anticoagulantes.

Sería igualmente útil aplicar el panel de diagnóstico a pacientes embarazadas sin predisposición aparente, ya que existe la posibilidad de encontrar alteraciones de los factores plasmáticos mencionados, que durante la evaluación clínica resulten inadvertidos, pero que de estar alterados predisponen a una futura trombosis a la paciente.

V. OBJETIVOS

GENERALES

- a. Determinar la presencia e antecedentes de riesgo a trombosis en una población de embarazadas a término de la maternidad del Hospital Roosevelt.
- b. Implementar en la sección de coagulación del Departamento de Laboratorios Clínicos del Hospital Roosevelt, un panel que facilite el diagnóstico de enfermedad trombótica en embarazadas.
- c. Determinar la presencia de alteraciones en los valores de Antitrombina III (ATIII) y Proteína C (PC) en embarazadas a término en la Maternidad del Hospital Roosevelt y su asociación con antecedentes de riesgo.

ESPECIFICOS

- a. Establecer el antecedente de riesgo más frecuente en una población de embarazadas a término de la Maternidad del Hospital Roosevelt.
- b. Verificar la existencia de alteraciones de los valores de Antitrombina III y Proteína C en embarazadas sin antecedentes de riesgo.
- c. Demostrar la utilidad de la indicación de un panel de coagulación en embarazadas con antecedentes de riesgo a trombosis que respalde el diagnóstico clínico.

VI. HIPÓTESIS

Existe una asociación entre las alteraciones en los valores de Antitrombina III (ATIII) y Proteína C con la presencia de factores de riesgo a trombosis, en embarazadas a término en la Maternidad del Hospital Roosevelt.

VIII. MATERIALES Y METODOS

A. UNIVERSO DE TRABAJO

El trabajo de investigación se realizó en una población de embarazadas a término que asistieron a la Maternidad del Hospital Roosevelt .

B. MUESTRA

La muestra representó 170 embarazadas a término, la mitad (85), fueron embarazadas que presentaron como mínimo un factor de riesgo y la muestra restante (85), no debía presentar factor de riesgo alguno , para ser tomadas como controles de acuerdo al diseño de investigación.

C. RECURSOS

C.1 Humanos

Investigador: Edna Karina Letona Castillo

Asesores: Dra. Myriam Juárez Vielman

Lic. Emilio García

Dr. José Luis Chacón

C.2 Institucionales

Consulta Externa del Departamento de Maternidad del Hospital Roosevelt

Laboratorio de Coagulación del Departamento de Laboratorios Clínicos del Hospital Roosevelt.

C.3 Materiales y Equipo

Jeringas

Algodón

Alcohol

Tubos con anticoagulante

Pipetas serológicas

Puntas para pipeta serológica

Cubetas para Fibrintimer BFA

Papel para impresora

Hojas para registro de resultados

The Behring Fibrintimer A (BFA), instrumento para la medición fotométrica de coagulación .

C.4 Reactivos

Alcohol al 70 %

Solución Tampón de Citrato (0.11 mol/l)

Solución Buffer Imidazol

Reactivo de Antitrombina III

Reactivo de Fibrinógeno para Antitrombina III

Buffer activador para Proteína C

Buffer para Proteína C control

Reactivo para TP, TPT y Fibrinógeno

Cloruro de Calcio

D. PROCEDIMIENTO

Se utilizó un cuestionario para la evaluación de factores o antecedentes de riesgo en embarazadas a término, el cual incluyó varios aspectos a evaluar, entre ellos los siguientes: número de historia clínica, edad de la paciente trimestre del embarazo, antecedentes de enfermedad trombótica previa, estados pre-eclámpticos y/o eclámpticos, VDRL, paridad

(múltipara, gran-múltipara) y obesidad. Se extrajo 2 cc. de sangre a las pacientes, la cual se anticoaguló con Citrato.

E. METODOS

Para la determinación del Tiempo de Protrombina (TP), Tiempo de Tromboplastina Parcial (TTP) y Fibrinógeno, se empleó el método automatizado que efectúa el Fibrintimer BFA, el cual

realiza la medición de tiempos de coagulación a través de la detección óptica de fibras de fibrinógeno por lo que su sensibilidad es elevada. Por medio de una curva de calibración convierte los resultados en unidades de concentración de manera automática.

- Determinación de Proteína C

Para la determinación de Proteína C, el equipo BFA, llevó a cabo el siguiente protocolo:

Ejecutó dos corridas: la primera fue la determinación de una proteína C control ; la segunda fue la determinación de una proteína C de ensayo (diagnóstica).

