

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**

**DETERMINACIÓN DE ANTITROMBINA III Y PROTEÍNA C GLOBAL EN  
PACIENTES PREOPERATORIOS EN EL ÁREA DE CIRUGÍA DEL  
HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS**

Rosa Jeannette Avila Lau

QUÍMICA BIÓLOGA

Guatemala, Febrero del 2006

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**

**DETERMINACIÓN DE ANTITROMBINA III Y PROTEÍNA C GLOBAL EN  
PACIENTES PREOPERATORIOS EN EL ÁREA DE CIRUGÍA DEL  
HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS**

Informe de Tesis

Presentado por

Rosa Jeannette Avila Lau

Para optar al título de

**QUÍMICA BIÓLOGA**

Guatemala, Febrero del 2006

## **MIEMBROS DE JUNTA DIRECTIVA**

M.Sc. Gerardo Leonel Arroyo Catalán	Decano
Licda. Janette Sandoval Madrid de Cardona	Secretaria
Licda. Gloria Elizabeth Navas Escobedo	Vocal I
Licda. Liliana Vides de Urizar	Vocal II
Licda. Beatriz Eugenia Batres de Jiménez	Vocal III
Br. Juan Francisco Carrascoza Mayen	Vocal IV
Br. Susana Elizabeth Aguilar Castro	Vocal V

## **ACTO QUE DEDICO**

A Dios Padre, Hijo y Espíritu Santo por su presencia en mi corazón.

A mi patria Guatemala.

A la Universidad de San Carlos de Guatemala, especialmente a la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.

A mis padres: Dr. Emilio Avila Torres  
Rosa Lau de Avila (QEPD)  
Con amor y agradecimiento.

A mi esposo: Arq. César Anibal Castro Juárez  
Gracias por su estímulo y apoyo de siempre.

A mis hijos: Paola Alejandra Castro Avila  
César Anibal Castro Avila  
Pedro Luis Castro Avila  
Por ser una inspiración en mi vida.

A mis Hermanos: Dr. Emilio Avila Lau  
Dr. Julio Roberto Avila Lau  
Arq. Patricia Avila de Chang  
Dra. Nora Avila de Doberty  
Arq. Juan Francisco Avila Lau  
Dra. Dora Avila de Bendfeldt

A mi tía: Elsie Avila Torres  
Por ser tan especial.

A mi familia en general.

A una familia especial: Dr. Gustavo Chang y Dra. Patricia de Chang  
Gracias por su apoyo.

## ÍNDICE

	Página
I. RESUMEN	1
II. INTRODUCCIÓN	2
III. ANTECEDENTES	3
A. Hemostasia	
1. Aspectos generales	
2. Factores de la hemostasia	4
a. Factor vascular	
b. Factor plaquetario	
3. Fases de la coagulación	
a. Primera fase de la coagulación	5
b. Segunda fase de la coagulación	7
c. Tercera fase de la coagulación	
4. Inhibidores de la coagulación	
a. Antitrombina III	8
b. Alfa-1 antitripsina	
c. Alfa-2 macroglobulina	9
d. Inhibidor C1	
e. Alfa-2 antiplasmina	
f. Cofactor II heparina	
g. Proteína C global	
h. Proteína S	10
i. Inhibidor de la proteína C activa	
j. Factor tisular	11
B. Hipercoagulación y trombosis	
1. Defectos de la antitrombina	12
2. Defectos de la proteína C	13
3. Defectos de la proteína S	
C. Deficiencia	
1. Deficiencia congénita de la proteína C	
2. Deficiencia congénita de la proteína S	14
3. Deficiencia adquirida de la proteína S	
D. Alteraciones de la hemostasia en pacientes operatorios con problemas hepáticos	15
E. Factores predisponentes a trombosis	
F. Fisiología de la enfermedad trombótica en pacientes operatorios	16
G. Métodos diagnósticos de trombosis	18
1. Venografía	
2. Impedancia	
3. Ultrasonido Doppler	
4. Diagnóstico de laboratorio	19
H. Tratamiento de enfermedades trombóticas	20
1. Heparina	21
2. Hirudina	
3. Warfarina y anticoagulantes cumarínicos	22

	Página
IV. JUSTIFICACIÓN	23
V. OBJETIVOS	24
VI. HIPÓTESIS	25
VII. MATERIALES Y MÉTODOS	26
VIII. RESULTADOS	30
IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	34
X. CONCLUSIONES	37
XI. RECOMENDACIONES	38
XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39
XIII. ANEXOS	43

Rosa Jeannette Avila Lau  
AUTORA

Lic. Miriam Alcazar Castillo  
ASESORA

Dr. Otto Ruano  
COASESOR

M.Sc. María Paula De León  
REVISORA

Licda. Alba Marina Valdés de García  
REVISORA

Licda. Alba Marina Valdés de García  
DIRECTORA

M.Sc. Gerardo Leonel Arroyo Catalán  
DECANO

Licda. Alba Marina Valdés de García  
**Directora**  
Escuela Química Biológica

Licenciada Valdés de García

Por este medio manifestamos que el Artículo Científico, requerido como parte del informe de trabajo de tesis adjunto a esta carta de presentación, puede publicarse en la Revista Científica de la Facultad o en otra que usted considere apropiado. Así como le informamos que no hay publicación previa, parcial o total de los resultados de la investigación, ni presentación en congresos u otras reuniones científicas.

Sin otro particular nos despedimos, atentamente,

Rosa Jeannette Avila Lau  
Autora

VoBo. Lic. Miriam Rebeca Alcázar Castillo  
Asesora

Dr. Otto Ruano Wegener  
Co-Asesor



## I. RESUMEN

En el presente estudio se evaluaron factores de riesgo a trombosis en una población de pacientes preoperatorios en el área de cirugía del Hospital General San Juan de Dios, asociados con valores bajos de Antitrombina III (AT-III), Proteína C Global (PCG), Tiempo de Protombina (TP) y Tiempo de Tromboplastina (TTP).

Se evaluaron 180 pacientes de diversos grupos étnicos, quienes fueron ingresados por diversas etiologías para ser intervenidos quirúrgicamente. De acuerdo al motivo de hospitalización de la manera siguiente: hernias umbilicales e inguinales, colecistectomías, masas de diversas etiologías, cirugías vasculares y otras cirugías convencionales. Así mismo se clasificaron en dos grupos: El primero conformado por 90 pacientes que presentaban factores de riesgo a desarrollar trombosis (alcoholismo, tabaquismo, ingesta de anticonceptivos, ictericia por obstrucción, obesidad, varices y edad avanzada), mientras el segundo grupo (90 pacientes) fue considerado como grupo control por no evidenciar antecedentes de riesgo.

A cada paciente se le extrajo 5 c.c. de sangre anticoagulada con citrato, para efectuar las pruebas de AT-III, PCG, TP y TTP.

En el grupo con antecedentes de riesgo se determinó que el mayor factor de riesgo fue varices 53.33 % (48/90), seguido de Diabetes Mellitus Tipo II 22.22 % (20/90), consumo diario de tabaco 15.56 % (14/90), consumo diario de alcohol 13.33 % (12/90), obesidad 8.89 % (8/90), ictericia 8.89 % (8/90), consumo de anticonceptivos 6.67 % (6/90).

Se estableció dos grupos que presentaron deficiencia de AT-III y PCG, un grupo lo comprenden las cirugías vasculares y el otro las colecistectomías ambos pertenecían al grupo que presentaba antecedentes de riesgo.

En las cirugías vasculares se estableció que el 10.0 % (9/90) de pacientes, 8 mujeres y 1 hombre, presentaron baja concentración de AT-III y PCG. Estableciendo los siguientes factores de riesgo asociados: 10.0 % (9/90) presentaron Diabetes Mellitus Tipo II, 12.22 % (11/90) se determinó que tenían venas varicosas en piernas y todos eran mayores de 40 años. El 6.66 % (6/90) de los pacientes se estableció que estaban bajo tratamiento anticoagulante, para evitar formación de trombos que dificultan la circulación venosa y necrotizan el tejido provocando que las úlceras no cicatricen.

Se estableció la ictericia como factor de riesgo presente en 8.88 % (8/90), dichos pacientes ingresaron para practicarles colecistectomía, se determinó baja concentración de AT-III y PCG en 2.22 % (2/90), 1 hombre y 1 mujer mayores de 50 años, ambos con venas varicosas en piernas. El TP y TTP estaban en valores normales.

No se detectó alteración en los valores de AT-III, PCG, TP y TTP en el grupo control (90/180).

## II. INTRODUCCIÓN

Podemos afirmar que la coagulación de la sangre se inicia en los tejidos lesionados, los cuales propagan una red minuciosamente entrelazada de fenómenos enzimáticos, denominada cascada de la coagulación. Estas reacciones aseguran que la coagulación se origine por la formación de una armazón, la cual forma el coágulo de fibrina que controla la hemorragia y sirve como núcleo para el crecimiento celular interno y la reparación tisular. Después de varios días, el coágulo de fibrina es lisado y se sustituye por una armazón más permanente de moléculas de tejido conjuntivo (1).

Es necesario señalar que el sistema de coagulación es regulado por anticoagulantes naturales como las proteínas anticoagulantes del plasma y por medio de la superficie de las células endoteliales. En condiciones normales estos mecanismos son balanceados, pero cuando hay alteraciones en los mismos ocurren sangrados o tendencia a desarrollar trombos (2).

La importancia del presente estudio radicó en el diagnóstico temprano de un proceso trombótico, después que el paciente ha sido sometido a cirugía, lo cual puede prevenirse administrando tratamiento con anticoagulantes que eviten desenlaces fatales. En Guatemala no se evalúan ni hay información acerca de estos procesos, por lo que en el área de Cirugía del Hospital San Juan de Dios evaluaremos pruebas específicas de coagulación que nos indiquen un valor de concordancia entre las bajas concentraciones de Antitrombina III y Proteína C Global versus los factores de riesgo que pueden provocar las trombosis a 180 pacientes.

Se han presentado estudios relacionados con este tema en revistas 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 (3).

Actualmente existen dos estudios de tesis *ad gradum* realizados en Guatemala; el primero describe que existe predisposición a fenómenos trombogénicos en usuarias de anticonceptivos orales, existiendo intervención de la ATIII. En tal estudio se observó un descenso significativo de los valores de ésta, sin embargo, la media de los resultados obtenidos permaneció en el límite inferior normal. Otro estudio realizado con una población de embarazadas, trató de establecer si existía asociación entre los valores de ATIII y PC en presencia de factores de riesgo, concluyendo que existe mínima asociación entre la presencia de antecedentes de riesgo a trombosis y los valores de ATIII y PC (3,4).

Las pruebas se implementarán en un futuro y dependerá del costo y el establecimiento de programas de prevención y diagnóstico temprano en pacientes preoperatorios en las diferentes áreas de cirugía, siendo uno de los objetivos de este estudio comprobar la necesidad de su uso y su concordancia con las pruebas regulares de diagnóstico.

### III. ANTECEDENTES

#### A. Hemostasia

##### 1. Aspectos Generales

Se entiende por hemostasia normal, todos aquellos mecanismos que tienden a evitar la pérdida de sangre por sangrado. Los mecanismos involucrados, también accionan la disolución del trombo que se está formando (1, 2).

Es importante resaltar que los elementos necesarios para el desarrollo de la hemostasia deben ser cuantitativa y cualitativamente normales. Este último concepto es importante, ya que en ocasiones los problemas de falla en los mecanismos hemostáticos son debidos a la disminución en la cantidad de algunos de los factores o compuestos mediadores; también pueden existir anormalidades en la función por defectos de tipo molecular y en otras ocasiones hay auto anticuerpos que inhiben el proceso de coagulación (1, 2).

La hemostasia normal es un sistema que funciona íntegramente poniendo en juego elementos celulares, fosfolípidos, enzimas y cofactores que luego forman complejos para incrementar su potencial de activación y producir trombina como enzima catalizadora de diversas reacciones enzimáticas y formar así un coágulo de fibrina. Todos estos mecanismos tienden a evitar la pérdida de sangre por hemorragia (1).

Los anticoagulantes naturales llevan a cabo un proceso de regulación equilibrando y manteniendo fluída la sangre dentro de los vasos sanguíneos. Existen cuatro mecanismos anticoagulantes dentro de este sistema: la antitrombina III (AT-III), el sistema de proteína C global (PC), proteína S (PS) y un sistema de inhibición que tiene a su cargo inhibir la vía extrínseca o el factor tisular (IFT) (2).

Los inhibidores fisiológicos también tienen funciones de regulación como es equilibrar la hemostasia primaria, inhibir la fase de contacto de la coagulación, las proteasas nexinas y el PIXI (inhibidor plaquetario del factor XIa). Estos inhibidores forman complejos como la AT-III que es un inhibidor fisiológico que neutraliza las proteínas de la coagulación como: trombina, FXa, FIXa, FXIa, FXIIa y actúan formando complejos de inhibición 1:1 con estos factores (1, 5).

