

LA IMPORTANCIA DEL COCIENTE CALIBRADO INTERNACIONAL COMO INDICE EN LA EVALUACION DE LA ANTICOAGULACION ORAL

**Lisbeth Salazar y Fernando Atmetlla*.*

RESUMEN

En este trabajo se presenta el cociente calibrado internacional (CCI), índice que es el utilizado hoy en día para evaluar el tratamiento anticoagulante por vía oral. Se indica la metodología para obtenerlo a partir de una tromboplastina nacional con base en una tromboplastina de referencias, siguiendo las normas y recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud. (Rev. Cienc. Méd. 1990; 11(2): -)

INTRODUCCION

La anticoagulación oral tiene como objetivo principal prevenir los problemas trombóticos con el mínimo riesgo de sangrado (1); esta terapia ha demostrado ser efectiva en la profilaxis, en el tratamiento del tromboembolismo venoso y en la prevención del embolismo generalizado de origen cardíaco (3), aunque su papel en el infarto agudo del miocardio es todavía controversial (3, 4, 14, 15).

La terapia de anticoagulación oral es controlada en la mayoría de los casos a través de la medición del tiempo de protombina (TP); sin embargo los niveles terapéuticos óptimos han sido objeto de importantes

debates a través de más de 45 años (1, 3). Quick, describió el método hace 55 años y recomendó mantener el TP del paciente con anticoagulación oral entre 1,5-2,5 veces el valor normal; este concepto fue cuestionado y se abandonó desde 1985 (1,3).

El hecho de que se utilicen diferentes tejidos y de diferentes especies como fuente de tromboplastina para la prueba del TP, los cuales difieren en su grado de sensibilidad al defecto hemostático inducido por los anticoagulantes orales, ha sido la principal controversia que han planteado los expertos sobre la utilidad de esta prueba en la terapéutica de la anticoagulación. En los últimos años, se ha realizado modificaciones importantes tanto en la técnica como en la interpretación, referidas al problema de la sensibilidad de la tromboplastinas (3,5, 11).

La Organización Mundial de Salud, (OMS), adoptó un método para calibrar las tromboplastinas en términos de una "preparación de referencia internacional", con la finalidad de estandarizar el TP (5, 6, 12). Dentro de las recomendaciones para llevar a cabo este método está utilizar patrones de referencia que posean una constante internacional de calibración, la cual proviene de preparaciones internacionales o una tromboplastina que la posea y haya sido determinada de manera estadística adecuada (12); además que se lleve a cabo con tromboplastinas que provengan de la misma especie, o sea, una tromboplastina combinada de origen humano deberá cali-

* Servicio de Hematología, Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica.
Cátedra de Hematología, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica.

brarse con respecto a una preparación internacional de referencia de origen humano, (NIBSC 67/40).

Con este método, se obtiene un índice al cual se le denomina "índice de sensibilidad internacional", (ISI), asignado a cada lote de tromboplastina, con el cual es posible calcular un cociente propuesto para determinar el grado de anticoagulación con significado internacional, conocido como cociente calibrado internacional, (CCI); o cociente internacional normalizado, (CNI), éste se obtiene con la siguiente fórmula: $CCI=R^c$, donde:

R es igual a la razón: $\frac{T.P. \text{ del paciente}}{T.P. \text{ normal}}$

c es el ISI de la tromboplastina utilizada

Este dato deberá ser aportado, por el fabricante, junto con una tabla que permita obtener el valor del CCI de manera directa, sin necesidad de hacer los cálculos aritméticos en cada determinación (7, 11, 12).

Los autores consideran de interés práctico presentar este método para que sea utilizado por laboratorios que nos disponen de reactivos comerciales con su respectivo ISI, sino de reactivos preparados por ellos y al mismo tiempo reportar los resultados de las pruebas de acuerdo con los nuevos parámetros, e indicar valores ideales de la anticoagulación oral utilizando el CCI. Esto es de gran importancia práctica, puesto que las otras formas de reportar el TP, como son los segundos, la razón y el porcentaje de actividad, no son normalizados y tampoco de utilidad para la comparación entre laboratorios de diferentes regiones y/ o países (10).

