

## Comparación de los tiempos de protrombina (INR) utilizando tromboplastinas de diferentes índices de sensibilidad internacional

1

Castañeda-Travieso M; Mojena-López X, Jiménez-Sosa M  
Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana, Cuba.  
E mail: [marlemca@infomed.sld.cu](mailto:marlemca@infomed.sld.cu)

### RESUMEN

El monitoreo del tratamiento con anticoagulantes (TACO) se realiza a través del INR (razón internacional normalizada). Las recomendaciones de la OMS indican que la precisión en el cálculo del INR puede ser mejorada usando reactivo de tromboplastina con índice de sensibilidad internacional (ISI) bajo, se considera de referencia internacional el valor 1,0. El objetivo del trabajo fue comparar los resultados del INR obtenidos por punción venosa con respecto a la capilar utilizando tromboplastinas con diferentes ISI y dos coagulómetros: CoaguChek de la firma Roche y Coagulómetro Automatizado de la firma CPM. El trabajo consistió en un estudio descriptivo, de corte transversal en 210 pacientes de la consulta de cardiología del HCQ Hermanos Ameijeiras que son tratados con warfarina como anticoagulante oral y 217 pacientes sin anticoagulación, que asisten para un chequeo anual de rutina en el Laboratorio Clínico, se compararon los resultados del INR obtenido por punción venosa utilizando tromboplastinas ISI (1.20) con los obtenidos con muestra capilar ISI (1.0) en ambos equipos. Para la evaluación de las diferencias se efectuó un análisis de correlación (Pearson) e intraclase y regresión. No existen diferencias significativas en los resultados de INR. Se concluye que el uso del CoaguCheck con Tromboplastina recombinante humana (ISI 1,0) posibilita realizar el TP para un mayor número de pacientes en menor tiempo. Este método se adoptó en el control de pacientes anticoagulados en el laboratorio Clínico del HHA.

**Palabras clave:** tromboplastinas, anticoagulación, INR, ISI

## INTRODUCCIÓN



El tratamiento con anticoagulantes cumarínicos (acenocumarol y warfarina) debe ser supervisado estrechamente, ya que la eficacia y la seguridad de estos fármacos dependen del mantenimiento del efecto anticoagulante dentro de un margen terapéutico definido, expresado como intervalo de INR (razón internacional normalizada).

El monitoreo se realiza a través del examen tiempo de protrombina, expresado en el parámetro INR en cuyo cálculo la determinación incluye el tiempo en segundos del paciente, el tiempo medio de los TP normales y el índice de sensibilidad internacional (ISI) del reactivo utilizado; este examen es utilizado en la clínica habitual. El tiempo de protrombina (TP) es medido agregando el reactivo de tromboplastina que puede ser obtenido a partir de un extracto de tejido de mamífero rico en este factor o una preparación recombinante humana, en combinación con fosfolípidos al plasma citratado y se mide el tiempo necesario para la formación del coagulo al agregar calcio. La tromboplastina lleva a una reducción de tres factores de la coagulación dependientes de la vitamina K (protrombina y los factores VII y X).

Para representar las diferentes sensibilidades del reactivo tromboplastina a la variable concentración de factores dependientes de vitamina K, los fabricantes del reactivo tromboplastina asignan un valor de ISI (Índice Internacional de Sensibilidad) a su reactivo, el cual se compara con una tromboplastina de referencia o normalizada a nivel internacional de ISI =1.02.

El INR, es la manera de estandarizar los valores obtenidos a través del TP para el tratamiento y seguimiento de pacientes con tratamiento anticoagulante oral. En el año 1992 en Estados Unidos se observó la necesidad urgente de estandarizar los resultados de TP, ya que se pueden obtener valores divergentes de TP e INR para una misma muestra de plasma, dependiendo del reactivo de tromboplastina utilizado. Esta situación puede conducir a la medicación inadecuada y peligrosa de los anticoagulantes. Las recomendaciones tanto de la OMS como del Instituto de Salud Pública (ISP) indican que la precisión en el cálculo del INR puede ser mejorada usando reactivos con ISI bajo, considerándose como ISI de referencia internacional el valor 1,0. La óptima sensibilidad del reactivo se ha alcanzado con la elaboración de tromboplastina de origen recombinante humana.

El ISP en su documento técnico de Abril de 2014 presentado por Retamales E. se indica que es recomendable la utilización de tromboplastinas cuyos ISI no sean superior a 1,4 para el control de la anticoagulación oral.

En la actualidad muchos pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K utilizan equipos point of care testing (POCT) como los Coaguchek, para la evaluación del INR debido que al utilizar sangre capilar, son menos invasivos.

Son numerosa las ventajas que reportan el control del INR capilar, se realiza la determinación utilizando una cantidad mínima de muestra, elimina los errores pre-analíticos en muestras de difícil obtención, rapidez en la toma de muestra en horarios de alta demanda y en la entrega de resultados al paciente y al médico de asistencia, alta sensibilidad analítica con un control de calidad garantizado, posibilidad de transmisión de los resultados en línea.