## **2. Factores de la Hemostasia**

### **a. Factor vascular**

Los vasos sanguíneos deben funcionar adecuadamente con todos los elementos necesarios a lo largo de todo el tracto vascular, siendo importante que el contenido de los elementos propios de la pared vascular, desde el endotelio y el subendotelio con sus variados elementos funcione normalmente. El tono vascular es importante para mantener el torrente circulatorio libre de formaciones que puedan permitir el estancamiento de la sangre y la conducción de fibrinógeno a fibrina, o que se adhieran plaquetas sobre superficies deterioradas del endotelio donde pueden formarse trombos (2).

Cuando un vaso es lesionado se contrae inmediatamente, tanto por el reflejo nervioso de tipo axónico, como por la acción de sustancias vasoconstrictoras (catecolaminas y serotoninas) que lo prolongan (1).

### **b. Factor plaquetario**

Las plaquetas son fragmentos citoplásmicos sin núcleo, discoides, planos, ligeramente convexas; circulan libremente en la sangre y se originan en la médula ósea a partir de los megacariocitos. Tienen un diámetro de 2-3 micras y su vida media es de 8 - 10 días. La cantidad normal en la sangre periférica oscila entre 180,000 a 300,000/mm<sup>3</sup> (1).

Las plaquetas se adhieren a la superficie lesionada y posteriormente se unen entre sí. La fuente de energía de este fenómeno es el fosfato de adenosina que es liberado por las plaquetas y el endotelio vascular lesionado. Después de ocurrir la agregación plaquetaria se requieren trazas de trombina, que es una enzima que se forma en la fase plaquetaria, formando así un tapón plaquetario compacto (1, 2).

## **3. Fases de la coagulación**

En la actualidad se conocen doce proteínas plasmáticas como factores de la coagulación (1), los cuales se presentan en la tabla 1.

**Tabla 1**  
**Factores de la coagulación**

---

No. Romanos	Nombre Descriptivo
I	Fibrinógeno
II	Protombina
III	Tromboplastina Tisular
IV	Calcio (Ca ++)
V	Proacelerina
VII	Proconvertina
VIII	Factor antihemofílico A
IX	Factor Christmas
X	Factor de Stuart-Prower
XI	Factor antihemofílico C
XII	Factor de Hageman
XIII	Factor estabilizador de la fibrina

Tomada de: 6. Nemerson Y. The tissue pathway of blood coagulation. Semin Hematol. 1992;29:170

### a. Primera fase de la coagulación sanguínea

Este complejo activador no se encuentra circulando, sino que es generado durante la activación de la coagulación, lo cual puede ocurrir a través del mecanismo extrínseco e intrínseco (7).

El mecanismo extrínseco se inicia cuando la sangre entra en contacto con los elementos tisulares, los cuales al combinarse con el factor VII y en presencia de calcio iónico forman un complejo enzimático capaz de activar el factor X. El factor X activado (F Xa) forma con moléculas de fosfolípidos (plasmáticos, plaquetarios o ambos), calcio y factor V y un complejo activador o protombinasa que actúa sobre la protombina (factor II) generando trombina. La prueba de laboratorio que explora esta vía de activación es el TP (1).

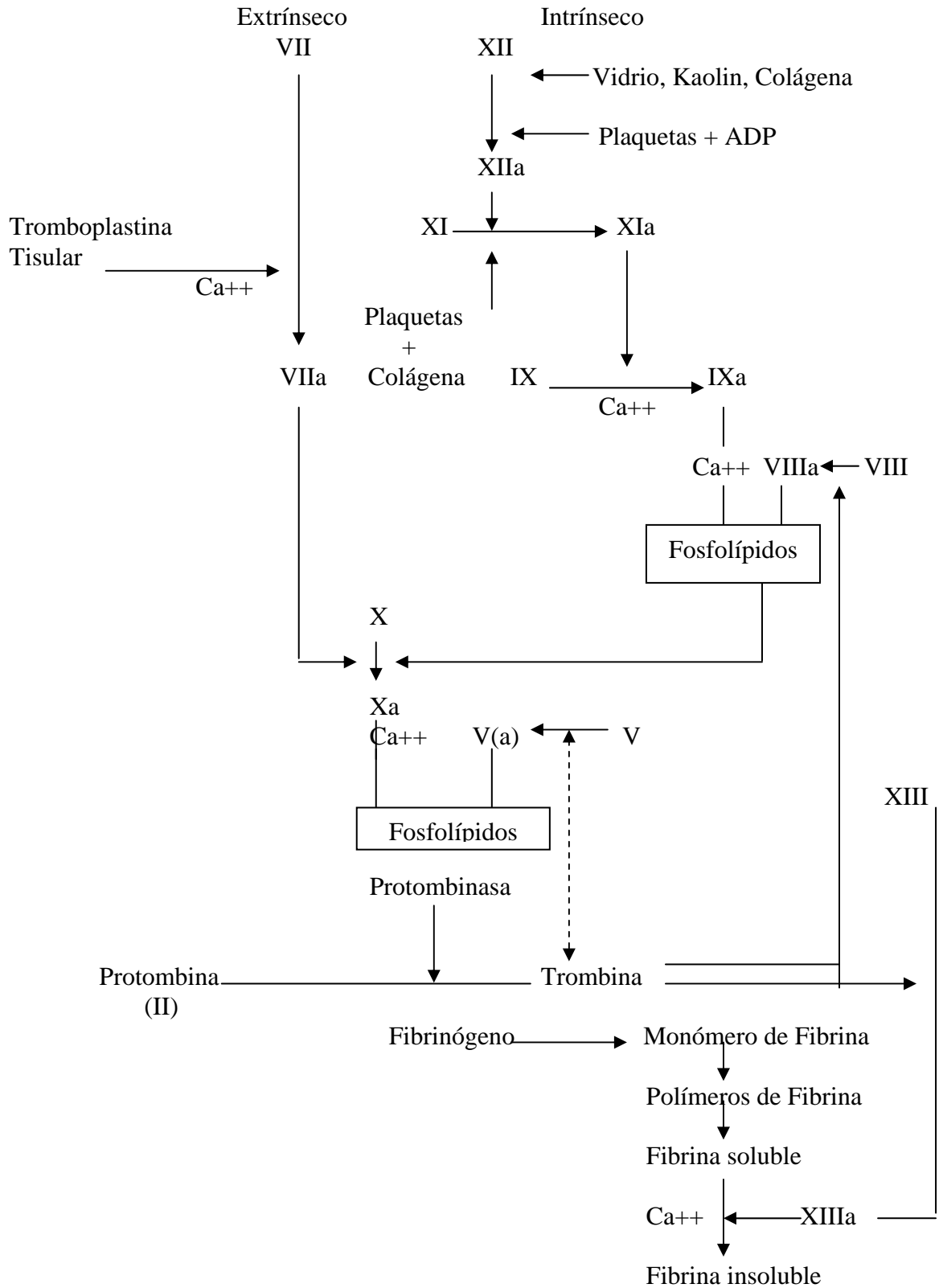
El mecanismo intrínseco ocurre cuando la sangre tiene mínimo contacto con factores tisulares. Así el factor Hageman (F XII) se activa por acción de superficies rugosas, colágeno, mucopolisacáridos, ácidos grasos, plaquetas activadas, endotoxinas, etc. El F XII activado actúa sobre el factor XI activado (F XIa) o factor contacto. El factor XIa continúa la reacción en cadena activando el factor IX y transformándolo, en presencia de calcio, en factor IX activado. Este se une posteriormente al factor VIII sobre partículas o micelas de fosfolípidos (plasmáticos o plaquetarios o ambos) y en presencia de calcio, forma un complejo activador del factor X, similar al referido en la vía extrínseca (1, 7).

El FXa es capaz de degradar la protombina (F II) y generar trombina a través del complejo activador que se forma por medio de los fosfolípidos, el calcio y el FV (protombinasa). La prueba de laboratorio que explora esta vía intrínseca de activación es el TTP (Gráfica 1)(1,6).

### Gráfica 1 CASCADA DE COAGULACIÓN

Sistema

Sistema



Tomado de: 5. Broze. G. J. The role of tissue factor pathway inhibitor in a revised coagulation cascade. *Seminars in hematology*. 1992; 29:159

## b. Segunda fase de la coagulación sanguínea

La protombinasa que se generó a través de la vía intrínseca o extrínseca de la coagulación, degrada a la protombina en dos roturas moleculares sucesivas, dando origen a tres fragmentos intermedios uno de los cuales es el precursor de las dos cadenas polipeptídicas (A y B) de la trombina, que adquiere así una importante actividad proteolítica y puede actuar sobre el fibrinógeno para ser transformado en fibrina (Gráfica 1) (1,7).

### **c. Tercera fase de la coagulación**

La trombina divide el fibrinógeno en fibrinopéptidos y monómeros de fibrina, los cuales de manera subsecuente, polimerizan y se estabilizan como fibrina insoluble por medio del factor XIII que es activado por medio de la trombina y en presencia de calcio ( Gráfica 1) (1).

La formación de fibrina es una etapa importante en la hemostasia, la trombosis y la reparación celular. Esto es debido a que la fibrina formada solidifica el tapón hemostático de plaquetas y brinda una matriz para la formación de tejido conectivo, luego ocurre una proliferación de fibroblastos y se da un crecimiento capilar. El tapón se retrae a liberarse, durante este momento las plaquetas se agregan una a otra y aparece una proteína llamada trombostenina. Al final la fibrina desaparece por fibrinólisis debida a la acción de la plasmina, sustancia abundante en el plasma sanguíneo (7).

## **4. Inhibidores de la coagulación**

La coagulación y la fibrinólisis incluyen muchas proteínas del plasma sanguíneo. Esta lista crece a medida que se estudian con mayor profundidad los mecanismos de la coagulación de la sangre. Hay similitudes estructurales y funcionales que permiten colocar a las proteínas en varios grupos; algunos son zimógenos de proteinasas de la serina las cuales son cinco proteínas: factor II, VII, IX, X y la proteína C. Estas se modifican por carboxilación de residuos de ácido glutámico y son dependientes de la vitamina K. Esta reacción también modifica una sexta proteína del plasma llamada proteína S; esta modificación permite que las seis proteínas, el  $\text{Ca}^{+2}$  y los fosfolípidos participen de manera eficiente en la coagulación de la sangre. Los factores V y VIII funcionan como proteínas colaboradoras durante la coagulación de la sangre y la ceruloplasmina, que es una proteína del plasma que une al  $\text{Ca}^{+2}$  durante el proceso (8).

Otras proteínas son inhibidores de la proteinasa de la serina y en consecuencia miembros de la familia de proteínas serpina. Estos factores dependientes de vitamina K, son sintetizados en los hepatocitos. Sin embargo, varios de ellos también pueden ser sintetizados por otros tipos celulares, como los megacariocitos, los monocitos, los macrófagos y las células endoteliales (2).

Hay moléculas claves incluidas en la membrana externa de las células como: el factor tisular, la trombomodulina, el receptor de urocinasa, estas se depositan en la matriz extracelular en forma de sulfatos de heparán y dermatán. Todas las moléculas interactúan de manera específica con los componentes de la sangre para dar inicio y modular así la coagulación y la fibrinólisis (9).

### **a. Antitrombina III**

Fue descrita en 1939 por Brinkhous y colaboradores. Es sintetizada en el hígado y las células endoteliales. El gen responsable ha sido localizado en el brazo largo del cromosoma 1 (1q23-1q25); su acción sobre la trombina depende de la unión de su sitio activo (arginina-393) y sobre el sitio serina de la trombina. Luego se forma el complejo trombina-antitrombina III (TAT), el cual es inactivo e irreversible. La heparina se une a la trombina en el aminoácido arginina-47 lo cual potencializa la reacción de la AT-III sobre la trombina, incrementando su capacidad inhibitoria mil veces. Las modificaciones de su sitio activo (arginina-393 y arginina-394) por mutación pueden producir una disminución en su actividad inhibitoria. También la mutación sobre el sitio de unión con la heparina (arginina-47), provoca una disminución de la afinidad de la AT-III con la heparina (3, 7).

El hígado es el lugar de síntesis de la AT-III y cuando ya está sintetizada pasa al endotelio vascular. El daño en las células del hígado debido al uso de drogas y terapias con L-asparaginasa disminuye la producción de la AT-III (7).

La depuración del complejo antitrombina III-serpina ocurre muy rápido, con una vida media de algunos minutos. Este complejo es depurado por el hígado a través de uno de los dos receptores hepáticos para las serpinas: SR1 y SR2. El SR1 se une a los complejos que forman la AT-III, inhibidor proteinasa alfa 1, alfa 1 antiqumotripsina y el cofactor II de la heparina; el SR2 se une a la alfa 2 antiplasmina. El déficit de AT-III ocurre aproximadamente en un 5 – 10 por ciento de los pacientes con trombosis (7,8).

### **b. Alfa-1 Antitripsina**

La alfa-1 antitripsina es una glicoproteína de tipo serpina, de cadena sencilla con un peso molecular de 55.000. Se sintetiza en el hígado, inhibe la trombina y aunque se encuentra en altas concentraciones plasmáticas no influye de manera importante sobre la actividad antitrombínica. Su acción se dirige a inhibir el factor XIa y la plasmina (9).

