



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA

TEMA:

“DETERMINACIÓN DEL TIEMPO DE COAGULACIÓN, TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL Y TIEMPO DE PROTROMBINA, COMO AYUDA PARA PREVENIR EL SÍNDROME DE COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA (CID), EN PACIENTES POST-OFÍDICOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL JOSÉ MARÍA VELASCO IBARRA (TENA) EN EL PERIODO DE AGOSTO A NOVIEMBRE DEL 2009”.

Tesina de Grado previo a la obtención del Título de: Licenciados en Ciencias de la Salud, mención: Laboratorio Clínico e Histopatológico.

AUTORES:

**WILFRIDO FREDDY QUIROZ CUVI
EDISON VIDAL GUEVARA APIÑA**

TUTOR:

LICDA. MERCEDES BALLADARES

RIOBAMBA – ECUADOR 2010



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA

ESPECIALIDAD:

LABORATORIO CLÍNICO E HISTOPATOLÓGICO

TEMA:

“DETERMINACIÓN DEL TIEMPO DE COAGULACIÓN, TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL Y TIEMPO DE PROTROMBINA, COMO AYUDA PARA PREVENIR EL SÍNDROME DE COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA (CID), EN PACIENTES POST-OFÍDICOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL JOSÉ MARÍA VELASCO IBARRA (TENA) EN EL PERIODO DE AGOSTO A NOVIEMBRE DEL 2009”.

Tesina de Grado previo a la obtención del Título de: Licenciados en Ciencias de la Salud, mención Laboratorio Clínico e Histopatológico, revisado y calificado por el tribunal dirigido.

NOMBRE

FIRMA

NOTA

NOTA FINAL

DERECHOS DE AUTORÍA

Edison Vidal Guevara Apiña y Wilfrido Freddy Quiroz Cuvi, somos responsables de las ideas, doctrinas, pensamientos y resultados expuestos en el presente trabajo investigativo y los derechos de autoría pertenecen a la Universidad Nacional de Chimborazo.

AGRADECIMIENTO

Deseamos exteriorizar nuestra gratitud y profundo reconocimiento a: La Universidad Nacional de Chimborazo, por ser una de las instituciones pioneras para el cambio, transformación y desarrollo social de nuestra región y país. Docentes y estudiantes de la Escuela. Familiares, amigos y asesores que contribuyeron en el desarrollo y culminación del presente trabajo de investigación.

DEDICATORIA

El presente trabajo de investigación lo dedico a mis padres ya que ellos fueron el apoyo que necesite para llegar donde estoy, de quienes recibí siempre su apoyo incondicional y el estímulo permanente.

DEDICATORIA

El presente trabajo de investigación lo dedico a mi familia, de quienes recibí siempre su apoyo incondicional y el estímulo permanente para la culminación de esta importante etapa en mi vida profesional. En forma especial a mi padre y madre que siempre me brindaron apoyo y amor.

RESUMEN

El presente trabajo de investigación se ha desarrollado en muchos parámetros como: el planteamiento del problema, también consta de objetivos (generales y específicos) y metas de los cuales nos sirvió como guía para resolver. De una introducción que dará al lector una idea vaga del tema. Posee un marco teórico en el cual se exponen conceptos, ideas de los temas y subtemas tratados en el trabajo, entre los cuales tenemos lo que es la Hemostasia, sus fases y sus alteraciones, el significado de Ofidismo y toxina ofídica, su acción en el organismo y su grado de envenenamiento, el diagnóstico (Tomas de muestras, procesamiento de las mismas, y técnicas utilizadas para determinar los diferentes pruebas de coagulación). Consta de cuadros estadísticos con sus respectivas interpretaciones, elaborados con los datos recopilados del Hospital José María Velasco Ibarra. También se basa en la obtención de conclusiones, recomendaciones y bibliografía que ayudara al lector en busca de más información.

SUMMARY

The present investigation work has been developed in many parameters like: the position of the problem also consists of objectives (general and specific) and goals of which it served us like guide to solve. Of an introduction that will give the reader a vague idea of the topic. It possesses a theoretical mark in which concepts, ideas of the topics and subthemes are exposed tried in the work, among which we have what is Hemostasia, their phases and their alterations, the meaning of Ofidismo and toxin ofídica, their action in the organism and their poisoning grade, the diagnosis (Takings of samples, prosecution of the same ones, and techniques used to determine the different tests of clotting). It consists of statistical squares with their respective interpretations, elaborated with the gathered data of the Hospital José María Velasco Ibarra. It is also based on the obtaining of conclusions, recommendations and bibliography that he/she helped the reader in search of more information.

ÍNDICE GENERAL

INTRODUCCIÓN	1
--------------------	---

CAPÍTULO I

1 PROBLEMATIZACIÓN.....	2
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	2
1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	2
1.3 OBJETIVOS.....	3
1.3.1 OBJETIVO GENERAL.....	3
1.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	3
1.4 JUSTIFICACIÓN	4

CAPÍTULO II

2 MARCO TEÓRICO	5
2.1 POSICIONAMIENTO PERSONAL	5
2.2 FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA.....	5
2.2.1 HEMOSTASIA.....	5
2.2.1.1 MECANISMOS O FASES DE LA HEMOSTASIA.....	5
PRIMERA FASE VASCULAR.....	7
SEGUNDA FASE PLAQUETARIA	9
FUNCIONES DINÁMICAS	11
FUNCIONES PLASMÁTICAS.....	12
TERCERA FASE DE LA COAGULACIÓN PLASMÁTICA.....	13
FACTORES DE COAGULACIÓN	13
ETAPAS DE LA CASCADA DE COAGULACIÓN	17
MECANISMO BÁSICO	18
VÍA INTRÍNSECA.....	18

Formación del factor XI _a	19
Formación del factor IX _a	20
Formación del factor X _a	20
VÍA EXTRÍNSECA	21
Formación del factor VII _a	22
Formación del factor X _a	22
VÍA COMÚN.....	22
Formación de trombina	23
Formación de fibrina	24
Entrecruzamiento de la fibrina	25
REGULACIÓN Y MODULACIÓN DE LA CASCADA	25
Proteína C	26
Antitrombina III	27
Anticoagulantes	27
Anticoagulantes para uso In Vitro	28
Anticoagulantes para uso In Vivo (medicamentos anticoagulantes).....	29
CUARTA FASE FIBRINÓLISIS.....	31
2.2.2 OFIDISMO	32
2.2.2.1 TIPOS DE SERPIENTES VENENOSAS EN EL ECUADOR	32
VIPERIDAE.....	32
ELAPIDAE	34
2.2.2.2 LAS TOXINAS OFÍDICAS SU COMPOSICIÓN Y SU ACCIÓN.....	35
2.2.2.3 SINTOMATOLOGÍA.....	38
CUADRO CLÍNICO DEL ACCIDENTE OFÍDICO BOTHRÓPICO	38
CLASIFICACIÓN DEL ENVENENAMIENTO BOTHRÓPICO	40
CUADRO CLÍNICO DEL ACCIDENTE OFÍDICO ELAPIDICO	41
2.2.2.4 DIAGNÓSTICO.....	42
PRUEBAS DE LABORATORIO QUE SE DEBEN REALIZARSE EN UN ACCIDENTE OFÍDICO	43
FORMAS PARA EFECTUAR LOS TEST DE COAGULACIÓN, EN CASO DE NO TENER DISPONIBLE LABORATORIO CLINICO.....	44
2.2.2.4.1 PRUEBAS DE LABORATORIO	46

TIEMPO DE COAGULACIÓN.....	47
TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL (TTP).....	49
TIEMPO DE PROTROMBINA (TP).....	61
ANTICOAGULANTE LÚPICO Y ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS	74
2.2.2.5 TRATAMIENTO	81
2.2.3 COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA (CID).....	86
2.2.3.1 CAUSAS, INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO	86
2.2.3.2 SINTOMAS, SIGNOS Y EXAMENES	87
2.2.3.3 TRATAMIENTO	87
2.3 DEFINICIÓN DE TÉRMINOS BÁSICOS.....	90
2.4 HIPÓTESIS Y VARIABLES.....	94
2.5 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	94

CAPÍTULO III

3 MARCO METODOLÓGICO	97
3.1 MÉTODO	97
3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA	98
3.3 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	98
3.4 TÉCNICAS PARA EL ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS.....	98
3.5 PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN.....	99
3.6 COMPROBACIÓN DE LA HIPÓTESIS.....	109

CAPÍTULO IV

4 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	110
4.1 CONCLUSIONES	110
4.2 RECOMENDACIONES	111
5 BIBLIOGRAFÍA.....	112
6 ANEXOS.....	114

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración: 1 Mecanismos o fases de la hemostasia.....	6
Ilustración: 2 Serpiente Bothrops asper.....	33
Ilustración: 3 Serpiente Coral.....	34
Ilustración: 4 Coágulo sanguíneo.....	47
Ilustración: 5 Suero antiofídico liofilizado.....	83
Ilustración: 6 Producción del antídoto.....	84

ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS

TABLA Y GRÁFICO N° 1 Edad de los pacientes con ofidiotoxicosis que fueron atendidos en el H.J.M.V.I.....	99
TABLA Y GRÁFICO N° 2 Sexo de los pacientes que tuvieron un accidente ofídico.....	100
TABLA Y GRÁFICO N° 3 Controles de coagulación y grado de envenenamiento del paciente N° 1.....	101
TABLA Y GRÁFICO N° 4 Controles de coagulación y grado de envenenamiento del paciente N° 2.....	102
TABLA Y GRÁFICO N° 5 Controles de coagulación y grado de envenenamiento del paciente N° 3.....	103
TABLA Y GRÁFICO N° 6 Controles de coagulación y grado de envenenamiento del paciente N° 4.....	104
TABLA Y GRÁFICO N° 7 Controles de coagulación y grado de envenenamiento del paciente N° 5.....	105
TABLA Y GRÁFICO N° 8 Controles de coagulación y grado de envenenamiento del paciente N° 6.....	106
TABLA Y GRÁFICO N° 9 Grado de gravedad de los pacientes con mordeduras de serpiente que fueron atendidos en el Servicio de Laboratorio Clínico del H.J.M.V.I.....	107
TABLA Y GRÁFICO N° 10 Pacientes con ofidiotoxicosis que evolucionaron a un CID.....	108

INTRODUCCIÓN

Se denomina ofidismo, accidente ofídico, o también ofidiotoxicosis, al cuadro clínico característico producido por la acción de las toxinas inoculadas en un organismo por la mordedura de una serpiente venenosa.

La distribución de las serpientes es variada a nivel mundial; encontrándose desde los océanos y las zonas periárticas norte de Europa, hasta los áridos desiertos de Tasmania en el hemisferio sur, la única zona del mundo libre de serpientes es la Antártica.

En el mundo existen más de 3000 especies de serpientes, de las cuales el 10% son venenosas y responsables de las mordeduras en humanos, causando aproximadamente 3 millones de accidentes por año, con más de 150.000 muertes, hecho de gran importancia en los trópicos, donde la población más afectada es la del área rural.

Los profesionales de la salud, con la finalidad de apoyar el mejoramiento de la calidad de vida, tratamos de disminuir la incidencia de la mortalidad de los pacientes que han sufrido un accidente ofídico aplicando pruebas rápidas para valorar el tiempo de coagulación, en estos pacientes el tiempo es crucial ya que puede pasar de leve a grave, produciendo alteraciones a nivel de la hemostasia e incluso puede llegar a un cuadro clínico denominado CID, y por último la muerte.

Por ello es muy importante conocer, que se debe actuar de forma rápida para dar un diagnóstico veraz y oportuno, así como también su tratamiento, evitando por ende sus complicaciones.

CAPÍTULO I

1 PROBLEMATIZACIÓN

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El ofidismo es un problema real de salud en muchos países del mundo incluido el Ecuador y desafortunadamente, existe en nuestro medio un gran desconocimiento acerca del tema. Incluso en el cuerpo médico lo que ocasiona que muchos casos no sean adecuadamente tratados. Por otra parte, subsisten en el pueblo aún muchas falsas creencias, supersticiones, prácticas tradicionales y folclóricas que no solo son inútiles, sino que retrasan la atención médica y en muchos casos la obstaculizan o complican, agravando así el cuadro clínico. En nuestro medio ocurre también con frecuencia que las prácticas de supuestos “primeros auxilios” suelen ser inadecuadas e incluso perjudiciales, agravando el estado del paciente.

Se suele subestimar la gravedad del accidente ofídico por falta de conocimientos y de una adecuada evaluación inicial del mismo, también en los medios hospitalarios con frecuencia se pierde mucho tiempo antes de instaurar el tratamiento específico. Además no se tiene la suficiente conciencia de que el ofidiotoxicosis constituye una patología muy grave que puede tener consecuencias mortales o dejar secuelas permanentes e incapacitados a los pacientes.

1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Como ayuda la determinación del tiempo de coagulación, tiempo de trombolastina parcial y tiempo de protrombina, para prevenir el síndrome

de coagulación intravascular diseminada (CID), en pacientes post-ofídicos atendidos en el Hospital José María Velasco Ibarra (Tena) en el periodo de agosto a noviembre del 2009?

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 OBJETIVO GENERAL

- Analizar la importancia clínica de la determinación del tiempo de coagulación, tiempo de tromboplastina parcial (TTP) y tiempo de protrombina (TP), en pacientes post-ofídicos como ayuda para prevenir el síndrome de coagulación intravascular diseminada (CID).

1.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Adquirir conocimientos básicos sobre ofidismo y de la acción de las toxinas ofídicas (veneno) en los procesos de la hemostasia.
- Realizar las pruebas de coagulación (Tiempo de Coagulación, TP y TTP) en pacientes post-ofídicos.
- Relacionar los resultados de laboratorio con los signos y síntomas para saber el tipo o grado de envenenamiento.
- Determinar el porcentaje de pacientes con ofidiotoxicosis que evolucionaron a un CID.
- Valorar la importancia clínica de las pruebas de coagulación en personas que han sufrido un accidente ofídico.

- Señalar el número de pacientes afectados por este tipo de accidentes según la edad y el sexo.

1.4 JUSTIFICACIÓN

En nuestro medio existe un desconocimiento de lo que es el ofidismo y cuan importante es la realización de las pruebas de coagulación.

Razón por la cual existe el gran interés para realizar la presente investigación, por ser un tema de actualidad, también se determinara el porcentaje de pacientes con ofidiotoxicosis que evolucionaron a un CID, de igual manera ampliar nuevos conocimientos que servirá a lo largo de la carrera como profesionales en la salud.

Motivos suficientes para realizar esta investigación es debido a la falta de información en lo que se refiere al tema, ya que como laboratoristas clínicos con los conocimientos nuevos se puede brindar una mejor atención por parte del laboratorio en una institución y así evitar complicaciones en el paciente con dicho accidente, de esta manera ser una ayuda de diagnóstico para los médicos, principalmente a los pacientes atendidos en el laboratorio del Hospital José María Velasco Ibarra de la ciudad del Tena.

La presente investigación es factible realizar ya que se cuenta con todos los recursos necesarios, de igual forma la autorización del director del hospital y el líder de laboratorio, sobre todo un gran interés de parte de los investigadores para realizar un trabajo responsable y confiable que nos permita alcanzar los propósitos planteados, también se realizó una investigación bibliográfica sobre el tema que se va a investigar la cual existe mucha información que nos ayudaran a entender y comprender nuestros conocimientos referente al problema.

CAPÍTULO II

2 MARCO TEÓRICO

2.1 POSICIONAMIENTO PERSONAL

En la presente investigación se utiliza el pragmatismo como corriente del pensamiento ya que no se puede separar la teoría de la práctica.

2.2 FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

2.2.1 HEMOSTASIA

Etimológicamente, proviene de dos palabras griegas hemo (haima) que significa sangre y stasis (es un sufijo) que significa parada.

En el ámbito de la fisiología, se llama hemostasia al conjunto de mecanismos que el organismo pone en marcha para cohibir la hemorragia. (Benjamín García Espinoza),

2.2.1.1 MECANISMOS O FASES DE LA HEMOSTASIA:

La hemostasia natural tiende a conseguir la formación de un coágulo resistente que cierre la continuidad y detenga la salida de la sangre. La hemostasia efectiva depende de unas complejas interacciones entre:

1. pared vascular,
2. plaquetas,
3. proteínas plasmáticas implicadas en la coagulación (factores plasmáticos).

Ante una lesión vascular, se producen sucesivamente cuatro fases:

1. Reacción o fase vascular (modificadores del tono vascular).
2. Reacción o fase plaquetaria (adhesión y agregación plaquetaria con la formación del trombo hemostático primario).
3. Activación de la coagulación sanguínea (trombo hemostático definitivo).
4. Activación de la fibrinólisis (digestión del trombo, recanalización del vaso).

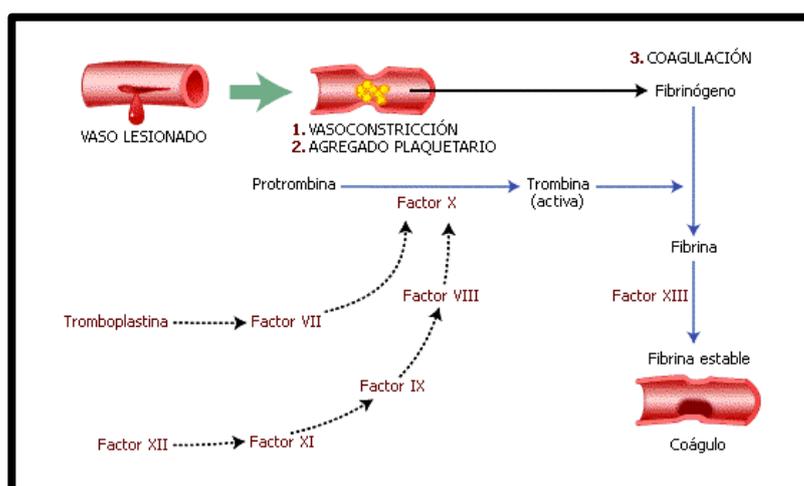


Ilustración: 1 Mecanismos o fases de la hemostasia

Fuente: http://3.bp.blogspot.com/_KEePnkegrM/StELh4J8EhI/AAAAAAAAAJM/OYi_Ub_eZ9vs/s320/1e67a777.gif.