Empleó:

50.0 ul de plasma del paciente

Reactivo 1 : 50.0 ul de activador de Proteína C

50.0 ul de reactivo TPT para Proteína C

Incubó 180 segundos a 37 C

Agregó 50 ul de Cloruro de Calcio

Reportó el resultado expresado en unidades de tiempo (segundos)

- Determinación de Antitrombina III

EL BFA procedió de la siguiente forma:

Empleó 5 ul de muestra

Efectuó una dilución 1:10 de la muestra con Buffer Imidazol

Agregó 45.0 ul de Buffer Imidazol

Reactivo 1: 150 ul de reactivo de Antitrombina III

Incubó 240 segundos a 37 grados centígrados

Reactivo 2: 100 ul de reactivo de Fibrinógeno para Antitrombina III

Incubó 150 segundos (tiempo de medición de la coagulación)

Interpoló en la curva de calibración el resultado expresado en segundos.

Tanto para la proteína C (PC) como para la Antitrombina III (ATIII), se ha demostrado 100 % de sensibilidad con muestras normales, 90 % de sensibilidad con muestras con el 70 % de actividad disminuida de Antitrombina III y Proteína C y 68 % de sensibilidad con muestras con el 50 % de actividad disminuida de ATIII y PC respectivamente.

F. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Tipo de estudio: transversal

Manejo de la Variable: estudio descriptivo-analítico

Registro de los resultados en una tabla de dos por dos:

		Valor de ATIII/PC	
		+	-
Factor de Riesgo	+	a	b
	-	c	d

Análisis de Resultados:

Asociación por POR: $a d / c b = 0$ infinito

Muestreo:

$$n = \frac{(0.5)(0.5)(3.84)}{0.01} = 85$$
$$1 + 1 / 750 * (96 - 1)$$

* 750 = promedio de partos atendidos en un mes en la Maternidad del Hospital Roosevelt

n = 85 = tamaño de la muestra X 2 = 170 (casos y controles)

VIII. RESULTADOS

Se observaron diversas frecuencias en lo que respecta a la presencia de factores o antecedentes de riesgo, encontrándose 37 pacientes con multiparidad (43.53%), edad avanzada 18 (21.18%), gran multiparidad 11 (12.94 %), enfermedad trombótica previa, 10 (11.76%), obesidad 7 (8.24%) y finalmente pre-eclampsia 2 pacientes representando el 2.35 %, según lo expresa a continuación la Tabla No.1.

TABLA No.1

Frecuencia y porcentaje de factores de riesgo encontrados

FACTORES DE RIESGO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Multiparidad	37	43.53 %
Edad Avanzada	18	21.18 %
Gran Multiparidad	11	12.94%
Enfermedad Trombótica Previa	10	11.76%
Obesidad	7	8.24%
Pre-eclampsia	2	2.35%
Total	85	100.00%

En lo que respecta a la asociación entre factores de riesgo encontrados y valores de Antitrombina III y Proteína C , dos de las pacientes tomadas como casos, (quienes debido a esta característica, debían presentar antecedentes de riesgo), presentaron valores de Antitrombina III alterados; la primera con antecedente de multiparidad, presentó un valor de 68.9 y la segunda con edad avanzada (mayor de 35 años), con un valor de 54.9 .

En cuanto a valores de Proteína C, dos de las pacientes del grupo de casos presentaron alteración , la primera con antecedente de enfermedad trombótica previa y la segunda con antecedente de multiparidad, con valores de PC de 64.8 seg y 71.5 seg respectivamente.

El porcentaje de pacientes con antecedentes o factores de riesgo y valores de ATIII alterados fue del 2.35 % al igual que para la Proteína C.

La asociación entre factores de riesgo con valores alterados de ATIII y PC puede observarse en la Tabla No.2.

TABLA No. 2

Asociación de factores de riesgo con valores alterados de ATIII y PC

FACTOR DE RIESGO	VALORES ALTERADOS	
	AT III	PC
Multiparidad	1	1
Edad Avanzada	1	0
Gran Multiparidad	0	0
Enf. Trombótica previa	0	1
Obesidad	0	0
Pre-eclampsia	0	0

El estudio incluyó además de la determinación de ATIII y PC un panel de coagulación de rutina , efectuando pruebas de Tiempo de Protrombina (TP), Tiempo de Tromboplastina Parcial (TTP) y Fibrinógeno, observándose en algunos casos valores anormales en dichas pruebas tanto, en casos como en controles, lo cual se describe en la Tabla No. 3 para pacientes caso y en la Tabla No.4 para pacientes control .

TABLA No. 3

Frecuencia y porcentaje de valores normales y anormales en pacientes caso

	TP	TPT	FIBRINOGE.	ATIII	PC
NORMALES	85 (100.0%)	74 (87.06%)	72 (84.70%)	83 (97.64%)	83 (97.64%)
ANORMALES	0	11 (12.94%)	13 (15.29%)	2 (2.35%)	2 (2.35%)

TABLA No. 4

Frecuencia y porcentaje de valores normales y anormales en pacientes control

	TP	TPT	FIBRINOGE.	ATIII	PC
NORMALES	85 (100.0%)	85 (100.0%)	84 (98.82%)	84 (98.82%)	84 (98.82%)
ANORMALES	0	0	1 (1.18%)	1 (1.18%)	1 (1.18%)