### **c. Alfa-2 Macroglobulina**

La alfa-2-macroglobulina es una proteína dimérica tipo serpina con cuatro cadenas idénticas, con un peso molecular de 725.000. Es un inhibidor importante de la plasmina y la calcicreína. Se sintetiza en el hígado. La alfa 2-M constituye cerca del 25 por ciento de toda la actividad antitrombina. Cuando ésta se eleva en jóvenes, da protección contra trombosis en pacientes con



deficiencia hereditaria de AT-III; esto explica por que no ocurren episodios trombóticos en edad temprana (8).

#### **d. Inhibidor C1**

El inhibidor C1 es una glicoproteína de tipo serpina, con un peso molecular de 105.000. Se sintetiza en el hígado. Actúa sobre los factores XIIa, XIa, calcicreína y plasmina. Es un regulador de la fase de contacto, su deficiencia produce edema angio-neurótico, no parece estar asociada con ninguna alteración hemostática o trombótica (7).

#### **e. Alfa 2-Antiplasmina**

La alfa 2-antiplasmina es una glicoproteína con un peso molecular de 70.000. Es un inhibidor de la plasmina y del factor XIIa, calcicreína plásmatica, factor XIa, trombina y Xa. Su deficiencia homocigota congénita se acompaña de una tendencia hemorrágica grave, tipo hemofilia. Los familiares heterocigotos con concentraciones del inhibidor en plasma del 50 por ciento de lo normal tienen tendencia a hemorragias postoperatorias, o excesivas después de extracciones dentales (10).

#### **f. Cofactor II heparina**

Este inhibidor fue descubierto en 1974 por Briginshaw y Shanberge y posteriormente identificado como una glucoproteína de peso molecular de 62.000, la cual es sintetizada por el hígado (7).

Esta glucoproteína forma un complejo estable con la trombina (trombina-cofactor II de la heparina) y su actividad es potencializada por la heparina no fraccionada y por el sulfato de dermatán. Su actividad básica es antitrombina. El factor-4 plaquetario disminuye la activación del cofactor II de la heparina al bloquear al mucopolisacárido. La deficiencia de este inhibidor se ha asociado con trombosis en una baja frecuencia (11).

#### **g. Proteína C global**

Fue descubierta en 1960 por Mammen y colaboradores y re-descubierta en 1976 por Stenflo. Es una glucoproteína de 62,000 daltons que circula en el plasma como zimógeno proteasa de serina que inhibe las formas activas del FV y VIII; además inhibe la actividad precoagulante de las plaquetas e incrementa la actividad fibrinolítica, es importante su monitoreo porque en estados hipercoagulables está asociada a trombosis venosa, según investigaciones recientes se ha detectado que disminuye con la edad aproximadamente un 4 por ciento por década, las hepatopatías provocan también disminución de PCG (7, 12).

La PCG es sintetizada en el hígado, y sufre una carboxilación en presencia de vitamina K, nueve residuos de ácido glutámico son transformados en ácido g-carboxiglutámico. La molécula de dicha proteína comprende 419 aminoácidos distribuidos en dos cadenas: la cadena ligera tiene los residuos Glu que permite la fijación de la proteína C global con los fosfolípidos por medio de iones calcio, y la cadena pesada que tiene el sitio catalítico. La trombina es el activador de la proteína C por medio de un cofactor situado en la superficie endotelial denominado trombodulina, la trombina unida a este cofactor pierde su capacidad para activar plaquetas y formar el coágulo de fibrina, los pacientes sometidos recientemente a cirugía, sobre todo en esplenectomía representan aproximadamente un 19 por ciento de casos en los cuales hay traumatismos graves, hemorragias agudas masivas los cuales desarrollan procesos tromboticos (7, 13).

El sistema de PCG es un mecanismo importante de regulación de la actividad de la coagulación. Esto ocurre mediante la acción conjunta de la proteína C activada y de su cofactor la proteína S, las cuales van a inactivar los cofactores precoagulantes, factor VIIIa y factor Va. Las alteraciones de este sistema como la deficiencia o defectos de los inhibidores, y anticuerpos aumentan el riesgo de trombosis (14).

#### **h. Proteína S**

La PS es el cofactor necesario para la acción de la PCA; es una glucoproteína, dependiente de la vitamina K, con una sola cadena polipeptídica que contiene 634 aminoácidos y con un peso molecular de 70,000 daltons, que es sintetizada en el hígado, las células endoteliales y probablemente en los megacariocitos (9,15).

La PS se encuentra en el plasma bajo dos formas: una libre y otra unida a la proteína del sistema del complemento sin embargo, sólo la forma libre es activada como cofactor de la PCA, favoreciendo su fijación a los fosfolípidos plaquetarios (16).

#### **i. Inhibidor de la proteína C activada**

La PCA tiene un inhibidor denominado inhibidor de la proteína C activada, la cual es una proteína de cadena sencilla, con un peso molecular de 57.000 daltons, la alfa-1 antitripsina también puede ejercer un efecto inhibitorio (15).

Este compuesto 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. Se ha demostrado que inhibe trombina y factor Xa. El inhibidor de la proteína C activada (IPCA) es un cofactor de la heparina junto a la AT-III y con el Cofactor II de la heparina (15).

La inhibición del Factor VIIIa y FVa por la PCA se realiza en la superficie de fosfolípidos plaquetarios en presencia de calcio y de la PS. Recientemente se

ha descubierto que la PCA actúa a nivel del aminoácido Arg-506 del factor V y una mutación de este aminoácido ocasionará un estado de trombofilia, es decir, que el factor V juega un doble papel: uno como cofactor del complejo protombinasa y el otro como regulador de la activación de la trombina por intermedio de la acción de la PCA (16, 17).

#### **j. Factor tisular**

El factor VII es el único entre los factores de la coagulación que circula de forma activa, requiriendo para iniciar la coagulación del factor tisular; este se encuentra en muchos tipos de células, incluyendo las endoteliales y los monocitos (18).

El inhibidor del factor tisular de la vía extrínseca es una proteína integral de la membrana, constituida de una sola cadena con un peso molecular de 45.000 daltons. La presencia de este inhibidor se sospechó desde 1947 por Thomas y Scheneider; posteriormente Hjort demostró que el inhibidor reconocía al complejo FVIIa-Ca-FT (8).

Este factor tisular se encuentra en concentraciones elevadas en el cerebro, placenta, pulmones y en paredes de vasos sanguíneos, en células endoteliales y monocitos (6).

### **B. Hipercoagulación y Trombosis**

Se estima que de los pacientes con trombosis inesperada, el 1 - 2 por ciento padece deficiencia de AT-III, el 5 por ciento de proteína C, y el 5 por ciento de proteína S (19).

El término hipercoagulabilidad o hipercoagulación se usa para referirse a los pacientes con predisposición a enfermedades tromboembólicas. El trombo es la masa insoluble de fibrina o plaquetas que aparecen en el torrente sanguíneo o en las cavidades del corazón. La mayoría de estos pacientes no tienen anomalías de laboratorio específicas, pero pueden tener condiciones clínicas conocidas que predisponen a la enfermedad tromboembólica como lo son las neoplasias, el embarazo, el uso de anticonceptivos orales, los pacientes pos-operados, el reposo prolongado en cama, el síndrome nefrótico, la enfermedad vascular oclusiva, etc. (9, 20).

Existen dos tipos de hipercoagulación: un síndrome plaquetario que provoca trombosis arterial y otro que acelera la actividad del sistema de coagulación que provoca trombosis venosa (20).

#### **1. Defectos de la antitrombina**

La concentración plasmática es de unos 150 ug/ml. El déficit de AT-III ocurre aproximadamente en un 5 – 10 por ciento de los pacientes con trombosis. La concentración promedio en pacientes con deficiencia es menor a lo normal y su manifestación más frecuente se llama tromboembolia, luego le sigue la tromboflebitis de extremidades inferiores que puede ser a menudo bilateral y recurrente y por último la embolia pulmonar. Los pacientes pueden presentar insuficiencia venosa y úlceras crónicas de las piernas. La deficiencia de AT-III se caracteriza durante una trombosis venosa porque hay una resistencia a la heparina, lo que provoca una ausencia de inhibición de la trombina, el factor Xa y otros factores activados (21).

Los pacientes con trombosis aguda se tratan con heparina, ya que debido al agotamiento de la AT-III es posible que este valor sea tan bajo que el paciente sea resistente a la heparina. En este caso debe aplicarse una fuente de AT-III en forma concentrada, plasma fresco o congelado. La vida media de la antitrombina es de 16-24 horas. Iniciando de inmediato la administración de Wafarina siendo probable que el enfermo la reciba en forma indefinida (21).

La AT-III es reducida con el uso de estrógenos hasta en un 15 por ciento y los pacientes con proteinuria debido a un síndrome nefrótico, la pierden en la orina lo cual genera un riesgo de trombosis (9).

Las pruebas de rutina de coagulación en estos pacientes por lo general son normales, los que tienen una deficiencia cuantitativa (tipo I), tienen niveles bajos de AT-III las cuales pueden ser cuantificadas por métodos funcionales inmunológicos. En las anormalidades cualitativas (tipo II) los niveles inmunológicos son mayores, que los niveles funcionales. Las pruebas funcionales para AT-III se determinan por métodos cromogénicos y las pruebas inmunológicas se determinan por métodos de electroinmunoensayo (22).

Los niveles de AT-III a menudo se encuentran disminuidos en pacientes con enfermedad hepática crónica y hepatitis aguda. No está muy clara la importancia de este hallazgo pero se estableció que la inflamación del hígado y la toxicidad presentada durante estos procesos hace que éste funcione al mínimo, inhibiéndose así la producción de AT-III (21).

## **2. Defectos de Proteína C**

Este sistema inhibe de manera irreversible al factor Va y factor VIIIa, modulando así la actividad de los complejos Xa y protrombinasa. La activación del mismo se realiza por la trombina al unirse a una proteína endotelial, denominada trombomodulina, lo que permite la activación PCA; y a su vez esta necesita de un cofactor para inhibir a los factores V, VIII denominado PS (16).

La trombina es el activador de la PC por medio de un cofactor situado en la superficie endotelial denominado trombomodulina, la trombina unida a este

cofactor pierde su capacidad para activar plaquetas y formar así el coágulo de fibrina (16, 17).

La inhibición del factor VIIIa y factor Va por la PCA, es realizada por los fosfolípidos plaquetarios en presencia de calcio y de la proteína S. El factor V tiene un doble papel: uno como cofactor del complejo protombinasa y el otro como regulador de la activación de la trombina por intermedio de la acción de la proteína C activada (PCA) (16, 17).

La PS es un cofactor necesario para la acción de la PCA; que es una glucoproteína vitamina K dependiente (17).

### **3. Defectos de la Proteína S**

La disminución de los valores de PS en el plasma producen trombosis venosa, esta correlación entre el antígeno y la actividad es mala, porque una fracción de la PS en el plasma forma un complejo con una proteína de unión C4b, y sólo la fracción de PS libre tiene actividad anticoagulante. Es posible precisar la proporción de proteína S en complejos y otra en forma libre mediante inmunolectroforesis cruzada (23).

Las pruebas de escrutinio de la coagulación son normales. El problema para cuantificar PS en plasma es la presencia de la unión a la proteína C4b, ya que esta proteína es un reactante de fase aguda su medición en tromboembolismo agudo puede dar resultados falsos (24).

## **C. Deficiencia**

### **1. Deficiencia congénita de la proteína C**

Se hereda como un trastorno autosómico dominante y las características clínicas son semejantes a la deficiencia congénita de AT-III (25).

La deficiencia de la PC, tiene varias manifestaciones clínicas: la trombosis venosa, la púrpura fulminante del recién nacido en pacientes homocigotos, cuando la PC tiene menos de 5 por ciento de actividad y en las necrosis cutáneas inducidas por warfarina (25, 26).

Se han descrito dos síndromes de deficiencia hereditarias de PC:

*i* Deficiencia heterocigota cuando hay antecedentes familiares, es necesario indicar a todos los familiares la necesidad de monitoreo y de tratamiento profiláctico para evitar riesgos de desarrollar trombosis (27). No todas las personas con deficiencia heterocigota tienen trombosis. Algunas familias con trombosis, sus miembros pueden llegar a tener valores por debajo del 50 por ciento y estar asintomáticos, es decir que el fenotipo muestra dominancia autosómica con penetrancia incompleta (26,

28).

ii. En una deficiencia homocigota la carencia total de proteína C causa púrpura neonatal fulminante en donde puede observarse necrosis isquémica de piel y dedos de las manos, provocando una trombosis venosa masiva; esto ocurre en el 1 por ciento de casos. (26).

En los pacientes heterocigotos las pruebas de escrutinio de coagulación son normales, los homocigotos tienen alteración en las pruebas de coagulación secundarias a CID (coagulación intravascular diseminada). La deficiencia puede ser cualitativa o cuantitativa; para ello se determina la prueba inmunológica y funcionalmente, esta última para diferenciar el tipo I del tipo II. La prueba funcional requiere de TM (trombomodulina), por método inmunológico para cuantificar la proteína C antigénica por medio de la inmunoelectroforesis de Laurell, estableciéndose que estas pruebas no detectan moléculas de PCG (28).