Si bien esta distinción sirve a los propósitos de la comprensión y exposición didáctica, todo el proceso debe ser considerado como una serie de secuencias íntimamente relacionadas e integradas.

A esto se añade un complejo sistema de inhibidores fisiológicos y mecanismos de control que permiten delimitar cualquier activación excesiva o inadecuada del proceso hemostático.

<http://www.clinicadam.com/salud/5/000573.html>.

PRIMERA FASE VASCULAR

Cuando se produce un daño vascular, el primer evento que ocurre es la vasoconstricción, hecho importante para controlar la hemorragia, con la finalidad de disminuir el área sangrante y reducir la velocidad del flujo. Esta se halla bajo el control neural que se ejerce por las fibras simpáticas y humorales, el más importante, por la liberación de sustancias vasoactivas contenidas en las plaquetas, entre ellas tenemos:

1. La serotonina.
2. El tromboxano A₂ (TxA₂).

Otros vasoconstrictores: endoteliales como endotelina y otros reguladores del tono vascular: bradiquininas, fibrinopéptidos B, óxido nítrico.

Una vez lesionado el vaso sanguíneo, se exponen las fibras conectivas y colágeno, que estimulan la constitución del tapón plaquetario y activan los primeros factores de la coagulación, simultáneamente se hace disponible la tromboplastina tisular activando la vía extrínseca.

Estos eventos conducen a la formación del tapón hemostático temporal plaquetario.

El endotelio juega un papel importante de regulación tanto de la hemostasis y procesos antitrombóticos. Normalmente controla el tono vascular, activa las plaquetas, la fase fluida y la fibrinólisis, es decir, predominan mecanismos antiagregantes y anticoagulantes, para prevenir la adhesión plaquetaria y la deposición de fibrina.

1. Propiedades antiplaquetarias. Las plaquetas no se adhieren al endotelio normal, pero si hay una injuria, se produce rápidamente la adhesión plaquetaria, dependiendo de la interacción de las glicoproteínas

de la membrana plaquetaria con el colágeno IV o V, por medio del FvW (las células endoteliales sintetizan, almacenan, secretan FvW, liberado a la sangre por la trombina). Una vez adheridas, otras plaquetas se agregan y degranulan sucesivamente liberando ADP, ATP, TxA2, FP4, Factor de crecimiento, que actúan agregando más plaquetas al sitio de la lesión.

La acción antiagregante la realizan por la generación de varios agentes anticoagulantes. Las células endoteliales sintetizan a partir del ácido araquidónico Prostaciclina (PG12), potente vasodilatador e inhibidor de la función plaquetaria, a través de la activación de la adenilciclase que provoca un aumento intracelular de adenosina monofosfato cíclico (c-AMP) que inhibe la agregación, secreción plaquetaria, unión FvW-fibrinógeno.

Existe un balance fisiológico hemostático entre TxA2, vasoconstrictor, proagregante y la PG12 endotelial vasodilatador antiagregante, impide la adhesión plaquetaria.

2. Propiedades anticoagulantes: para evitar el depósito de fibrina, las células endoteliales, cargadas negativamente, sintetizan proteoglicanos (sulfato de heparan) sustancia parecida a la heparina, inactiva a la trombina por medio de la antitrombina III (AT3). También sintetiza Trombomodulina, una proteína de superficie que sirve de cofactor a la trombina + calcio para activar la Proteína C, la cual con su cofactor Proteína S (sintetizada en el endotelio) inhibe Va y VIIIa.

3. Actividad profibrinolítica: el endotelio produce dos activadores del plasminógeno:

1. Tisular (TPA) y

2. Uroquinasa (u-PA) plasmina, lisis del coágulo.

4. Propiedades Procoagulantes (protrombóticas):

a. Actividad proagregante fundamentalmente se realiza a través del colágeno IV – V endotelial que libera TxA₂, con la consecuente adhesión, agregación y degranulación de las plaquetas. La unión de las plaquetas al endotelio está mediada por varias proteínas entre ellas la más importante FvW (es liberada por trombina, endotoxinas, DDAVP –desmopresina).

b. Actividad procoagulante: el endotelio tiene actividad tromboplastica una vez que presente una injuria. El FT reacciona con VII+Ca, para activar X. El endotelio estimulado por endotoxinas activa al FT. Al endotelio se une FIXa, VIIIa, X, puede activar XII, KAPM. Además produce la síntesis del inhibidor fisiológico del activador del plasminógeno (PAI –1) favoreciendo el riesgo trombótico. La endotoxina y la trombina estimulan la síntesis de PAI-1. (<http://www.monografias.com/trabajos68/mecanismo-coagulacion/mecanismo-coagulacion2.shtml>)

SEGUNDA FASE PLAQUETARIA

Agregado plaquetario (Tapón Hemostático)

En esta fase se realiza la constitución del trombo o clavo plaquetario ("cabeza blanca" del trombo definitivo), al mismo tiempo que en la agregación plaquetaria tiene lugar la concentración de una gran cantidad de factores necesarios para la tercera fase de la coagulación plasmática.

Las plaquetas son los elementos formes más pequeños de la sangre circulante de forma discoide y sin núcleo. Son producidas por la fragmentación del citoplasma de los megacariocitos de la médula ósea y acaso también de los situados en el pulmón. Los megacariocitos son las células más grandes de la médula ósea. Derivan de la célula madre pluripotencial que, bajo el influjo de hormonas trombopoyéticas, son inducidas en la línea megacariocítica.

El megacariocito es la única célula de la médula ósea que tiene capacidad de reproducir su DNA sin sufrir división celular (endocitosis). Se ha

estimado que un megacariocito da lugar a 1.000 plaquetas. La secuencia madurativa dura cuatro a cinco días.

Siendo las plaquetas de forma aproximadamente esférica, su diámetro varía entre 2 y 4 micras, con 7 a 8 micras cúbicas de volumen.

Su membrana protoplásmica, de estructura lipoproteína, con un espesor aproximado de 20 a 30 milimicras, es rica en la enzima ATP-asa (adenosintrifosfatasa). Alrededor de esta membrana se dispone una "atmósfera plasmática periplaquetaria" rica en factores de la coagulación.

La cantidad normal de plaquetas oscila entre 150.000 y 300.000 por mm^3 . Se encuentran acumuladas en el bazo y en el pulmón y son destruidas en el sistema retículoendotelial (hígado y bazo). No se encuentran plaquetas en la linfa del conducto torácico. La vida media de las plaquetas oscila entre 9 y 11 días.

Las funciones de las plaquetas en la fase plaquetaria trascienden de este estadio para aportar mecanismos importantes tanto a la primera fase, vascular, como a la siguiente, plasmática.

Las actividades funcionales de las plaquetas.

1. **Funciones dinámicas**, correspondientes a la adhesividad y a la agregación plaquetaria, la metamorfosis viscosa, la función trombodinámica y la función retráctil.
2. **Funciones plasmáticas**, cumplidas mediante la liberación de factores para la tercera fase (coagulación).
 - Liberación de factor 2
 - Liberación del factor 3 (acelerador de la trombina),
 - Liberación de factor 4 (factor antiheparina),

- E incluso para la primera fase (serotonina con acción vasoconstrictora).

FUNCIONES DINÁMICAS

El acontecimiento inicial de la hemostasia es la adherencia de las plaquetas a las fibras de colágeno (especialmente el colágeno de tipo III) y a otras materias fibrilares del subendotelio.

La adhesión requiere que la plaqueta forme una unión estable con la superficie del vaso, y esto se hace a través de la participación de al menos dos cofactores: el factor de von Willebrand (sintetizado por las células endoteliales de la pared vascular) y la fibroconectina (sintetizado por el subendotelio vascular).

Esta unión es dependiente de la activación plaquetaria y está mediatizada por la presencia de Ca^{++} . Las plaquetas forman al principio una monocapa. Antes de la adherencia y, sobre todo, después, se desarrolla otro fenómeno plaquetario denominado agregación, en virtud del cual se adhieren entre sí, formando el trombo blanco.

Tras la agregación reversible tiene lugar la agregación irreversible y la metamorfosis viscosa, proceso durante el cual las plaquetas agregadas pierden sus gránulos, emiten pseudópodos y se transforman en una masa viscosa sin contornos individuales, por lisis de sus membranas.

La fase de agregación reversible puede anularse sustituyendo el calcio mediante la adición de sustancias descalcificantes como el **citrato y el oxalato**. El trombo blanco constituido, evita la continuidad del flujo sanguíneo, es la respuesta primaria o provisional en el mecanismo de la hemostasia espontánea o natural. Los iones de calcio juegan un papel

importante en el proceso. Su duración suele ser de tres a cuatro horas, hasta que se produce su lisis.

FUNCIONES PLASMÁTICAS

Para su intervención en la tercera fase, las plaquetas disponen de los siguientes factores:

- | | |
|----------------------|---|
| Factor 1 | Similar al factor V de la coagulación. |
| Factor 2 | Dotado de actividad fibrinoplástica, acelera la conversión del fibrinógeno en fibrina. |
| Factor 3 | Es el factor plaquetario más importante para la coagulación. Está constituido por una fosfolipoproteinemia y acelera la formación de la tromboquinasa o tromboplastina. |
| Factor 4 | Se trata de una antiheparina que neutraliza a ésta y a sustancias con efecto heparínico como el dextrano. |
| Trombastenina | Proteína contráctil que interviene en la retracción del coágulo. |

Los coágulos preparados a partir de plasma sin plaquetas se contraen en menor grado que los normales (plasma con plaquetas). La retracción del coágulo producida por la acción plaquetaria se estima que corresponde a un 50%. Esta proteína contráctil responsable de esta actividad plaquetaria es parecida a la actinmiosina del músculo y para su acción requiere la presencia de calcio, glucosa, ATP y un cofactor no determinado.

La función tromboodinámica de las plaquetas es muy importante para la estructuración definitiva del coágulo de fibrina (sinéresis) transformando las fibras largas y gruesas en otras finas y cortas en disposición

tridimensional. El trazado del aparato tromboelastográfico, aumentando la separación de las líneas de su trazado (de 20 nm en ausencia de plaquetas a 60 nm en su presencia) hace objetiva esta función trombodinámica. (<http://www.clinicadam.com/salud/5/000573.html>)

TERCERA FASE DE LA COAGULACIÓN PLASMÁTICA

Mecanismos intrínsecos y extrínsecos (cascadas).

Se denomina **coagulación** al proceso, por el cual, la sangre pierde su liquidez, tornándose similar a un gel en primera instancia y luego sólida, sin experimentar un verdadero cambio de estado. Este proceso es debido, en última instancia, a que una proteína soluble que normalmente se encuentra en la sangre, el fibrinógeno, experimenta un cambio químico que la convierte en insoluble y con la capacidad de entrelazarse con otras moléculas iguales, para formar enormes agregados macromoleculares en forma de una red tridimensional. El fibrinógeno, una vez transformado, recibe el nombre de fibrina. Coagulación es por lo tanto, el proceso enzimático por el cual el fibrinógeno soluble se convierte en fibrina insoluble, capaz de polimerizar y entrecruzarse. Un coágulo es, por lo tanto, una red tridimensional de fibrina que eventualmente ha atrapado entre sus fibras a otras proteínas, agua, sales y hasta células sanguíneas. Por una convención se denomina "trombo" a un coágulo formado en el interior de un vaso sanguíneo.

FACTORES DE COAGULACIÓN

El proceso de coagulación implica toda una serie de reacciones enzimáticas encadenadas de tal forma que actúan como una avalancha, amplificándose en cada paso: un par de moléculas iniciadoras activan un

número algo mayor de otras moléculas, las que a su vez activan un número aún mayor de otras moléculas, etc.

En esta serie de reacciones intervienen más de 12 proteínas, iones de Ca^{2+} y algunos fosfolípidos de membranas celulares. A cada uno de estos compuestos participantes en la cascada de coagulación se les denomina "Factor" y comúnmente se lo designa por un número romano elegido de acuerdo al orden en que fueron descubiertos.

Siete de los factores de coagulación (precalicreína —factor V—, protrombina —Factor II—, proconvertina —factor VII—, factor antihemofílico beta —IX—, factor Stuart —X—, tromboplastina plasmática —XI— y factor Hageman —XII—) son zimógenos sintetizados en el hígado, esto es, proenzimas que normalmente no tienen una actividad catalítica importante, pero que pueden convertirse en enzimas activas cuando se hidrolizan determinadas uniones peptídicas de sus moléculas. Estas proenzimas, una vez recortadas, se convierten en proteasas de la familia de las serina proteasas; capaces de activar a las siguientes enzimas de la cascada. Una enzima activa "recorta" una porción de la siguiente proteína inactiva de la cascada, activándola. Algunos factores de coagulación requieren vitamina K para su síntesis en el hígado, entre ellos los factores II (protrombina), VII (proconvertina), IX (antihemofílico beta) y X (Stuart).

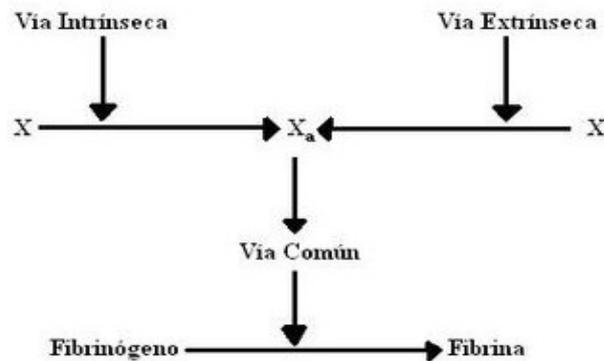
Factor	Nombre	Masa (KDa)	Nivel en plasma (mg/dl)	Función
I	Fibrinógeno	340	250-400	Se convierte en fibrina por acción de la trombina. La fibrina constituye la red que forma el coágulo.

II	Protrombina	72	10-14	Se convierte en trombina por la acción del factor X _a . La trombina cataliza la formación de fibrinógeno a partir de fibrina.
III	Tromboplastina o factor tisular			Se libera con el daño celular; participa junto con el factor VII _a en la activación del factor X por la vía extrínseca.
IV	Ión Calcio	40 Da	4-5	Media la unión de los factores IX, X, VII y II a fosfolípidos de membrana.
V	Procalicreína	350	1	Potencia la acción de X _a sobre la protrombina
VI	No existe	--	--	--.
VII	Proconvertina	45-54	0.05	Participa en la vía extrínseca, forma un complejo con los factores III y Ca ²⁺ que activa al factor X.
VIII:C	Factor antihemofílico	285	0.1-0.2	Indispensable para la acción del factor X (junto con el IX _a). Su ausencia provoca hemofilia A.
VIII:R	Factor Von Willebrand	>10000		Media la unión del factor VIII:C a plaquetas. Su ausencia causa la Enfermedad de Von Willebrand.

IX	Factor Christmas	57	0.3	Convertido en IX _a por el XI _a . El complejo IX _a -VII-Ca ²⁺ activa al factor X. Su ausencia es la causa de la hemofilia B.
X	Factor Stuart-Prower	59	1	Activado por el complejo IX _a -VIII-Ca ²⁺ en la vía intrínseca o por VII-III-Ca ²⁺ en la extrínseca, es responsable de la hidrólisis de protrombina para formar trombina.
XI	Tromboplastina plasmática o antecedente trombo plástínico de plasma	160	0.5	Convertido en la proteasa XI _a por acción del factor XII _a ; XI _a activa al factor IX.
XII	Factor Hageman	76	--	Se activa en contacto con superficies extrañas por medio de calicreína asociada a quininógeno de alto peso molecular; convierte al factor XI en XI _a .
XIII	Pretransglutaminidasa o factor Laili-Lorand	320	1-2	Activado a XIII _a , también llamado transglutaminidasa, por la acción de la trombina. Forma enlaces cruzados entre restos de lisina y

				glutamina contiguos de los filamentos de fibrina, estabilizándolos.
Precalicroína	Factor Fletcher	--	--	Activada a calicroína, juntamente con el quininógeno de alto peso molecular convierte al factor XII en XII _a .
quininógeno de alto peso molecular	Factor Fitzgerald-Flaujeac-Williams	--	--	Coadyuva con la calicroína en la activación del factor XII.

ETAPAS DE LA CASCADA DE COAGULACIÓN



La cascada de coagulación se divide para su estudio, clásicamente en tres vías: La vía intrínseca, la vía extrínseca y la vía común.

Las vías intrínseca y extrínseca son las vías de iniciación de la cascada, mientras que la vía común es hacia donde confluyen las otras dos desembocando en la conversión de fibrinógeno en fibrina.

Esta división es un tanto arbitraria y tiene más que ver con las deficiencias de las técnicas que en su momento se utilizaron para desentrañar los

mecanismos implicados, que con lo que ocurre realmente en una lesión vascular; ya que en este último caso se establecen varias interrelaciones entre las vías de iniciación.

MECANISMO BÁSICO

Cada reacción de estas vías da como resultado el ensamblado de un complejo compuesto por una enzima (factor de coagulación activado), un sustrato (proenzima de un factor de coagulación) y un cofactor que actúa acelerando la reacción.

Estos componentes se ensamblan en general sobre una superficie fosfolipídica y se mantienen unidos por medio de puentes formados por iones Ca^{2+} . Por lo tanto la reacción en cascada tiende a producirse en un sitio donde este ensamble puede ocurrir; por ejemplo sobre la superficie de plaquetas activadas.

Tanto la vía intrínseca como la vía extrínseca desembocan en la conversión del factor X en X_a (la letra "a" como subíndice "a" significa "activado") punto en el que se inicia la vía común.