El análisis por POR (estudio de probabilidad), se aplicó para determinar la asociación existente entre los valores de ATIII y PC alterados con la presencia de factores de riesgo a trombosis; el valor de la asociación encontrada fue de 2.02, tanto para la ATIII como para la PC, lo cual se resume en las tablas No.5 y 6 respectivamente

TABLA No. 5

Asociación de las alteraciones de Antitrombina III con la presencia de factores de riesgo a trombosis

FACTOR DE RIESGO	AT III ANORMAL	AT III NORMAL
POSITIVO	2 (2.35%)	83 (97.65%)
NEGATIVO	1 (1.18%)	84 (98.82%)

Asociación por: $(2)(84) / (1)(83) = 2.02$

TABLA No. 6

Asociación de los valores de Proteína C (PC) con la presencia de factores de riesgo a trombosis

FACTOR DE RIESGO	PC ANORMAL	PC NORMAL
POSITIVO	2 (2.35%)	83 (97.65%)
NEGATIVO	1 (1.18%)	84 (98.82%)

Asociación por: $(2)(84) / (1)(83) = 2.02$

IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Como puede observarse en la tabla No.1, la frecuencia de los factores de riesgo encontrados en la población estudiada fue variable. La tasa más alta fue para multiparidad con un 46.25 %, seguida de edad avanzada con 22.50 % y gran multiparidad con 13.73 %. Tasas menores se encontraron en otros parámetros como antecedentes de enfermedad trombótica previa (12.50 %), la cual se tomó como factor asociado a uso de anticonceptivos orales y manifestación de venas varicosas en miembros inferiores. Obesidad y pre-eclampsia presentaron los porcentajes más bajos con 7 % y 2 % respectivamente.

Al realizar las pruebas de coagulación planeadas para cada grupo, encontramos que los tiempos de Protrombina (TP), no reportaron mayor alteración en ambos grupos estudiados (casos y controles), manteniéndose regularmente en los rangos esperados (Ver anexos, Tabla No.5)

Respecto a los tiempos de Tromboplastina Parcial (TTP), en el grupo en estudio encontramos un solo caso (No. 19), que reportó una marcada prolongación (61.2 seg), (anexo, Tabla No.1); esta paciente presentaba como factor de riesgo obesidad y gran multiparidad, antecedentes que no correlacionan con el hallazgo. En la misma paciente, las pruebas de Antitrombina III (ATIII) y Proteína C (PC) no coagularon, lo cual sugiere una anomalía específica de la coagulación; aunque su caso escapa de la presente investigación, se sugirió continuar estudios para descartar síndrome antifosfolípido.

En general, en el grupo de casos encontramos un 12.94 % con prolongación leve del TTP, que no puede relacionarse con la manipulación de las muestras, ya que éstas permanecieron congeladas a -30°C desde que fueron tomadas, hasta el momento de realización de las pruebas.

En el grupo control, los valores de TTP oscilaron generalmente dentro de los límites normales.

En lo que respecta a Fibrinógeno, el 87 % se mantuvo dentro de los rangos normales, lo que llama la atención, ya que según la literatura consultada, durante el embarazo normal estos valores tienden a estar fisiológicamente elevados.

En relación a otras pruebas más específicas para riesgo a trombosis como ATIII y PC, encontramos lo siguiente: en el grupo de casos, dos pacientes presentaron disminución de la ATIII, (pacientes No.6 y No.37), la primera tenía como factor de riesgo para trombosis la multiparidad y la segunda edad avanzada, en ambos casos existe correlación entre el factor de riesgo y los valores encontrados.

En el grupo control, una paciente (No.67), reportó un valor muy bajo de ATIII (69%), ésta paciente, por ser considerada en el grupo control, no presentaba ningún antecedente de riesgo personal o familiar, por lo que se recomienda repetir la prueba al finalizar el embarazo.

En cuanto a la proteína C, dos pacientes, (No.20 y No. 57), presentaron disminución de sus valores, los factores de riesgo que presentaban era enfermedad trombotica previa en la primera y multiparidad en la segunda, éste hallazgo es importante para ambas, particularmente para la primera, que además, presentaba enfermedad varicosa en miembros inferiores, por lo que amerita un seguimiento posterior al parto.

Respecto al análisis por POR, se observa que la asociación entre factores de riesgo clínicos y la alteración de ATIII y PC es de 2.02 para ambas, lo que significa que existe asociación mínima, lo cual ha sido reportado con anterioridad en otros estudios (11,12), lo que sugiere que existen otros factores que influyen sobre el riesgo a trombosis en la mujer embarazada que no pueden ser identificados con los métodos de laboratorio empleados en el presente estudio.

