



PREMIOS ANUALES DE LA D.N.S.F.F.AA. AÑO 2000
AREA MEDICINA: “MENCION”

<https://doi.org/10.35954/SM2001.23.1.3>

Valor predictivo del APTT en pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes orales, condicionando la actitud terapéutica ante riesgo de sangrados

Tte. 1º(M) Virginia Costa
Tte.2º(QF) Eliana Ribeiro
Eq.S.O.M.(TL) Humberto Lima

RESUMEN

PALABRAS CLAVE: Anticoagulación oral

Sangrados

APTT

INR

Los autores demuestran la utilidad del APTT en la valoración de riesgo de sangrado en pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes orales, especialmente warfarina.

Se realizó un estudio de cohorte durante 3 meses, en pacientes (65% de hombres y 35% mujeres) bajo anticoagulación oral con warfarina en diferentes dosis.

Para ello se compararon los resultados de los siguientes tests de homeostasis: APTT, Razón o Ratio (R), Fibrinógeno, tiempo de Protrombina (TP), INR en dos poblaciones. La primera compuesta por 625 sujetos bajo tratamiento anticoagulante en controles de rutina y la segunda por 9 pacientes que presentaron complicaciones hemorrágicas con y sin disminución de la tasa de Protrombina.

Se valoró además la relación de resultados de estos tests citados con la cuantificación de Factores II; VII y IX coagulantes en 23 pacientes.

Para el 95% de los pacientes que presentan INR dentro de los valores 2.0 – 3.0 se observa que los valores la Razón se encuentra entre 0.9 y 1.7 considerándose como rango terapéutico para pacientes nuestra población de pacientes anticoagulados.

En un 12% de los casos se verificaron valores de $R > 1.7$ a pesar de estar los valores de INR comprendidos dentro del target buscado (2.3 y 3.0).

Para la población de paciente que presentaron sangrados se observaron en todos los casos valores de $R > 1.7$ a pesar de que en el 50% de los casos se encontraban dentro del INR Target (2.0 y 3.0).

La disminución de factor IX y su detección por medio de reactivos con cefalinas sensibles permite sugerir que el valor predictivo del APTT tiene valor al ser el único test de rutina en valorarlo; destacando que el Tiempo de Protrombina no lo hace.

Este test constituye una herramienta fundamental en la evaluación de riesgo de sangrados en los pacientes bajo anticoagulantes orales.

SUMMARY

KEY WORDS: *Oral anticoagulation*

Bleeding

APTT

INR

Authors show the benefits from the use of APTT in order to assess bleeding risk in patients under treatment with oral anticoagulants, specially warfarin.

It was performed a cohort study during 3 months, in patients (65% males and 35% females) with an oral anticoagulant, warfarin, in different doses.

To that end, results from the following hemostasis tests were compared: APTT, Ratio (R), Fibrinogen, Prothrombin Time (PT), INR in two populations. The first one comprised 625 subjects with an anticoagulant treatment and routine controls. The second one comprised 9 patients who showed hemorrhagic complications and no decrease in the Prothrombin rate.

In addition, the relationship between these tests and the quantification of Coagulation Factors II; VII and IX in 23 patients.

For 95% of patients showing INR between values of 2.0 – 3.0, it is observed that the values Ratio are between 0.9 and 1.7. This is considered as a therapeutic range for our population of anticoagulated patients.

In 12% of these cases we verified values of $R > 1.7$ although INR values were within the focused target (2.3 and 3.0).

In the patient population that showed bleeding, all the cases had values of $R > 1.7$, although in 50% they were within the INR Target (2.0 and 3.0).

The decrease of Factor IX and its detection by reagents with sensitive cephalins allowed us to predict that APTT predictive value is good since it is the only routine test assessing it; we emphasize that Prothrombin Time does not.

This test is an essential tool for bleeding risk assessment in patients with oral anticoagulant agents.

1. INTRODUCCIÓN

Los resultados de la terapia de anticoagulación oral dependen del éxito del clínico y del paciente en lograr y mantener los niveles de anticoagulación capaz de prevenir eventos tromboembólicos sin aumentar el riesgo de complicaciones hemorrágicas.

Concerniente al paciente la educación y cumplimiento son los mayores problemas.

Concerniente al clínico el manejo de terapia anticoagulante es una tarea compleja que requiere frecuentes tests de laboratorio, regulación de dosis, tratamiento de eventos tromboembólicos y hemorrágicos.