## **2. Deficiencia congénita de la proteína S**

Se caracteriza por tromboembolismo tanto venoso como arterial; existe una incapacidad para activar a la PCG e inactivar a los factores activados V y VIII (16).

La tendencia a trombosis se hereda con carácter autosómico dominante con penetrancia incompleta. Los pacientes afectados tienden a presentar valores de PS del 50 por ciento de lo normal, siendo heterocigotos en la deficiencia (26).

## **3. Deficiencia adquirida de proteína S**

La PS 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, pacientes tratados con L-asparaginasa poseen valores disminuídos de PS al igual que los pacientes con hepatopatía grave (11, 24).

## **D. Alteraciones de la hemostasia en pacientes operatorios con problemas hepáticos**

El hígado es el sitio principal donde se sintetizan y se depuran los factores de la coagulación; los componentes del sistema fibrinolítico y los anticoagulantes naturales como: AT-III, la PCG y la PS también dependen de esto. Tanto la enfermedad aguda como crónica se va a asociar con anormalidades de la coagulación, el porcentaje mayor tiene múltiples factores que afectan tanto la hemostasia primaria como la secundaria (7).

La gravedad de las alteraciones de la coagulación va a estar directamente relacionadas con el grado de daño hepatocelular. La manifestación hemorrágica

más frecuente se va a presentar en el esófago y en el tracto gastrointestinal siendo los sitios de lesión o trauma después de biopsia o de cirugía (29).

De acuerdo con el grado de lesión de las células parenquimatosas del hígado, puede observarse una prolongación de los tiempos plasmáticos TP y TTP (22).

La fibrinólisis puede aumentar debido a los activadores del plasminógeno que son liberados por el endotelio vascular para ser depurados por el hígado y el hepatocito sintetiza alfa 2 antiplasmina, que es el principal inhibidor de la plasmina. La insuficiencia de estos procesos dará como consecuencia un incremento en la actividad fibrinolítica. La causa mayor de trombocitopenia es causada por el hiperesplenismo que se presenta en las hepatopatías crónicas, por el secuestro esplénico de plaquetas (7,10).

La coagulación intravascular diseminada se presenta en pacientes con hepatopatías crónicas en donde el hígado no depura en forma adecuada, esto puede estar asociado a sepsis, embarazo, o daño tisular. Se han reportado la síntesis de moléculas de fibrinógeno funcionando normalmente en los pacientes con insuficiencia hepática grave (30).

Según la declaración de la Conferencia de Concenso del Instituto Nacional de la Salud de Estados Unidos, aquellos pacientes que requieren diferentes formas de intervención quirúrgica y hasta aquellos cuyas condiciones clínicas comparten fallas cardíacas o infarto al miocardio, presentan un alto riesgo de aparición de trombosis venosa profunda o de embolia pulmonar, igualmente los pacientes ortopédicos corren altos riesgos de trombosis debido a fracturas de cadera (31).

## **E. Factores predisponentes a trombosis**

De acuerdo al origen de las trombosis se pueden dividir en hereditarias y adquiridas.

Las hereditarias que predisponen a enfermedades tromboembólicas han sido identificadas entre el 8 y 30 por ciento de los pacientes que tienen sospecha clínica, basada en una historia familiar positiva para trombosis y la ausencia de otros factores de riesgo; sin embargo, las causas adquiridas son más comunes en adultos con trombosis arterial o venosa (19).

La evaluación clínica es imprescindible para orientar el diagnóstico de las enfermedades tromboembólicas y determinar el origen hereditario o adquirido, para lo cual la historia clínica que se realice es importante, ya que permite establecer si existe una historia familiar positiva para trombosis (9).

En la tromboflebitis unilateral un paciente mayor de 40 años sugiere una insuficiencia venosa, un traumatismo local, una infección o una inflamación la cual puede ser fácilmente diagnosticada (32).

Las trombosis venosas recurrentes en personas jóvenes sugieren deficiencia congénita de antitrombina III, proteína C, proteína S; por otra parte las

trombosis arteriales sugieren enfermedad arterial o deficiencia de proteína S. Son las causas más comunes de anomalías hereditarias asociadas a un estado hipercoagulable (6).

La trombosis venosa profunda puede tener un número moderado de complicaciones principalmente la toxicidad hepática (33).

La sepsis constituye una entidad en la cual existe hiperfusión de tejidos y puede verse activada la coagulación. La tasa de mortalidad por sepsis severa permanece elevada a pesar de los avances en los tratamientos empleados. Se han publicado algunos estudios administrando AT-III, demostrando que su uso en la sepsis con la coagulación intravascular diseminada, puede mejorar la morbimortalidad (34).

Diversos estudios han demostrado que los niveles plasmáticos de proteína C están disminuidos en los pacientes con sepsis. En un estudio efectuado en 70 pacientes sépticos, el 90 por ciento de los pacientes mostró un descenso en los niveles de proteína C, por debajo de los rangos normales (35).

## **F. Fisiología de la enfermedad trombótica en pacientes operatorios**

El ser humano está dotado de un complejo sistema hemostático, el cual consistente en activadores, plaquetas, proenzimas que activan la cascada de la coagulación, etc. Este sistema natural tiene una adecuada cantidad de componentes que evitan la trombosis (5).

Los cambios en la pared de los vasos sanguíneos se deben a un daño en su superficie endotelial la cual expone sustancias trombogénicas que interactúan e inducen la formación del trombo. El trauma en los vasos sanguíneos es más obvio durante el parto, una operación y un traumatismo (9).

En un paciente operatorio se puede considerar como alto riesgo, los pacientes debilitados por grandes cirugías y aquellos pacientes a quienes se les administra por tiempo prolongado antibióticos de amplio espectro que barren con la microbiota normal del intestino, la cual sintetiza la vitamina K. Los que se encuentran en ayunos prolongados, ya sea desnutridos o tienen obstrucción de las

vías biliares son pacientes de alto riesgo. Luego de un proceso operatorio la trombosis u obstrucción de los vasos sanguíneos por plaquetas y fibrina pueden ser causa de una isquemia ó infarto en órganos vitales. El trombo se moviliza a venas mayores haciendo difícil su eliminación y debido a su tamaño puede obstruir 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 (19).

Los pacientes con síndromes nefróticos o sometidos a diálisis excretan la antitrombina III junto con la albúmina (18).



Los desordenes hepáticos como obstrucciones, hepatitis, inducción toxica de alcohol y cirrosis provocan que los procesos normales de coagulación no se realicen, ya que los anticoagulantes normales del organismo son sintetizados en el hígado (18).

El consumo crónico de alcohol afecta de manera profunda la función de varios órganos vitales, en particular el hígado y el sistema nervioso, gastrointestinal y cardiovascular. Se considera alcohólico la persona que abusa del alcohol y tiene una ingesta diaria de: 10 onzas de cerveza, 3.5 onzas de vino o 1 onza de licor destilado con 80 GL. El metabolismo de 70 gramos o más de alcohol (cerca de 6 latas de cerveza, una cantidad que los alcohólicos consumen a menudo diariamente), esto sobrecarga la función del hígado y produce anormalidades metabólicas (36).

La American Diabetes Association actualizó la clasificación y terminología de la diabetes mellitus de la siguiente manera: diabetes mellitus insulina dependiente (DMID) ahora denominada Tipo I y la diabetes mellitus no insulina dependiente (DMNID) denominada Tipo II.

El Tipo I comprende casos que resultan de destrucción de las células B-pancreáticas. Se presenta con mayor frecuencia en jóvenes, pero en ocasiones se desarrolla en adultos y que tienen edad avanzada. Cuando la hiperglucemia se presenta por primera vez se piensa que la diabetes Tipo I se debe a un ambiente infeccioso o tóxico en sujetos cuyo sistema inmunitario está genéticamente predispuesto a desarrollar una vigorosa respuesta autoinmunitaria en contra de los antígenos de las células B-pancreática alterada (36).

El Tipo II es una combinación de defectos en la secreción y acción de la insulina que va desde una resistencia predominante a la insulina y otra con una relativa deficiencia de insulina, hasta un defecto secretor predominante con resistencia a la insulina. El tipo heterogéneo que comprende variedades más leves de diabetes las cuales se presentan en adultos y a veces adolescentes; la obesidad es un factor de riesgo que resulta frecuentemente para este tipo de diabetes (36).

Virchow propuso tres causas de trombosis:

- a. Es producto de una alteración en la pared del vaso sanguíneo, debido a un daño en la superficie endotelial ya sea por un trauma, operación etc.
- b. Disminución del flujo sanguíneo; hay cambios en el flujo sanguíneo de las personas que guardan largos períodos de reposo, personas embarazadas, etc. ya que las venas de extremidades inferiores, las venas pélvicas y las venas ilíacas tienen cambios de presión.
- c. Cambios en los componentes sanguíneos propiamente dichos: estos pueden ser moderados o severos en la concentración de factores de coagulación y generalmente disminución de componentes del sistema fibrinolítico.

Actualmente se conocen que estos cambios son causa de eventos trombofílicos después de una operación, hay factores hereditarios y deficiencias naturales del sistema de anticoagulación, que provoca estados hipercoagulables en el paciente (6, 19).

Luego de un trauma operatorio, son activados los factores precoagulantes incrementándose los niveles de fibrinógeno, plaquetas, factor II, V, VII y XIII. Aproximadamente el 30 por ciento de pacientes que presentan trombosis venosas en los hospitales, han sido sometidos a cirugías mayores intra-abdominales, intra-craneales, remoción de tumores, etc (18).

## **G. Métodos Diagnósticos de Trombosis**

### **1. Venografía**

La venografía ascendente ha sido utilizada para el diagnóstico de la trombosis venosa. Evalúa las extremidades inferiores, incluyendo las venas ilíacas externas y las comunes. No se usa este método para evaluar la vasculatura pélvica. La venografía tiene limitaciones ya que aproximadamente el 3 por ciento de pacientes con venografía negativa desarrollan un venograma positivo (37).

### **2. Impedancia**

Esta se basa en la observación de los cambios de volumen sanguíneo y el reflejo de estos a través de una resistencia eléctrica. La sensibilidad y especificidad es alta para las trombosis proximales, más no para las distales. En comparación con la venografía, la sensibilidad y especificidad es de un 90 por ciento para trombosis venosas proximales (11, 37).

### **3. Ultrasonido Doppler**

La presencia o ausencia de un correcto fluido venoso puede ser detectado a través de un ultrasonido Doppler. La rapidez o pasividad del fluido no es una conclusión definitiva para determinar la presencia o ausencia de un trombo (37).

### **4. Diagnóstico de laboratorio**

El diagnóstico de los estados hipercoagulables, requiere de una metodología y equipo especial que pocos laboratorios son capaces de realizar; por tal motivo la historia clínica constituye la base fundamental para orientar las pruebas de laboratorio (37).

Las pruebas de tamizaje normales que se realizan en cualquier paciente preoperatorio, aportan relativamente pocos datos; sin embargo pueden proporcionar información valiosa de enfermedades predisponentes asociadas. En una hematología puede evidenciar la existencia de policitemia primaria o

secundaria, hiperleucocitosis, trombosis. La velocidad de sedimentación aumentada puede hacernos sospechar de alguna gammapatía clonal (38, 39).

Al realizar evaluaciones de TP y TPT, pueden estar acortados, durante un proceso trombótico (38).

Se han descrito en pacientes operatorios deficiencia de AT-III, PCG y PS, presentando una mayor incidencia de enfermedad trombótica por deficiencia de AT-III que por deficiencia de PCG o PS. La AT-III es un factor endógeno importante para inhibición y limitación de la formación del trombo y tiene un efecto sinérgico con la heparina durante la terapia para enfermedades tromboembólicas (36, 39).

La AT-III inhibe la coagulación sanguínea formando un complejo irreversible con actividad de enzimas de la coagulación y la participación del factor Xa y la trombina. En el suero disminuye en mujeres que emplean anticonceptivos orales que contienen estrógenos, esta disminución tiene una relación directamente proporcional con la dosis de estrógeno (39).

La prueba de AT-III sirve para determinar de forma rápida la parte fisiológicamente activa y permite el diagnóstico de deficiencias de AT-III 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, etc. El test permite reconocer precozmente pacientes con un elevado riesgo de trombosis. El principio del método es el siguiente:

La AT-III de la muestra, mediante la heparina del reactivo, se transforma de inhibidor progresivo en inhibidor inmediato inactivando la trombina del reactivo proporcionalmente a su concentración. De ello resulta el contenido de AT-III en la muestra (29).

La deficiencia de PCG puede ser cuantitativa (tipo I) y cualitativa (tipo II). La deficiencia tipo I es más común, la función de la proteína C es normal, pero su síntesis está disminuida. 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 la deficiencia: la prueba funcional y la prueba antigénica. En el laboratorio de coagulación, se emplea básicamente la prueba funcional, cuyo principio es el siguiente:

La determinación del plasma con el activador de la proteína C (veneno de *Agkistrodon contortrix*) y un activador de la 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 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 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 (29).

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 por lo tanto se pueden superponer a una capacidad disminuída del sistema proteína C (29).