X. CONCLUSIONES

1. Existe una asociación mínima (2.02), entre los antecedentes de riesgo a trombosis y las alteraciones de Antitrombina III (ATIII) y Proteína C (PC).
2. Eventualmente puede existir alteración en los valores de ATIII y/o Proteína C (PC) sin antecedente alguno, debiéndose evaluar factores hereditarios y/o patologías asociadas.
3. La indicación de un panel de coagulación que incluya la determinación de valores de ATIII y PC, se justifica en los casos en los que la paciente presente, además de algún antecedente de riesgo, manifestaciones clínicas de enfermedad trombótica.
4. Es de utilidad realizar inicialmente, en pacientes embarazadas, la medición de parámetros de coagulación de rutina (TP, TPT, Fibrinógeno); de presentar éstos alguna alteración, se debe proceder a la determinación de ATIII y PC, especialmente en pacientes con antecedentes de riesgo.
5. El factor de riesgo más frecuentemente encontrado fue la multiparidad.

XI. RECOMENDACIONES

1. En pacientes con antecedentes de riesgo a trombosis, pero sin síntomas vasculares, efectuar inicialmente pruebas de coagulación de rutina; si existiera alteración proceder a la determinación de Antitrombina III (ATIII) y Proteína C.
2. Sería de utilidad efectuar un estudio en el que se determinen valores de ATIII y PC tomando como casos a pacientes que manifiesten síntomas vasculares.
3. Si eventualmente se obtiene valores alterados de ATIII o PC, es necesario reevaluar al paciente y darle seguimiento clínico, aún sin presentar factor de riesgo.
4. Es de utilidad en el Laboratorio de Coagulación tener disponibilidad de pruebas de ATIII y PC , establecer el protocolo a seguir y que el personal esté en la capacidad de efectuar estas pruebas cuando sean requeridas por el clínico de acuerdo a su criterio.

XII. REFERENCIAS

1. Suchini, JM. **Determinación de Antitrombina III (ATIII) plasmático en mujeres que usan anticonceptivos orales.** Tesis *ad gradum*, Facultad de Medicina, USAC. 1992.
2. Velez, H. Botero J, Restrepo J, Rojas L. **Hematología.** 3era. edición, Colombia, 1989.
3. Brand,, Jhon. **Current concepts of Coagulation.** *Clinical Obstetrics and Gynecology.* 1995; 28: 1-13
4. Wintrobe, Maxwell. **Clinical Haematology.** Eighth edition, Lea & Febiger, USA, 1981.
5. Nachman , R., Silverstein, R. **Hypercoagulable States.** *An. Intern Med.* 1993; 119:819-27
6. Weiner, C. **Diagnosis and management of thromboembolic disease during pregnancy.** *Clinical Obstet and Gynecol* 1985; 28 (1): 107-17.
7. Legnani, C. Palareti,G., Biagi, R.,Cocheri, S. **Activated Protein C resistance in deep-vein-thrombosis.** *Lancet* 1994; 343: 541-2.
8. Therakan, T. Baxi, L., Diuguid, D. **Protein S deficiency in pregnancy: a case report.** *Am J Obstet and Gynecol.* 1993; 168(1):141
9. Burrow, G. Ferris, T. **Medical Complications During Pregnancy.** Fourth edition . WB Saunders Company, USA, 1995.
10. Barbour, C. Picard, J. **Controversies in thromboembolic disease during pregnancy: a critical review.** *Obstetand Gynecol.* 1995; 172 (1): 147-80.

11. Faugth, W. Gammes, P., Jones, G. **Changes in Protein C and Protein S in normal pregnancy.** Am J Obstet and Gynecol. 1995; 86: 621-33.
12. Winer, C., Brand, J. **Plasma antithrombin III activity in normal pregnancy.** Obstet and Gynecol. 1980; 56:601-2.
13. Weenink, G., Born, J., **Antithrombin III in normotensive and hypertensive pregnancy.** Gynecol. Obstet. 1983; 16: 230-39.
14. Jhonson, R. **Obstetric Intensive Care.** Third edition, USA, 1997.
15. Trauscht-Van Horn J, Cappels E, Easterling Th. **Pregnancy loss and thrombosis with Protein C deficiency.** Am J Obstet and Gynecol. 1992; 167(4):468-72
16. Morrison AE, Walker ID, Black WP. **Protein C deficiency presenting as deep vein thrombosis in pregnancy.** Br J Obstet and Gynecol. 1988; 95: 1007-10
17. Legnani C, Paloneti G, Biagi R, Cocheri S. **Activated Protein C resistance in deep-vein thrombosis in pregnancy.** Lancet 1994; 343:541-2
18. Svensson, P. Dahlback, B. **Resistance to activated Protein C as a basis for venous thrombosis.** N Engl J Med. 1994; 330:517-22.
19. Sanderwicks J. Hallak M. **Activated Protein C resistance (factor V Leiden) associated with thrombosis in pregnancy.** Am J Obstet and Gynecol. 1997; 176(4): 889-93.
20. Koster T, Rossendal T. **Activated Protein C resistance in venous thrombosis.** Lancet, 1994;343:541.