A pesar de que los anticoagulantes orales son muy efectivos en reducir el riesgo de trombosis, la ventana terapéutica es muy estrecha y requiere un monitoreo regular.

A diferencia de otras drogas donde se evalúa la concentración plasmática del principio activo o derivados como punto importante en la terapia, con anticoagulantes orales el efecto de la droga en el sistema coagulante es lo que se evalúa en forma de INR, dando por lo tanto una visión global que permite evaluar el sistema funcional con las infinitas influencias más que meramente la concentración plasmática de la droga activa.

La introducción del INR ha llevado a la estandarización de los Tiempos de Protrombina y ha aumentado la comparabilidad de la anticoagulación oral considerando los valores variables de ISI (International Sensitivity Index) de la tromboelastografía, sin lo cual haría imposible establecer guías significativas de anticoagulación o conductas frente a sangrados.

A pesar de los avances en la estandarización de la anticoagulación oral, programas de anticoagulación, determinaciones Point of Care de TP/INR las complicaciones hemorrágicas constituyen un serio problema.

El conocimiento de la frecuencia de los efectos laterales relativos a la droga que le da al clínico acceso a la evaluación de riesgo beneficio muchas veces se hace difícil de evaluar únicamente con el TP/INR.

El riesgo de sangrado se relaciona a muchos factores como la anticoagulación excesiva, pero más frecuentemente a enfermedades y medicación concomitante, edad, alimentación, etc.

Los sangrados deben ser interpretados como eventos multifactoriales que carecen de clasificación absoluta universalmente aceptada. Los sangrados menores pueden representar un inicio de sangrados mayores y donde no se correlacionan bien con el TP/INR. El valor predictivo del laboratorio en el monitoreo de Anticoagulación oral es limitado porque se observan sangrados en pacientes que se asume que están correctamente anticoagulados.

El objetivo de este trabajo es determinar si existe un aumento en la incidencia de sangrados en pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes orales con INR similares, cuyos APTT se encuentran prolongados; y en que medida este simple examen de laboratorio puede ser útil en el manejo clínico de los mismos.

El APTT evalúa las vías intrínseca y final común de la coagulación y es sensible a la disminución en la concentración de Factor IX. Este factor es el único Vitamina K- dependiente que no influye en la determinación del Tiempo de Protrombina y por lo tanto en el INR. Tiene una vida media de 18 a 24 horas, mientras que los otros Factores Vitamina K-

dependientes tienen una vida media desde 7-8 hs. para Factor VII hasta 72 horas para Factor II.

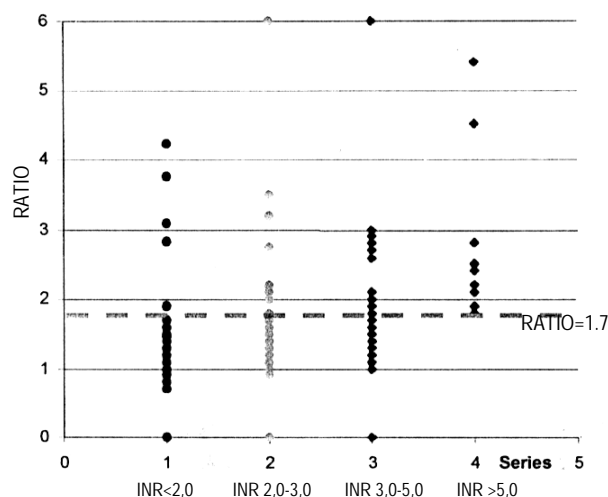
Cabe destacar que todas las técnicas se llevaron a cabo el mismo día de la extracción de sangre, para evitar la activación del factor VII "in vitro" por el frío.

2. RESULTADOS

En la siguiente gráfica se detallan los valores de Ratio obtenidos para la población de 625 pacientes bajo tratamiento con warfarina en sus controles de rutina.

GRAFICO Nº 1

VALORES DE RATIO PARA PACIENTES BAJO TRATAMIENTO CON WARFARINA PARA DISTINTOS RANGOS DE INR.
HCFFAA – CASMU 2000



Los pacientes han sido clasificados en diferentes series de acuerdo a los valores de INR obtenidos.

En los 625 estudios, el 58% de los pacientes presenta valores de INR en un rango comprendido entre 2.0 y 3.0 (correspondientes a un 45 y 30% respectivamente); el 25% de los pacientes presentó valores por debajo de 2.0 y el 11% valores entre 3.0 y 5.0 y el resto (6%) valores de INR superiores a 5.0.