VÍA INTRÍNSECA

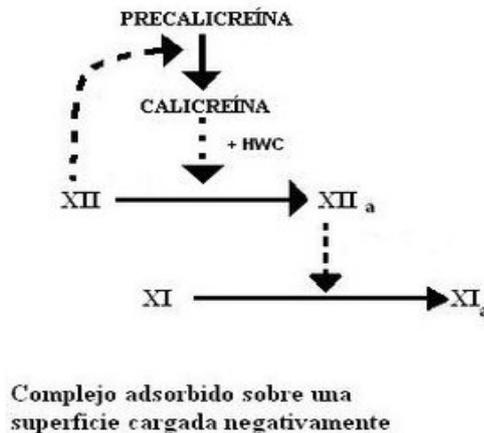
Recibe este nombre debido a que antiguamente se pensaba que la sangre era capaz de coagular "intrínsecamente" por esta vía sin necesidad de contar con la ayuda de factores externos. Actualmente se sabe que esto no es exactamente así. El proceso de coagulación en esta vía se desencadena cuando la sangre entra en contacto con una superficie "extraña", es decir, diferente al endotelio vascular.

En el caso de una lesión vascular, la membrana basal del endotelio o las fibras colágenas del tejido conectivo, proporcionan el punto de iniciación.

En general las superficies polianiónicas (cargadas negativamente) pueden cumplir el mismo papel, materiales no orgánicos tales como el vidrio, el caolín y algunas resinas pueden actuar como desencadenantes de la reacción. A esta vía es posible subdividirla en tres pasos:

Formación del factor XI_a

En esta etapa participan cuatro proteínas: Precalicroína, Quininógeno de alto peso molecular (HMWK) y los factores XII y XI. Esta etapa no requiere de iones calcio.

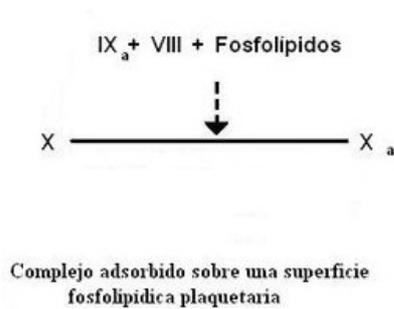


Complejo adsorbido sobre una superficie cargada negativamente

Activación del factor XI

Estos cuatro factores se adsorben sobre la superficie cargada negativamente, formando el complejo cebador o de iniciación. De estos factores el XII funciona como verdadero iniciador, ya que si bien es una proenzima, posee una pequeña actividad catalítica que alcanza para activar a la precalicroína convirtiéndola en calicroína.

En segunda instancia la calicroína actúa catalíticamente sobre el factor XII para convertirlo en XII_a, una enzima muchísimo más activa. La actividad catalítica de la calicroína se ve potenciada por el HMWK. Por último la proteasa XII_a actúa sobre el factor XI para liberar XI_a.



Activación del factor Xa

La ausencia del componente antihemofílico causa hemofilia A. El complejo formado por los factores IX_a-X-VIII-Fosfolípidos y Ca²⁺ actúa sobre el factor X para convertirlo en X_a. En este punto concluye la vía intrínseca.

VÍA EXTRÍNSECA

Recibió este nombre debido a que fue posible notar desde un primer momento que la iniciación de esta vía requería de factores ajenos a la sangre.

Cuando la sangre entra en contacto con tejidos lesionados o se mezcla con extractos de tejidos, se genera muy rápidamente factor X_a. En este caso la activación de la proenzima X es mediada por un complejo formado por factor VII, Ca²⁺ y tromboplastina (llamada también factor III o factor tisular).

El factor tisular es una lipoproteína sintetizada en el endotelio de los vasos sanguíneos de todos los tejidos, aunque es especialmente abundante en pulmón, cerebro y placenta.

El factor tisular se encuentra normalmente "secuestrado" en el interior de las células endoteliales y es secretado en respuesta a una lesión, o bajo

el efecto de algunas citoquinas tales como el Factor de Necrosis Tumoral (TNF), InterLeucina 1 (IL-1); o por endotoxinas bacterianas.

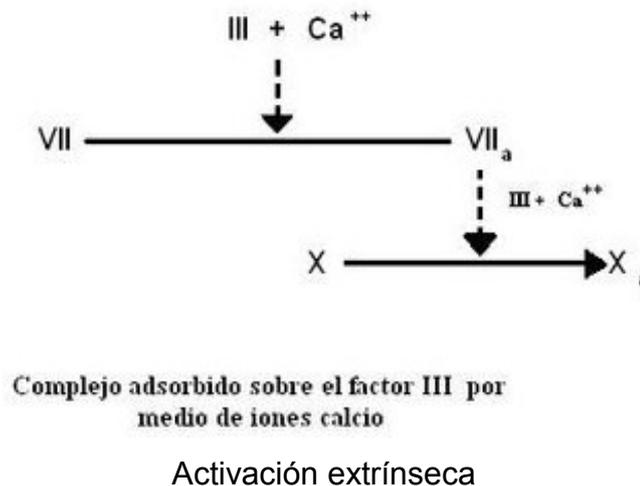
La vía extrínseca es muy rápida, se cumple en apenas unos segundos y comprende dos pasos; mientras que la intrínseca insume varios minutos.

Formación del factor VII_a

En primera instancia el factor VII se une a la porción fosfolipídica del factor tisular gracias a sus residuos gamma-carboxiglutamato, utilizando iones Ca²⁺ como puentes. Este complejo provoca la activación del factor VII_a.

Formación del factor X_a

El complejo VII_a-III-Ca²⁺ actúa sobre el factor X convirtiéndolo en la proteasa activa X_a. En este punto termina la vía extrínseca y se inicia la vía común



VÍA COMÚN

Llegando al punto en que se activa el factor X, ambas vías confluyen en la llamada vía común. La vía común termina con la conversión de

fibrinógeno en fibrina, y el posterior entrecruzamiento de la misma estabilizando el coágulo.

La vía común implica tres etapas:

Formación de trombina

La trombina (también llamada factor II_a) es una proteasa generada por la ruptura de la cadena proteica de la proenzima protrombina (factor II), una glicoproteína constituida por 582 aminoácidos y con 12 puentes disulfuro intracatenarios.

La trombina se activa luego de que la proteasa X_a hidroliza dos uniones peptídicas de la protrombina. La X_a produce en primer término la escisión de un fragmento de 32 KDa de la región N-terminal de la cadena, cortándola sobre una unión arginina-treonina. En segundo término produce la ruptura de un enlace entre una arginina y una isoleucina; sin embargo estos dos últimos fragmentos permanecen unidos por un puente disulfuro.

La trombina es una serina-proteasa similar a la tripsina, pero mucho más selectiva. Ataca casi de manera exclusiva las uniones arginina con un aminoácido cargado positivamente en sus sustratos.

La conversión de protrombina a trombina debida al factor X_a se acelera notablemente por la formación de un complejo con el factor V_a y Ca²⁺ sobre la superficie de las membranas plaquetarias (fosfolípidos de membrana).

El factor X_a y la protrombina se adsorben sobre la membrana utilizando iones Ca²⁺ como puentes. El factor V_a se une a la protrombina acelerando la reacción. El factor V_a se produce por la acción de la trombina sobre el

factor V en un claro ejemplo de una reacción que va acelerándose a medida que progresa (autoacelerada).

Formación de fibrina

El fibrinógeno (factor I) es una glicoproteína compuesta por seis cadenas polipeptídicas: dos A-alfa, dos B-beta y dos gamma; unidas entre sí por puentes disulfuro. Se trata de una molécula alargada y simétrica formada por tres dominios globulares conectados por segmentos fibrilares. Cada mitad de la molécula se encuentra formada por tres cadenas (A-alfa, B-beta y gamma) que se enrollan en una triple hélice muy compacta en los sectores fibrilares. Los extremos amino de las seis cadenas se reúnen en el dominio globular central. En un hecho que parecería muy curioso, los extremos N-terminales de las cadenas A-alfa y B-beta emergen como cabos libres del dominio globular central. Estas cadenas son muy ricas en aspartato y glutamato, además las cadenas B-beta poseen en esta región residuos tirosina-O-sulfato formados postraduccionalmente. Estos residuos con una alta tendencia a adquirir carga negativa contribuyen a formar una región central con una muy alta densidad de carga. Esta región electronegativa central es la responsable de la repulsión entre moléculas de fibrina que las mantiene en solución. La trombina ataca los enlaces arginina-glicina presentes en estos "cabos libres", separando cuatro péptidos; dos segmentos A de 18 aminoácidos cada uno (provenientes de las cadenas A-alfa), y dos segmentos B de 20 aminoácidos (provenientes de las cadenas B-beta). A estos péptidos se los suele denominar "fibrinopéptidos". El resto que queda de la molécula es un monómero de fibrina de composición $\text{alfa}_2\text{beta}_2\text{gamma}_2$.

Al eliminarse los fibrinopéptidos desaparecen las fuerzas de repulsión intermoleculares con lo que los monómeros de fibrina tienden a agruparse espontáneamente formando asociaciones altamente ordenadas.

Los monómeros se disponen uno a continuación del otro, cabeza con cabeza en forma de largas hebras. Estas hebras a su vez forman manojos, emparejándose con otras hebras de tal manera que la región central de los monómeros de fibrina de una se encuentra rodeada por las cabezas de los monómeros de fibrina de las otras.

Este emparejamiento se hace posible gracias a interacciones de tipo electrostático y puente hidrógeno entre las regiones centrales de los monómeros de una y las cabezas globulares de otras.

Entrecruzamiento de la fibrina

Los haces paralelos de fibrina polimerizada forman una asociación laxa, que se encuentra en equilibrio con la forma monomérica de la molécula; por lo que sería imposible que cumplieran su papel de formar un coágulo estable sin reforzar esta estructura por medio de enlaces covalentes entre hebras vecinas.

La formación de estos "puentes" covalentes intercatenarios es catalizada por la enzima transglutaminidasa (conocida también como factor XIII_a).

La transglutaminidasa cataliza la formación de enlaces amida entre restos glutamina y lisina de hebras próximas entre sí. En la reacción se libera amoníaco en forma de ión amonio (NH₄⁺).

Esta enzima se forma a partir del factor XIII por acción de la trombina.

REGULACIÓN Y MODULACIÓN DE LA CASCADA

Debido a que la cascada de coagulación consiste en una serie de reacciones que van amplificándose y acelerándose en cada paso, es

lógico pensar que debe existir algún mecanismo de regulación; un "freno" a la reacción en cadena; ya que de progresar sin control en pocos minutos podría provocar un taponamiento masivo de los vasos sanguíneos (trombosis diseminada).

Varios mecanismos intervienen en la regulación de la cascada de reacciones:

- El flujo sanguíneo normal, arrastra a los factores activados, diluyendo su acción e impidiéndoles acelerarse. Esta es una de las razones por las cuales cuando existe estasis del flujo sanguíneo se favorece la formación de trombos.
- El hígado actúa como un filtro quitando de la sangre en circulación los factores activados e inactivándolos.
- Existen además algunas proteasas que degradan específicamente a ciertos factores activados, y otras que ejercen acciones inhibitorias sobre factores activos.

Proteína C

La proteína C es una proenzima que se encuentra normalmente en el plasma, y cuya síntesis en el hígado es dependiente de la vitamina K. Esta proteína es convertida en una proteasa activa por la acción de la trombina. La proteína C_a actúa específicamente degradando a los factores V_a y VIII_a, con lo que limita la proyección de la cascada.

Es interesante notar el triple papel que desempeña la trombina: cataliza la formación de fibrina, activa a la enzima responsable de su entrecruzamiento, y una vez que el proceso de coagulación y estabilización del coágulo está en marcha; ejerce acciones tendientes a limitarlo.

Antitrombina III

La antitrombina III es una glicoproteína de 60 Kda sintetizada en el hígado sin depender de la vitamina K, es considerada la principal inhibidora de la coagulación.

Esta proteína actúa inhibiendo irreversiblemente a varios factores procoagulantes activos, el principal de los cuales es la trombina; aunque también actúa sobre la calicreína y los factores X_a, XI_a y XII_a. La acción de la antitrombina es notablemente aumentada por el heteropolisacárido heparina. La heparina se encuentra en el endotelio de los vasos sanguíneos y en los gránulos de las células cebadas, tiene una poderosa acción anticoagulante ya que facilita la unión de la antitrombina III con los factores procoagulantes activos.

Existen otras anti-proteasas sanguíneas que también ejercen acción anticoagulante aunque menos potente tales como la alfa₂ macroglobulina y la alfa₁ antitripsina.

Anticoagulantes

Un anticoagulante es, como su nombre lo indica, una sustancia química que retrasa o impide la coagulación de la sangre, ya sea en el interior de un organismo (In Vivo) o en el exterior (In Vitro).

Existen diferentes tipos de anticoagulantes que actúan dificultando o impidiendo alguno de los pasos de la cascada de coagulación.

Existen dos tipos principales de anticoagulantes, los anticoagulantes para uso "In Vitro" y los que tienen empleo "In Vivo", entre estos últimos se encuentran los medicamentos con acción anticoagulante.

En general los anticoagulantes para uso In Vitro actúan como quelantes del ión Ca^{2+} , de manera tal que este no puede participar en la formación de los complejos que activan al factor X, y por lo tanto se interrumpe la cascada de coagulación casi en su inicio.

Los anticoagulantes para uso In Vivo actúan de maneras un poco más complicadas.

La adición de algunos agentes quelantes tales como el EDTA entrañan un grave riesgo para la salud del individuo sometido a tratamiento, ya que estos agentes son capaces de acomplejar gran cantidad de iones con alta afinidad, algunos de los cuales desempeñan importantes funciones en el organismo tales como el Cu^{2+} , Fe^{3+} , Zn^{2+} , etc.; mientras que otros agentes acomplejantes del calcio tales como el citrato, no tienen gran utilidad ya que son rápidamente metabolizados perdiendo su capacidad anticoagulante.

Entre los coagulantes para uso in vivo encontramos sustancias tales como la heparina o los anticoagulantes dicumarínicos.

Para uso In Vitro

- EDTA ($\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_8$) o sal disódica, dipotásica o tripotásica del ácido etilendiaminotetraacético.

Esta sustancia actúa mediante un efecto quelante sobre el ión calcio (Ca^{2+} , lo que impide la formación de los complejos procoagulantes en los que este ión participa.

Este anticoagulante se utiliza fundamentalmente para la realización de recuentos celulares, sobre todo en autoanalizador. Tiene la ventaja de

permitir la realización del hematocrito y de frotis sanguíneo hasta dos horas después de la extracción de la muestra. También impide la aglutinación de las plaquetas.

- HEPARINA SÓDICA. HEPARINA DE LITIO, es un anticoagulante fisiológico que actúa impidiendo que la protrombina se transforme en trombina.
- CITRATO TRISÓDICO ($C_6H_5O_7Na_3$) actúa impidiendo que el calcio se ionice, evitando así la coagulación. Se utiliza principalmente para realizar pruebas de hemostasia; así como también para medir la velocidad de eritrosedimentación.

Anticoagulantes para uso In Vivo (medicamentos anticoagulantes).

Este grupo de anticoagulantes se definen como "medicamentos que impiden la coagulación o la agregación plaquetaria", este tipo de medicamentos tienen utilidad en aquellas patologías causadas por un trombo sanguíneo, ya sea para facilitar su disolución (trombolisis) o bien para prevenir que los trombos se repitan.

En este artículo vamos a centrarnos en aquellos que impiden la cascada de coagulación:

- La heparina alarga el tiempo de coagulación, se administra generalmente mediante inyección subcutánea o endovenosa.

Ya que es un compuesto fisiológico presente en gran cantidad en los mamíferos, comúnmente se utiliza heparina obtenida de pulmón de vaca o de mucosa intestinal de cerdo convenientemente purificada. La potencia difiere según el origen, pero hoy en día vienen estandarizadas en UI, por lo que se pueden comparar solo con este índice.

Comercialmente se obtiene en forma de dos sales (cálcica y sódica) que no guardan demasiada diferencia en su actividad. Las cálcicas se usan preferentemente por vía subcutánea, ya que resultan menos dolorosas, pero por vía endovenosa pueden utilizarse ambas. La heparina NUNCA se administra vía intramuscular.

La Heparina se utiliza cuando se precisa de acción anticoagulante rápida y por poco tiempo. En la prevención de trombosis venosas de cirugía se utiliza a bajas dosis, 5.000UI, dos horas antes de la intervención y después cada 12 horas hasta el alta del paciente. Las heparinas de bajo peso molecular son fragmentos de peso molecular entre 3.500 y 6.000, con ello tiene una vida más larga y aumenta su biodisponibilidad. Tiene una menor inhibición de la agregación plaquetaria. No sustituyen a las heparinas tradicionales sino que en terapias de baja dosis son más cómodas por que se aplican 1 sola vez al día.

En terapias de altas dosis se utilizan las heparinas tradicionales.

- Hirudina
- Anticoagulantes dicumarínicos. Reciben este nombre genérico un grupo de compuestos derivados del Dicumarol (un compuesto extraído del trébol dulce) entre los que se encuentran el Acenocumarol (el de uso más frecuente en España, bajo el popular nombre de Sintrom) y la Warfarina. Estos medicamentos presentan la ventaja de poder ser administrados por vía oral y de poseer un efecto prolongado en el tiempo, con gran variabilidad interindividual, por ello necesitan controles periódicos para su ajuste terapéutico.

Todos ellos son inhibidores de la vitamina K (aVK). Debido a que la vitamina K interviene como cofactor enzimático en la síntesis de los factores II, VII, IX y X (concretamente en la gamma-carboxilación de

estos); el resultado es que provoca la aparición en sangre, de unas formas inactivas de los mismos denominadas PIVKAs (“Proteins Induced by Vitamin K Antagonists”). Dada la diferente vida media que presentan los factores de coagulación (el tiempo que permanecen en sangre antes de ser degradados), por ejemplo el VII comienza a descender en 6 horas pero el II tarda cerca de 70, no se consigue una anticoagulación efectiva hasta el 3º-4º día de tratamiento y el efecto no se estabiliza hasta después de una semana.

Curioso es que la activación de dos inhibidores fisiológicos de la coagulación como son las Proteínas C y S de importancia fundamental (inhiben a los Factores V y VIII activados), también depende de la Vit. K, por lo que los cumarínicos originan una “paradoja bioquímica” anticoagulante-procoagulante. No obstante, su efecto anticoagulante supera ampliamente al procoagulante, por lo que solo puede tener consecuencias clínicamente significativas en raros casos (Déficits congénitos de Proteína C o S) y de forma transitoria al inicio del tratamiento.