El diagnóstico de laboratorio comprende, de acuerdo a la deficiencia que se desee estudiar, la determinación de AT-III, PCG y PS, TP, TPT, anticoagulante lúpico, resistencia de la proteína C activada (Mutación del factor V), productos de degradación de la fibrina y cardiolipina (11, 29).

Los últimos estudios para determinar hipercoagulación, ya incluyen la cuantificación de homocisteína en forma rutinaria, ya que la creciente incidencia de hiperhomocisteinemia en enfermedad de Alzheimer y la posible deficiencia de micronutrientes, hace que en un futuro cercano también sea común medir los niveles de homocisteína en sujetos mayores a 60 años (40).

## **H. Tratamiento de enfermedades trombóticas:**

Los anticoagulantes rara vez son necesarios en tratamientos de enfermedades venosas superficiales.

Generalmente, el tratamiento de elección es la heparina, pero también se puede usar warfarina, de acuerdo al cuadro clínico y al estado del paciente. La warfarina y sus análogos son inhibidores competitivos de la vitamina K. Los pacientes que toman anticoagulantes orales pueden ser monitoreados con el TP y el INR (International Normalized Ratio) (38, 39).

### **1. Heparina**

La heparina es una mezcla heterogénea de mucopolisacáridos sulfatados, que se unen a la superficie de las células endoteliales; su actividad biológica depende del inhibidor de la proteasa plasmática AT-III. La antitrombina inhibe las proteasas de los factores de la coagulación al formar complejos estables. La presencia de heparina, acelera 1,000 veces la reacción, solo una tercera parte de las preparaciones comerciales tienen un efecto acelerador, debido a que el resto carece del único polisacárido necesario para la unión de gran afinidad a la AT-III (41).

La heparina causa trombocitopenia transitoria en 25 por ciento o más de los pacientes y trombocitopenia intensa en el 5 por ciento, provoca una reducción leve de plaquetas dentro de los primeros cinco días de tratamiento, pudiendo desarrollar trombocitopenia asociada con trombosis mediada por

un anticuerpo. Las enfermedades tromboembólicas que se consideran inducidas por heparina han de tratarse mediante la supresión de la heparina y la administración de un fármaco alternativo tal como la lepirudina (hirudina recombinante). La administración de warfarina sola está contraindicada ya que puede exacerbar el estado protrombótico relacionado con la trombocitopenia inducida por heparina (42).

La heparina está contraindicada en pacientes hipersensibles al medicamento, después de una intervención quirúrgica del cerebro, medula espinal, ojos, pacientes que van a ser sometidos a punción lumbar o bloqueo anestésico regional.

Una concentración plasmática de heparina de 0.2 a 0.4 unidades/mililitro por lo general evita la embolia pulmonar en pacientes con trombosis venosa establecida.

Cuando se utiliza la administración intermitente de heparina, debe determinarse el TTP justo antes de seis horas después de la administración de la siguiente dosis para que se mantenga la prolongación del TTP de 2 a 2.5 veces la del valor control (42).

## 2. **Hirudina**

Durante varios años, los cirujanos han usado sanguijuelas (*Hirudo medicinalis*) para prevenir la trombosis en los vasos de pequeño calibre en dedos reimplantados. La hirudina es un inhibidor potente y específico de la trombina, en la actualidad esta disponible en forma recombinante como lepirudina. Su acción es independiente de la AT-III, lo que significa que puede alcanzar e inactivar la trombina fija a la fibrina en el trombo.

La lepidurina tiene pocos efectos sobre las plaquetas o sobre el tiempo de sangrado, esta aprobada por el FDA (Food and Drug Administration) para uso en pacientes con trombosis relacionada con trombocitopenia inducida por heparina. Hasta 40 por ciento de los pacientes con infusiones a largo

plazo desarrollan un anticuerpo dirigido contra el complejo lepirudina-trombina (43).

## 3. **Warfarina y anticoagulantes cumarínicos**

La warfarina es el miembro más confiable de este grupo, los tres anticoagulantes cumarina casi nunca se usan en EUA. Por lo general se administra como sal sódica, mas del 99 por ciento se fija a la albúmina plasmática, los anticoagulantes cumarina bloquean la alfa-carboxilación de varios residuos de glutamato en la protrombina y los factores VII, IX y X, así como el anticoagulante endógeno proteína C y S (42).

La warfarina cruza la placenta fácilmente y es posible que genere un trastorno hemorrágico en el feto, formación anormal de huesos; por tanto nunca debe administrarse en embarazadas (43).

El tratamiento con warfarina debe iniciarse con bajas dosis de 5 a 10 miligramo/día, siendo la dosis de sostén de 5 a 7 miligramo/día. El TP debe incrementarse hasta una cifra que represente 25 por ciento de la actividad normal y sostenerlo para el tratamiento a largo plazo.

El límite terapéutico para el tratamiento con anticoagulantes orales se ha definido recientemente en términos de una Proporción Normalizada Internacional (INR, del inglés Internacional Normalized Ratio). Con el sistema INR se puede usar dosis más bajas de anticoagulante y evitar hemorragias. Los análisis de varios estudios clínicos en pacientes que viven con válvula artificial han conducido a la recomendación de que la dosis debe ajustarse para alcanzar una INR de 2.5 a 3.5 (42).

#### **IV. JUSTIFICACIÓN**

La importancia del presente estudio radica en el diagnóstico temprano de procesos trombóticos después de una cirugía, con el fin de iniciar la prevención y tratamiento oportuno.

En Guatemala el uso del laboratorio clínico por parte de la población es limitado, debido al escaso recurso económico que posee, por tal motivo la historia clínica constituye la base fundamental para orientar el diagnóstico; siendo todo proceso preoperatorio de rutina: las pruebas de TP, TTP, tiempo de coagulación, tiempo de sangría y el INR si se trata de un paciente hipercoagulable.

Actualmente en los países desarrollados dichos paneles han variado y los pacientes a los que se les somete a un proceso quirúrgico se ha recomendado monitorear AT-III y PC. Esto es debido a la alta incidencia de procesos tromboticos después de cirugías,

provocando muertes súbitas debido a embolismos pulmonares que se pueden presentar hasta 20 o 30 días después de ser sometidos a cirugías (32).

En nuestro país no contamos con estudios que evidencien trastornos provocados por concentraciones bajas de AT-III y PCG en pacientes preoperatorios, por lo que en el Departamento de Cirugía del Hospital San Juan de Dios se quiere realizar un monitoreo de las personas que se someten a diversas cirugías y contar así con información que permitan al personal médico evitar desenlaces fatales aplicando los anticoagulantes necesarios antes que ocurra una trombosis.

## **V. OBJETIVOS**

### **A. GENERAL**

1. Determinar la frecuencia de pacientes preoperatorios con riesgo de desarrollar trombosis en el área de cirugía del Hospital General San Juan de Dios, por deficiencia de antitrombina III y proteína C global.

### **B. ESPECIFICOS**

1. Implementar en el Laboratorio Clínico del Hospital General San Juan de Dios, un panel de pruebas que incluya TP, TTP, AT-III y PCG para facilitar el diagnóstico de enfermedades tromboticas en pacientes preoperatorios.

2. Determinar la deficiencia de los valores de AT-III y PCG en pacientes preoperatorios con antecedentes de riesgo.
3. Determinar la utilidad de un panel de coagulación en pacientes preoperatorios con antecedentes de riesgo a trombosis que respalde el diagnóstico clínico.
4. Determinar factores de riesgo tales como tabaquismo, obesidad, alcoholismo, ictericia, diabetes y varices asociados con los resultados obtenidos.

## **VI. HIPÓTESIS**

El valor de concordancia de concentraciones bajas de Antitrombina III y Proteína C global versus los factores de riesgo que provocan trombosis, es mayor del 70 por ciento en pacientes preoperatorios del área de Cirugía del Hospital General San Juan de Dios.



## **VII. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **A. Universo de trabajo**

#### **1. Población**

Todos los pacientes intervenidos quirúrgicamente en el área de Cirugía del Hospital General San Juan de Dios.

#### **2. Muestra**

Ciento ochenta pacientes preoperatorios que accedieron a realizarse las pruebas (en un periodo de 45 días).

### **B. Recursos**

#### **1. Humanos**

a. Tesista: Rosa Jeannette Avila Lau

- b. Asesores: QB. Myriam Rebeca Alcázar Castillo  
Dr. Otto Ruano Wegener

## 2. Recursos Institucionales

- a. Cirugía del Hospital General San Juan de Dios.  
b. Laboratorio Clínico del Hospital General San Juan de Dios.

## 3. Materiales

- a. Equipo para la obtención de muestras de sangre:  
agujas para extracción al vacío (vacutainer) de 21x1½  
ligadura  
tubo de vidrio con vacío, citratado  
gradilla  
algodón  
alcohol  
guantes de látex  
masking tape para rotular
- b. Equipo para la medición fotométrica de coagulación. Marca Merck, S.A.  
Turbi time system, Marca Merck S.A.  
centrífuga  
pipetas automáticas de 500 uL y 50 uL.  
cubetas plásticas para equipo de coagulación  
cubetas descartables  
viales de 1.5 mL de poliestireno  
puntas amarillas

refrigeradora a 2 °C para almacenar reactivos  
congelador a -20 °C  
marcador permanente

- c. Reactivos  
Plasma control Merck  
solución tampón citrato  
reactivo de Antitrombina III  
buffer activador para Proteína C Global  
tampón para Proteína C Global  
cloruro de calcio  
reactivo de APTT para Proteína C Global  
reactivo para Tiempo de Protombina Merck.  
reactivo para Tiempo Parcial de Tromboplastina Merck

## C. Procedimiento

1. Reclutamiento de pacientes y determinación de factores asociados.

- a. Se seleccionó de una muestra de 180 pacientes preoperatorios que aceptaron realizarse las pruebas.
  - b. Se obtuvo el consentimiento escrito para participar en el presente estudio, incluyendo autorización para obtener muestra de sangre (anexo 1).
  - c. Se brindó orientación pre prueba antes de obtener una muestra de sangre. Se proporcionó orientación post prueba con el fin de explicar a los pacientes los resultados positivos y negativos.
2. Obtención de muestras
- a. Se obtuvo 5 mL de sangre, rotulando adecuadamente los tubos, encuestas y consentimientos (anexo 2), por medio de un correlativo con el mismo número.
3. Procedimiento para análisis de muestras:
- a. Se separó el plasma por medio de centrifugación.
  - b. Se corrió las pruebas de PCG, TP, TTP, los cuales utilizaron los métodos de medición fotométrica de coagulación y la antitrombina III el método turbidimétrico.

*i. Antitrombina III*

- Se realizó una dilución 1:10 de la muestra con Buffer Imidazol.
- Se incubó 500 uL de reactivo de Antitrombina III durante 4 minutos a 37 °C.
- Se agregó 50 uL de la dilución 1:10
- Se incubó por 2.5 minutos (tiempo de medición).
- El resultado fue calculado automáticamente por el equipo (44).

Valor de referencia:                      19 – 31                      mg/dl

*ii. Proteína C Global*

- Se realizaron dos corridas: la primera fue la determinación de la proteína C control y la segunda fue la determinación de una proteína C de ensayo (diagnóstica).
- Se empleó 50 uL del plasma del paciente.
- Se agregó 50 uL de activador de proteína C y 50 uL de reactivo TTP para proteína C.
- Se incubó durante 3 minutos a 37 °C.
- Se agregó 50 uL de cloruro de calcio (45).
- El resultado fue calculado automáticamente por el equipo.

Valor de referencia:                      85 - 200                      Segundos

*iii. Tiempo de Protombina (TP)*

- Se empleó 200 uL de reactivo de soluplastin incubado a 37 °C.
- Se agregó 100 uL de plasma del paciente (46).

- El resultado fue calculado automáticamente por el equipo.

Valor de referencia TP: 9 - 14 Segundos

*iv.* Tiempo Parcial de Tromboplastina (TTP)

- Se empleó 100 uL de reactivo de TTP.
- Se agregó 100 uL de plasma del paciente.
- Se incubó a 37 °C.
- Se agregó 100 uL de cloruro de calcio (47).
- El resultado fue calculado automáticamente por el equipo.

Valor de referencia TTP: 30 - 40 Segundos

## **D. Diseño de la investigación**

Se evaluaron 180 pacientes, con único criterio de inclusión de ser sometido a cualquier intervención quirúrgica. Fue un estudio descriptivo observacional con muestreo no probalístico.

### 1. Variables de Interés

#### a. Variables Independientes (predictoras)

Edad avanzada  
 Obesidad  
 Tabaquismo  
 Alcoholismo  
 Diabetes tipo II  
 Varices en las piernas  
 Pacientes con problemas hepáticos como ictericia, obstrucciones, etc.

#### b. Variables dependientes (respuesta o daño)

Proteína C Global  
 Antitrombina III  
 Tiempo de Protombina  
 Tiempo Parcial de Tromboplastina.