El equipo para la medición de INR capilar a pacientes en el control de la terapia anticoagulante oral (CoaguChek) utiliza tromboplastina recombinante humana (ISI=1,0) y la detección del coágulo es electroquímica. Estos equipos han sido validados mundialmente para el control de la anticoagulación. En el Servicio de Laboratorio del HHA comenzamos en el año 2016 a utilizarlo por lo que debemos evaluar sus resultados en el control de Terapia Anticoagulante Oral (TACO) y en pacientes no anticoagulados.

La mejoría de los resultados clínicos de la terapia anticoagulante se relacionan con: Indicaciones apropiadas de anticoagulación, identificación de rango terapéutico optimo, estandarización en el reporte de resultado (INR), prescripción y ajuste preciso de dosis total semanal (DTS) y apoyo oportuno y adecuado a pacientes que requieren modificaciones de la terapia por necesidad de procedimientos adecuados.

Las dificultades prácticas en la toma de muestra venosa están vinculadas al quehacer involucrado que demanda mano de obra y tiempos conocidos, a la influencia de las variables pre-analíticas en la calidad del proceso, en el pronóstico de vida del paciente y en la necesidad de tener laboratorios altamente confiables.

Existen drogas que potencian o inhiben el efecto de la warfarina, entre las que la potencian están aspirina, eritromicina ciprofloxacina y el alcohol entre otras; la inhiben la carbamecepina, cortisona, vitamina C, K, por citar algunos ejemplos, e interfieren en su efecto el té verde, la manzanilla y la ingestión de vegetales verdes. Es importante que el médico de asistencia le dé una orientación precisa a cada paciente sobre que medicamento debe tomar y controlar sus hábitos alimenticios para lograr un control de la terapia anticoagulante óptima.

## OBJETIVOS

*General:* El presente estudio tiene como objetivo la comparación de los tiempos de protrombina (INR) utilizando tromboplastinas de diferentes índices de sensibilidad internacional.

*Específicos:* Comparar el INR venoso usando reactivo tromboplastina de diferentes ISI, de cerebro de conejo (ISI=1,2) con el INR obtenido por muestra capilar usando tromboplastina recombinante humana (ISI=1.0) en dos equipos diferentes en pacientes con y sin anticoagulación oral.

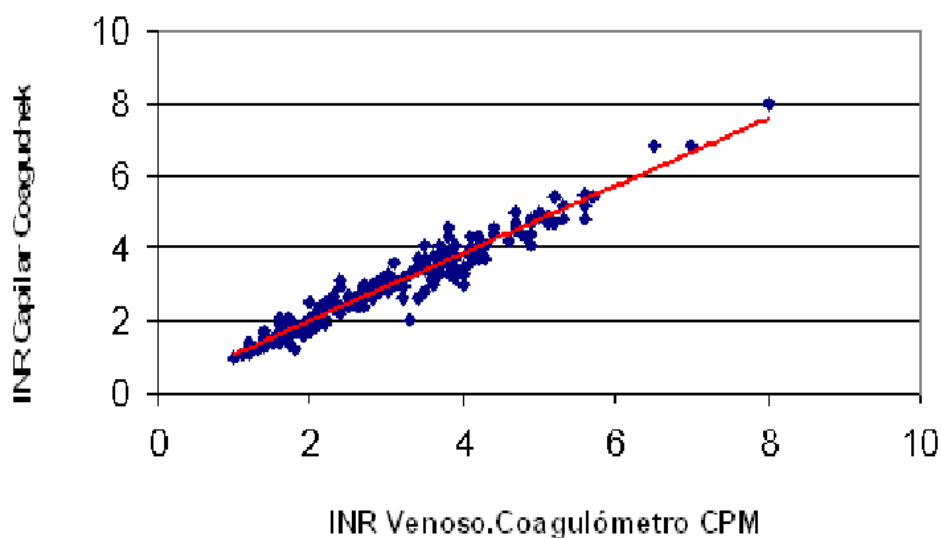
## MATERIALES Y MÉTODOS

El trabajo consistió en un estudio descriptivo, de corte transversal en 210 pacientes de la consulta de cardiología del HCQ Hermanos Ameijeiras que son tratados con warfarina como anticoagulante oral y 217 pacientes sin anticoagulación ni otro tipo de medicamento, que asisten para un chequeo anual de rutina en el Laboratorio Clínico entre el 28 de septiembre del 2016 y el 31 de Enero del 2017. A cada paciente se le tomó una muestra capilar y una muestra venosa el mismo día del control con el médico de TACO. Tromboplastinas: se utilizaron dos reactivos de Tromboplastina, uno obtenido de cerebro de conejo, con ISI =1,2 para la determinación de INR venoso de la firma Stago®, y se compararon con los resultados obtenidos con la Tromboplastina recombinante humana ISI= 1,0 en el equipo Coagucheck® de Roche para obtener el INR Capilar. La determinación de INR en la muestra venosa se realizó en un Coagulómetro Automatizado de la firma CPM en el Laboratorio Clínico del HHA. La toma de muestra venosa se realizó el mismo día y hora en que se realizó el INR Capilar. Para la evaluación de diferencias se efectuó análisis de correlación (Pearson), coeficiente de correlación intraclase y regresión.