CUARTA FASE FIBRINÓLISIS

Después de que el coágulo se ha establecido, comienza la reparación de los tejidos afectados. Para hacer posible esto el coágulo es colonizado por células que formarán nuevos tejidos y en el proceso va siendo degradado.

La degradación de la fibrina (fibrinólisis), componente mayoritaria del coágulo, es catalizada por la enzima plasmina, una serina proteasa que ataca las uniones peptídicas en la región triple hélice de los monómeros de fibrina. La plasmina se genera a partir del plasminógeno, un precursor inactivo; activándose tanto por la acción de factores intrínsecos (propios

de la cascada de coagulación) como extrínsecos, el más importante de los cuales es producido por el endotelio vascular. Se le denomina "activador tisular del plasminógeno".

El gen de este factor ha sido clonado y actualmente se puede obtener la proteína producida por tecnología de ADN recombinante.

Este factor suele utilizarse en clínica para favorecer la disolución de trombos. (<http://es.wikipedia.org/wiki/Coagulaci%C3%B3n>)

2.2.2 OFIDISMO

Se denomina ofidismo, accidente ofídico, o también ofidiotoxicosis, al cuadro clínico característico producido por la acción de las toxinas inoculadas en un organismo por la mordedura de una serpiente venenosa.

2.2.2.1 TIPOS DE SERPIENTES VENENOSAS EN EL ECUADOR

Las especies de serpientes de importancia médica en Ecuador están agrupadas en dos familias: Viperidae y Elapidae.

VIPERIDAE

Dentro de la cual la subfamilia Crotalidae es la más importante y se encuentra representada por los géneros Bothrops, responsable del 90-95% de los envenenamientos ofídicos y, Lachesis, responsable de; 2% de los casos.

Se caracterizan por tener un par de fosetas termorreceptoras localizadas

entre los ojos y las fosas nasales, ojos pequeños generalmente del mismo color de la cara, escamas supracefálicas muy pequeñas a excepción de las escamas supraoculares que son largas.

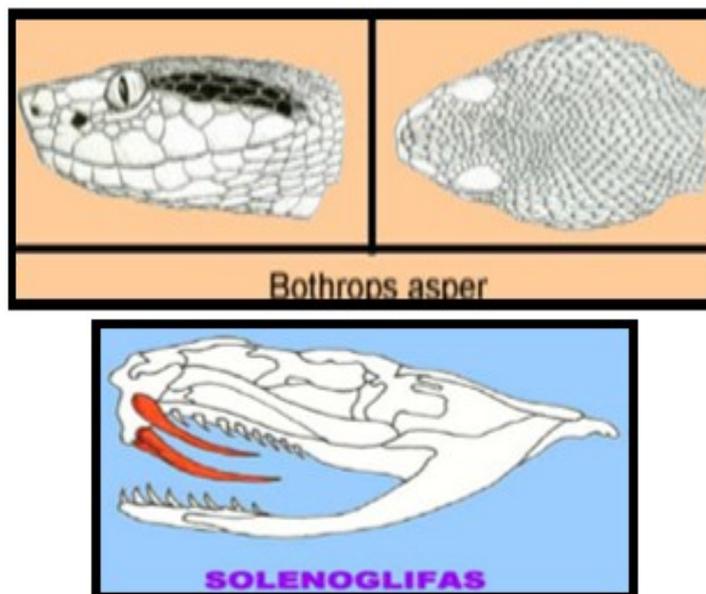


Ilustración: 2 Serpiente *Bothrops asper*

Fuente: http://4.bp.blogspot.com/_ob_vWMfZoqo/SO1Qkd3XSII/AAAAAAAAAI8/oalcS8GYmnl/s320/b_familia+viperidae.jpg

Tienen un par de colmillos caducos, móviles, dotados de conducto central y localizados en la maxilla (solenoglifas), las escamas del cuerpo son carenadas, la cola es corta en relación con el tamaño del cuerpo, termina en ocasiones en punta con una pequeña uña y puede ser prensil.

El veneno bothrónico es una composición muy compleja proteica-enzimática que tiene acción necrotizante, coagulante y poco hemolítica, que trae como consecuencia la manifestación clínica de dolor local, edema, flictena. Posee también una fracción coagulante que actúa sobre el fibrinógeno de la sangre destruyéndolo y trayendo como consecuencia incoagulabilidad sanguínea que se manifiesta con hemorragia, equimosis, gingivorragias, melenas, etc.

ELAPIDAE

Del género micruris y leptomicruris responsable del 1% de los envenenamientos.

Se caracterizan por ser delgadas, las escamas son lisas y brillantes, tienen ojos de menor tamaño que la 3ra y 4ta escamas supralabiales; carecen de escama loreal (entre la escama preocular y la escama nasal), no poseen foseta termorreceptora, tienen colmillos diminutos, fijos, dotados de canal semicerrado y localizados en la parte anterior de la maxilla (proteroglifas); solo abren la boca a un ángulo menor de 60° y se adhieren a la superficie mordida.

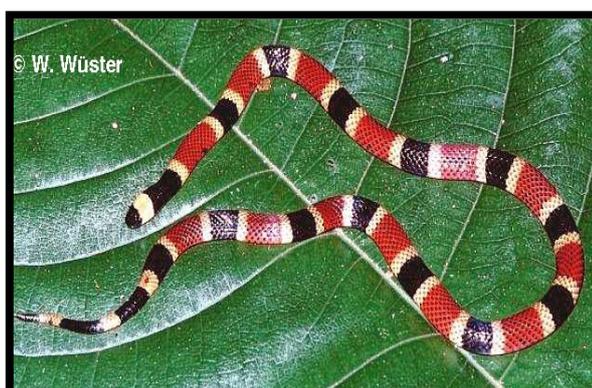


Ilustración: 3 Serpiente Coral

Fuente: <http://www.naturestation.org/upload/images/Coral1.jpg>

La cola es muy corta y suelen enroscarla para ejecutar movimientos de “distracción” cuando se ven atacadas. En el cuerpo se aprecian anillos negros seriados de 1 en 1 ó de 3 en 3, alternando con anillos rojos y, el 90% ó más de estos anillos, son completos tanto en el dorso como en el vientre y los costados.

La composición del veneno esencialmente neurotóxico y miotóxico que no provocan marcada lesión local.

2.2.2.2 LAS TOXINAS OFÍDICAS SU COMPOSICIÓN Y SU ACCIÓN.

Es una secreción glandular tóxica. (No es la saliva del animal)

Es el mecanismo natural para la obtención de su alimento.

Es necesario en el proceso de degradación y digestión del alimento.

Es además el medio de defensa de estos animales.

Por evolución, las toxinas ofídicas se han derivado como:

El producto de excreción de una glándula salivar especializada.

Una glándula parótida modificada cuyo producto tiene la función de jugo digestivo.

Toxinas con función de degradación digestiva. Enzimas digestivas.

Composición básica general de las toxinas ofídicas:

Los venenos de serpientes son sustancias muy complejas y variables, en algunos se han aislado hasta 300 y más componentes.

En términos generales están compuestos por:

- Proteínas no enzimáticas
- Enzimas.
- Péptidos.
- Nucleótidos.
- Aminoácidos libres.
- Azúcares fosforilados
- Lípidos
- Mucopolisacáridos

- Iones de Na, K, Zn, Ca, Mg, Fe, Co, y otros.
- Detritus celulares.
- Presencia de numerosas bacterias y microorganismos.
- Numerosos compuestos de acción desconocida.

Para ejercer su acción las toxinas ofídicas requieren de:

Ser inoculado; debe entrar en el torrente sanguíneo. La presencia de un aparato funcional especializado inoculador del veneno.

Aparato conformado por glándulas, colmillos, huesos y músculos especializados.

Acción de la toxina ofídica.

- **Fosfolipasa A2 (PLA2):** Se dividen en dos grupos: I y II según la estructura primaria y enlaces disulfuro. Representan el componente más importante de los venenos de serpientes, responsables del efecto catalítico, de la mionecrosis, neurotoxicidad, cardiotoxicidad, hemólisis y del efecto anticoagulante e inhibidor de la agregación plaquetaria.
- **Hemorriginas:** Son metaloproteinasas (MPs) de alto peso molecular, responsables de la lesión de la pared y endotelio capilar, de la digestión enzimática de las proteínas de la matriz extracelular y lámina basal, generando el daño de la célula endotelial, hemorragia local y / o sistémica, formación de flictenas en la piel y necrosis hemorrágica, esta última conlleva a fibrosis y es la responsable de las secuelas por pérdida de segmentos de la extremidad.
- **Neurotoxinas:** Afectan la unión neuromuscular y producen una parálisis flácida. Pueden ser presinápticas o B-neurotoxinas como la de *C.d.terrificus* o postsinápticas como los venenos de corales y

serpientes marinas, teniendo en cuenta que en el género *Micrurus*, existen algunos venenos con efecto pre y post sináptico. Existen otros tipos de neurotoxinas como las fasciculinas, que tienen un potente efecto inhibitor de las colinesterasas, las dendrotoxinas que bloquean los canales de potasio presinápticos, incrementando la liberación de acetilcolina, y las kappatoxinas que producen estimulación del sistema nervioso autónomo. Los síntomas producidos por el efecto neurotóxico son: oftalmoplejía, diplopía, visión borrosa, sialorrea, parálisis de la deglución y de los músculos respiratorios

- **Miotoxinas:** Se conocen tres tipos diferentes de miotoxinas: las de bajo peso molecular (crotamina), las cardiotoxinas (elápidos) y la PLA2 miotóxicas que adicionalmente se dividen en neurotóxicas y no neurotóxicas. Las hemorraginas (PMs) producen miotoxicidad por la hemorragia e isquemia conllevando a fibrosis en el proceso de reparación y secuelas. Todas estas afectan a las fibras musculares. Como consecuencia puede encontrarse dolor y debilidad muscular, aumento de los niveles de creatinquinasa, mioglobinuria, falla renal e hiperpotasemia secundaria.
- **Aminas biógenicas y sustancias proinflamatorias:** Luego de la inoculación del veneno se potencia la liberación de sustancias vasoactivas o proinflamatorias, se produce liberación de histamina por la degranulación de los mastocitos secundaria a la acción de la PLA2; se produce un aumento en los niveles bradiquinina, por la acción enzimática de las proteasas sobre el quinínogeno plasmático. Se potencia la síntesis de los derivados del ácido araquidónico como las prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos facilitando además la quimiotaxis de células inflamatorias y macrófagos.
- **Nefrotoxinas:** Pueden producir daño primario directo al tejido renal,

manifestado por glomerulonefritis hemorrágica o proliferativa, necrosis tubular aguda o necrosis cortical, como un daño secundario, secundario a condiciones como hipovolemia, hipotensión o rabdomiolisis, que lleven a producir falla renal aguda (IRA).

2.2.2.3 SINTOMATOLOGÍA

Es de orden local y sistémico, su gravedad depende de numerosas variables que hacen muy difícil una evaluación inicial y del accidente que sea plenamente confiable; deben tenerse en cuenta factores tales como sensibilidad al veneno, sitio de la mordedura y número de mordeduras, vía de penetración, tamaño y especie de la serpiente agresora, cantidad de veneno inoculado, edad y peso del paciente, estado previo de salud, tiempo transcurrido desde el accidente, etc. Así como en todos los accidentes ofídicos, el tiempo es factor vital. Un accidente aparentemente leve puede convertirse en poco tiempo en un moderado o severo. Los accidentes severos que además son atendidos tardíamente generalmente ponen en grave riesgo la vida del paciente y suelen tener complicaciones mayores, así puede dejar secuelas irreversibles.

CUADRO CLÍNICO DEL ACCIDENTE OFÍDICO BOTHRÓPICO

Las sintomatología se desarrolla dentro de los primeros 4 a 20 minutos de ocurrido el evento. Tradicionalmente se ha clasificado el envenenamiento como leve, moderado y grave, cada uno de ellos con compromiso local o sistémico. La intensidad y extensión del edema en el sitio de la mordedura, además de la presencia de necrosis definen el grado de envenenamiento local; mientras que las alteraciones en las pruebas de coagulación, la presencia de hemorragias y complicaciones que

amenacen la vida del paciente como falla renal, sangrado en SNC, colapso cardiovascular por hipovolemia, definen el grado de envenenamiento sistémico.

Esta clasificación tiene la utilidad de ayudar en la toma inicial de decisiones con respecto al manejo del paciente pero no debe olvidarse que un envenenamiento inicialmente clasificado como leve puede rápidamente progresar a grave, dependiendo de múltiples factores como la edad y el tamaño de la serpiente, la localización, el tiempo transcurrido, la calidad y potencia del anti veneno, la edad del paciente, la comorbilidad.

El signo clásico de envenenamiento local es el edema en el 95% de los casos, manifestándose tan temprano como en los primeros 5 minutos posterior a la mordedura; seguido por la hemorragia local o equimosis en el 34% de los casos, iniciándose luego de 3 a 5 minutos y siendo visibles en la primera media hora; las flictenas y ampollas se presentan en el 12% y la necrosis en el 10%, las cuales se empiezan a formar desde los primeros minutos posteriores a la mordedura pero se hacen evidentes luego de 6 a 8 horas del accidente.

De la misma forma el signo clásico de envenenamiento sistémico es la defibrinación, presente en el 60 a 70% de los pacientes víctimas de un accidente ofídico Bothrópico y el cual se hace evidente luego de la primera hora post envenenamiento; es común también la trombocitopenia en el 30 al 35% de los casos; la gingivorragia y hematuria con el 25 a 30% de los casos; y la hipotensión presente hasta en el 15% de los pacientes. Se debe vigilar la presencia de hemorragias en órganos y sitios a distancia como hematemesis, epistaxis, hemoptisis, enterorragias, hemorragias del sistema nervioso central (SNC) o por heridas recientes o sitios de venopunción. Luego de una mordedura de serpiente, se pueden

presentar otros síntomas variables que generalmente se correlacionan con la gravedad del envenenamiento, como náuseas, vómito, taquicardia, hipotensión, oliguria o anuria, convulsiones, fasciculaciones, coma. (TABLA 1). Las complicaciones en el accidente Bothropico pueden conllevar a la muerte, siendo las principales causas la presencia de hemorragias intracerebrales y la falla renal aguda. (TABLA 1).

TABLA 1. CLASIFICACION DEL ENVENENAMIENTO BOTHROPICO Y TRATAMIENTO SUGERIDO SEGÚN EL ANTIVENENO DISPONIBLE.

ENVENENAMIENTO	LOCAL	SISTÉMICO	DOSIS INICIAL ANTIVENENO
NO ENVENENAMIENTO	Dolor leve No hemorragias No edema	Signos vitales normales Coagulación normal	Observe por período de 6 horas Repita pruebas de coagulación
LEVE	Edema 1-2 segmentos Aumento perímetro < 4 cm Equimosis, hemorragia local escasa Usualmente no flictenas No necrosis	No hemorragia sistémica Coagulación normal o alterada	Neutralice mínimo 100mg de veneno (2-4 fcos) 2 fcos suero del INS* 4 fcos suero Probiol o Bioclón
MODERADO	Edema en 2 a 3 segmentos Hemorragia local activa	Gingivorragia Hematuria Equimosis Sangrado en sitios	Neutralice mínimo 200 mg de veneno (4-8 fcos)

	Flictenas No necrosis	de venopunción o heridas recientes Pruebas de coagulación infinitas No compromiso hemodinámico	4 fcos suero INS 8 fcos suero Probiol o Bioclón
GRAVE	Edema de toda la extremidad Hemorragia local activa Flictenas abundantes Necrosis superficial o profunda Mordedura por Bothrops > 1 metro, que consulte < 2 horas Por la asociación con necrosis.	Hipotensión Colapso cardiovascular por hipovolemia Síndrome hemorrágico CID Sangrado en SNC Falla renal aguda o crónica agudizada Falla orgánica múltiple Pruebas de coagulación infinitas	Neutralice mínimo 300 mg de veneno. (6- 12 fcos) 6 fcos suero INS 12 fcos suero Probiol o Bioclón

Fuente: INS: Instituto Nacional de Salud. Bogotá, Colombia

La composición del veneno lachésico es indistinguible del bothrópico pero son más graves por su gran tamaño ya que la longitud de estas serpientes es mayor de 2 metros inoculando mayor cantidad de veneno y ocasionan heridas más extensas predominando los síntomas sistémicos.

CUADRO CLÍNICO DEL ACCIDENTE OFÍDICO ELAPIDICO

A los pocos minutos de la mordedura se presentan sobre todo síntomas neurológicos: temblores, sialorrea, disartria, diplopía, parálisis bulbar, pupilas fijas y contraídas, disfagia, disnea y convulsiones. La causa inmediata de la muerte es parálisis de los músculos respiratorios. La aparición de signos y síntomas puede tardar hasta doce horas. En la

Tabla 1 se describen las principales serpientes venenosas del Ecuador su localización, nombre científico y vulgar. (Rumbea J, Navarrete L, Freire A, Rivadeneira G)

2.2.2.4 DIAGNÓSTICO

Este se puede establecer mediante tres métodos, siendo los dos primeros los más utilizados por ser prácticos.

1. Etiológico. Se fundamenta en la identificación de la serpiente, lo cual es posible en el 50-70% de los casos. Se realiza según la descripción que hace el paciente de la serpiente agresora y su confirmación con fotos. En otros casos el paciente lleva el ofidio al centro de salud.
2. Clínico. Es el más práctico, pues permite la clasificación del envenenamiento y la gravedad del mismo según el género de la serpiente y no según la especie.
 - a) El veneno Bothrópico es proteolítico, edematizante, coagulante, desfibrinizante, hemorrágico, necrosante y nefrotóxico.
 - b) El veneno Lachésico, comparte las mismas características del veneno Bothrópico desde el punto de vista local y sistémico, teniendo en cuenta que se pueden presentar algunas manifestaciones neurotóxicas por estimulación vagal (Vagotónico) como bradicardia, diarrea, dolor abdominal, hipotensión, diaforesis.
 - c) El veneno Elapidico, es fundamentalmente neurotóxico (paralizante) como se mencionó anteriormente, pero se debe considerar además un efecto miotóxico en algunos casos, lo cual se ha demostrado in vitro.