### 3. Análisis de resultados:

La relación entre las variables predictoras y la respuesta obtenidas en el análisis de las encuestas se hizo utilizando tablas 2 X 2 y calculando el estadístico denominado POR (Prevalence Odds Rates).

$$\text{POR} = \frac{ad}{bc} \times 100$$

$$\text{POR} = \frac{\text{Verdaderos positivos} + \text{verdaderos negativos}}{\text{Verd. pos.} + \text{falsos pos.} + \text{verd. neg.} + \text{fal. neg.}} \times 100$$

		Enfermedad	
		Presente	ausente
Prueba	Positivo	verdadero positivo	Falso Positivo
	negativo	falso negativo	Verdadero Negativo

Se utilizó el programa epidemiológico Epi Info 6.0 para análisis de frecuencias.

## VIII. RESULTADOS

### A. Descripción general de la muestra estudiada

La muestra de pacientes preoperatorios que ingresaron al área de cirugía del Hospital General San Juan de Dios, fue de 180 durante el período del 9 de agosto al 22 de septiembre del 2,004. Luego que cada paciente accedía realizarse las pruebas, se procedía a una entrevista que incluía datos generales y factores de riesgo asociados (anexo 1, 2).

La población de 180 pacientes, fue dividida en dos grupos, estando el primero conformado por 90 pacientes que presentaban factores de riesgo a desarrollar trombosis (alcoholismo, tabaquismo, ingesta de anticonceptivos, ictericia por obstrucción, obesidad, varices y edad avanzada), mientras el segundo grupo (90 pacientes) fue considerado como grupo control por no evidenciar antecedentes de riesgo. A la vez los 180 pacientes se clasificaron en 5 grupos de acuerdo al motivo de hospitalización, siendo éstos: hernias, colecistectomías, masas, cirugías vasculares y otros. El estudio incluyó al género femenino y masculino de diversas edades, que pueden observarse en la tabla 1.

**Tabla 1.**  
Distribución por edad, género y motivo de hospitalización de pacientes encuestados en el área de cirugía del HGSJD (n=180)

Grupo etáreo	Género		Motivos de Hospitalización					
	femenino (%)	masculino (%)	hernias (%)	colecistectomía (%)	masas (%)	cirugía vascular (%)	otros (%)	total (%)
15 - 20	2 (1.11)	13 (7.22)	1 (0.56)	2 (1.10)	2 (1.11)	0	10 (5.56)	15 (8.33)
21 - 30	12 (6.67)	6 (3.33)	5 (2.78)	7 (3.89)	1 (0.56)	0	5 (2.78)	18 (10.0)
31 - 40	21 (11.67)	12 (6.67)	14 (7.78)	5 (2.78)	7 (3.89)	1 (0.56)	6 (3.33)	33 (18.33)
41 - 50	39 (21.67)	18 (10.0)	15 (8.33)	21 (11.67)	12 (6.67)	7 (3.89)	2 (1.11)	57 (31.67)
51 - 60	13 (7.22)	8 (4.44)	6 (3.33)	7 (3.89)	2 (1.11)	4 (2.21)	2 (1.11)	21 (11.67)
> 61	23 (12.78)	13 (7.22)	16 (8.89)	12 (6.67)	5 (2.78)	3 (1.67)	0	36 (20.0)
total	110 (61.12)	70 (38.88)	57 (31.67)	54 (30.0)	29 (16.1)	15 (8.33)	25 (13.89)	180 (100.0)

Fuente: datos experimentales

Asimismo se estableció que el rango de edades con mayor motivo de hospitalización fue de 41-50 años 31.67 % (57/180), > 61 años con 20.0 % (36/180), 31-40 años con 18.33 % (33/180), 51-60 años con 11.67 % (21/180), 21-30 años 10.0 % (18/180) y 15-20 años 8.33 % (15/180) (tabla 1).

Dentro de la población analizada el 61.12 % (110/180) eran mujeres y el 38.88 % (70/180) hombres y fueron clasificados de la siguiente manera:

Las hernias (umbilicales e inguinales) fue uno de los mayores motivos de hospitalización 31.67 % (57/180), se determinó que 32 eran mujeres y 25 hombres de diversas edades (tabla 2).

Las colecistectomías fue el segundo motivo de hospitalización 30.0 % (54/180), se estableció que 34 eran mujeres y 20 hombres, de diversas edades (tabla 2).

Las masas de diversas etiologías (tumores de intestino, estomago, esófago, útero, etc) fue el tercer motivo de hospitalización 16.1 % (29/180), se determinó que 21 eran mujeres y 8 hombres, de diversas edades (tabla 2).

El cuarto motivo de hospitalización fueron las cirugías vasculares (bay pass) 8.33 %

(15/180), se estableció que 13 eran mujeres y 2 hombres, de diversas edades (tabla 2).

El quinto motivo de hospitalización se clasificó en (otros) se incluyó todas las cirugías que no están incluidas dentro de los cuatro grupos anteriores (amputaciones, injertos, etc) 13.89 % (25/180), se determinó 10 mujeres y 15 hombres, de diversas edades (tabla 2).

**Tabla 2.**  
Porcentaje de pacientes encuestados con antecedentes de riesgo en la unidad de cirugía del HGSJD  
(n= 90)

Tipo de cirugía	Factores de riesgo							Género		Resultados				
	# de Pacientes (%)	consumo diario de alcohol	consumo diario de tabaco	consumo de anticonceptivos	obesidad IMC>30	Diabetes Mellitus Tipo II	Ictericia	Presencia de varico	masculino	femenino	TP	TTP	AT-III Baja	PCG baja
hernias umbilicales e inguinales	3 (3.33)	4 (4.44)	1 (1.11)	2 (2.22)	1 (1.11)	0	9 (10.00)	9 (10.0)	18 (20.00)	0	0	0	0	27 (30.00)
colecistectomías	3 (3.33)	2 (2.22)	2 (2.22)	2 (2.22)	3 (3.33)	8 (8.89)	8 (8.88)	11 (12.22)	21 (23.33)	0	0	2 (2.22)	2 (2.22)	32 (35.57)
masas de diversas etiologías	2 (2.22)	3 (3.33)	1 (1.11)	1 (1.11)	1 (1.11)	0	6 (6.66)	4 (4.44)	7 (7.78)	0	0	0	0	11 (12.22)
cirugías vasculares	0	1 (1.11)	1 (1.11)	1 (1.11)	9 (10.00)	0	11 (12.22)	4 (4.44)	11 (12.22)	6 (6.66)	6 (6.66)	9 (10.00)	9 (10.00)	15 (16.68)
otras cirugías convencionales	4 (4.44)	4 (4.44)	1 (1.11)	2 (2.22)	6 (6.66)	0	14 (15.55)	2 (2.22)	3 (3.33)	0	0	0	0	5 (5.53)

total	12 (13.33)	14 (15.56)	6 (6.67)	8 (8.89)	20 (22.22)	8 (8.89)	48 (53.33)	30 (33.33)	60 (66.67)	6 (6.66)	6 (6.66)	11 (12.22)	11 (12.22)	90 (100.0)
-------	---------------	---------------	-------------	-------------	---------------	-------------	---------------	---------------	---------------	-------------	-------------	---------------	---------------	---------------

Fuente: datos experimentales

En la tabla 2 se presentan de forma resumida el primer grupo de 90 pacientes que presentaron antecedentes de riesgo, fue clasificado de acuerdo al motivo de hospitalización, observando los siguientes resultados:

Las hernias (inguinales y umbilicales) con 30.0 % (27/90), el 10.0 % (9/90) se estableció que eran hombres y 20.0 % (18/90) mujeres. En estos pacientes con predisposición se determinó los siguientes factores de riesgo: consumo diario de alcohol, consumo diario de tabaco, consumo de anticonceptivos, obesidad, Diabetes Mellitus Tipo II y varices. Ninguno de estos pacientes presentó alteración en las pruebas de TP, TTP, AT-III y PCG.

Las colecistectomías con 35.56 % (32/90), el 12.22 % (11/90) se determinó que eran hombres y 23.33 % (21/90) mujeres. Se estableció los siguientes factores de riesgo: consumo diario de alcohol, consumo diario de tabaco, consumo de anticonceptivos, obesidad, Diabetes Mellitus Tipo II, ictericia y varices. Dentro de este grupo de pacientes se determinó que el 2.22 % (2/90) 1 hombre y 1 mujer presentaron baja concentración de AT-III y PCG, el valor de TP y TTP no presentó alteración.

Las masas de diversas etiologías (tumores de intestino, estomago, esófago, útero, etc)



con 12.22 % (11/90), el 4.44 % (4/90) fueron hombres y 7.78 % (7/90) mujeres. Se evaluó los siguientes factores de riesgo: consumo diario de alcohol, consumo diario de tabaco, consumo de anticonceptivos, obesidad, Diabetes Mellitus Tipo II, varices. Ninguno de estos pacientes presentó alteración en las pruebas de TP, TTP, AT-III y PCG.

Las cirugías vasculares con 16.67 % (15/90), el 4.44 % (4/90) se estableció que eran hombres y 12.22 % (11/90) eran mujeres. Se determinó los siguientes factores de riesgo: consumo diario de tabaco, consumo de anticonceptivos, obesidad, Diabetes Mellitus Tipo II y varices 12.22 %. Dentro de este grupo de pacientes se demostró que el 10.0 % (9/90) se estableció que 8 eran mujeres y 1 hombre, presentaron baja concentración en los valores de AT-III y PCG, se determinó que 6.66 % (6/90) presentaron valores altos de TP y TTP por encontrarse bajo tratamiento anticoagulante.

Las cirugías convencionales con 5.55% (5/90), el 2.22 % (2/90) se estableció que eran hombres y 3.33 % (3/90) mujeres. En estos pacientes con predisposición se determinó los siguientes factores de riesgo: consumo diario de alcohol, consumo diario de tabaco, consumo de anticonceptivos, obesidad, Diabetes Mellitus Tipo II y varices. Ninguno de estos pacientes presentó alteración en las pruebas de TP, TTP, AT-III y PCG.

Se determinó que el mayor factor de riesgo presente fue las varices 53.33 % (48/90), seguido de Diabetes Mellitus Tipo II 22.22 % (20/90), consumo diario de tabaco 15.56 % (14/90), consumo diario de alcohol 13.33 % (12/90), obesidad 8.89 % (8/90), ictericia 8.89 % (8/90), consumo de anticonceptivos 6.67 % (6/90).

En el segundo grupo que no presentaba factores de riesgo (control), los valores de AT-III, PCG, TP y TTP se mantuvieron en límites normales.

## **IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS**

Se evaluó el consumo de alcohol como factor de riesgo, determinando que el 13.33 % (12/90) consume diariamente mas de ¼ de botella de licor destilado como mínimo. La literatura indica que el consumo crónico de alcohol afecta de manera profunda la función de varios órganos vitales como: hígado, sistema nervioso, gastrointestinal y cardiovascular; produciendo anormalidades metabólicas en el organismo (36). Ninguno de los pacientes que consumía alcohol presentó alteración en los niveles de AT-III, PCG, TP y TTP, por lo que no pudo correlacionarse los resultados con la literatura.

Se evaluó el consumo de cigarrillos como factor de riesgo, estableciendo que el 15.56 % (14/90) consume diariamente este producto. La literatura señala que la nicotina influye negativamente en el pronóstico y calidad de vida de los pacientes, provocando daños vasculares (42). Ninguno de estos pacientes que consumían cigarrillos presentó alteración en los niveles de AT-III, PCG, TP y TTP, por lo que no pudo correlacionarse con la literatura.

Se consideró el consumo de alcohol y cigarrillos simultáneamente para establecer si existía relación que causara deficiencia en los niveles de AT-III, PCG, TP y TTP, sin embargo ninguno de estos pacientes presentó deficiencia.

Se determinó el consumo de anticonceptivos como factor de riesgo en mujeres de las cuales el 6.67 % (6/90) aceptó haber consumido anticonceptivos por más de 5 años consecutivos. Según la literatura un estudio de tesis *ad gradum* de Determinación de Antitrombina III (AT-III) plasmático en mujeres que usan anticonceptivos orales, realizado en Guatemala; describe que mujeres usuarias de anticonceptivos orales, tienen predisposición a desarrollar trombosis debido a una baja concentración de AT-III (4). Ninguna de las pacientes que consumió anticonceptivos, presentó alteración en los valores de AT-III, PCG, TP y TTP.

La obesidad como factor de riesgo (IMC>30) se evaluó en el presente estudio a través del índice de masa corporal, el cual correlaciona peso y talla, determinando que 8.89 % (8/90) presentó obesidad los cuales eran 5 mujeres y 3 hombres. Estudios realizados por la *Interamerican Heart Foundation* en Guatemala, reportan que a finales de la década de los noventa, el 2.9 % de la población guatemalteca padece de enfermedades cardiovasculares por obesidad (4). Ninguno de los pacientes obesos presentó alteración en los niveles de AT-III, PCG, TP y TTP, por lo que no pudo correlacionarse con la literatura.

Se evaluó Diabetes Mellitus Tipo II como factor de riesgo, estableciéndose que está presente en 22.22 % (20/90) 15 mujeres y 5 hombres. Se determinó que este factor de riesgo, está presente en el 10.0 % (9/90) pacientes del grupo de cirugías vasculares que presentó deficiencia de AT-III y PCG. Se determinó que 6.66 % (6/90) pacientes se encontraban bajo tratamiento anticoagulante para evitar la formación de trombos por lo que el TP y TTP se encontraban aumentados con INR controlados.