En la siguiente tabla se numeran aquellos pacientes que no presentaron sangrados pero que presentaron valores de Ratio superiores a 2.5 y superiores a 1.7 para las diferentes series en que se clasificaron los pacientes anteriormente.

Tabla Nº1

FRECUENCIA DE VALORES DE RATIO SUPERIORES DE 2.5 Y SUPERIORES A 1.7
PARA LAS SERIES DE PACIENTES BAJO TRATAMIENTO CON ANTICOAGULANTES ORALES
PARA LAS SERIES DE INR DEFINIDAS

INR	< 2.0	2.0 – 3.0	3.0 – 5.0	> 5.0
Ratio >2.5	2	8	8	13
% relativo	1.3 %	2.2%	11.4%	32.5%
Ratio > 1.7	20	49	39	37
% relativo	5%	15%	56%	100%

En el estudio de los 25 pacientes presentaron sangrados de diferentes características se detallan los siguientes valores de APTT, TP, INR. Ratio encontrados y la evolución luego del tratamiento sintomático.

Tabla Nº2

VALORES DE TP, INR, APTT; RATIO Y DOSIS DE 9 PACIENTES QUE CONSULTAN EN EMERGENCIA
Y EN LOS QUE SE VERIFICÓ COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS,
ESTANDO TODOS ELLOS BAJO TRATAMIENTO CON WARFARINA
HCFFAA - CASMU 2000

Paciente	T Protomb %	INR	APTT seg	Ratio	Dosis
1	33	2.8	180	6	5 mg
2	27	3.4	50	1.7	5 mg
3	29	3.0	180	6	5 mg
4	37	2.4	80	2.6	2.5 mg
5	10	9.6	135	4.5	5 mg
6	41	2.1	100	3.2	5 mg
7	27	3.4	70	2.3	7 mg
8	15	6.5	75	4.58	2.5 mg
9	25	3.7	48	1.6	5 mg

A 23 pacientes de la población de 625 pacientes se le realizó además dosificación de factores II, VII y IX con el fin de establecer la relación entre Tiempo de Protrombina y APTT. En la Tabla 3 se detallan los resultados obtenidos.

Tabla N° 3

VALORES DE TP, INR, RATIO, FACTORES IX, II, VII; DOSIS DE WARFARINA/ DÍA
PARA UN GRUPO DE PACIENTES TOMADOS AL AZAR DE UNA POBLACIÓN DE 625 PACIENTES ANTICOAGULADOS

TP%	INR	APTT seg	R	FIX %	FII %	FVII %	Dosis mg
30	3	22	0.8	80	60	65	5
76	1.3	32	1	77	65	75	2.5
52	1.8	33	1.1	48	50	58	2.5
50	1.8	37	1.2	86	78	85	5
40	2.3	32	1.3	68	63	65	5
78	1.4	45	1.5	143	80	85	5
28	3.4	46	1.5	32	50	39	5
33	2.8	47	1.5	69	65	63	7.5
50	1.8	48	1.5	70	68	65	5
29	3.2	50	1.7	38	58	47	7.5
28	3.4	51	1.7	36	50	38	5
25	3.7	52	1.8	32	45	38	5
22	4	54	1.8	26	45	30	7.5
24	4	56	1.9	33	39	35	5
63	1.5	57	1.9	30	38	33	2.5
31	3	60	2	34	45	37	5
20	4.8	62	2.1	28	49	35	7.5
16	6.3	62	2.1	30	40	40	7.5
22	4.2	63	2.1	29	45	38	5
35	2.6	70	2.3	26	50	30	5
26	3.7	80	2.7	13	20	15	5
10	9.6	135	4.5	10	15	10	7.5
33	2.8	180	6	5	20	10	5

3. DISCUSION

De acuerdo a los valores hallados se encuentra que el Valor de R se sitúa entre 0.9 y 1.7 para el 95% de los pacientes bajo tratamiento con warfarina en los controles de rutina y que mantienen un INR entre 2.0 y 3.0. Aquellos pacientes que se encuentran fuera de este rango terapéutico debería evaluarse el aumento de riesgo de sangrado a pesar de estar dentro del rango INR buscado.