MATERIALES Y METODOS

De acuerdo con las normas de calibración de la OMS, este procedimiento consiste en la determinación de una serie de TP, empleando la tromboplastina de referencia y la de prueba en plasmas normales y cumarinizados (12).

Se seleccionaron muestras de sangre de seis sujetos sanos, ambulatorios, de uno u otro sexo y de doce pacientes de la consulta externa tratados con anticoagulante oral, durante un mínimo de seis semanas. La sangre se obtuvo por venopuntura evitando hemólisis y contaminación de fluidos tisulares; se colocó 4,5 ml en un tubo plástico con 0,5 ml de citrato de sodio al 3,8% como anticoagulante. La muestra se centrifugó y el plasma se transfirió a un tubo de 12 x 75 mm.

Prueba de tiempo de protombina con la tromboplastina a calibrar (Tromboplastina de cerebro humano preparada por el Laboratorio Clínico del Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica).

Se mezcló 0,1 ml de plasma problema y 0,1 ml de tromboplastina previamente activada incubando un minuto a 37°C, luego se agregó 0,1 ml de cloruro de calcio 0,02 M preincubado a 37°C y se registró el tiempo en que coaguló el plasma.

Prueba de tiempo de protombina con la tromboplastina de referencia (placenta humana Thromborel S Behringwerke AG ISI 1.08)

Se reconstituyó con 4 ml de agua destilada estéril transfiriendo el producto homogéneo a un tubo de plástico 12 x 75 mm. Se incubó 0,1 ml de esta tromboplastina combinada a 37°C por un minuto se añadió 0,1 ml de plasma y se registró el tiempo en que coaguló el plasma.

ANALISIS ESTADISTICO

Se utilizó el modelo estadístico de la regresión ortogonal adoptado por la OMS para la calibración de tromboplastinas (12); el cual consiste en graficar en una escala doble logarítmica los tiempos de protrombina de la tromboplastina que se va a calibrar (WRP), en el eje horizontal y los tiempos de protombina de la tromboplastina de referencia (IRP), en el eje vertical. La pendiente comparativa de la línea ($C_{IRP, WRP}$) que conjunta todos los puntos, es el índice de sensibilidad internacional (ISI).

RESULTADOS

El valor para nuestra tromboplastina de trabajo, siguiendo el procedimiento de calibración de la OMS (12), se obtuvo a partir de los datos que se representan en la figura 1, donde los valores del TP en segundos determinados con la tromboplastina de referencia $ISI^{1.08}$ se representan en el eje vertical y los obtenidos con la tromboplastina de trabajo en el eje horizontal, ambos en escala doble logarítmica.

La pendiente de la línea que unió todos los puntos es la base para el cálculo del ISI; en este caso el valor de la pendiente es: 1,04. El valor del ISI de la tromboplastina de referencia es de 1,08, por lo que el ISI de la tromboplastina de trabajo es de: $1,08 \times 1,04 = 1,12$.

El error estándar calculado para la pendiente $C_{IRP\ WRP}$ es 0,0049, y el de la tromboplastina de trabajo es: $1,08 \times 0,0049 = 0,0053$ y su coeficiente de variación es: $100 \times 0,0053 / 1,12 = 0,47$.

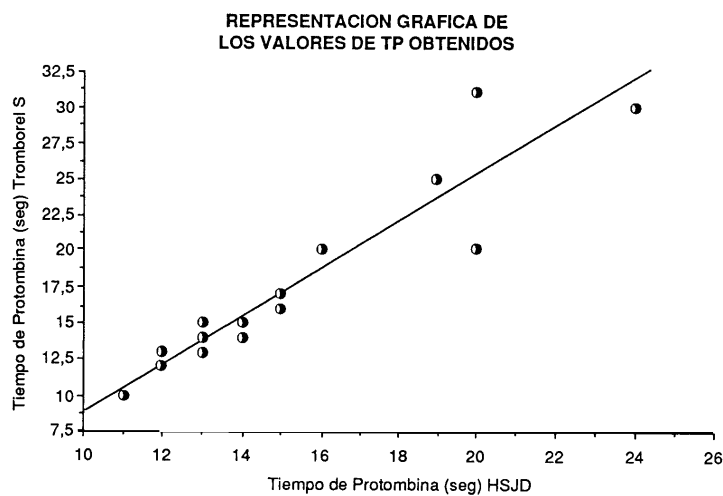


Figura 1: Representación gráfica de los valores de TP obtenidos en el procedimiento global de calibración de la tromboplastina.

