

ARTICULO ESPECIAL

Coeficiente internacional normalizado, útil herramienta en la terapia anticoagulante oral
International Normalized Ratio, a Useful Tool in Oral Anticoagulant Therapy

Dra. Dinorah Mulet Batista, ⁽¹⁾ Dr. Carlos Ramírez Pérez, ⁽²⁾ Dra. Gladis Abreu Sera, ⁽³⁾ Dr. Juan Pérez Mir, ⁽⁴⁾ Dr. Jesús Alberto Pérez González. ⁽⁵⁾

¹Especialista de I Grado en Laboratorio Clínico. Profesora Instructora. Facultad de Tecnología de la Salud. Holguín. ²Especialista de I Grado en Gastroenterología. MSc. en Atención Integral al Niño. Profesor Asistente. ³Especialista de I Grado en Gastroenterología. Profesora Instructora. ⁴Especialista de I Grado en Pediatría. Diplomado en Gastroenterología Pediátrica. Profesor Asistente. Hospital Pediátrico Universitario. Holguín. ⁵Especialista de I Grado en Cardiología. Hospital Mártires del 9 de Abril. Villa Clara.

¹Second Professional Degree in Clinical Laboratory. Instructor. School of Health Technologies. Holguín. ²Second Professional Degree in Gastroenterology. MSc. in General Care for Children. Assistant Professor. ³Second Professional Degree in Gastroenterology. Instructor. ⁴Second Professional Degree in Pediatrics. Post-graduate Course in Pediatrics Gastroenterology. Assistant Professor. University Pediatric Hospital. Holguín. ⁵Second Professional Degree in Cardiology. Mártires del 9 de Abril Hospital. Villa Clara.

RESUMEN

El coeficiente internacional normalizado (*international normalized ratio*, INR por sus siglas en inglés) constituye la principal herramienta de evaluación de los pacientes sometidos a terapia anticoagulante oral; surgió por la necesidad de estandarizar los diferentes tipos de tromboplastinas, independientemente de su origen, de las cuales dependen las cifras del verdadero estado de anticoagulación que desea el facultativo, fundamentalmente en los pacientes con riesgo de fenómenos tromboembólicos. El objetivo de este trabajo es dar a conocer la sencilla técnica de determinación de dicha razón, para su extensión y aplicación en todas las unidades de salud. Además se define en cuales pacientes debe utilizarse el tradicional tiempo de protrombina y en cuales la razón internacional normalizada.

Palabras clave: relación normalizada internacional; anticoagulantes; tiempo de protombina

Recibido: 21 de abril de 2012

Correspondencia:

Dra. Dinorah Mulet Batista.
Facultad de Tecnología de la Salud.
Avenida Lenin s/n.
Reparto Lenin. Holguín.

Dirección electrónica: ramirezmanuel59@yahoo.es

ABSTRACT

The international normalized ratio (INR) is the primary tool for assessing patients undergoing oral anticoagulant therapy. It was created from the need of standardizing the different types of thromboplastins, regardless of their origin, from which the figures of the true anticoagulation state desired by the physician depend, mainly in patients at risk of thromboembolic events. The objective of this work is to show the simple technique of determining this ratio so that it can be extended to and performed in all health units. It is also defined for which patients the traditional prothrombin time should be used and for which the international normalized ratio.

Key words: international normalized ratio; anticoagulants; prothrombin time

INTRODUCCIÓN

La terapia anticoagulante oral (TAO) es un recurso ampliamente utilizado en la actualidad para la profilaxis de fenómenos tromboembólicos en pacientes

Aprobado: 6 de mayo de 2012

susceptibles o sometidos a procedimientos invasivos que puedan provocarlos.

El sangrado es el efecto secundario más importante de la TAO, cuya aparición está en relación con la intensidad del tratamiento, con una falta de entendimiento por parte del paciente o con el uso de aspirina o algún otro antiagregante plaquetario como tratamiento concomitante, conocido o desconocido por el facultativo.^(1,2)

Este trabajo se propone explicar el procedimiento de realización del coeficiente internacional normalizado (*international normalized ratio*, INR por sus siglas en inglés), así como divulgar la importancia de su uso, debido al poco conocimiento que se tiene respecto a la utilidad de esta prueba, la cual constituye el elemento clave para evaluar el uso de anticoagulantes orales.