Es dable destacar que en todos los casos de pacientes en los que se verificó alguna complicación hemorrágica presentaron valores de R por encima de 1.7, por lo que este parámetro tuvo valor predictivo en la evolución clínica de los pacientes bajo tratamiento con warfarina. En este grupo de paciente se verificó que a pesar de encontrarse dentro del rango de INR target se observaron igual sangrados leves, lo que confirma con los valores de R y APTT por encima de 1.7.

De la relación entre el APTT, y Tiempo de Protrombina de los Factores II, VII y IX para los 9 pacientes anticoagulados con warfarina estudiados es posible observar claramente sensibilidad del APTT, con cefalina sensible a la disminución de factor IX.

Cabe destacar que el Tiempo de Protrombina no es sensible a la disminución de factor IX como lo es el caso del APTT siempre que se utilicen como se citó anteriormente cefalinas sensibles .

4. CONCLUSION

Si bien en el grupo de pacientes bajo tratamiento con dicumarínicos la valoración del INR constituye el test de referencia para ajustes terapéuticos, valoración de riesgos trombóticos o sangrados, es posible observar en el manejo clínico que la respuesta de los pacientes varía ampliamente.

La seguridad de los rangos terapéuticos generalmente establecidos para diferentes indicaciones no deben de ser absolutamente estrictos considerando solamente el Tiempo de

Protrombina/INR, ya que la valoración refleja el perfil individual de cada paciente que para el caso de los anticoagulantes orales es el punto fundamental.

Por lo general la Anticoagulación oral no es la mayor razón para las diatesis hemorrágicas, por ello no es la mayor causa de sangrado sino que actúa favoreciendo otras causas de hemorragias menores llevando a manifestaciones clínicas aparentes de sangrados.

Los datos presentados anteriormente sugieren que el APTT, usando cefalinas sensibles es de utilidad como herramienta para prevenir sangrados especialmente en aquellos casos donde se verifican valores de INR dentro de los límites esperados.

La explicación de este valor predictivo del APTT expresado en forma de razón R^{a} es atribuido a que el factor IX es el segundo vitamino-K dependiente, luego del VII, en ser inhibido por la warfarina, acorde con su vida media y el APTT es el tests de rutina que evalúa dicha disminución.

Adoptar el uso de APTT expresado en R, como la herramienta adicional es una estrategia accesible y confiable que alerta sobre posible complicaciones de sangrados.

Permite valorar el riesgo hemorrágico de los pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes orales que es sin duda una de las causas de mayor morbilidad y origen de complicaciones asociadas a estos tratamientos, cada vez más usados.

5. BIBLIOGRAFIA

- (1) SCHENIK, J, MORSDORF, MD. Análisis and Occurrence of Adverse Events with Oral Anticoagulant therapy. *Thrombosis and Hemostasis* – Vol.25; 1999(1)
- (2) PÉREZ REQUEJO JL, PÉREZ GARCÍA M. Inhibidor de la vía extrínseca. *Rev Iberoame. Tromb. Hemostasia* 1990; 3:161-166.
- (3) SCAZZIOTA A, ALTMAN R. El mecanismo de la hemostasia normal. *Cuadernos de Trombosis*. Tomo I. 1997; 9-27

- (4) AARBINI AA, BODKIN D LOPACIUK S AND BAUER KA. Molecular analysis of polish patients with factor VII deficiency. Blood 1994;84:2214-2220.
- (5) GIROLAMI A, COTTAZOZZI G, DAL BO ZANNON R, et all. Factor VII Padua 2: Another factor VII abnormality with defective ox- brain thromboplastin activation and a complex hereditary pattern. Blood 1979; 54:46-53.
- (6) SELIGSOHN U, ZIVELIN A, BAR- SHANI S. Cold-promoted activation of factor VII: Is it a problem under blood bank conditions?. Haemostasis 1983; 13:186-191.
- (7) BECKMANN JURGEN MD. Basic Aspects of Risk- Benefit Analysis. Thrombosis and Hemostasis – Vol 25 – 1999 – 1.
- (8) TRIPLETT D, BRANDT JT, MCGANN BATARD MA. ET AL. Hereditary factor VII deficiency: heterogeneity defined by combined functional and immunochemical analysis. Blood 1985; 66: 1284- 1287.
- (9) SARTO A, MEJÍA FERRO, MOLINAS FC. XIV Congreso Internacional de Hemostasis y Trombosis Grupo Clath. Pág. 89.

☆ ☆

☆