3. Inmunológico. Mediante el método de inmunoensayo (ELISA) se realiza la determinación de antígenos circulantes o toxinas en sangre total, en suero, en orina o contenido de las flictenas. (Malangón-Londoño y colaboradores)

PRUEBAS DE LABORATORIO QUE SE DEBEN REALIZARSE EN UN ACCIDENTE OFÍDICO.

En los hospitales donde no es posible realizar tiempos de coagulación, se recomienda realizar la PRUEBA DEL TODO O NADA EN 20 MINUTOS, la cual se describe en la Tabla 2, con otros métodos como el tiempo de coagulación clásico.

Es importante además para el diagnóstico y seguimiento de pacientes víctimas de un envenenamiento Bothrópico, solicitar exámenes de laboratorio como reactantes de fase aguda, hemoleucograma, función renal e indicadores de mionecrosis de rutina y considerar realizar ionograma, pH y gases arteriales en los casos graves, según lo indique el cuadro clínico del paciente y las condiciones de base que influyan en la morbilidad, como por ejemplo, la edad avanzada o extremos de la vida, antecedente de diabetes, o falla renal, entre otros. (TABLA 3).

La necesidad de solicitar ayudas diagnósticas como radiografías, tomografías o ultrasonografías, va a depender de los signos y síntomas del paciente que orienten a descartar alguna complicación como derrames pleurales, articulares, sangrados en órganos internos o en SNC.

Para realizar cualquiera de estos dos test, se toman 2 – 5 ml de sangre en un tubo seco (tapa roja), se deja en una gradilla e inmovilizado en posición vertical a temperatura ambiente o al baño maría a 37 °C. No son de rutina.

**TABLA 2 FORMAS PARA EFECTUAR LOS TEST DE COAGULACIÓN,
EN CASO DE NO TENER DISPONIBLE LABORATORIO CLINICO.**

TEST DE COAGULACION	METODOLOGIA
Método de Lee & White	<p>Inclinar el tubo seco suavemente cada minuto para observar si se ha formado un coágulo. Lo normal es que coagule en menos de 15 minutos.</p> <p>Si el coagulo se forma parcialmente en 15-30 minutos se interpreta como prolongado</p> <p>Si en 30 minutos no coaguló se interpreta como infinito o incoagulable</p>
Prueba del todo o nada en 20 minutos	<p>Consiste en dejar el tubo seco en posición vertical sin moverlo durante 20 minutos. Luego de este tiempo el tubo se inclina suavemente y se observa si hay o no un coagulo firme y completo, puesto que no se acepta un coagulo parcial o gelatinoso, de ahí el nombre “todo o nada”.</p>

**TABLA 3. PRUEBAS DE LABORATORIO QUE DEBEN REALIZARSE
EN UN ACCIDENTE OFÍDICO**

PRUEBAS DE LABORATORIO	DESCRIPCION	HALLAZGOS COMUNES
COAGULACIÓN	Prueba del todo o nada TP, TPT, Fibrinógeno dímero D	Prolongación de los tiempos de coagulación en diferentes grados. Aumento de los productos de degradación de la fibrina. Determinan el grado de fibrinólisis. Se solicitan al ingreso, a las 6, 12, 24, 48, 72, 96 horas de iniciado el antiveneno.
HEMATOLOGIA	Hemoleucograma Plaquetas	50% de los pacientes presenten anemia de grado variable, leucocitosis y neutrofilia. 15 – 30% presentan trombocitopenia. Se solicitan al ingreso, a las 24, 48, 72, y 96 horas de iniciado el antiveneno y el tratamiento
REACTANTES DE FASE AGUDA	PCR VSG	Siempre que haya hipofibrinogenemia, la VSG será baja. Estos reactantes tienden a elevarse en las primeras 48-72

		<p>horas del accidente y persisten elevados con trombocitopenia y leucocitosis en caso de infección</p> <p>Se solicitan cada 24 horas y según infección</p>
<p>FUNCION RENAL</p>	<p>Nitrógeno ureico (BUN)</p> <p>Creatinina</p> <p>Parcial de orina</p>	<p>Es usual encontrar elevación del BUN y creatinina en caso de hipovolemia y falta de adecuada reanimación con cristaloides. Puede encontrarse disminución del volumen urinario en casos graves. Hematuria en casos moderados a graves</p> <p>Hipostenuria con densidades urinarias < 1005. Se solicitan al ingreso, a las 12, 24, 48, 72 horas. si estuvieron alteradas se solicitan cada 24 horas hasta el alta</p>
<p>INDICADORES DE MIONECROSIS</p>	<p>Creatinkinasa total-MB</p> <p>CPK Total – MB</p>	<p>Por la lesión muscular suelen elevarse. Existe riesgo de rabdomiolisis cuando se eleva > 3.5 veces el valor normal.</p> <p>Se solicitan cada 24 horas en casos moderados a graves.</p> <p>Se demoran varios días en normalizarse</p>

2.2.2.4.1 PRUEBAS DE LABORATORIO

Entre ellas tenemos: el tiempo de coagulación, el tiempo de tromboplastina parcial y tiempo de protrombina.

TIEMPO DE COAGULACIÓN:

Material a estudiar: sangre extraída de la vena del pliegue del codo.

Finalidad.- Determina el tiempo que tarda en coagular la sangre recién extraída. Evalúa la vía intrínseca de la coagulación. Al mismo tiempo evalúa en términos generales: el fibrinógeno (vía común) y el número y calidad de las plaquetas. Sirve además para controlar los tratamientos con heparina aunque con menos certeza que el tiempo parcial de tromboplastina activada. (www.salud.com)



Ilustración: 4 Coágulo sanguíneo.

Fuente: www.salud.com

Preparación previa: no es necesaria.

PROCEDIMIENTO

Equipo

- Tubos de ensayo de cristal.
- Cronómetro
- Baño

- Portaobjetos
- Palillos

Método

Los utilizados son

Método en tubo

1. Extraer 1 ml de sangre sin anticoagulante.
2. Dejar incubar a 37°C y marcar simultáneamente el cronómetro.
3. Parar el cronómetro una vez formado el coágulo.

Método en placa

1. Extraer sangre sin anticoagulante y colocar 3 gotas por separadas en una placa. Marcar el cronómetro.
2. Observamos constante mente la formación del coágulo con la misma aguja que extrajo la sangre o con un palillo.
3. Parar el cronómetro una vez formado el coágulo.

Resultados/Interpretación

Valores normales: tiempo de coagulación 5 a 11 minutos.

Se encuentra un alargamiento de este tiempo en déficit de factores de la vía intrínseca por ejemplo el factor VIII, en situaciones de afibrinogenemia y de fibrinólisis excesiva, y en terapias con heparina. Debido a este último esta prueba puede utilizarse en el control de los tratamientos heparínicos.

Esta prueba es poco sensible, ya que no detecta déficits ligeros de factores, por lo que no es muy utilizada. (Benjamín García Espinoza)

TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL (TTP)

Es un examen de sangre que examina el tiempo que le toma a la sangre coagularse y puede ayudar a establecer si una persona tiene problemas de sangrado o coagulación.

Nombres alternativos:

Tiempo de tromboplastina parcial activado; TTPA; TPT. Es una prueba global que valora el sistema intrínseco de la coagulación, control de la heparinoterapia, cuyo objetivo es lograr valores 1,5 a 2 veces el valor normal. Los factores de coagulación se miden habitualmente en forma indirecta mediante la determinación del tiempo de tromboplastina parcial, que mide un conjunto de factores de coagulación del plasma.

EL TTP VALORA

Evalúa la función de la vía intrínseca de la coagulación, dada por los factores V, VIII, IX, X, XI, XII.

Significado de los resultados anormales

Un resultado de TPT anormal (demasiado prolongado) puede deberse a:

- Cirrosis
- Coagulación intravascular diseminada (CID)
- Deficiencia del factor XII
- Hemofilia A
- Hemofilia B
- Hipofibrinogenemia
- Enfermedad de von Willebrand

- Anticoagulantes para lupus

Con frecuencia, este examen se realiza en personas que pueden tener problemas de sangrado. El riesgo de sangrado y hematomas en estas personas es un poco mayor que para las personas que no presentan este problema.

En general, los riesgos de cualquier examen de sangre pueden ser:

- Sangrado excesivo
- Desmayo o sensación de mareo
- Hematoma (acumulación de sangre debajo de la piel)
- Infección (un riesgo leve en cualquier momento que se presente ruptura de la piel) (<http://www.clinicadam.com/salud/5/003653.html>)

TÉCNICA

DADE ACTIN REACTIVO DE CEFALOPLASTINA ACTIVADA

Campo e aplicación

Suspensión de cefalina de cerebro de conejo con activador plasmático para la determinación del tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) y para las pruebas de coagulación basándose en este.

Significado diagnóstico.- La determinación del tiempo de tromboplastina parcial activa (aPTT) es una prueba de chequeo global, la cual se utiliza básicamente para la evaluación del sistema endógeno de la coagulación, pero que igualmente indica una deficiencia funcional grave de los factores II, V, X o de fibrinógeno. La determinación del aPTT es además una prueba reconocida para el control de la terapia de la heparina no

fraccionada, en donde la prolongación del tiempo de coagulación es proporcional al nivel de heparina.

En pacientes bajo una terapia con anticoagulantes orales se espera igualmente una prolongación del aPTT, ya que en estos pacientes los factores circulantes II, VII, IX y X están disminuidos.

La existencia de sustancias inhibidoras no específicas, como sustancias similares al anticoagulante lúpico, pueden en realidad ocasionar una prolongación del aPTT, sin embargo, este efecto es variable y por lo general va a atribuir, ante todo, a la composición del reactivo aPTT utilizado.

Resumiendo, se puede decir que la determinación del aPTT es una prueba de chequeo de gran valor clínico, con grandes posibilidades de uso para el diagnóstico de la alteración de la coagulación y para el control de las terapias de pacientes con tendencia a las hemorragias o a la trombosis.

Principio del método

La incubación del plasma con una cantidad óptima de fosfolípidos y un activador de superficie conduce a la activación de los factores del sistema endógeno de la coagulación. Al añadir los iones de calcio se desencadena el proceso de la coagulación. Se mide el tiempo transcurrido hasta la formación del coágulo.

Reactivos (Contenido del envase comercial)

Envase de 10 x 2 ml, W de referencia 64218-1

Envase de 10 x 10 ml, W de referencia 64218-2

Composición

Dada Actin Reactivo de cefaloplastina activada: Catalina (extracto obtenido de cerebro de conejo y deshidratado) en 1,0 x 10⁻⁸ M de ácido elágico, con tampón, estabilizadores y agentes de conservación. No existen valores estándar disponibles para la actividad de la catalina de cerebro de conejo.

Advertencias y medidas de seguridad

Solo para uso en diagnóstico in vitro.

Preparación del reactivo

El Dada Actin Reactivo de cefaloplastina activada, antes de usarse por primera vez, debe resuspenderse invirtiendo el frasco de 5 a 8 veces.

Estabilidad y almacenaje

El Dada Actin Reactivo sin abrir debe almacenarse entre +2 y +8 °C , siendo estable hasta fecha de caducidad marcada en la etiqueta. Una vez utilizado se ha de almacenar con el frasco tapado entre +2 y + 15°C y su estabilidad es de 7 días.

¡No congelar!

Si el reactivo se deja en reposo, puede llegarse a producir un precipitado verde de ácido elágico y de lípidos.

Antes de usarlo mezclarlo por inversión. Evite la contaminación del plasma. Los datos de estabilidad están especificados en el Manual de Referencia (hojas de Aplicación) de cada uno de los analizadores de coagulación.

Indicación sobre deterioro: Desviación de los valores normales del laboratorio para la determinación del plasma normal o de los controles.

Materiales necesarios pero no incluidos

Solución de cloruro de calcio (CaCl₂) 0,025 mol/L

Plasma control N o Dade Ci-Trol nivel 1 como control para el intervalo normal.

Plasma control P, Dade Ci- Trol nivel 2 o Dade Ci- T rol" nivel 3 como control para los intervalo patológico/terapéutico.

Dade Ci- Trol Heparina control, bajo.

Dade Ci-Trol Heparina control, alto.

Para la extracción de las muestras usar citrato sódico (0,11 o 0,13 mol/l o bien al 3,2 o al 3,8 %) o un sistema de extracción de sangre existente en el comercio.

Agua destilada o desionizada sin agentes de conservación.

Tubos de plástico

Pipetas para la medida exacta de 0,1 ml

Analizadores de coagulación.

Extracción y preparación de las muestras

Mezclar nueve partes de una muestra de sangre fresca del paciente con una parte de citrato sódico (0,11 o 0,13 mol/l, o bien al 3,2 o al 3,8 %). Para los ensayos de coagulación se pueden utilizar los sistemas de extracción de sangre existentes en el mercado, con los anticoagulantes deseados. Para determinadas series de estudios puede ser ventajoso

utilizar la extracción con jeringa. Centrifugar las muestras de sangre, si es posible, inmediatamente después de la extracción como mínimo 15 minutos a 1500 x g. Como alternativa se puede realizar la extracción de sangre según los documentos H21-A4 del CLSI. Si el análisis se efectúa inmediatamente el plasma se puede dejar con el sedimento de eritrocitos o separarlo. Separar el plasma con una pipeta de plástico, pasarlo a un tubo de plástico y mantenerlo en la nevera hasta el momento del análisis. No colocarlo sobre hielo. Los plasmas se deben medir dentro de las 2 horas siguientes a la extracción de la sangre. Los plasmas no deben permanecer más de 5 minutos a +37 °C.

PROCEDIMIENTO

Advertencia: No se recomienda un tiempo de incubación de más de 5 minutos, pues se puede llegar a una pérdida de los factores V y VIII.

El tiempo óptimo de precalentamiento para la activación debe ser fijado por cada laboratorio dependiendo del sistema de ensayo utilizado.

Procedimiento manual:

Precalentar el cloruro de calcio a +37 °C		
Precalentar a +37 °C 0,1 ml de Dade Actin Reactivo por prueba (mezclar antes de usarlo)		
Pipetear en tubos de plástico de la forma siguiente:		
	Muestra a investigar	Plasma control
Dade Actin Reactivo de cefaloplastina activada (precalentado)	0,1 ml	0,1 ml
Plasma	0,1 ml	
Plasma control		0,1 ml

Mezclar bien e incubar 3 minutos a +37 °C		
Cloruro de calcio precalentado	0,1ml	0,1ml
Al agregar el CaCl ₂ , accionar el cronómetro, mezclar bien. Comprobar la coagulación a partir de los 20 segundos.		

Monitorización de la terapia con heparina no fraccionada mediante la determinación del aPTT

Para el control de la terapia con heparina por medio de la determinación del aPTT se deben tener en cuenta los factores que pueden tener influencia sobre el resultado de la prueba. A continuación están resumidas algunas advertencias generales importantes:

- A) Ya que el tiempo de vida media de la heparina no fraccionada in vivo es 1,5 horas, el momento de la extracción de la muestra es crítico. La heparina aplicada posee una acción inhibitoria inmediata de la coagulación, la cual disminuye también rápidamente. Este efecto se observa claramente en cuanto se aplican inyecciones i.v. aisladas.
- B) El anticoagulante utilizado para la extracción de la sangre puede influenciar los resultados de la prueba.
- C) Por agregación o por daño de las plaquetas puede ser liberado el factor 4 de los gránulos alfa plaquetarios, que neutraliza la heparina. Para evitar este tipo de proceso in vitro las muestras deben ser tomadas cuidadosamente. Dado que se conoce que la baja temperatura desencadena la agregación de las plaquetas y por lo tanto la liberación del factor 4, las muestras para el estudio con heparina deben ser centrifugadas a temperatura ambiente.
- D) El control de la terapia con heparina no fraccionada mediante la determinación del aPTT depende del tiempo de análisis. Retrasos en el procesamiento de la muestra pueden ocasionar prolongaciones del

aPTT, razón por la cual, las muestras deben ser procesadas lo más pronto posible.

- E) En plasmas que contienen heparina, puede existir una prolongación del aPTT debido a un alargamiento del tiempo de contacto de la mezcla cefaloplastina-plasma, razón por la cual, se debe cumplir con el tiempo de incubación óptimo dado para esta mezcla.
- F) Ya que las diferentes metodologías (por ej: manual, foto-óptica) poseen una sensibilidad a la heparina diferente, se debe evitar el cambio del método utilizado.
- G) Para encontrar los valores del aPTT específicos del paciente se debe determinar en lo posible, el valor básico del paciente antes de empezar el tratamiento y compararse con el intervalo normal propio del laboratorio.
- H) Diversos estudios han demostrado, que las propiedades de la heparina no fraccionada obtenida de diferentes fabricantes o de diferente material inicial se desvían de las especificaciones estimadas inicialmente. In vivo la reactividad depende del tipo de heparina aplicada, del metabolismo del paciente y de otros medicamentos utilizados al mismo tiempo.
- I) Ya que el aPTT puede variar dependiendo de las técnicas de trabajo, métodos, instrumentos, lotes del reactivo y de la heparina utilizada, cada laboratorio debe determinar su propio intervalo terapéutico, como también, verificarlo después del cambio de uno o varios de los parámetros mencionados anteriormente.

Esto se puede llevar a cabo mediante la determinación simultánea del aPTT y de la concentración de heparina en muestras de pacientes bajo una terapéutica con heparina. Por medio de un análisis de regresión de los datos se pueden establecer una relación dosis-actividad y el intervalo del aPTT correspondiente a una concentración de heparina de 0,3 a 0,7 U/ml (determinada por inhibición del factor Xa).

Control de calidad interno

Intervalo normal: Dade Ci-Trol nivel 1 o Plasma control N
Intervalo patológico: Dade Ci-Trol nivel 2 o Dade Ci-Trol nivel 3 o Plasma control P

Monitorización de heparina: Dade Ci-Trol Control de heparina, bajo y alto.