21. Grisame D, Fait G, Eldor A. **Activated Protein C resistance and pregnancy complications.** Am J Obstet and Gynecol 1996; 174 (2) : 801-2.
22. Miletich J, Sherman L, Broze G. **Absence of thrombosis in subject with heterocygotes Protein C deficiency.** N Engl J Med 1987; 317:991-6
23. Vanderbroucke JP, Koster T, Briet E, et.al. **Increased risk of venous thrombosis in mutation.** Lancet, 1994; 344: 1453-7.
24. Buller H, Jan W. **Acquired Antithrombin III deficiency: laboratory diagnosis and treatment with Antrithrombin III concentrate.** The Am J of Medicine. 1989; 87 (supl 3B).
25. Weenink GH, Treffers PE, et.al. **Antithrombin III levels in pre-eclampsia correlae with maternal and fetal morbidity.** Am J Obstet and Gynecol, 1984, 148: 1092-97.
26. Prochownik, E. **Molecular Genetics of inherited Antithrombin III deficiencies.** The Am J of Med., 1989; 87 (supl 3B).
27. Weiner C, Brand J. **Plasma antithrombin III activity: Anaid in the diagnosis of pre-eclampsia.** Am J Obstet and Gynecol. 1982; 142: 275-81.
28. Roesenberg R. **Biochemistry of heparin antithrombin interactions, and the physiologic role of this maternal anticoagulant mechanism.** The Am J of Med. 1989; 87 (sulp 3B).
29. Van Cott E, Laposata M. **Laboratory evaluation of Hypercoagulable states.** Haematology/Oncology Clinicals of North America. 1998; 12(6):1141-61.
30. Thorp M. Loeb, N. **Resistencia a la Proteína C activada: consideraciones en atención primaria.** Mundo Médico. Guatemala, Noviembre 1998.

XIII. ANEXOS

TABLA No. 1
TP, TPT y Fibrinógeno de casos

No.	TP (seg)	%	INR	TPT (seg)	Fibrinógeno (mg/dl)
1	10.2	109.8	0.89	26.3	236.4
2	11.5	98.2	1.02	33.4	355.2
3	9.9	112.5	0.86	31.2	255.6
4	10.8	104.5	0.95	29.7	304.8
5	10.3	108.9	0.90	44.3	249.5
6	11.5	98.2	1.02	32.5	198.4
7	12.1	92.9	1.08	29.4	269.7
8	10.4	108.0	0.91	30.4	238.3
9	10.9	103.6	0.96	35.9	148.9
10	11.8	95.5	1.05	38.2	178.4
11	10.1	110.7	0.88	33.9	337.8
12	10.0	111.6	0.87	31.5	287.5
13	10.9	103.4	0.96	32.6	252.5
14	11.2	100.7	0.99	46.7	384.8
15	11.5	98.6	1.02	37.8	329.8
16	10.5	107.4	0.92	38.4	462.8
17	12.5	89.3	1.12	35.2	332.2
18	11.7	96.8	1.04	44.3	284.7
19	12.8	87.0	1.14	61.2	281.8
20	12.4	90.4	1.11	35.0	294.8
21	10.2	114.4	0.88	54.5	239.9
22	12.0	94.1	1.06	41.3	407.6
23	11.6	97.36	1.03	46.1	422.4
24	10.5	107.0	0.92	44.3	274.2
25	10.2	109.8	0.89	33.5	248.9
26	11.3	99.8	1.00	35.0	430.0
27	10.5	107.1	0.92	30.9	346.5
28	11.8	95.5	1.05	29.7	398.7
29	9.4	117.0	0.82	27.5	590.1
30	10.7	105.4	0.94	35.4	184.9
31	10.1	110.7	0.88	26.1	243.9
32	10.9	103.6	0.96	35.7	294.4
33	10.2	109.8	0.89	31.8	265.1
34	11.5	98.2	1.02	43.1	225.8
35	11.9	94.6	1.06	28.3	210.3
36	12.4	90.2	1.11	32.4	312.4
37	10.1	110.7	0.88	30.6	266.9
38	9.8	113.4	0.85	28.2	210.3
39	11.6	97.3	1.03	25.8	222.8
40	10.2	109.8	0.89	33.5	208.9