DESARROLLO

Para entender el INR se deben recordar algunos elementos de la coagulación, tales como: la protrombina es una proteína plasmática producida en el hígado y forma parte de la cascada de la coagulación; el tiempo de protrombina (TP) evalúa la función de la vía extrínseca y común de la coagulación (factores VII, V, X, II, I y XIII), mediante la medición en segundos de la formación de un coágulo con la muestra sanguínea de determinado paciente. Este examen se logra en el laboratorio adicionando tromboplastina (factor tisular) al plasma y comparando este mismo procedimiento con un suero control normal.⁽³⁾ (Figura1).



Figura 1. Determinación del tiempo de protrombina

La tromboplastina (sustancia proteico-fosfolipídica) se extrae industrialmente de cerebro, pulmón o placenta; esta diversidad de origen hace que la sensibilidad a las variaciones en los factores I, II, V, VII y X también sea diferente, o sea para un mismo nivel de anticoagulación

deseado, una tromboplastina poco sensible prolonga poco el TP, mientras que otras más sensibles debido a su origen lo prolongan más.⁽³⁾

Las consecuencias de utilizar indistintamente los diferentes tipos de tromboplastina sin tener en cuenta su origen son las siguientes: los resultados del TP no se pueden universalizar, un mismo TP con diferentes tromboplastinas refleja diferentes grados de anticoagulación, a menor sensibilidad de la tromboplastina mayor es el margen de error en detectar el grado de anticoagulación para obtener un rango terapéutico dado y viceversa.

En 1983 se crea el índice de sensibilidad internacional (ISI); toda la tromboplastina, independientemente de su origen o fabricante, debe señalar su valor en la etiqueta o prospecto. El valor ISI de una tromboplastina dada se determina analizando plasma normal y plasma del paciente tratado con coumadina (warfarina) con esa tromboplastina, a la vez estas muestras son sometidas a la preparación de referencia internacional para la tromboplastina, los valores del tiempo de protrombina obtenido con las dos tromboplastinas son graficados en una hoja logarítmica, trazando la línea de regresión ortogonal; la pendiente de esa línea, multiplicada por el valor del ISI de la tromboplastina de referencia, representa el valor ISI de la tromboplastina por estudiar.^{(3)a}(Figura 2).



Figura 2. Índice de sensibilidad internacional

Tradicionalmente, en nuestro país, la efectividad de la TAO es evaluada mediante la determinación del tiempo de protrombina, se hacen ajustes en la dosis hasta lograr dos veces y medio el valor de la prueba del paciente en relación con el valor del control normal. Esta práctica, más que una tradición, es una mala praxis luego de haber surgido el INR, una herramienta muy exacta para conocer el verdadero estado de anticoagulación deseado con el uso de dicumarínicos,

^aDeterminación de tiempo de protrombina (TP). Diagnostica Stago SAS. Kits STA. Neoplastina cl plus. Ref 00667. Marzo 2009.

sobre todo si se sabe que tan peligroso es llevar al paciente a un estado de anticoagulación severo, que lo predisponga al sangrado en diferentes sitios de la anatomía, como dejarlo desprotegido cuando exista aterosclerosis, dispositivos intravasculares, prótesis valvulares cardíacas, estados de hipercoagulabilidad sanguínea, o se necesite tratamiento o profilaxis de trombosis venosa profunda, etc. Es estos casos sí se cumple de forma absoluta la máxima de: "la dosis exacta".

¿Cómo surge el INR?

La necesidad de un modelo matemático que permitiera obtener resultados equivalentes entre reactivos de diferente procedencia se hizo evidente. En 1967 Biggs y Denson propusieron un modelo basado en la correlación lineal entre las razones obtenidas con la tromboplastina a calibrar y otras de referencia, una humana (IRP. 67/40), otra bovina y otra de conejo. La razón corregida así obtenida funcionaba bien para tromboplastinas de sensibilidad similar, pero fallaba cuando se comparaban tromboplastinas de distinta procedencia.

$$\log t_y = m \log t_x$$

En 1981 el *Bureau of Reference* de la Comunidad Económica Europea estableció un nuevo modelo basado en la correlación de los logaritmos de los tiempos obtenidos, en lugar de las razones. Se obtiene así una recta de regresión de la forma: ^(3,4)

Lo que equivale a:

$$\log t_y = \log t_x^m$$

En que t_y es tiempo en segundos obtenido con la tromboplastina de referencia y t_x el obtenido con la tromboplastina problema, y m el valor de la pendiente de la recta de regresión.

El valor de m es una medida de la sensibilidad de la tromboplastina problema y se conoce como ISI (Índice de sensibilidad internacional).