A partir de los datos anteriores, se elaboró la siguiente tabla de conversión de los tiempos de protrombina a una escala común.

DISCUSION

La preparación y estandarización de tromboplastinas de buena calidad en Costa Rica, se remonta al año 1978 (2). El labo-

ratorio clínico del Hospital San Juan de Dios, inició la preparación de su propia tromboplastina, para lograr la autosuficiencia. Esta tromboplastina, preparada a partir de cerebro humano, es reproducible de lote a lote y reúne las condiciones adecuadas de las tromboplastinas recomendadas en la literatura (5, 9, 12).

Los resultados obtenidos en el procedimiento de calibración de esta tromboplastina contra la preparación comercial de la

CUADRO 1

**CONVERSION DE TIEMPOS DE PROTROMBINA EN
COCIENTE CALIBRADO INTERNACIONAL (CCI) PARA
LA TROMBOPLASTINA DE TRABAJO CON UN ISI^{1,12}**

TP Paciente/TP normal (razón)	CCI
1,0	1,0
1,1	1,1
1,2	1,2
1,3	1,3
1,4	1,5
1,5	1,6
1,6	1,7
1,7	1,8
1,8	1,9
1,9	2,0
2,0	2,2
2,1	2,3
2,2	2,4
2,3	2,5
2,4	2,7
2,5	2,8
2,6	2,9
2,7	3,0
2,8	3,2
2,9	3,3
3,0	3,4
3,1	3,6
3,2	3,7
3,3	3,8
3,4	3,9
3,5	4,1

misma especie cumple con las recomendaciones de la OMS (12): un ISI inferior a 2,5, siendo el nuestro 1,12 por lo que se puede catalogar como una tromboplastina de gran sensibilidad y un coeficiente de variación inferior a 3, siendo el nuestro de 0,47.

Mediante este procedimiento, hemos utilizado una tromboplastina comercial con su ISI, para obtenerlo en la nuestra, lo cual es aceptado por la OMS (12). Es un mecanismo práctico para nuestro medio, en donde es difícil conseguir los patrones originales de referencia; además es importante escoger una tromboplastina de referencia de la

misma especie a la que se va a calibrar, sea humana, conejo o bovina.

Con base en el modelo estadístico adoptado por la OMS, se logra derivar el índice de sensibilidad internacional (ISI) y el cociente calibrado internacional (CCI), con el cual se puede relacionar los valores de TP obtenidos con distintas tromboplastinas; de modo que sean comparables los efectos de la anticoagulación medidos en muestras de plasmas cumarinizados, cualquiera que sea la tromboplastina usada y el laboratorio donde se determine.

Se han realizado diversos estudios clínicos interinstitucionales, con el objeto de definir

el nivel de anticoagulación ideal (1, 3, 9, 10, 13, 14), por lo que existen en la actualidad suficientes evidencias clínicas para expresar los ámbitos terapéuticos óptimos en términos de CCI (10). Los criterios existentes entre los diferentes grupos de referencia en el control de anticoagulación, donde los tres grupos coinciden en que un CCI mayor de 5 representa un alto riesgo de sangrado (1, 9, 13).

En el cuadro 2, se sugieren los límites adecuados para llevar a cabo el procedimiento selectivo (1).

La calidad de la anticoagulación oral depende en gran parte del laboratorio. El desarrollo de tromboplastinas de alta sensibilidad, así como el uso del cociente de calibración internacional (CCI), permite comparar resultados en diferentes progra-

mas terapéuticos y entender mejor los aciertos y fracasos clínicos obtenidos con diferentes dosis de anticoagulación oral, con el fin de lograr un programa de anticoagulación ideal. Es importante recalcar que este cociente sólo se utiliza en el control de anticoagulación oral y no tiene valor en condiciones clínicas que cursen con TP normales (1).

Se recomienda difundir entre el personal de salud el uso del CCI y el grado de anticoagulación recomendado para las diferentes situaciones clínicas (1, 9, 13). Coincidimos con las recomendaciones de Loegler (8) a los editores de revistas, en el sentido de no aceptar reportes de TP de pacientes anticoagulados, si éstos están dados solo en términos tradicionales y no con el CCI.