En las cirugías vasculares se estableció que 16.67 % (15/90) 4 hombres y 11 mujeres iban a realizarles bay pass debido a úlceras varicosas crónicas; el 10.0 % de los pacientes (9/90) 8 mujeres y 1 hombre, presentaban varios factores de riesgo asociados: Diabetes Mellitus Tipo II 10.0 % (9/90), venas varicosas en piernas 12.22 % (11/90) y todos eran mayores de 40 años. La literatura describe que la Diabetes Mellitus Tipo II, es una enfermedad que provoca daño vascular irreversible principalmente a nivel de micro-circulación y está reconocida como un problema de salud pública importante; su prevalencia aumenta cada vez más, la medicina moderna esta encaminándose a determinar estrategias para la prevención de enfermedades tromboticas, experimentado un aumento mayor del 25 % en los últimos 10 años (3). Esto correlaciona con el estudio, los 9 pacientes que presentaron deficiencia de AT-III y PCG presentaban úlceras varicosas con problemas de circulación venosa, por lo que iban a ser intervenidos quirúrgicamente; se estableció que estaban bajo tratamiento anticoagulante para evitar formación de trombos que dificultan la circulación venosa y necrotizan el tejido provocando que las úlceras no cicatricen.

Se estableció que 2 mujeres presentaban amputación de uno de sus miembros inferiores, ambas presentaban baja concentración de AT-III y PCG, estaban bajo tratamiento anticoagulante con TP y TTP aumentados e INR controlado. Estudios al respecto indican que pacientes sedentarios, debilitados por grandes cirugías y a los que se les somete a tratamientos prolongados de antibióticos, tienen riesgo de desarrollar

trombosis (19). Esto correlaciona con los hallazgos del estudio, se estableció que las pacientes se habían sometido a varias operaciones para mejorar la circulación venosa de sus miembros inferiores, pasaban largos periodos de reposo e ingieren durante largos periodos antibióticos debido a infecciones recurrentes, estos barren con la microbiota normal del intestino la cual sintetiza vitamina K (19).

Se estableció la ictericia como factor de riesgo presente en 8.88 % (8/90), dichos pacientes ingresaron para practicarles colecistectomía, se determinó baja concentración de AT-III y PCG en 2.22 % (2/90), el TP y TTP estaban en valores normales. La literatura establece que los desórdenes hepáticos como obstrucciones, hepatitis, inducción toxica de alcohol y cirrosis provocan que los procesos normales de coagulación no se realicen, ya que los anticoagulantes normales del organismo son sintetizados en el hígado (18). Esto correlaciona con la deficiencia encontrada en los 2 pacientes 1 hombre y una mujer mayores de 50 años, ambos con venas varicosas en piernas.

Se determinó la presencia de varices en miembros inferiores en el 53.33 % (48/90) de pacientes constituyendo el mayor factor de riesgo encontrado en el presente estudio. Los pacientes manifestaron que permanecen mucho tiempo de pie ya que desarrollan actividades económicas diversas (obreros y amas de casa). La literatura refiere que existe alteración en la pared de los vasos sanguíneos debido a la presión de las extremidades inferiores durante largos periodos de pie o en la misma postura, provocando disminución en el flujo sanguíneo y consecuente aparición de varices (19). La literatura correlaciona con lo observado en los pacientes que presentaron deficiencia de AT-III y PCG 12.22 % (11/90), 9 mujeres y 2 hombres, mayores de 40 años.

No se presentó alteración en los valores de AT-III, PCG, TP y TTP en el grupo control (90/180), que no tenía factores de riesgo.

Se determinó que por la variación de los motivos de hospitalización, asociados a los factores de riesgo, provocó que las muestras fueran pequeñas, esto imposibilitó que pudieran ser analizadas a través de tablas 2 X 2.

## **X. CONCLUSIONES**

1. De 180 pacientes evaluados en el área de cirugía del Hospital General San Juan de Dios, el 6.11 % presentó deficiencia de AT-III y PCG.
2. Las intervenciones quirúrgicas que presentaron riesgo de trombosis por deficiencia de AT-III y PCG fueron las cirugías vasculares con 10.0 % y las colecistectomías con 2.22 %.
3. De los pacientes sometidos a cirugías vasculares el 10.0 % presentó deficiencia de AT-III y PCG, se estableció que 8.88 % eran mujeres y 1.11 % era hombre. Se evaluó los siguientes factores de riesgo asociados: Diabetes Mellitus Tipo II 10.0 %, venas varicosas en piernas 10.0 % y > de 40 años 10.0 %.
4. El 6.66 % de los pacientes del grupo a riesgo presentaron valores altos de TP y TTP, por encontrarse bajo tratamiento anticoagulante.

5. El 2.22 % de pacientes operados por colecistectomías, presentó deficiencia de AT-III y PCG.
6. Los factores de riesgo analizados en el estudio (consumo de alcohol, consumo de tabaco, consumo de anticonceptivos y obesidad), no incidieron en la deficiencia de los anticoagulantes naturales del organismo (AT-III y PCG).
7. Se estableció el protocolo de AT-III y PCG, dentro del panel de coagulación para ser implementado como prueba de rutina.
8. Es necesaria la cuantificación de AT-III y PCG antes y después de una intervención quirúrgica, para evitar desenlaces fatales.

## **XI. RECOMENDACIONES**

1. Realizar controles periódicos de AT-III, PCG, TP y TTP en pacientes sometidos a cirugías vasculares y que tienen como factor de riesgo asociado Diabetes Mellitus tipo II, venas varicosas en miembros inferiores y pacientes mayores de 40 años.
2. Realizar estudios similares con mayor número de pacientes o clasificando su ingreso a cirugía, para mejorar el nivel de significancia estadística.
3. Es recomendable monitorear a los pacientes que presentan obstrucciones de vesícula y que presentan ictericia para descartar la deficiencia de AT-III y PCG por toxicidad hepática.

## XII. REFERENCIAS

1. Martinez, M. Carlos, Quintana G. Sandra. Mecanismos de regulación de la hemostasia. 2. ed. México: Panamericana, 1991. p. 65 – 69.
2. Minna JD, Robboy SJ, Colman RW. Disseminated intravascular coagulation in man. 2.ed. London: Springfield IL - Thomas, 1994: 70.
3. Letona, EK. Asociación de las alteraciones de los valores de antitrombina III (AT-III) y proteína C (PC) en embarazadas a término con antecedentes de riesgo a trombosis en la maternidad del Hospital Roosevelt. Guatemala: Universidad de San Carlos, (tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 2,000. 62p.
4. Suchini, JM. Determinación de antitrombina III (ATIII) plasmático en mujeres que usan anticonceptivos orales. Guatemala: Universidad de San Carlos, (tesis de graduación, Facultad de Medicina) 1992. 42p.
5. Broze. G. J. The role of tissue factor pathway inhibitor in a revised coagulation cascade. Seminars in hematology. 1992; 29:159 – 169

6. Nemerson Y. The tissue pathway of blood coagulation. *Semin Hematol.* 1992; 29: 170-176.
7. Sussman II. Introduction: Normal Pathways of coagulation. *Semin Hematol.* 1992; 29: 157-158.
8. Broze GJ. Tissue factor pathway inhibitor, *Tromb Haemost.* 1995; 74: 90-93.
9. Hassouna HI. The laboratory evaluation of homeostatic disorders. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1993; 7:1161-1249.
10. Leebeek FWG, Stibbe J, Knot Ear, *et al.* Mild haemostatic problems associated with congenital heterozygous alfa-2 antiplasmin deficiency. *Tromb Haemost Invest.* 1988; 59:96.
11. Jhonson, R. *Obstetric Intensive care.* 3 ed. USA, 1977; 316p. (p.14-19).
12. Rosemberg R.D. Mechanism of disease: vasculabed specific hemostasia and hypercoagulable states. *N. Engl J Med.* 2001; 340:1555
13. Wukk, Thiagarajan P. Role endothelium in thrombosis and hemostasis. *Annu Rev Med.* 2002; 47:315
14. Esmon, CT. Protein S and Protein C biochemistry, physiology and clinical manifestation of deficiencies. *Trends Cardiovasc Med.* 1992; 2:214-219.
15. Svensson PJ; Novel mechanism for thombosis characterized by poor anticoagulant response to actived protein C constitutes a major cause thrombophilia. *Tromb Haemost* 69. 1993. (suppl 6): 999.
16. Esmon T C. Molecular events that control the protein C anticoagulant pathway. *Thromb Haemost.* 1993; 70:29-34.
17. Dahlback B. New molecular insights into the genetics of trombophilia. Resistance to activated protein C caused by Arg 506 to Gln mutation in factor V as a pathogenic risk factor for venus thrombosis. *Tromb Haemost Invest.* 1995; 74:139-148.
18. Brettler DB, *et al.* Clinical manifestation and therapy of inherited coagulation factor deciciencies in hemostasis and trombosis. *Colman Rw.* 2,002; 70:337
19. Tabenero MD, Tomas JF, Alberca I. Incidence and clinical characteristics of hereditary disorders associated with venous trombosis. 1991; 36:249.
20. Wallach, Jacques. Interpretation of diagnostic test. Disponible en: [www Imbiomed.Com. Mx/sanidad/SMv56n5/Sm0025-04.pd](http://www.Imbiomed.Com.Mx/sanidad/SMv56n5/Sm0025-04.pd). Fecha de consulta: Octubre del 2,003.

21. Menache D, *et al.* Evaluation of the safety, recovery, half-life, and clinical efficacy of antitrombin III (human) in patients with hereditary antithrombin III deficiency. *Blood Invest.* 1990; 75:33.
22. Bick RL; Hipercoagulability and trombosis. *Clinical and laboratory practice.* 1993; 32:1555.
23. Therakan, T. Baxi, L. Diunguid, D. Proteín S deficiency in pregnancy: a case report. *Am J. Obstet and Gynecol.* 1993; 168(1): 141
24. Burrow, G. Ferris, T. *Medical Complications During Pregnancy.* Fourth edition. WB Saunders Company, USA, 1995.
25. Koster, T, Rosendaal, FR: Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden trombophilia study. *Lancet.* 1993; 342:1503–1506.
26. Bovill EG, *et al.* The clinical spectrum of heterozygous protein C deficiency in a large New England Kindred. *Blood Invest.* 1989; 73:712.
27. Broekmans AW. Hereditary protein C deficiency. *Haemostasis.* 1995; 15:233.
28. Coleman BPC, *et al.* Activated protein C resistance as an adicional risk factor for thrombosis in protein C deficient families. *Blood Clin Lab Invest.* 1994; 84:1031.
29. Van Cott E, Laposata M. Laboratory evaluation of hypercoagulable states. *Haematology/Oncology Clyncials of North America.* 1998; 12(6):1141-61.
30. Bertram G. Katzung. *Farmacología básica y Clínica.* Octava edición. Manual Moderno, México. 2,002; 41:801
31. Michene Prete. Trombosis. Disponible en: [www.Trombosis.Com.pe / Webs Internet](http://www.Trombosis.Com.pe / Webs Internet). Fecha de consulta: Octubre del 2,003.
32. Wallach Jackes. *Interpretación clinica de las pruebas de laboratorio.* 4ta. Ed. España: Masson. 2,002 p. 586 – 588.
33. Fundación Santafe de Bogota. *Prevención de trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar.* Disponible en: [www.Laboratorio.Com](http://www.Laboratorio.Com). Fecha de consulta: Octubre del 2,003.
34. G. Sirgo, C. Cisneros, *et al.* *Servicio de medicina intensiva, Unidad polivalente.* Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid, España. 2,000 p. 18.
35. Yan SB, *et al.* Low level of protein C are associated with poor outcome insevere. 2,001; 120:699-701.



36. Kenneth A. Bauer, Scott H. Goodnought, Ridker Paul. Hypercoagulable states-translation of risk factors to clinical practice. American Society of Hematology. 1998; 119:125.
37. Weiner, C. Diagnosis and management of thromboembolic disease during pregnancy. Clinical Obstet and Gynecol 1995; 28(1): 107-17.
38. Miletich J. Sherman, L. Broze G. Absence of thrombosis in subject with heterozygotes Protein C deficiency. N. Engl J Med 1997; 317:991-6.
39. Buller H, Jan W. Acquired Antitrombin III deficiency: laboratory diagnosis and treatment with Antitrombin III concentrate. The Am J of Medicine 1989; 87 (supl 3B).
40. White, H.D. Fibrinolysis y trombosis. Disponible en: [www.medidores.com/club\\_marzo.html](http://www.medidores.com/club_marzo.html). Octubre 2,003.
41. Thomas L. Labor and diagnose. Die Medizinische Verlagsgesellschaft. Mamburg. 1997.
  
42. Contreras E, *et al.* Farmacología básica en clínica. Cuarta edición Manual Moderno, México. 2,001; 34:636-642.
43. Simoons, MI. *et al.* New directions in anticoagulant and antiplatelet treatment. BR. Heart J. 2,002; 74:337.
44. Technical Report Turbiquant ® Antitrombin III. Series Bestell-Nr OWIZ. 2,002.
45. Technical Report Pro C Global. Series Bestell-Nr OQLS. 2,003.
46. Technical Report Soluplastin. Merck Lab. Cod. 1705003. 2,003.
47. Technical Report APTT Test. Merck Lab. Cod. 1705002. 2,003.