41	12.3	91.1	1.10	33.0	287.6
42	10.1	110.7	0.88	36.1	272.5
43	13.2	83.0	1.19	29.1	296.8
44	9.5	116.1	0.83	27.8	301.1
45	10.8	104.5	0.95	29.6	281.0
46	10.1	110.7	0.88	31.7	207.7
47	10.5	107.1	0.92	28.5	266.7
48	10.7	105.4	0.94	35.6	393.4
49	11.5	98.2	1.02	41.2	212.2
50	10.9	103.6	0.96	34.9	362.6
51	10.2	109.8	0.89	29.4	261.6
52	9.6	115.2	0.84	35.9	277.0
53	12.4	90.2	1.11	33.1	376.9
54	10.3	108.9	0.90	34.7	168.4
55	10.5	107.1	0.92	28.4	224.8
56	11.5	98.2	1.02	27.5	255.5
57	10.8	104.5	0.95	28.9	273.2
58	10.3	108.9	0.90	30.0	271.7
59	10.1	110.7	0.88	37.9	294.4
60	11.8	95.5	1.05	33.1	389.8
61	14.0	75.9	1.27	32.4	241.3
62	10.6	106.3	0.93	25.0	304.2
63	10.1	110.7	0.88	38.9	218.7
64	10.7	105.4	0.94	33.1	179.0
65	10.5	107.1	0.92	43.2	248.3
66	10.3	108.9	0.90	29.4	276.8
67	10.2	109.8	0.89	23.5	225.1
68	10.8	104.5	0.95	37.0	168.9
69	9.9	112.5	0.86	28.7	298.7
70	10.0	111.6	0.87	33.6	263.4
71	11.1	101.8	0.98	29.1	275.2
72	12.2	89.3	1.12	26.7	241.1
73	9.7	114.3	0.85	34.8	296.7
74	11.5	98.2	1.02	27.3	357.3
75	10.3	108.9	0.90	34.9	324.1
76	10.4	108.8	0.91	39.5	189.4
77	10.9	103.6	0.96	44.2	279.6
78	12.4	90.2	1.11	27.9	254.9
79	10.0	111.6	0.87	31.6	296.0
80	10.7	105.4	0.94	26.1	273.8
81	10.2	109.8	0.89	33.5	248.9
82	11.9	94.6	1.06	28.3	210.3
83	11.7	96.8	1.04	44.3	284.7
84	10.6	106.3	0.93	25.0	304.2
85	10.3	108.9	0.90	34.9	324.1

TABLA No. 2
TP, TPT y Fibrinógeno de Controles

No.	TP (seg)	%	INR	TPT (seg)	Fibrinógeno (mg/dl)
1	10.1	110.1	0.89	34.3	343.1
2	10.5	106.5	0.93	21.0	239.8
3	10.3	108.1	0.91	30.1	307.5
4	9.1	119.0	0.79	30.9	229.2
5	10.2	109.2	0.90	33.2	288.3
6	10.7	104.8	0.95	24.9	269.6
7	10.1	110.1	0.89	34.0	325.1
8	10.5	106.5	0.93	32.7	344.2
9	10.6	105.7	0.94	33.1	202.6
10	10.8	103.9	0.96	26.9	325.5
11	10.9	103.0	0.97	34.8	214.0
12	10.2	109.2	0.90	31.2	297.5
13	10.5	106.5	0.93	26.5	217.4
14	11.1	101.2	0.99	33.8	298.2
15	10.0	111.0	0.88	25.7	291.5
16	9.8	112.8	0.86	30.3	239.9
17	10.3	108.2	0.91	35.4	210.9
18	12.1	92.4	1.08	33.7	228.0
19	10.9	103.0	0.97	27.6	238.2
20	13.1	83.5	1.18	33.1	212.8
21	10.1	110.1	0.89	33.1	212.8
22	10.4	107.2	0.92	32.6	201.7
23	11.3	99.5	1.01	34.4	346.1
24	9.6	114.5	0.84	29.5	370.0
25	10.0	111.0	0.88	33.7	323.9
26	11.4	98.6	1.02	31.5	341.7
27	10.6	105.7	0.94	30.9	264.0
28	10.3	108.2	0.91	28.0	368.8
29	10.8	103.9	0.96	29.7	242.1
30	11.6	96.8	1.04	32.4	267.2
31	9.1	119.0	0.79	31.0	227.0
32	10.1	110.1	0.89	28.8	232.4
33	10.9	103.0	0.97	35.1	201.8
34	11.3	99.5	1.01	34.6	297.7
35	10.4	107.2	0.92	31.5	202.3
36	10.9	103.0	0.97	27.4	256.5
37	12.0	93.2	1.07	31.3	325.3
38	9.9	111.9	0.87	30.4	287.9