Elevando la razón simple al valor del ISI, se obtendrá el valor que se habría conseguido utilizando la tromboplastina de referencia: el INR o coeficiente internacional normalizado. ⁽⁴⁻⁶⁾

$$INR = \left(\frac{TP \text{ Paciente}}{TP \text{ Control Normal}} \right)^{ISI}$$

Como se observa en la figura 2, el rango del ISI es desde 1,0 hasta 2, 0 y la operación última de la fórmula

es multiplicar por este valor, de ahí se deduce que la anticoagulación deseada se puede hasta duplicar o quedarse a medias si no se tiene en cuenta este rango, he ahí la importancia de utilizar el INR en los pacientes con TAO y no el tiempo de protrombina, el cual no nos muestra el nivel exacto de anticoagulación en el paciente.

El INR es la unidad recomendada a nivel mundial para medir el estado de anticoagulación deseada, hace que las medidas de la coagulación sean ampliamente comparables a pesar de la cantidad de tromboplastinas distintas que se utilizan, en la actualidad el valor que normalmente se mide es el del INR. En nuestras unidades de cuidados intensivos, salas abiertas o en el paciente con TAO y que es seguido por el médico de la familia, se puede determinar el INR con solo solicitarle al laboratorio el valor ISI del lote de tromboplastina que están usando, se aplica la fórmula por el médico de asistencia y se obtiene el INR, aunque el laboratorio no lo haya informado.

Por ejemplo:

$$TP \text{ Paciente con TAO} = 64'$$

$$TP \text{ control normal} = 22'$$

$$ISI \text{ tromboplastina} = 1,2$$

SUSTITUYENDO FÓRMULA:

$$\frac{(64)}{(22)} 1,2 = 3,4 \text{ INR}$$

Esto significa un tiempo de coagulación 3,4 veces más prolongado que el estándar, cuanto más prolongado es el tiempo de coagulación del paciente, más elevado es el INR. ^(5,6)

Un nivel de INR elevado, ejemplo INR = 5, indica que existe una alta posibilidad de sangrado, si el INR = 0,5 entonces hay una alta probabilidad de tener un coágulo. El rango normal para una persona sana es desde 0,9 hasta 1,3; en personas con tratamiento a base de warfarina sería de 2,0 a 3,0; el INR puede ser elevado a mayores cifras mediante la TAO en situaciones particulares según criterio médico, los rangos terapéuticos representan los intervalos en los que el tratamiento anticoagulante es eficaz sin un excesivo riesgo de sangrado. ⁽⁵⁻⁷⁾

CONCLUSIONES

En resumen concluimos que el TP puede solicitarse en un paciente que no esté tomando tratamiento anticoagulante alguno, para buscar un posible trastorno de la coagulación como en la cirrosis hepática, o para establecer su capacidad de coagular previamente a una

intervención quirúrgica; para medir índices de coagulación más precisos se usaría el INR, de ahí la importancia en los pacientes sometidos a TAO. Conociendo lo sencillo del cálculo del INR debe divulgarse y aplicarse como útil herramienta en el tratamiento anticoagulante oral.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cotrina Pereyra R, Villar Astete A, Quevedo K. Efecto real de la prevención de accidente cerebrovascular con warfarina en pacientes con fibrilación auricular. *Revista Peruana de Cardiología*. 2007;XXXIII(3):130-8.
2. Cáceres Lóriga FM, Pérez López H, Morlans Hernández K. Tratamiento antitrombótico en pacientes con prótesis valvular cardíaca. *Rev Cubana Cardiol*. 2000;14(1):61-7.
3. Suardiá J, Cruz C, Colina A. *Laboratorio Clínico*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2004.
4. Sansores García L, Majluf Cruz A, Vargas Vorácková F, Labardini Méndez J. El cociente de normalización internacional en la vigilancia de la terapia anticoagulante oral. *Rev Invest Clin*. 1993;45(5):463-7.
5. Salazar Vargas S, Genem Fuentes W. Estado actual de la monitorización de la anticoagulación en portadores de válvulas cardíacas. *Rev Méd Costa Rica Centroam*. 1996;63(536):115-8.
6. Acedo Martínez A. Aspectos técnicos de la anticoagulación oral. Conferencia impartida en Primer Congreso Virtual Iberoamericano de Neurología[Internet]. Alicante: Sección de Hematología y Hemoterapia. Hospital Vega Baja; 1998[citado 23 Ene 2012]. Disponible en: <http://www.uninet.edu/neurocon/congreso-1/conferencias/h-general-4.html>.
7. Mancera Madrigal CS, López Peña A, Parra Basurto A, Cortés Villarreal G. Anticoagulación vía oral. *Revista Mexicana de Enfermería Cardiológica*. 2008;16(1):11-19.