**ANEXOS**

## Anexo 1

**FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO**

**La Universidad de San Carlos de Guatemala (USAC)**, a través de los estudiantes de la carrera de **Química Biológica** y en colaboración con la **unidad de cirugía del Hospital General San Juan de Dios**, está llevando a cabo un estudio sobre la determinación de antitrombina III y proteína C global en pacientes preoperatorios. Las personas que así lo deseen podrán participar en el estudio y se garantiza salvaguardar la confidencialidad y privacidad de la información obtenida, ya que en ningún momento se utilizará el nombre de la persona en los informes del estudio y la papelería se guardará estrictamente.

Al finalizar el estudio, los resultados obtenidos se entregarán al personal médico de la clínica, los cuales les darán a conocer su resultado y tomarán las acciones médicas necesarias, lo cual será de su beneficio.

Yo \_\_\_\_\_ estoy de acuerdo en participar en este estudio. Entiendo que se me harán algunas preguntas para tratar de determinar algunos indicios epidemiológicos, las cuales responderé libremente y también se utilizará la información del laboratorio sobre las muestras de sangre que se me ha extraído.

Sé que mi participación en este estudio es completamente voluntaria y confidencial y que estoy en entera libertad de no participar o retirarme en cualquier momento que yo lo

deseo. Si tuviera alguna duda con respecto al estudio, estoy en la libertad de discutirlo con el investigador responsable en la clínica de cirugía del hospital, quien estará disponible mientras dure el proyecto.

PACIENTE	INVESTIGADOR
Nombre: _____	Nombre: _____
Firma: _____	Firma: _____
Fecha: _____	

### Anexo 2

### ENCUESTA DE TRABAJO DE TESIS ANTITROMBINA III Y PROTEÍNA C GLOBAL

Registro: \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_ # Historia Clínica: \_\_\_\_\_

Sala: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: F  M

Obesidad: \_\_\_\_\_ IMC \_\_\_\_\_ Fumador: Si  No  Tiempo: \_\_\_\_\_ años

Alcohólico: Si  No  Tiempo: \_\_\_\_\_ años Varices: Si  No

Diabético: Si  No  Tipo de diabetes: \_\_\_\_\_

Ingiere anticonceptivos: Si  No  Tiempo: \_\_\_\_\_ años Otros: \_\_\_\_\_

DX: \_\_\_\_\_

# de Factores de riesgo positivos: \_\_\_\_\_ Sin ningún riesgo: \_\_\_\_\_

#### DATOS DE LABORATORIO

TP: \_\_\_\_\_ seg. TTP: \_\_\_\_\_ seg. INR: \_\_\_\_\_

AT-III: \_\_\_\_\_ mg/dl PCG: \_\_\_\_\_ seg.

-----

### ENCUESTA DE TRABAJO DE TESIS

**ANTITROMBINA III Y PROTEÌNA C GLOBAL**

Registro: \_\_\_\_\_  
 Nombre: \_\_\_\_\_ # Historia Clínica: \_\_\_\_\_  
 Sala: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: F  M   
 Obesidad: \_\_\_\_\_ IMC \_\_\_\_\_ Fumador: Si  No  Tiempo: \_\_\_\_\_ años  
 Alcohólico: Si  No  Tiempo: \_\_\_\_\_ años Varices: Si  No   
 Diabético: Si  No  Tipo de diabetes: \_\_\_\_\_  
 Ingiere anticonceptivos: Si  No  Tiempo: \_\_\_\_\_ años Otros: \_\_\_\_\_  
 DX: \_\_\_\_\_ # de  
 Factores de riesgo positivos: \_\_\_\_\_ Sin ningún riesgo: \_\_\_\_\_

**DATOS DE LABORATORIO**

TP: \_\_\_\_\_ seg. TTP: \_\_\_\_\_ seg. INR: \_\_\_\_\_  
 AT-III: \_\_\_\_\_ mg/dl PCG: \_\_\_\_\_ seg.

**TABLA No. 1**  
**Valores de AT-III, PCG, TP, TTP e INR**  
**de casos**

No.	AT-III mg/dl	PCG segundos	TP segundos	TTP segundos	INR
1	27.6	146.0	13	37	1.14
2	21.2	130.2	11	35	0.95
3	17.3	74.2	10	33	0.89
4	21.9	101.6	12	32	1.00
5	23.2	132.4	13	35	1.14
6	21.2	118.2	11	34	0.95
7	23.1	142.4	12	37	1.00
8	24.2	110.2	13	37	1.14
9	28.4	116.2	11	36	0.95
10	26.89	141.3	12	38	1.00
11	27.03	138.2	10	31	0.89
12	19.9	82.5	11	34	0.95
13	19.1	118.2	14	39	1.20
14	23.5	139.5	11	34	0.95
15	27.2	124.1	12	38	1.00
16	28.5	146.3	14	37	1.20
17	28.73	119.2	13	38	1.14
18	21.7	125.1	11	35	0.95
19	18.73	84.1	13	39	1.14

20	21.4	117.9	11	31	0.95
21	21.3	110.7	12	37	1.00
22	17.6	81.3	10	31	0.89
23	18.3	83.3	17	45	1.63
24	23.7	92.3	13	38	1.14
25	27.3	147.9	11	32	0.95
26	24.6	134.2	12	37	1.00
27	24.6	134.2	13	33	1.14
28	23.7	128.2	11	35	0.95
29	23.7	118.1	12	34	1.00
30	18.5	78.1	16	44	1.51
31	28.7	154.2	13	37	1.14
32	21.4	106.7	11	36	0.95
33	19.6	113.4	10	32	0.89
34	27.5	122.4	14	39	1.20
35	20.1	116.4	13	33	1.14
36	27.1	135.2	10	31	0.89
37	12.2	79.9	20	51	1.99
38	22.6	158.0	11	37	0.95
39	23.7	123.1	12	38	1.00

No.	AT-III Mg/dl	PCG segundos	TP segundos	TTP segundos	INR
40	26.8	120.9	10	33	0.89
41	29.5	152.5	11	35	0.95
42	21.7	126.5	13	37	1.14
43	28.73	166.3	12	33	1.0
44	27.2	134.2	11	34	0.95
45	26.2	164.2	10	32	0.89
46	17.6	67.5	18	49	1.80
47	22.1	199.2	12	35	1.0
48	27.3	191.1	10	32	0.89
49	29.1	169.5	11	35	0.95
50	28.1	148.6	13	37	1.14
51	26.2	139.2	11	34	0.95
52	16.1	84.2	17	47	1.63
53	22.3	122.6	12	37	1.0
54	11.3	84.1	13	35	1.14
55	26.9	142.6	11	34	0.95
56	19.7	139.5	10	36	0.89
57	19.19	117.9	12	35	1.0
58	21.6	97.3	13	38	1.14
59	27.49	147.9	12	39	1.0
60	20.1	137.9	11	36	0.95

61	19.8	115.5	13	34	1.14
62	21.6	122.4	12	35	1.0
63	28.1	126.2	11	37	0.95
64	19.2	120.9	14	36	1.20
65	24.3	136.5	13	36	1.14
66	14.2	79.1	21	52	2.19
67	18.6	97.3	12	36	1.0
68	21.6	117.1	11	33	0.95
69	19.6	94.2	10	31	0.89
70	19.2	128.4	12	35	1.0
71	18.6	69.2	11	32	0.95
72	19.6	94.2	11	35	0.95
73	19.2	89.6	10	33	0.89
74	24.2	173.1	12	38	1.0
75	26.9	156.8	13	35	1.14
76	28.7	161.2	12	37	1.0
77	29.0	172.8	11	36	0.95
78	24.2	196.1	12	38	1.0

No.	AT-III mg/dl	PCG segundos	TP segundos	TTP segundos	INR
79	26.1	136.1	12	36	1.0
80	19.6	94.2	11	35	0.95
81	19.2	89.6	10	32	0.89
82	22.4	118.4	12	38	1.0
83	27.2	122.1	12	35	1.0
84	24.8	164.6	11	34	0.95
85	24.2	120.1	14	36	1.20
86	24.3	133.6	13	35	1.14
87	21.6	173.4	12	38	1.0
88	26.1	121.6	11	34	0.95
89	19.6	87.3	14	39	1.20
90	19.2	94.7	11	34	0.95



**TABLA No. 2**  
**Valores de AT-III, PCG, TP, TTP e INR**  
**de controles**

No.	AT-III mg/dl	PCG segundos	TP segundos	TTP segundos	INR
1	19.09	92.9	13	38	1.14
2	28.6	113.2	14	35	1.20
3	23.1	119.2	14	39	1.20
4	33.9	142.1	12	34	1.00
5	24.3	123.5	14	38	1.20
6	29.2	149.5	12	36	1.0
7	24.1	135.5	13	35	1.14
8	23.2	137.8	14	39	1.20
9	20.2	133.4	11	32	0.95
10	24.2	168.2	10	33	0.89
11	28.9	151.2	13	36	1.14
12	23.6	117.2	12	39	1.0
13	21.5	124.6	12	37	1.0
14	19.3	112.6	13	37	1.14
15	23.1	128.2	12	38	1.0
16	26.4	123.9	12	39	1.0
17	28.4	167.6	13	38	1.14
18	21.4	146.3	11	33	0.95
19	27.2	96.0	11	36	0.95
20	24.2	96.8	12	37	1.0

21	23.4	98.3	13	35	1.14
22	21.1	96.9	11	37	0.95
23	26.1	188.5	10	34	0.89
24	25.6	99.6	11	35	0.95
25	24.1	158.2	13	37	1.14
26	29.2	102.1	12	38	1.0
27	24.8	115.1	11	36	0.95
28	19.5	97.92	10	34	0.89
29	19.9	92.3	11	36	0.95
30	27.9	142.3	12	35	1.0
31	19.2	90.4	13	32	1.14
32	28.6	97.1	11	34	0.95
33	24.8	145.3	11	32	0.95
34	19.3	96.9	10	34	0.89
35	21.5	115.1	11	32	0.95
36	24.3	133.5	12	38	1.0
37	19.7	97.1	13	38	1.14
38	26.9	146.2	12	34	1.0
39	28.7	111.2	12	32	1.0

No.	AT-III mg/dl	PCG segundos	TP segundos	TTP segundos	INR
40	29.4	162.3	11	36	0.95
41	24.2	193.1	11	34	0.95
42	19.5	96.8	11	32	0.95
43	21.6	114.2	10	31	0.89
44	24.8	124.1	11	36	0.95
45	24.2	102.1	12	35	1.0
46	22.4	118.4	12	38	1.0
47	27.2	122.1	12	35	1.0
48	24.8	164.6	11	34	0.95
49	26.1	120.1	14	38	1.20
50	24.3	133.3	13	36	1.14
51	21.6	173.2	12	36	1.0
52	25.1	144.2	11	39	0.95
53	26.1	121.6	12	36	1.0
54	28.4	189.2	13	38	1.14
55	21.6	98.6	14	39	1.20
56	26.5	122.3	12	37	1.0
57	21.9	118.4	13	37	1.14
58	21.8	118.1	12	34	1.0
59	19.2	89.9	11	32	0.95
60	19.2	167.6	13	36	1.14
61	24.2	136.5	11	36	0.95
62	22.31	122.6	12	37	1.0
63	27.3	119.2	10	32	0.89
64	22.1	99.6	11	34	0.95

65	26.2	121.3	11	34	0.95
66	28.73	136.1	12	37	1.0
67	29.5	145.2	11	34	0.95
68	23.7	123.1	12	34	1.0
69	22.6	158.0	13	34	1.14
70	28.3	116.9	11	35	0.95
71	26.3	126.9	14	37	1.20
72	20.1	92.7	10	31	0.89
73	19.6	96.3	11	33	0.95
74	24.4	96.2	12	34	1.0
75	27.49	119.3	14	36	1.20
76	19.3	96.1	12	31	1.0
77	23.7	19.7	10	33	0.89
78	19.6	100.4	12	36	1.0

No.	AT-III mg/dl	PCG segundos	TP segundos	TTP segundos	INR
79	22.1	114.2	12	38	1.0
80	27.3	119.3	11	32	0.95
81	26.2	114.1	12	34	1.0
82	22.3	112.1	10	32	0.89
83	26.9	142.9	14	39	1.20
84	19.19	100.2	11	32	0.95
85	20.1	137.12	11	34	0.95
86	19.8	118.1	13	34	1.14
87	21.6	122.4	12	35	1.0
88	28.1	126.1	11	37	0.95
89	19.2	120.9	14	36	1.20
90	24.3	136.5	13	38	1.14

**TABLA No. 3****Valores normales de AT-III, PCG, TP, TTP e INR**

prueba	valores normales
TP	9 – 14 segundos INR 0.9 – 1.20
TTP	30 – 40 segundos
Antitrombina III	19 – 31 mg/dl
Proteína C Global	85 – 200 segundos