No.	TP (seg)	%	INR	TPT (seg)	Fibrinógeno (mg/dl)
39	10.6	105.7	0.94	29.1	231.9
40	11.0	102.1	0.98	30.6	454.8
41	10.5	106.5	0.93	33.9	280.6
42	10.1	110.1	0.89	35.3	238.9
43	10.3	108.2	0.91	29.8	228.0
44	10.4	107.4	0.92	35.6	236.6
45	12.3	90.6	1.10	33.3	229.3
46	9.5	115.4	0.83	26.7	307.1
47	10.9	103.0	0.97	35.4	261.7
48	10.0	111.0	0.88	31.0	373.4
49	10.6	105.7	0.94	31.7	231.3
50	11.1	101.2	0.99	29.1	210.5
51	13.4	80.8	1.21	27.6	185.8
52	10.1	110.1	0.89	30.0	224.1
53	9.8	112.8	0.86	32.8	317.8
54	10.6	105.7	0.94	35.9	225.1
55	12.3	90.6	1.10	39.7	215.2
56	10.9	103.0	0.97	33.2	303.6
57	9.4	116.3	0.82	36.0	269.4
58	10.0	111.0	0.88	30.3	331.7
59	12.8	86.1	1.15	27.4	324.4
60	11.1	101.2	0.99	37.1	383.4
61	10.4	107.2	0.92	30.9	328.5
62	10.8	103.9	0.96	34.8	235.6
63	10.1	110.1	0.89	32.6	239.0
64	11.3	99.5	1.01	27.7	273.1
65	9.8	112.8	0.86	33.6	219.8
66	10.5	106.5	0.93	31.2	328.7
67	13.1	83.5	1.18	29.5	237.3
68	10.9	103.0	0.97	33.4	178.8
69	11.5	97.7	1.03	30.6	287.3
70	10.5	106.5	0.93	33.1	228.0
71	9.9	111.9	0.87	31.7	233.0
72	10.2	109.2	0.90	34.4	317.6
73	12.4	89.7	1.11	32.8	236.6
74	10.8	103.9	0.96	28.3	229.0
75	10.7	104.8	0.95	33.1	235.6
76	13.0	84.4	1.17	36.8	286.5
77	10.3	108.3	0.91	35.5	217.6
78	12.1	92.4	1.08	27.9	242.8
79	9.8	112.8	0.86	30.3	320.1

No.	TP (seg)	%	INR	TPT (seg)	Fibrinógeno (mg/dl)
80	10.0	111.0	0.88	26.0	336.9
81	10.1	110.1	0.89	34.0	325.1
82	9.8	112.8	0.86	30.3	239.9
83	10.4	107.2	0.92	31.5	202.3
84	10.2	109.2	0.90	34.4	317.6
85	10.6	105.7	0.94	35.9	225.1

TABLA No. 3

Valores de Antitrombina III (ATIII) y Proteína C de casos

No.	ATIII %	PC/o (seg)	PC/s (seg)
1	102.9	30.4	114.7
2	98.3	36.8	125.7
3	114.8	35.7	98.6
4	111.1	33.5	101.4
5	158.4	46.3	99.5
6	68.9	36.4	107.3
7	112.5	32.7	101.8
8	120.4	30.0	96.9
9	107.2	40.9	133.4
10	135.7	42.1	125.2
11	115.6	37.6	141.0
12	117.4	35.5	178.9
13	121.9	34.5	92.8
14	129.0	48.9	119.6
15	144.2	44.1	112.9
16	115.3	47.8	89.8
17	103.7	43.3	81.6
18	133.7	54.4	114.8
19	>1.0	SC	SC
20	127.3	38.0	64.8
21	125.3	61.6	90.5
22	160.4	48.1	86.2
23	125.4	50.4	95.1
24	116.1	54.1	115.8
25	97.5	38.4	119.4
26	100.2	56.0	131.5
27	147.9	33.4	147.9
28	159.2	34.9	115.7
29	65.0	36.8	97.5
30	119.5	40.1	116.3
31	143.9	31.2	143.9
32	117.8	39.0	101.2
33	124.3	35.3	89.5
34	104.6	46.8	114.9
35	112.5	33.6	94.5
36	106.7	35.1	89.1
37	54.9	34.9	110.4
38	126.4	37.4	168.4

No.	ATIII %	PC/o (seg)	PC/s (seg)
39	137.1	30.6	147.3
40	120.0	37.0	101.7
41	94.8	34.5	115.8
42	111.5	39.1	101.4
43	124.9	33.4	169.7
44	109.6	31.9	126.4
45	106.1	34.3	134.7
46	99.5	36.8	146.2
47	113.4	32.7	111.0
48	119.9	39.3	119.6
49	97.6	44.5	135.8
50	126.4	37.0	126.4
51	269.7	33.7	145.7
52	133.8	41.7	129.8
53	116.9	38.1	107.0
54	99.0	37.3	111.6
55	117.4	31.9	113.5
56	143.2	28.2	157.1
57	398.2	33.6	71.5
58	124.6	34.2	164.7
59	107.4	43.5	101.1
60	94.7	38.7	112.8
61	115.0	35.6	98.3
62	109.1	27.4	141.0
63	118.5	43.6	136.7
64	110.9	43.8	124.8
65	93.6	46.9	119.9
66	109.4	35.6	111.1
67	145.8	29.1	99.4
68	88.6	43.5	147.2
69	114.3	36.2	117.3
70	123.8	36.6	116.5
71	122.4	34.3	105.8
72	139.7	30.9	109.6
73	112.5	36.2	95.4
74	91.0	31.7	113.5
75	122.5	39.5	118.4
76	130.2	43.1	123.6

No.	ATIII %	PC/o (seg)	PC/s (seg)
77	119.1	49.7	133.0
78	105.3	33.0	105.7
79	111.9	34.7	123.3
80	121.8	30.0	104.8
81	124.3	35.3	89.5