Se deben medir dos controles (uno en el intervalo normal y otro en el intervalo patológico/terapéutico) al comienzo de cada serie analítica, en cada cambio de frasco de reactivo y por lo menos cada 8 horas en un día de trabajo. Los materiales de control deben ser tratados igual que los plasmas de pacientes. Cada laboratorio debe determinar sus propios intervalos de confianza para los controles. Este intervalo, por lo general, se encuentra entre ± 2 hasta $\pm 2,5$ desviaciones estándar (DS) del valor promedio de los controles. Si los valores de los controles se encuentran por fuera de este intervalo de confianza, se deben comprobar los controles, los reactivos y el analizador. Antes de informar los resultados de los pacientes, se recomienda documentar todas las medidas tomadas para identificar y eliminar el problema. Para cada nuevo lote de reactivo o de controles se deben definir nuevos intervalos de control.

Resultados

Los resultados de las medidas se deben dar como aPTT en segundos y se deben comparar con el intervalo normal propio del laboratorio para la determinación del aPTT. Se recomienda informar el valor de aPTT junto con el intervalo de normalidad del laboratorio. Los valores de los controles no se deben utilizar como intervalos de normalidad para las muestras de pacientes. Además de esto, cuando solamente se informan valores elevados del aPTT, son posibles interpretaciones erróneas ya que un

valor bajo del aPTT también puede estar indicando anomalías en el sistema de la coagulación.

Limitaciones del procedimiento

La determinación del aPTT comprende el proceso completo de la coagulación, desde la activación por contacto hasta la formación de fibrina y es, por lo tanto, más susceptible a las variaciones que otras pruebas más específicas. Por esta razón, el control y la determinación del aPTT están sometidos a limitaciones especiales. Las condiciones de almacenamiento de las muestras de plasmas son de gran importancia.

Hay experimentos que demuestran que las muestras sin congelar sufren una descomposición muy rápida. Ya que para volúmenes de plasma muy pequeños se pueden presentar cambios fisiológicos dependientes del valor del pH y como consecuencia de esto, descomposición de componentes del plasma del sistema de la coagulación, no se aconseja hacer alícuotas del plasma de volúmenes muy pequeños antes de la prueba.

Es importante observar que los resultados del aPTT pueden estar influenciados por una serie de medicamentos de prescripción frecuente.

De acuerdo a diferentes publicaciones una terapéutica con estrógenos conjugados en hombres y la toma oral de anticonceptivos en mujeres llevan a un acortamiento del aPTT. Se ha observado que la aplicación de difenilhidantoina, heparina, warfarina, naloxon y medio de contraste de radiografías pueden producir una prolongación del aPTT. Dosis terapéuticas de hirudina y de otros inhibidores directos de trombina pueden producir tiempos prolongados de coagulación. Los resultados pueden además estar influenciados por el anticoagulante escogido (porej., oxalato en lugar de citrato), así como también, por la calidad de la

muestra (hemolítica, lipémica, alimentación parenteral, etc.). Esta última influye significativamente en la determinación óptica del aPTT.

Una deficiencia en los factores de la coagulación, que ocasionaría una prolongación del tiempo de coagulación, puede quedar enmascarada debido a la existencia de un nivel elevado de otro o de varios factores distintos de la coagulación, de tal manera, que en este caso se midan valores normales. Igualmente, debido a la existencia de intermediarios activos que tienen la tendencia a acortar el tiempo de coagulación, se pueden contrarrestar estados que en otro caso podrían ocasionar una prolongación del aPTT.

Una deficiencia de grado ligero o moderado de diferentes factores puede sumarse y ocasionar una prolongación del aPTT. Valores anormales inesperados del aPTT deben comprobarse siempre por medio de otras pruebas de coagulación y debe encontrarse la causa de esta anomalía.

La acción de la heparina como anticoagulante está relacionada con su habilidad de actuar en unión con cofactores del plasma sobre diferentes partes del sistema de la coagulación, lo que finalmente conduce a un retardo en la formación de la fibrina (ver "Monitorización de heparina mediante la determinación del aPTT").

Dade Behring ha validado el uso de los reactivos en varios analizadores para optimizar el rendimiento del producto y cumplir con las especificaciones del mismo. Las modificaciones definidas por el usuario no están garantizadas por Dade Behring dado que pueden afectar al rendimiento del sistema y a los resultados del ensayo. Es responsabilidad del usuario validar las modificaciones realizadas a estas instrucciones o el uso de los reactivos en analizadores distintos a los incluidos en las hojas

de aplicaciones de Dade Behring o en estas instrucciones de uso.

Los resultados de esta prueba deberán interpretarse siempre de acuerdo con la historia clínica del paciente, la sintomatología clínica y otras observaciones.

Valores esperados

El intervalo de referencia varía de laboratorio a laboratorio, dependiendo de la población investigada y de las técnicas de trabajo, métodos, instrumentos y lotes de reactivos utilizados.

Por esta razón, cada laboratorio debe determinar sus propios intervalos de referencia basado en las correspondientes técnicas de trabajo, métodos, instrumentos y lotes de reactivos utilizados, como también, verificar el intervalo de referencia al cambiar alguno de los parámetros mencionados anteriormente.

En un estudio realizado con individuos presuntamente sanos, para un lote específico del Dade Actin Reactivo de cefaloplastina activada, se obtuvieron los siguientes resultados:

	Mediana	90 % Intervalo de referencia	
		5. percentil	95. percentil
111 Individuos Sysmex CA-1500	26,6 seg.	22,7 seg.	31,8 seg.
111 Individuos Sistema BCS	26,1 seg.	22,8 seg.	31,0 seg.

Para otros colectivos, como porej., pacientes pediátricos, se debe determinar, en cada caso, su propio intervalo de referencia.

Advertencia: Según los documentos C28-A2 del CLSI (citado en H47_A) se puede usar una estimación paramétrica (valor promedio \pm 2 DS). La aceptación de esta estimación (Distribución normal de Gauss) debe, sin embargo, comprobarse.

Características de la prueba

El Dade Actin Reactivo cefaloplastina activada fue fabricado cuidadosamente, de tal manera que en la determinación del aPTT y de los factores de la coagulación basados en éste, se obtengan los resultados descritos, dentro de los límites del proceso.

Estudios de precisión con los métodos enumerados dieron en el intervalo normal una desviación estándar (DS), que corresponde a un coeficiente de variación (CV) menor del 5%. Estudios adicionales demuestran que la reproducibilidad de determinaciones de aPTT por duplicado de una misma muestra, ha de ser menor al 4 % de CV si todo el proceso se ha realizado correctamente. (www.dadebehring.com)

TIEMPO DE PROTROMBINA (TP)

Es un examen de sangre que mide el tiempo que le toma a la porción líquida de la sangre (plasma) coagularse.

Valores normales

El rango normal es de 11 a 13.5 segundos, sin embargo, el concepto de "normal" varía de un laboratorio a otro. La protrombina (factor II de coagulación) es una proteína plasmática producida por el hígado y forma parte de la cascada de la coagulación. El hígado produce 11 de los factores de la coagulación, por lo que frecuentemente su disfunción se asocia a trastornos de la coagulación. Los factores de coagulación se

miden habitualmente en forma indirecta mediante la determinación del tiempo de protrombina, que mide un conjunto de factores de coagulación del plasma. Por lo anterior, una alteración del tiempo de protrombina puede deberse a diversas causas, no siempre a una disfunción hepática.

Formas de medición

El tiempo de protrombina evalúa la función de la vía extrínseca y común de la coagulación, dada por los factores VII, V, X, II, I y XIII, mediante la adición de tromboplastina (factor tisular) al plasma. Se evalúa el tiempo de formación del coágulo expresado en segundos sobre el tiempo que toma el plasma normal. Este tiempo se puede expresar también en porcentaje respecto del control. Debido a las diferencias de actividad de los diferentes factores tisulares, el tiempo de protrombina medido con diferentes reactivos varía. Por esta razón se ha estandarizado la medición en relación al uso de tromboplastina recombinante mediante el uso del INR (International Normalized Ratio). Valores sobre 1 expresan disminución de los factores de coagulación. Algunos estudios han cuestionado la reproducibilidad del INR en personas con enfermedades hepáticas. (<http://www.hepatitis.cl/protrombina.htm>)

Significado de los resultados anormales se debe a:

- Obstrucción de las vías biliares
- Cirrosis
- Coagulación intravascular diseminada
- Hepatitis
- Malabsorción
- Deficiencia de vitamina K
- Terapia con camarina (warfarina)
- Deficiencia del factor VII

- Deficiencia del factor X
- Deficiencia del factor II (protrombina)
- Deficiencia del factor V
- Deficiencia del factor I (fibrinógeno)

Con frecuencia, este examen se realiza en personas que pueden tener problemas de sangrado. El riesgo de sangrado y hematomas en estas personas es un poco mayor que para las personas que no presentan este problema. En general, los riesgos de cualquier examen de sangre pueden ser:

- Sangrado excesivo
- Desmayo o sensación de mareo
- Hematoma (acumulación de sangre debajo de la piel)
- Infección (un riesgo leve en cualquier momento que se presente ruptura de la piel)
- Punciones múltiples para localizar las venas.

(<http://www.clinicadam.com/salud/5/003652.html>)

TÉCNICA

Tromboplastina C Plus Dade

Campos de aplicación

Para usar en las determinaciones del tiempo de protrombina (TP) y en los ensayos basados en el tiempo de protrombina.

Significado diagnóstico

El tiempo de protrombina (TP) es un procedimiento de detección global con tres aplicaciones principales basadas en:

1. Una prueba rápida para detectar deficiencias simples o combinadas del sistema de coagulación extrínseco indicativas de trastornos de coagulación congénitos o adquiridos, enfermedades hepáticas o déficit de vitamina K;
2. Una prueba sensible para el control del tratamiento anticoagulante oral; y
3. Un ensayo para factores de coagulación específicos de la vía extrínseca.

De forma adicional, varios analizadores de coagulación foto-ópticos pueden determinar el valor del fibrinógeno a partir de la determinación del tiempo de protrombina. Los anticoagulantes orales debido a la inhibición por la vitamina K, reducen la producción en el hígado de los factores II, VII, IX y X. Debido a la sensibilidad del TP ante los niveles de los factores II, VII y X, esta prueba se utiliza para controlar a los pacientes tratados con anticoagulantes orales.

Principio del método

La cascada de la coagulación se activa mediante la incubación de plasma con la cantidad óptima de tromboplastina y calcio; entonces puede medirse el tiempo de coagulación.

Reactivos: Contenido del envase comercial

10x para 4 ml, n°. de ref. B4216-1

10 x para 10 ml, n°. de ref. 84216-2

Composición.- Reactivo Tromboplastina C Plus Dade: preparación liofilizada de tromboplastina de cerebro de conejo deshidratado en acetona; calcio, tampón, conservantes y estabilizantes.

Advertencias y medidas de seguridad

Sólo para uso diagnóstico in vitro.

Preparación de reactivos

Reconstituir cada frasco de Reactivo Tromboplastina C Plus Dade liofilizado con la cantidad de agua destilada o desionizada indicada en la etiqueta del frasco.

Conservar entre +2 y +8 °C.

Nota: no utilizar agua que contenga conservantes.

Inmediatamente después de la adición del agua, mezclar bien el contenido del frasco antes de su uso para asegurar la completa disolución. Si se deja en reposo, volver a mezclar bien antes de usar para asegurar la homogeneidad.

Estabilidad y almacenaje.- Conservar entre +2 y +8 °C. Sin abrir, el reactivo es estable conservado a una temperatura entre +2 y +8 °C hasta la fecha de caducidad impresa en la etiqueta del frasco.

Estabilidad después de la reconstitución: 5 días a una temperatura entre +2 y +8 °C, en frasco tapado, 24 horas a una temperatura entre +15 y +25 °C, en frasco tapado, 8 horas a +37 °C, en frasco tapado. **No congelar.**

Nota: la agitación constante del reactivo a una temperatura de +37 °C puede reducir las 8 horas de estabilidad.

Indicio de deterioro: detección de ausencia de vacío al abrir el frasco, dificultad en la reconstitución del reactivo, imposibilidad de obtener valores reproducibles.

Materiales adicionales necesarios

Dade Ci-Trol, nivel 1 o Plasma de control N

Dade CI-Trol, nivel 2, Dade Ci-Trol, nivel 3 o Plasma de control P

PT-Multi Calibrador (Para más detalles sobre el uso de este producto, consulte las Instrucciones de utilización.)

Plasma estándar humano o plasma normal recién extraído para la determinación del valor medio de la normalidad de TP (TPNM)

0,11 mol/l ó 0,13 ml/l (3,2 % ó 3,8 %) de solución de citrato sódico para la extracción de sangre.

Agua destilada o desionizada que no contenga conservantes

Tubos de plástico

Pipetas capaces de medir con exactitud 20,0 ml, 10,0 ml, 1,0 ml, 0,50 ml, 0,20 ml y 0,10 ml

Analizador de coagulación

Equipo

El Reactivo Tromboplastina C Plus Dade puede emplearse en procedimientos manuales o en analizadores de coagulación automatizados. Dade Behring tiene a su disposición Guías de referencia (Hojas de aplicación) para varios analizadores de coagulación. Las Guías de referencia (Hojas de aplicación) contienen información específica sobre el manejo y el procedimiento correspondiente a los analizadores/ensayos que pueda ser distinta de la ofrecida en estas instrucciones de utilización. En ese caso, la información contenida en las guías de referencia (Hojas de aplicación) reemplaza la información de las presentes instrucciones de utilización. Le rogamos que consulte el manual de instrucciones del fabricante del equipo.

Extracción y preparación de la muestra

Mezclar nueve partes de sangre recién extraída con una parte de solución de citrato sódico, 0,11 mol/l ó 0,13 mol/l (3,2% ó 3,8%). En el mercado pueden adquirirse tubos con vacío que contienen el anticoagulante deseado y pueden usarse con precaución en los estudios de coagulación.

Para estudios especiales se recomienda la extracción con jeringuilla.

La muestra de sangre ha de centrifugarse a 1500g durante 15 minutos como mínimo a temperatura ambiente. Encontrará un método alterativo de extracción de sangre en el documento de NCCLS H21-A4. Si se va a analizar la prueba inmediatamente, el plasma puede permanecer con el sedimento de hematíes o separado. Para separar el plasma, utilizar una pipeta de transferencia de plástico, transferir el plasma a un tubo de plástico y mantenerlo refrigerado hasta el momento de realizar la prueba. No conservar en hielo. El plasma del paciente debe analizarse dentro de las 4 horas siguientes a la extracción. Las muestras no deben permanecer a +37 °C más de 5 minutos.

Procedimiento: Para el estudio se pueden aplicar las siguientes pruebas.

Prueba manual

Precalentar el Reactivo Tromboplastina C Plus Dade a +37 °C. Pipetear en los tubos de coagulación como sigue:

	Muestra	Control
Plasma	0,1 ml	
Control		0,1 ml

Incubar los tubos y las muestras durante 1- 2 min (máx. 5 minutos) a +37 °C.		
Añadir Reactivo Tromboplastina C Plus Dade precalentado	0,2ml	0,2ml

Empezar a cronometrar simultáneamente a la adición de Reactivo Tromboplastina C Plus Dade. Observar el tiempo de formación del coagulo.

Control de calidad interno

Intervalo normal: Dade Ci-Trol, nivel 1 o Plasma de control N.

Intervalo patológico: Dade Ci-Trol, nivel 2, Dade Ci-Trol, nivel 3 o Plasma de control P.

Se debe analizar los dos niveles de control (normal y patológico) al iniciar un ciclo de pruebas, con cada calibración, al cambiar el frasco de reactivo y al menos cada ocho horas de cada jornada de análisis .El de control debe analizarse del mismo modo que las muestras. Cada laboratorio debe establecer un intervalo para los valores de control.

Este intervalo se basa normalmente en $\pm 2,0$ a $\pm 2,5$ desviaciones estándar (DE) del valor medio del control.

Si se obtiene un valor fuera del intervalo establecido para el control, debe comprobarse el estado de los controles, los reactivos y el equipo. Antes de realizar informes sobre resultados de pacientes, se recomienda documentar cualquier medida tomada para identificar y corregir el problema. Para cada lote de reactivo o de control, deben establecerse nuevos intervalos de control.

Resultados

Actualmente se usan varios métodos para presentar informes sobre los resultados de las pruebas de TP. El TP del paciente (en segundos) puede usarse junto con el valor del intervalo normal (en segundos) para presentar los resultados. Por ejemplo: resultados de pacientes de 15 segundos; intervalo normal 11-13 segundos.

Los resultados presentados de esta manera pueden expresarse como un cociente del TP del paciente dividido por el valor medio del intervalo normal. El Reactivo Tromboplastina C Plus Dade tiene asignado un valor del Índice Internacional de Sensibilidad (ISI) específico de lote que le permite presentar los resultados de pacientes en términos del Ratio Internacional Normalizado (INR)'.
'

El cálculo y el uso del INR se describen en el folleto adjunto «Determinación del INR (Cociente Internacional Normalizado).

También puede usarse un simple nomograma para determinar con rapidez el INR del paciente de forma gráfica'.

En el sistema INR, el ISI se calcula a partir de los resultados obtenidos en un estudio comparativo del Reactivo Tromboplastina C Plus Dade con una tromboplastina de referencia mediante el empleo de plasmas de pacientes estabilizados bajo tratamiento anticoagulante oral y plasmas normales de acuerdo con el esquema de la OMS.

Fibrinógeno derivado

Si se utiliza el ensayo apropiado en analizadores de coagulación fotométricos de Dade Behring y analizadores de coagulación de Sysmex,

este reactivo también permite determinar la concentración de fibrinógeno mediante el análisis de una variación en la señal óptica durante la determinación del tiempo de protrombina. Para ello se utiliza una curva de calibración de fibrinógeno derivado. Encontrará la curva de calibración (curva patrón) de Dade Behring en la tabla de valores asignados dependientes de lote.

Limitaciones del procedimiento

Dade Behring ha validado el uso de los reactivos en varios analizadores para optimizar el rendimiento del producto y cumplir con las especificaciones del mismo. Las modificaciones definidas por el usuario no están garantizadas por Dade Behring, dado que pueden afectar al rendimiento del sistema y a los resultados del ensayo. Es responsabilidad del usuario validar las modificaciones realizadas a estas instrucciones o el uso de los reactivos en analizadores distintos a los incluidos en las hojas de aplicaciones de Dade Behring o en estas instrucciones de uso. Los resultados de esta prueba deberán interpretarse siempre de acuerdo con la historia clínica del paciente, la sintomatología clínica y otras observaciones.

