

CARTA AL DIRECTOR

## **A propósito del artículo titulado Coeficiente Internacional Normalizado, útil herramienta en la terapia anticoagulante oral** **Regarding the Article Normalized International Coefficient, Useful Tool in Oral Anticoagulant Therapy**

Erdwis Pérez Pintado<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital Pediátrico Universitario Paquito González Cueto, Cienfuegos, Cienfuegos, Cuba, CP: 55100

### **Cómo citar este artículo:**

Pérez-Pintado E. A propósito del artículo titulado Coeficiente Internacional Normalizado, útil herramienta en la terapia anticoagulante oral. **Medisur** [revista en Internet]. 2017 [citado 2019 Ene 24]; 15(2):[aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/3427>

---

**Aprobado: 2017-02-21 09:12:40**

**Correspondencia:** Erdwis Pérez Pintado. Hospital Pediátrico Universitario Paquito González Cueto. Cienfuegos [erdwispp@hosped.cfg.sld.cu](mailto:erdwispp@hosped.cfg.sld.cu)

Señor director:

Acabo de leer y analizar el artículo *Coefficiente Internacional Normalizado, útil herramienta en la terapia anticoagulante oral*, publicado en su revista y he detectado algunos errores conceptuales. En el duodécimo párrafo del desarrollo se plantea en relación al cálculo del Coeficiente Intellectual Normalizado (INR, siglas en inglés de *International Normalized Ratio*), que la operación última de la fórmula,

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

es multiplicar por el valor del índice de sensibilidad internacional (ISI).<sup>1</sup> Al analizar la fórmula, resulta evidente que la última operación es elevar el resultado al valor del ISI en lugar de

multiplicar; este pequeño error podría hacer que los resultados finales se alejaran de la realidad, lo que conllevaría a una inadecuada toma de decisiones terapéuticas.

El INR se calcula como la relación del tiempo de protrombina (TP) del paciente y el TP control normal, que luego se eleva a la ISI como un poder exponencial:  $INR = (TP \text{ del paciente} / TP \text{ control normal})^{ISI}$ .<sup>2</sup> Los resultados se expresan en forma de Razón Normalizada Internacional (INR), que representa la razón que se habría obtenido si se hubiera realizado la prueba con la primera tromboplastina de referencia humana de la OMS.<sup>3</sup>

Aunque en el ejemplo ofrecido por los autores los resultados son muy similares con ambas operaciones (multiplicando o elevando el resultado al valor del ISI), cometer este error con una tromboplastina menos sensible podría traer consecuencias desfavorables. Por ejemplo, si se tratara de una tromboplastina con un ISI de 2, veamos qué sucede en cada caso: (Cuadro 1).

**Cuadro 1.** Cálculo del INR con ISI de 2

TP paciente con TAO*: 26', TP control normal: 22', ISI tromboplastina: 2	
<b>Multiplicando por el valor del ISI</b>	<b>Elevando al valor del ISI</b>
Sustituyendo en la fórmula: $(26/22) \times 2 = 2,4$	Sustituyendo en la fórmula: $(26/22)^2 = 1,4$
* TAO: terapia anticoagulante oral	

Al multiplicar en lugar de elevar el resultado al valor del ISI, pareciera que el paciente se encuentra en rango terapéutico y que no es preciso realizar ajustes del tratamiento anticoagulante oral (TAO), cuando en realidad lo que sucede es todo lo contrario, estamos ante un paciente que requiere un incremento de la dosis del medicamento.

En la práctica, el término INR se ha convertido en

el lenguaje común para describir todos los cambios del TP normal. En realidad, solo se debe utilizar para caracterizar el grado de prolongación del TP de una muestra de plasma de un paciente con tratamiento de warfarina.<sup>4</sup>

Veamos qué sucede en un paciente con riesgo protrombótico al cometer el mismo error. (Cuadro 2).

**Cuadro 2.** Cálculo del INR con ISI de 2 en paciente con riesgo protrombótico

TP paciente: 18', TP control normal: 22', ISI tromboplastina: 2	
<b>Multiplicando por el valor del ISI</b>	<b>Elevando al valor del ISI</b>
Sustituyendo en la fórmula: $(18/22) \times 2 = 1,6$	Sustituyendo en la fórmula: $(18/22)^2 = 0,7$

Una vez más son notables las diferencias. Al multiplicar por el valor del ISI el paciente pareciera tener tendencia al sangrado; por el contrario, al elevar el resultado al valor del ISI se evidencia la condición real que presenta el paciente.