## RESULTADOS

La distribución por sexo de los pacientes fue similar, al igual que las edades, las cuales oscilaron entre 47-66 años en los pacientes anticoagulados y de 42-61 en los pacientes que no reciben tratamiento. La gran mayoría de los pacientes tenían como indicación la presencia de prótesis valvular, arritmias y fibrilación auricular y había un escaso número de pacientes con enfermedad tromboembólica venosa.

Se observó una alta correlación ( $r: 0.97$ ) entre INR capilar (ISI=1,0) y INR con tromboplastina de cerebro de conejo ISI=1,2 para los pacientes anticoagulados y el coeficiente de correlación intraclase (concordancia) fue de 0.98 con un intervalo de confianza de 0,98 a 0,99, estadísticamente significativo ( $p<0,001$ ) (figura).



**Figura.** Correlación entre INR capilar (ISI=1,0) e INR venoso (ISI=1,2) en pacientes anticoagulados.  $r=0,97$

Algunos estudios internacionales presentados en el trabajo de la Dra Nieto, en el 2015 han mostrado las variaciones en el INR cuando se utilizan tromboplastinas de baja sensibilidad (INR superior a 3), subestimándose el valor de INR en los rangos altos de este parámetro sugiriendo el uso de tromboplastina recombinante humana en pacientes con mayor riesgo tromboembólico. Coincidieron con estos resultados diferentes estudios dedicados a esta temática.

El reactivo Tromboplastina de cerebro de conejo con ISI=1,2 cumple con las recomendaciones del ISP en su documento técnico de Abril de 2014, donde indica que “Es recomendable la utilización de tromboplastinas cuyos ISI no sean superior a 1,4”.

La recomendación ISP debe ser valorada localmente (en cada laboratorio), para garantizar la mayor seguridad a todos los pacientes, reciban o no anticoagulantes orales, a quienes se les realice la determinación de TP-INR.

Es Importante señalar que de 210 pacientes estudiados, solo 10 mostraron resultados de INR superiores a 4(4.7 %), por lo que sugerimos continuar valorando su comportamiento en el tiempo, para verificar si en los valores altos de INR surgen diferencias que subestimen el valor de este parámetro conllevando a realizar ajustes en la dosis de warfarina.

## CONCLUSIONES

1. No existen diferencias significativas en el INR venoso usando reactivo de Tromboplastina de cerebro de conejo (ISI=1,2) en el Coagulómetro automatizado (CPM), con el INR obtenido por muestra capilar usando la tromboplastina recombinante. (ISI=1.0) en el equipo Coaguchek (Roche).
2. Utilizar la tromboplastina recombinante con ISI =1 (Coaguchek) para realizar la determinación del INR en pacientes con y sin ACO por las ventajas que esta reporta.

## RECOMENDACIONES

Seguimiento de pacientes anticoagulados con INR mayor de 3 por ambos métodos, para evaluar el comportamiento de ambas tromboplastinas, observando si el valor de INR en los rangos altos

de este parámetro subestima el valor del INR, sugiriendo el uso de tromboplastina recombinante humana en pacientes con mayor riesgo tromboembólico.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Carrillo Esper R, Meza Márquez JM. Monitoreo de la coagulación en el perioperatorio. *Rev Mex Anesthesiol [Internet]*. 2015 [citado 15 May 2016];38:406-9. Disponible en: <http://new.medigraphic.com/cgi-bin/resumen.cgi?IDARTICULO=58881>
2. Vega Castro KP, Vega Solano AF. *Predicción del riesgo de sangrado en los pacientes que reciben Warfarina en el Hospital Militar Central mediante aplicación retrospectiva de una esca.*[tesis]. Colombia: Universidad Militar Nueva Granada; 2013.
3. Loja Orrala LN. *Importancia del Índice Normal de Razón (INR) en pacientes de cirugía bucal ambulatoria con riesgo hemostático.* [tesis].Ecuador: Universidad de Guayaquil. Facultad de Odontología; 2013. [citado 15 May 2015]. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/3693>
4. Albaladejo Gines E, García Frade J, López Fernández MF, Roldán Shilling V. Guía sobre los anticoagulantes orales de acción directa. Barcelona: Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia/Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia; 2015 [citado 15 May 2016]. Disponible en: <http://www.sehh.es/images/stories/recursos/2013/documentos/guias/GUIA-NAO-MODIFICADA-diciembre-2012-R.pdf>
5. Retamales E. Recomendaciones para la etapa pre-analítica, analítica y post-analítica en las prestaciones de coagulación [Internet]. Documentos Técnicos ISP, Abril 2014. [citado 15 May 2016]. Disponible en: [http://www.ispch.cl/sites/default/files/recomendaciones\\_para\\_la%20etapa\\_prealitica\\_analitica%20\\_postanalitica\\_en\\_las\\_prestaciones\\_de\\_coagulacion.pdf](http://www.ispch.cl/sites/default/files/recomendaciones_para_la%20etapa_prealitica_analitica%20_postanalitica_en_las_prestaciones_de_coagulacion.pdf).