Sustancias interferentes

Muchos fármacos administrados habitualmente pueden afectar a los resultados obtenidos en el análisis del tiempo de protrombina. Esto debe tenerse en cuenta especialmente cuando se obtienen resultados anormales inusuales o imprevistos. Si se obtienen resultados anormales imprevistos, deberán realizarse otros estudios de coagulación para determinar el origen de la anormalidad. Inhibidores como el anticoagulante lúpico pueden influir en el tiempo de protrombina y dar lugar a INRs que no reflejan el auténtico nivel de anticoagulación.

En terapias trombolíticas, pueden darse desviaciones entre el fibrinógeno derivado y la determinación del fibrinógeno por el método Clauss, las cuales se deben tener en cuenta para el control de la terapia.

La elección del anticoagulante (pej. oxalato en lugar de citrato) y la condición de la muestra (pej. hemolizada, lipémica, alimentación artificial, etc.) pueden afectar a los resultados. El último caso se da especialmente en las mediciones del TP con equipos ópticos. La hirudina u otros inhibidores de trombina directos en dosis terapéuticas pueden dar lugar a tiempos de protrombina prolongados.

Valores esperados

Los valores para personas sanas varían de un laboratorio a otro, dependiendo de la técnica empleada. Por lo tanto, cada laboratorio debe establecer sus propios intervalos de referencia en base al método y a los analizadores de coagulación empleados. En un estudio con sujetos aparentemente sanos (n=138), se determinó el siguiente intervalo de referencia (percentil 5 - 95): Sistema Sysmex CA-7000: intervalo de referencia central para el 90 %: 10,7 a 12,1 segundos

Fibrinógeno derivado: 1,8 - 3,5 g/l

Intervalos terapéuticos

Los intervalos terapéuticos para INR pueden variar dependiendo de la indicación del tratamiento anticoagulante oral.

Características del test

Sensibilidad: se ha demostrado la sensibilidad del Reactivo Tromboplastina C Plus Dade a deficiencias de los factores de la

coagulación de la vía extrínseca al ser medidos por el tiempo de protrombina.

Precisión: la precisión de los resultados del tiempo de protrombina está generalmente limitada al método empleado. Por lo tanto, dentro de un mismo lote, el reactivo debe proporcionar resultados que sean reproducibles dentro de los límites del control de calidad del laboratorio. (www.dadebehring.com)

Determinación del INR Dade (Internacional Normalizado Ratio)

Valores utilizando la Tromboplastina C Plus Dade calibrada

Estandarización Internacional del TP (Tiempo de Protrombina) para el control de la terapia con anticoagulantes orales.

1. La Organización Mundial de Salud junto con el Comité Internacional de Trombosis y Hemostasia, han recomendado que los informes de los resultados del TP de los pacientes en terapia con anticoagulantes orales incluyan los valores INR. Los resultados del INR son independientes de los reactivos y métodos utilizados y están preparados específicamente para valorar pacientes estabilizados sometidos a terapia anticoagulante oral a largo plazo.
 - a) El INR se calcula de acuerdo con la ecuación siguiente:

$$\text{INR} = R^{\text{ISI}}$$
$$\text{Donde } R = \frac{\text{TP Paciente}}{\text{TP normal}}$$

- b) El ISI es el índice internacional de Sensibilidad de la combinación reactivo/ instrumento. Los valores del ISI para los reactivos de

tromboplastina Dade, se determinan de acuerdo con las recomendaciones de la OMS. Puede obtenerse información adicional en el Boletín Técnico de Dade Behring "Estandarización del Tiempo de Protrombina para el Control de la Terapia con Anticoagulantes Orales: Cociente Internacional Normalizado.

2. Métodos de Cálculo del INR:

a) Calculadoras con funciones exponenciales:

Estas instrucciones se refieren específicamente a la calculadora TI-55 II de Texas Instruments. Otras calculadoras, porej: modelos de Hewlett-Packard, pueden requerir otras secuencias de teclas a pulsar.

Consultar el manual de instrucciones de la calculadora y comprobar los problemas ejemplo con la Tabla de conversión para asegurar que se dominan los métodos de conversión. Entrar el TP del paciente en segundos, pulsar "÷" entrar el TP Normal, pulsar "=". La pantalla mostrará R, el cociente del paciente. Después pulsar "yx", luego entrar el valor del ISI específico a la combinación tromboplastina/instrumento utilizada y pulsar "=". El resultado que aparece en la pantalla es el valor del INR del paciente. Ejemplo: pulsar la siguiente secuencia de teclas:

Pulsar	Notas
18.5	TP de paciente
÷	Dividido por
11.9	TP normal
=	cociente del paciente (la pantalla muestra 1.555)
Yx	Clave de la función exponencial
2.1	ejemplo de valor ISI

= **Resultado:** INR (la pantalla muestra 2.526)

Se informa del INR = 2.5

- b) **Tabla de conversión:** Primero, calcular el cociente (R), TP normal. El valor del INR puede leerse en la tabla de conversión buscando en la columna el valor del ISI correspondiente y la hilera correspondiente (R) del paciente.
- c) **MLA Electra 900c:** Una vez se ha entrado en memoria la curva con 2 puntos, los INR pueden ser calculados por el instrumento e impresos directamente como Resultados. Consultar el manual técnico TB- 138 de MLA para la descripción del método.

El TP normal se define como el valor medio del intervalo normal y debe ser determinado especialmente para cada lote de tromboplastina, con el mismo instrumento y método utilizado para hacer el análisis del paciente.

ANTICOAGULANTE LÚPICO Y ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS

Introducción

Para laboratorios que investigan posibles alteraciones hemorrágicas, es importante poder identificar la presencia de anticuerpos que prolongan pruebas de laboratorio como el APTT. Uno de los grupos de anticuerpos que pueden causar una prolongación importante del APTT es el grupo heterogéneo (compuesto por diferentes tipos de anticuerpos) conocido como anticuerpos fosfolípidos (APA), o como los anticoagulantes lúpicos (LAC). Es bien sabido actualmente que los APA reaccionan con epítopes (región de una proteína que se une al anticuerpo) de proteínas que están compuestos de (o ligadas a) fosfolípidos cargados negativamente.

Muchos de estos anticuerpos necesitan la beta-2 glicoproteína 1, que es una proteína que se une a los fosfolípidos. Otros pueden estar dirigidos contra la protrombina. Es importante recordar que estos anticuerpos en el laboratorio, pueden interferir con las reacciones de la coagulación, prolongando las pruebas fosfolípido-dependientes como el APTT y a veces el TP, pero no están asociados con la hemorragia. Por otro lado, estos anticuerpos están claramente asociados con trombosis venosas y arteriales, aunque sus mecanismos no son bien conocidos. Los centros que diagnostican alteraciones hemorrágicas deben poder determinar si un APTT prolongado se debe a estos anticuerpos. Esto se realiza utilizando pruebas que son específicas para estos anticuerpos.

Es importante conocer que no todas las técnicas de APTT son sensibles a la presencia de dichos anticuerpos. Como están implicados varios anticuerpos, se recomienda usar más de una prueba para detectar la presencia de anticoagulantes de tipo lúpico.

Los criterios para la presencia de anticoagulantes lúpicos son los siguientes:

1. Prolongación de una prueba de coagulación fosfolípidos-dependiente.
2. Evidencia de un inhibidor, demostrado por estudios de mezcla.
3. Confirmación de la naturaleza fosfolípidos-dependiente del inhibidor.
4. Falta de una inhibición específica de un factor de la coagulación (como los factores VIII:C, IX:C o XI).

PREPARACIÓN DE LA MUESTRA

Es importante asegurarse de que el número de plaquetas residuales en el plasma de prueba se mantiene al mínimo, especialmente si el plasma es congelado y descongelado antes del análisis.

La mejor forma de retirar el mayor número de plaquetas, es filtrar el plasma centrifugado (preparado como para otras pruebas de coagulación) por medio de un filtro de 0,22 micras.

Alternativamente, el plasma puede ser centrifugado dos veces. Se pretende disminuir el número de plaquetas a $< 10 \times 10^9/l$ en el plasma que se está analizando. Ya que la filtración puede afectar a otros ensayos de la coagulación, frecuentemente la elección más acertada es la doble centrifugación. Estas observaciones se aplican tanto a la preparación de los plasmas control como a la del plasma de prueba.

PRUEBAS ESPECÍFICAS PARA DETECTAR LAC Y APA

Existe un número creciente de pruebas específicas para la presencia de anticoagulantes lúpicos. Estos incluyen el tiempo del veneno de víbora de Russell (DRVVT) y el tiempo de coagulación de Kaolín (KCT) (también llamado prueba de Exner). Otras pruebas específicas basadas en veneno de serpiente, como el tiempo de Textarin o el tiempo de veneno de serpiente de Taipan han sido usados, así como el tiempo de tromboplastina diluida.

Incluso cuando se emplean pruebas relativamente específicas como el DRVVT u otras, es importante confirmar la naturaleza fosfolípido-dependiente del inhibidor usando pruebas confirmativas.

TIEMPO DEL VENENO DE VÍBORA DILUIDO DE RUSSELL (DRVVT)

Principio básico

El veneno de víbora de Russell (RVV) contiene una enzima que activa directamente el factor X. El veneno X activado posteriormente activa la protrombina en presencia de fosfolípidos, iones de calcio y factor V. La

dilución del veneno y del fosfolípidos hacen que la prueba sea especialmente sensible a la presencia de LAC/APA. Un DRVVT prolongado puede ser causado por inhibidores de fosfolípidos pero también puede producirse por deficiencia o anomalía de los factores II, V, X o fibrinógeno. Si esta prolongado en comparación con un rango normal localmente determinado, el DRVVT se repite con plaquetas lavadas y fragmentadas (congelación-descongelación) sustituyendo los fosfolípidos. Si las plaquetas corrigen la anomalía sugiere la presencia de anticuerpos antifosfolípidos.

Equipo

- Tubos de ensayo de cristal.
- Cronómetro
- Baño

Reactivos

- Imidazol (tampón de glioxalina) – 0.05m; pH 7,3

3,4 g de Imidazol

5,85 g de cloruro sódico

1. Disolver en 800 ml de agua destilada.
2. Ajustar pH 7,3 usando M HCl.
3. Completar hasta 1 litro con agua destilada.

- Veneno de víbora de Russell¹

1. Añadir 2ml de agua destilada a 0,2 ml de veneno para dar 0,1 mg/ml.
2. Congelar a -35°C o menos en cantidades de 20 microlitros.

3. Para usarlo, descongelar y diluir aproximadamente 1 en 500 en tampón de Imidazol (10 microlitros en 5 ml) para dar RVV diluido (DRVVT).

- Fosfolípido (PL)¹

Reconstituir con agua destilada, de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

- Cloruro cálcico-solución de cloruro cálcico 25 Mm.
- Plaquetas lavadas y fragmentadas (congelación-descongelación).

Las plaquetas humanas normales se lavan y lisan por congelación/descongelación para exponerlas al fosfolípidos procoagulante.

- Plasma normal mezclado (“pooled”).

Se debe preparar cuidadosamente para disminuir el número de plaquetas residuales, como se ha descrito previamente como preparación de la Muestra. Puede ser conveniente usar el plasma normal mezclado (“pooled”), siempre que sea centrifugado dos veces antes de la congelación intensa.

Método

1. Añadir 0,1 ml de fosfolípidos (PL) y 0,1 ml de plasma normal mezclado (“pooled”) a un tubo de ensayo de cristal a 37°C.
2. Calentar a 37°C durante 1-2 minutos.
3. Añadir 0,1 ml de RVV diluido (el RVV a temperatura ambiente). Mezclar y dejar exactamente durante 30 segundos a 37°C.

4. Añadir 0,1 ml de cloruro cálcico 25 mM precalentado. Mezclar. Poner en marcha el cronómetro.
5. Anotar el tiempo de formación del coágulo. Realizar todas las pruebas por duplicado.

El plasma normal mezclado (“pooled”) debe dar un tiempo de congelación de 30 a 35 segundos. Si es <30 segundos, diluir posteriormente la solución RVV mediante la adición de más tampón de Imidazol. Si es >35 segundos, añadir más solución RVV del “stock”. Repetir la prueba en el plasma normal mezclado (“pooled”) hasta obtener un tiempo de 30-35 segundos.

6. Preparar una dilución 1/8 de PL en suero salino, por ejemplo mediante la adición de 0,1 ml de PL a 0,7 ml de suero salino.
7. Repetir los pasos 1-5 con sustituto plaquetario 1/8 sustituyendo el PL no diluido.

Si el tiempo de coagulación (previamente de 30-35 segundos), ahora esta prolongado a 35-40 segundos, indica que la concentración de PL, indica que la concentración de PL está suficientemente diluida para hacer que la prueba sea sensible a los anticuerpos de este fosfolípido. Si el tiempo de coagulación excede los 40 segundos, repetir los pasos 1-5 usando PL diluido 1 en 4. Si el tiempo es de 35-40 segundos, proseguir.

Si el tiempo de coagulación permanece entre 30-35 segundos, repetir los pasos 1-5 usando PL diluido 1 en 16. Si el tiempo es de 35-40 segundos proseguir.

8. Repetir los pasos 1-5, sustituyendo el plasma del paciente por plasma normal mezclado (“pooled”). En estas pruebas, usar la solución RVV que dio un tiempo de coagulación de 30-35 segundos en presencia de

- PL no diluido y plasma normal mezclado (“pooled”). Usar la dilución de PL que dio un tiempo de coagulación de 35-40 segundos.
9. Calcular la relación del tiempo de DRVV (DRVVT) del plasma del paciente dividido por el DRVVT del plasma normal mezclado (“pooled”), para obtener el cociente DRVVT.
 10. Repetir los pasos 1-5 usando plasma normal mezclado (“pooled”), y otra vez usando plasma de prueba, pero utilizar plaquetas lavadas y lisadas (congelación-descongelación) en lugar de PL. Este es el proceso de neutralización plaquetaria (PNP). En el paso 2, la mezcla se incuba durante 10 minutos. La relación entre el plasma de prueba y el plasma normal mezclado (“pooled”), se calcula para el PNP (proceso de neutralización plaquetaria).

Resultados/Interpretación

El rango normal para el cociente DRVVT debe establecerse localmente usando plasma de sujetos sanos. El rango normal (media ± 2 desviaciones estándar) del cociente del DRVVT con PL normalmente es de 0,90-1,10.

Un cociente DRVVT prolongado indica cualquier deficiencia de los factores II, V, X o fibrinógeno, o la presencia de un anticuerpo antifosfolípido.

Un cociente DRVVT que se prolonga con fosfolípido pero que se reduce o normaliza con el PNP es sugestivo de anticuerpo antifosfolípido. Destacar que la deficiencia de los factores de la coagulación mencionada previamente está asociada con cocientes prolongados, tanto del DRVVT con los fosfolípidos como del PNP.

La presencia de heparina en la muestra puede conducir a resultados similares a los que se obtienen cuando el anticuerpo antifosfolípido está presente.

Corrección del DRVVT en la prueba del PNP.

Correcciones o disminuciones de la relación prolongada del DRVVT dentro del rango normal evidencia claramente la presencia del LAC. También, un resultado por encima del rango normal que se corrige más del 10% en el PNP se considera indicativo de LAC.

A menudo, la relación PNP no se corrige dentro del rango normal. No se sabe con certeza que grado de corrección indica la posible presencia de LAC. Una aproximación, es calcular el porcentaje de corrección así:

$$\frac{\text{Cociente entre DRVVT y los PL} - \text{Cociente PNP}}{\text{Cociente entre DRVVT y los PL}} \times 100$$

(Steven Kitchen PhD, Angus Mc Craw)

2.2.2.5 TRATAMIENTO

La medida salvadora en pacientes con ofidiotoxicosis es la aplicación del suero antiofídico, es por esto que la atención médica es prioritaria para no retrasar su aplicación.

La historia clínica y un adecuado interrogatorio son esenciales para elaborar un diagnóstico preciso, tratar de identificar el animal ponzoñoso responsable de la mordedura para orientar el tratamiento y el tipo de anti veneno en caso de necesitarse. Se debe interrogar además por antecedentes previos de mordeduras de serpientes, inmunización previa con suero antiofídico o antitetánico, enfermedades de base, medicamentos, alergias y especialmente sobre la realización de medidas folklóricas por curanderos o chamanes puesto que estos pueden influir en la evolución del paciente.

A. MEDIDAS PREHOSPITALARIAS

- a) Inmovilizar la extremidad en posición neutra al cuerpo y transporte en camilla del paciente para retardar la absorción del veneno.
- b) No realizar incisiones, succión o punciones del sitio de la mordedura, pues aumentan el riesgo de sangrado, infección y necrosis.
- c) No utilizar torniquete.
- d) No succión de la herida.
- e) No administrar bebidas que contengan alcohol o hidrocarburos como petróleo.
- f) No utilizar emplastos en el sitio de la mordedura.
- g) No utilizar hielo local.
- h) Transportar rápidamente al hospital o centro de salud más cercano. para iniciar suero antiofídico.
- i) Lavado de la herida con abundante agua si se va a tardar la atención hospitalaria, para evitar infecciones. (Gómez, HG.davis,M.Phillips, S. McKinney, P. Brent, J.)

TRATAMIENTO ESPECÍFICO

B. TERAPIA ANTIDOTAL

Es importante verificar cual suero antiofídico está disponible en el hospital o centro de salud donde trabaja y el número de ampollas de las que se dispone (Polivalente INS, monovalente INS, Polivalente Probiol, Polivalente Antivipmintry de Bioclon) Lo ideal es mantener como mínimo un total de 10 ampollas en el stock en caso de accidente grave. En la tabla 4 se describen los sueros antiofídicos disponibles en Colombia y su capacidad neutralizante.

No se debe realizar prueba de sensibilidad conjuntival o intradérmica

puesto que carece de valor predictivo, además todos los pacientes se deben considerar potencialmente alérgicos, por lo que la vigilancia estrecha durante la aplicación del anti veneno es fundamental, siempre teniendo listo el equipo de reanimación.