No.	ATIII %	PC/o (seg)	PC/s (seg)
82	112.5	33.6	94.5
83	133.7	54.4	148.8
84	109.1	27.4	141.0
85	124.6	34.2	164.7

TABLA No. 4

Valores de Antitrombina III (ATIII) y Proteína C de Controles

No.	ATIII %	PC/o (seg)	PC/s (seg)
1	85.0	40.1	102.6
2	114.0	25.6	107.9
3	122.0	33.3	86.0
4	101.0	38.9	100.2
5	100.0	27.1	111.0
6	107.0	39.4	93.2
7	112.0	36.2	109.2
8	105.0	37.4	103.0
9	101.0	29.1	97.3
10	102.0	37.3	110.2
11	107.0	35.2	111.0
12	97.0	29.9	107.3
13	106.0	37.4	103.6
14	87.0	30.1	112.9
15	94.0	35.2	105.1
16	76.0	40.3	103.8
17	91.0	35.2	106.7
18	98.0	31.1	87.0
19	100.0	40.3	107.8
20	93.0	36.2	102.1
21	93.0	36.2	102.1
22	95.0	37.1	115.3
23	77.0	39.0	102.8
24	94.0	33.7	109.5
25	90.0	36.3	120.0
26	86.0	36.5	102.5
27	102.0	35.4	99.5
28	89.0	31.2	105.7
29	108.0	33.7	107.1
30	104.0	36.3	100.1
31	96.0	34.2	102.5
32	103.0	33.9	90.4
33	105.0	40.0	98.9
34	89.0	37.1	103.8
35	81.0	35.3	124.1
36	87.0	33.3	107.8
37	97.0	36.2	101.1
38	108.0	32.4	108.3

No.	ATIII %	PC/o (seg)	PC/s (seg)
39	116.0	34.5	120.4
40	82.0	36.8	97.1
41	96.0	38.2	91.4
42	110.0	39.1	102.9
43	84.0	33.0	87.9
44	121.0	37.3	108.0
45	108.0	38.9	96.3
46	85.0	30.5	120.0
47	101.0	39.7	109.1
48	103.0	36.6	100.8
49	108.0	34.1	102.3
50	96.0	33.3	98.4
51	104.0	30.1	108.0
52	104.0	35.4	110.0
53	101.0	36.0	107.3
54	100.0	90.7	39.2
55	95.0	38.7	99.6
56	83.0	37.5	108.9
57	97.0	39.9	107.3
58	98.0	35.3	92.8
59	114.0	32.1	101.0
60	90.0	41.1	97.7
61	100.0	36.4	110.7
62	93.0	35.6	113.5
63	91.0	36.9	107.0
64	108.0	31.5	100.4
65	102.0	37.0	106.5
66	84.0	35.1	114.8
67	69.0	33.4	106.8
68	101.0	37.3	105.5
69	88.0	38.0	103.8
70	94.0	33.3	101.5
71	100.0	36.9	100.9
72	104.0	37.7	115.4
73	101.0	38.5	97.3
74	110.0	31.4	133.2
75	91.0	37.1	111.1
76	83.0	39.6	101.3

No.	ATIII %	PC/o (seg)	PC/s (seg)
77	117.0	40.3	112.5
78	103.0	32.2	123.0
79	97.0	36.1	99.4
80	110.0	30.2	102.7
81	107.0	39.4	93.2

No.	ATIII %	PC/o (seg)	PC/s (seg)
82	94.0	35.2	105.1
83	81.0	35.3	124.1
84	104.0	37.7	115.4
85	100.0	39.2	90.7


TABLA No. 5

Valores Normales de TP, TPT, FIBRINOGENO, ATIII y PC


PRUEBA	VALORES NORMALES
TP	10 - 14 segundos 70 - 130 % INR: 0.9 - 1.20
TPT	26 - 36 segundos
Fibrinógeno	180 - 350 mg/dl
Antitrombina III	71 - 125 %
Proteína C/s	85 - 200 segundos



Dra. Myriam Juárez Vielman
ASESORA



Edna Karina Letona Castillo
TESISTA



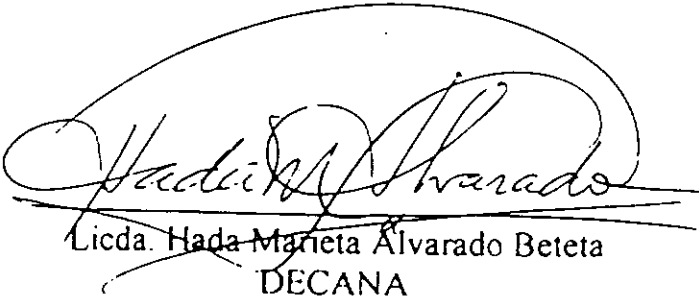
Lic. Emilio García
ASESOR



Dr. José Luis Chacón
ASESOR



Licda. Hilda Elke Logemann
DIRECTORA



Licda. Hada Marieta Alvarado Beteta
DECANA