El TP es un ensayo *ex vivo* de la coagulación que se realiza mediante la adición de una fuente comercial de factor tisular (FT) y calcio, a plasma anticoagulado con citrato. El tiempo para la formación del coágulo refleja las actividades de los factores de la coagulación implicados en la vía común y extrínseca (factores VII, X, V, II y I). La prolongación del TP se correlaciona con el grado de deficiencia de una o más de estas proteínas procoagulantes, o con la extensión de la neutralización de su función por los inhibidores que circulan en una forma específica o no específica.<sup>2</sup>

Comercialmente, los agentes disponibles más utilizados para activar el proceso de coagulación de TP consisten en mezclas estandarizadas de FT/tromboplastina (extraído de cerebro de conejo) y cloruro de calcio. Sin embargo, las preparaciones de FT humano recombinante mezclada con fosfolípidos sintéticos son cada vez más populares, ya que están libres de las proteínas contaminantes presentes en los extractos de FT. Debido a que los numerosos reactivos FT/tromboplastina poseen diversas propiedades procoagulantes, los resultados del TP pueden variar ampliamente de un laboratorio a otro, incluso para la misma muestra de plasma. Por lo tanto, los TP se reportan como INR, que fue desarrollado para minimizar estas diferencias cuando los pacientes reciben anticoagulación con warfarina. Esta conversión permite que la dosificación de warfarina sea ajustada de forma fiable independientemente del lugar donde se realiza el ensayo de TP. Cada reactivo de tromboplastina tiene un ISI asignado, obtenido mediante la comparación de su potencial protrombótico en contra de una tromboplastina estándar internacional de referencia (con un ISI definido como 1.0) de la OMS.<sup>2</sup>

Cuando se realiza el diagnóstico de trastornos hemorrágicos potenciales, la hipótesis de la cascada de la coagulación se utiliza para interpretar las pruebas de detección de diversas

deficiencias o anomalías en las proteínas de la coagulación.<sup>4</sup>

Es importante notar que las proteínas de la coagulación deben disminuir a diferentes niveles, antes de que los diversos ensayos de detección muestren una anomalía. Por ejemplo, la mayoría de los reactivos comerciales del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) detectan una disminución en el factor VIII cuando el nivel de la proteína disminuye de 35 % a 45 % de lo normal (es decir, 0,35 a 0,45 unidades/ml). Alternativamente, el factor XII y el quinínogeno de alto peso molecular, deben disminuir a niveles de 10 % a 15 % de lo normal antes de empezar a mostrar anomalías en el ensayo del TTPa. Del mismo modo, niveles de factor VII por debajo de 35 % a 40 % serán detectadas en el ensayo del tiempo de protrombina (TP).<sup>4</sup>

La sensibilidad de las pruebas para la detección de anomalías específicas varía con el factor probado, el reactivo comercial utilizado en el ensayo y la plataforma de equipo para la medición. Cada laboratorio clínico debe conocer el nivel de disminución para cada factor de coagulación que produce un TTPa o TP anormal con sus equipos y reactivos actuales.<sup>4</sup>

La fiabilidad del TP disminuye a medida que el ISI de los reactivos aumenta. Cuanto mayor sea la ISI, menos sensible es la tromboplastina.<sup>4</sup>

El seguimiento de los fármacos antagonistas de la vitamina K, requiere un estrecho control clínico, un control analítico periódico del tiempo de protrombina expresado como INR y un ajuste de dosis frecuente. La eficacia de los anticoagulantes orales y el riesgo de complicaciones hemorrágicas se relacionan con mantener un INR adecuado, el cual tiene un estrecho rango terapéutico.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mulet Batista D, Ramírez Pérez C, Abreu Sera G, Pérez Mir J, Pérez González JA. Coeficiente internacional normalizado, útil herramienta en la terapia anticoagulante oral. *Medisur* [revista en Internet]. 2012 [ cited 1 Jul 2016 ]; 10 (3): [aprox. 10 p]. Available from:

<http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/articulo/view/1778/7246>.

2. Kessler CM. A Systematic Approach to the Bleeding Patient: Correlation of Clinical Symptoms and Signs with Laboratory Testing. In: Kitchens CS, Kessler CM, Konkle BA. Consultative Hemostasis and Thrombosis. 3rd. ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier; 2013. p. 16-32.
3. Vives Corrons JL, Aguilar Bascompte JL.

Métodos para el diagnóstico de los trastornos hemorrágicos y trombofilia. In: Manual de técnicas de laboratorio en hematología. 4ta. ed. Barcelona: Masson, Elsevier; 2014. p. 691-739.

4. Hoffman R, Silberstein LE, Heslop H, Weitz JI, Anastasi J. Laboratory Evaluation of Hemostatic and Thrombotic Disorders. In: Hematology: Basic Principles and Practice. 6th. ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier; 2013. p. 1857-66.