CUADRO 2

VALORES MAXIMOS DE C.C.I. RECOMENDADOS PARA REALIZAR PROCEDIMIENTOS SELECTIVOS

Procedimientos diagnósticos	CCI
Aspirado de médula ósea, paracentesis diagnóstica, angioplastia transluminal, angiografía femoral	2,5
Angiografía carotídea, biopsia muscular, laparoscopia sin biopsia, endoscopia o broncospia con biopsia, biopsia de hueso, toracocentesis diagnóstica, punción lumbar, mielografía, electromiografía	2,0
Biopsia ciega de cualquier órgano parenquimatoso, endoscopia con biopsia, poliplectomía, laparoscopia con biopsia, colangiografía percutánea, colangiopancreatografía retrógrada, toracoscopia, toracocentesis terapéutica y artroscopia con biopsia	1,0
Extracción dental	2,5
Implante de marcapasos	1,5

Fuente: Aguilar et. al (1).

ABSTRACT

The purpose of this paper is to inform about the advances in the standardization of the prothrombin time, using the international calibrate rate (INR) and a locally obtained thromboplastin according of the recommendations of the World Health Organization. The autors also want to make this technology available to all laboratories of clinical chemistry with the hope that this information will improve the present procedures, to obtain a better oral anticoagulation therapy.

BIBLIOGRAFIA

1. Aguilar, C.R., Hurtado, R., Gaspar, J. El control de la anticoagulación oral. Conceptos orales. *Rev. Invest. Clin.* 1989; 41: 371-374.
2. Barrantes, A., Fonseca, J. E. Preparación y estandarización de una tromboplastina costarricense. *Acta Med. Cost.*1978; 21: 213-218.
3. Hirsch, J. Therapeutic ranges in anticoagulant administration. *Brit. Med. J.* 1985; 290-1683-1686.
4. Goldman, L., Feinsterin, A.R. Anticoagulants and myocardial infarction: The problems of pooling, drowning and bloating. *Ann. Intern. Med.* 1979; 90: 92-94.
5. Kirkwood. T.B.L. Calibration of reference thromboplastins and standanzation of the prothrombin time ratio. *Thromb. Haemostas.* 1983; 49: 238-244.
6. International Committee on Thrombosis and haemostasis & International Committee for Standarization in Hematology. Prothrombin time standanzation, report of the expert panel oral anticoagulant control. *Throm Haemostas.* 1979; 42: 1073-1114.
7. Loeglier, E.A. ICSH/ICTH recomendations for reporting prothrombin time in oral anticoagulant control. *Tromb. Haemost.* 1985; 53: 155-156.
8. Loeglier, E.A., Lewis, S.M. Progress in laboratory control of oral anticoagulants. *Lancet.* 1982; 2: 318-320.
9. Loeglier, E.A. Laboratory control optimal Therapeutic range and therapeutic quality control in oral anticoagulation. *Act. Haematol.* 1985; 74: 125-131.
10. Loeglier, E.A., Vanden Besselaar, A.M., Lewis, S.M. Reability and clinical impact of the normalization of the prothrombin times in oral anticoagulant control. *Thromb. Haemost.* 1985; 53: 148-154.
11. Martinez, B., Lanzetti, T., Cordova, M. La obtención de un patrón de referencia de tromboplastina de cerebro de conejo. *Rev. Invest. Clin.* 1989; 41: 247-252.
12. OMS, Comité de expertos en patrones biológicos 33 a información. Normas para la tromboplastinas y el plasma empleados para vigilar el tratamiento de anticoagulante administrado por vía oral. OMS series de reportes técnicos, 1983; 87-1 13.
13. Poller, L. Laboratory control of anticoagulant therapy. *Sem. Thromb. Hemost.* 1986; 12: 13-19.
14. Poller, L. Therapeutic range for the control of oral anticoagulant therapy. *Arch. Internn. Med.* 1985; 145: 1187-1188.
15. Sixty plus reinfarction study research Group. A doubleblind trial to assess long- term oral anticoagulant therapy in elderly patients after myocardial infarction. *Lancet.* 1980; 2; 989-994.