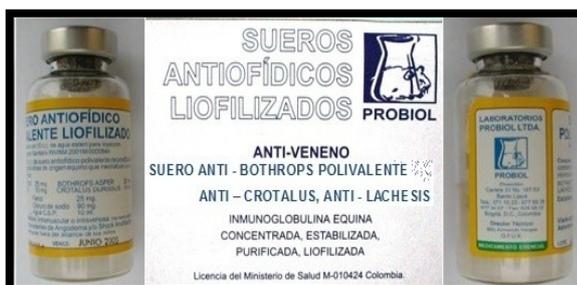


Ilustración: 5 Suero antiofídico liofilizado

Fuente: http://www.eluniversal.com/2009/10/21/gde_antidoto.jpg

Según la severidad del envenenamiento está indicado el número de ampollas como se indicó en la tabla 1.

- Envenenamiento leve: 2 a 4 ampollas.
- Envenenamiento moderado: 4 a 8 ampollas.
- Envenenamiento grave: 6 a 12 ampollas.

PRODUCCIÓN DEL ANTÍDOTO

La antivenina (suero antiofídico) producida en la Facultad De Farmacia De La Universidad Central De Venezuela, es de buena calidad y ha logrado disminuir, en gran medida, la mortalidad causada por accidentes con serpientes venenosas.

DEL VENENO A LA ANTIVENINA

En Bioreptilia, el Banco Nacional Del Veneno se trabaja con más de 300 serpientes para extraer el veneno a partir del cual se hace el antídoto.

MODO DE APLICACIÓN DEL SUERO

Agregar el total de ampollas que le corresponden al paciente según la clasificación de la gravedad del envenenamiento en 200 – 250cc de solución salina al 0.9% para adultos y 100cc para niños. Se inicia goteo a 10gotas/minuto por 10 a 15 minutos y si no hay ningún tipo de reacción se pasa el resto de la solución en 30 a 60 minutos. En las primeras 24 horas de la aplicación del anti veneno, siendo más frecuentes en las primeras dos horas, pueden aparecer las Reacciones Adversas Tempranas (RAT's), las cuales pueden ser leves, moderadas o graves.

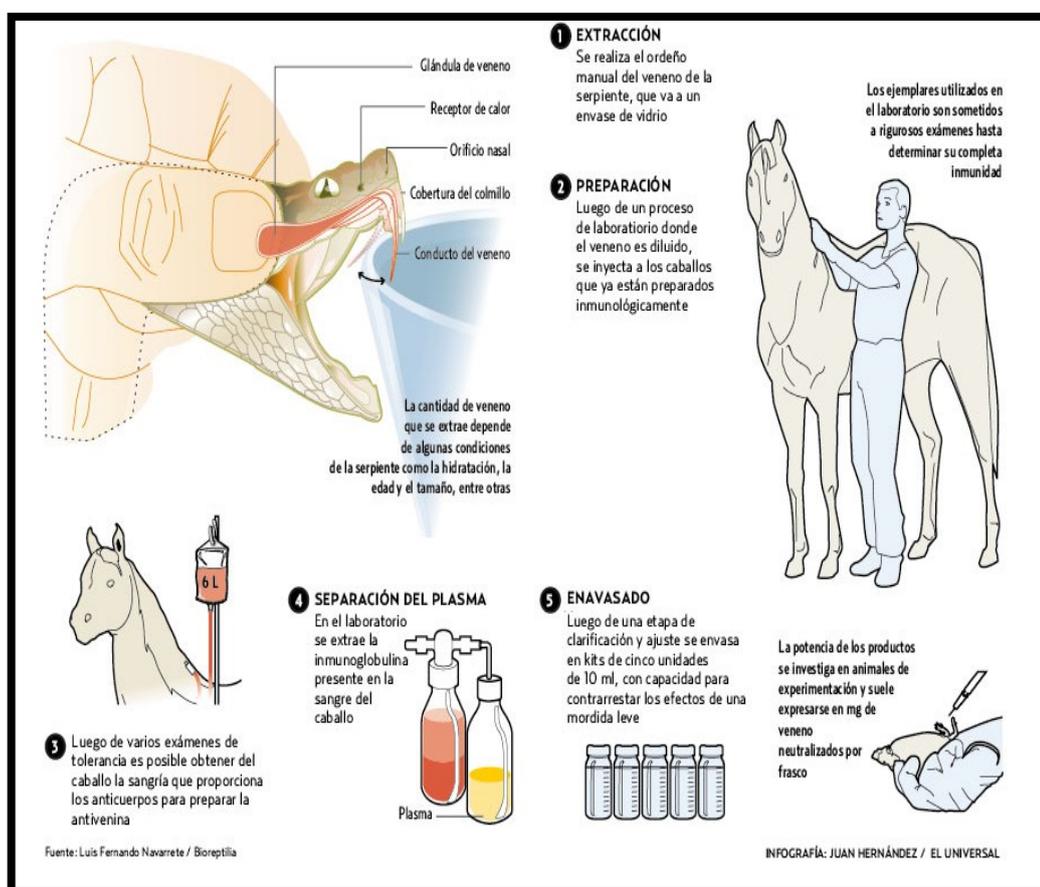


Ilustración: 6 Producción del antídoto

Fuente: http://www.eluniversal.com/2009/10/21/gde_antidoto.jpg

Lo más común es la aparición de taquicardia, hipotensión, rash,

escalofrío, prurito, urticaria, broncoespasmo, sibilancias y dolor abdominal. Ante la presencia de cualquiera de estos signos o síntomas, se debe suspender la infusión de anti veneno y administrar Adrenalina (1:10.000), 0,3 – 0,5 mg (niños: 0,01 mg/Kg) IV y en las siguientes 24 horas aplicar Hidrocortisona 3-5 mg/Kg IV cada 6 horas y un antihistamínico IV. Reanudar la infusión 15 minutos después de aplicar la Adrenalina, el esteroide y el antihistamínico vigilando la reaparición de síntomas o signos. Las últimas guías en el manejo de anafilaxia, recomiendan el uso de la adrenalina intramuscular en vez del uso endovenosa, por la menor probabilidad de complicaciones cardiovasculares, arritmias y porque no requiere manejo por especialistas y personal entrenado en el uso IV. Sin embargo, en los pacientes con accidente ofídico, es bien sabido el riesgo de coagulopatía lo que contraindica la aplicación de inyecciones intramusculares en las primeras 24, 48 horas posterior al accidente y sólo hasta que corrijan las pruebas de coagulación. (Luna-Bauza)

En caso de persistir la reacción al suero se debe iniciar adrenalina en infusión, diluyendo 1 ampolla en 250 ml de solución salina 0.9%, para pasar a 6 – 10 gotas/ minuto. Una vez desaparezca la reacción se reinicia el goteo del anti veneno para pasar en un período de 2 horas. En la tabla 5 se explican los tres tipos de reacciones adversas al suero según el mecanismo inmunológico.

TABLA 4. REACCIONES ADVERSAS TEMPRANAS SEGÚN EL MECANISMO INMUNOLÓGICO

REACCIONES ADVERSAS TEMPRANAS (RAT´S)	MECANISMO INMUNOLÓGICO
ANAFILACTOIDES (90%) Prueba de sensibilidad negativa	Activación del complemento (C3a y C5a) el cual actúan como anafiltoxina

	estimulando la degranulación de mastocitos y basófilos
ANAFILÁCTICAS (10%) Prueba de sensibilidad positiva	Mediadas por Ig E en pacientes previamente sensibilizados. Son la minoría
PIROGÉNICAS	Por contaminación de los equipos usados para infundir el antiveneno o del mismo antiveneno

2.2.3 COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA (CID)

Es importante tomar en cuenta una de las severas complicaciones que se produce a causa del accidente ofídico, como es el CID.

Es un trastorno grave en el cual las proteínas que controlan la coagulación de la sangre están anormalmente activas.

2.2.3.1 CAUSAS, INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO

Normalmente, cuando uno se lesiona, ciertas proteínas se activan y viajan al sitio de la lesión para ayudar a detener el sangrado. Sin embargo, en las personas con coagulación intravascular diseminada, estas proteínas están anormalmente activas.

Pequeños coágulos de sangre se forman en todo el cuerpo y, con el tiempo, las proteínas de la coagulación se "agotan" y no están disponibles durante los momentos de lesiones reales.

El trastorno puede provocar coágulos o, con mayor frecuencia, sangrado,

el cual puede ser grave.

Los factores de riesgo para la CID abarcan:

- Reacción a transfusión de sangre.
- Cáncer, incluyendo leucemia.
- Infección en la sangre por bacterias.
- Ofidismo
- Complicaciones del embarazo (como retención de placenta después del parto).
- Lesión tisular grave (como en quemaduras y traumatismo craneal).

2.2.3.2 SÍNTOMAS, SIGNOS Y EXÁMENES

- Sangrado, posiblemente de múltiples sitios en el cuerpo
- Coágulos de sangre
- Hematoma súbito

Se pueden llevar a cabo los siguientes exámenes:

- Fibrinógeno en suero bajo
- Tiempo de protrombina (PT) alto
- Tiempo parcial de tromboplastina (PTT) alto
- Conteo de plaquetas

2.2.3.3 TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento es determinar y tratar la causa subyacente de la CID. Los factores de coagulación de la sangre se reemplazan con transfusiones de plasma. La heparina, un medicamento utilizado para

prevenir la trombosis, se utiliza algunas veces en combinación con la terapia de reemplazo.

Expectativas (pronóstico): La enfermedad subyacente que causa el trastorno usualmente determina el resultado probable.

Complicaciones

- Sangrado severo
- Falta de flujo sanguíneo a los brazos, las piernas o a órganos.

(<http://www.clinicadam.com/salud/5/000573.html>)

C. CONTROL Y SEGUIMIENTO

- a) En casos graves se debe verificar la diuresis al menos cada hora o cada dos horas, teniendo en cuenta que el riesgo de falla renal se puede dar hasta una semana post accidente.
- b) Tener en cuenta que un accidente leve puede progresar a moderado o grave, por lo cual se debe hacer control de signos vitales, evaluación de los pulsos periféricos, progresión del edema y signos de sangrado local o sistémico en las primeras 6 horas y continuar cada 6 horas por 24 horas.
- c) Realizar controles de las pruebas de coagulación, plaquetas, función renal y hematológica.
- d) El edema no es un criterio utilizado para evaluar la respuesta al tratamiento, considerando que un 40% de los pacientes ingresan con un edema que ya ha alcanzado el punto máximo y comienza a disminuir luego de 24 horas en el 80% de los casos en 40 horas en el

100%. Cuando existe aumento del edema luego de este período se debe sospechar síndrome compartimental en proceso o infección.

- e) Luego de la dosis adecuada de anti veneno según la clasificación del accidente, el 95-100% de los pacientes corrigen en las primeras 12-24 horas las pruebas de coagulación como el TP, TPT, fibrinógeno y prueba del todo o nada, mientras que el sangrado debe corregir en el 100% de los pacientes en las primeras 6 – 12 horas de aplicado el anti veneno.
- f) Mantener un nivel de seguridad de hemoglobina (Hb) de 7 g/dl excepto en pacientes cardiopatas o con síntomas como taquicardia y ortostatismo que requieren niveles de Hb mayores.
- g) La trombocitopenia resuelve luego de 3 a 4 días, a menos que exista un proceso infeccioso.
- h) Realizar aspiración o drenaje de las flictenas cada 24 horas. Cultivar según estado y condición clínica del paciente.
- i) En caso de procedimientos quirúrgicos como lavado y desbridamiento de tejido necrótico, drenaje de abscesos, amputación de extremidades, se deben realizar luego de tres a cinco días de transcurrido el accidente. Siempre tomar muestras microbiológicas en los procedimientos quirúrgicos. La implantación de colgajos o injertos deben ser dos semanas post accidente. (Tay-Zavala J, Díaz-Sánchez JG, Sánchez-Vega)
- j) Ingresar al paciente a un programa de rehabilitación física luego de 15 días del accidente. (msp.gov.ec/index.php?option=com_content&task=view&id=487&Itemid=175
- 41k)

2.3 DEFINICIÓN DE TÉRMINOS BÁSICOS

- **Antitrombótico:** que impide la formación de tapones de sangre y los disuelve.
- **Antiagregantes** plaquetarios: evitan la activación plaquetaria, impidiendo o minimizando el fenómeno trombótico sin originar riesgo hemorrágico grave.
- **Anticoagulantes** sanguíneos ayudan a prevenir coágulos al mantener la viscosidad en la sangre o los niveles de coagulación.
- **Acenocumarol** o acenocumarina, derivado de la cumarina, es un anticoagulante que actúa inhibiendo la acción de la vitamina K.
- El **anticoagulante lúpico** es un test funcional de laboratorio que detecta un fenómeno producido por anticuerpos específicos para las fosfolipoproteínas o componentes lipídicos de los factores de la coagulación que se encuentra en pacientes con lupus eritematoso.
- **Anafilaxia** es un tipo de reacción alérgica potencialmente mortal.
- **Bradiquinina** es un péptido fisiológico. La **bradiquinina** causa vasodilatación por medio de la secreción de prostaciclina, óxido nítrico y el factor hiperpolarizante derivado del endotelio.
- **Broncoespasmo** se puede definir como espasmos en los bronquios que impiden el paso del aire hacia los pulmones.
- **Cofactor** es un componente no proteico, termoestable y de bajo peso molecular, necesario para la acción de una enzima.
- La **acetilcolinesterasa**, también llamada colinesterasa de glóbulo rojo (CGR), colinesterasa eritrocítica, se encuentra principalmente en sangre y sinapsis nerviosas.
- La **pseudocolinesterasa**, también conocida como colinesterasa sérica, butirilcolinesterasa, se encuentra principalmente en el hígado.
- **CID** (Coagulación intravascular diseminada) es un trastorno grave en el cual las proteínas que controlan la coagulación de la sangre se

vuelven anormalmente activas.

- **Diplopía** es el término que se aplica a la visión doble, la percepción de dos imágenes de un único objeto. La imagen puede ser horizontal, vertical o diagonal.
- **Extrínseca** (externo).
- **Equimosis** (también llamado **moretón**) es una coloración causada por el sangrado superficial dentro de la piel o de las membranas mucosas como la boca, debido a la ruptura de vasos sanguíneos como consecuencia de haber sufrido algún golpe contuso, el tipo más leve de traumatismo.
- **Fibrinólisis** es un proceso que resulta en la degradación de las redes de fibrina formadas en el proceso de coagulación sanguínea, evitando así la formación de trombos.
- **Factores de coagulación** son todas aquellas proteínas originales de la sangre que participan y forman parte del coágulo sanguíneo. Son trece los factores de coagulación, nombrados con números romanos, todos ellos necesitan de cofactores de activación como el calcio, fosfolípidos.
- **Flictena**: lesión cutánea elemental que consiste en una ampolla o vesícula formada por la epidermis levantada llena de suero, como las producidas en quemaduras o rozaduras.
- La **furosemina** es un diurético de asa utilizado en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión y edema.
- Las **glicoproteínas** o **glucoproteínas** son moléculas compuestas por una proteína unida a uno o varios hidratos de carbono, simples o compuestos. Tienen entre otras funciones el reconocimiento celular cuando están presentes en la superficie de las membranas plasmáticas (glucocálix).
- La **gingivorragia** es una hemorragia espontánea que se produce en las encías. Es un motivo frecuente de consulta tanto en atención primaria como en los servicios de urgencias, que en un paciente

aparentemente sano suele corresponder a una patología banal, pero tras la que en ocasiones se puede esconder una patología de mayor gravedad.

- La **Histamina** es una amina biológica involucrada en respuestas inmunes locales; también regula funciones fisiológicas en el estómago y actúa como neurotransmisor. Una nueva evidencia también indica que la histamina desempeña una función en la quimiotaxis de leucocitos.
 - **Hipofibrinogenemia** es una proteína producida por el hígado que ayuda a detener el sangrado al favorecer la formación de coágulos de sangre. Un examen de sangre se puede llevar a cabo para determinar qué tanto fibrinógeno tiene una persona en la sangre.
 - **Hipostenuria**: disminución del poder de concentración de riñón.
 - **Hipoestesia** es la alteración de la sensibilidad, permaneciendo disminuida.
 - **Intrínseca** (dentro).
 - La **ionización** es el proceso químico o físico mediante el cual se producen iones, estos son átomos o moléculas cargadas eléctricamente debido al exceso o falta de electrones respecto a un átomo o molécula neutra.
 - **Isquemia** se lo llama al sufrimiento celular causado por la disminución transitoria o permanente del riego sanguíneo y consecuente disminución del aporte de oxígeno (hipoxia), de nutrientes y la eliminación de productos del metabolismo de un tejido biológico.
 - **Mioglobina** es una proteína sarcoplásmica, responsable del transporte y almacenamiento del oxígeno dentro del tejido muscular.
 - **Neurotoxicidad** es el daño de del sistema nervioso.
 - **Oftalmoplejía** es el trastorno del sistema oculomotor que produce la incapacidad para mover voluntariamente el globo ocular.
- Zimógenos o proenzimas** son precursores inactivos de las enzimas. Observe que este concepto es diferente a decir que son “enzimas

inactivas". Una enzima inactiva es una enzima que ha perdido su actividad debido a diferentes factores, como factores físicos, químicos o aun metabólicos.

- **Rash** puede referirse a: una alteración de la piel.
- **Sialorrea**.- es la excesiva producción de saliva. Se sugiere definirlo como una exacerbación del reflejo esófago-salivar.
- **Toxinas** son proteínas o lipopolisacáridos que causan daños concretos a un huésped. En los vertebrados, las toxinas son destruidas por acción enzimática principalmente en el hígado.
- Un **tampón** o buffer es una o varias sustancias químicas que afectan a la concentración de los iones de hidrógeno (o hidronios) en el agua. Siendo que pH no significa otra cosa que potencial de hidrogeniones (o peso de hidrógeno), un buffer (o "amortiguador") lo que hace es regular el pH.
- **Vasoconstricción** es la constricción o estrechamiento de un vaso sanguíneo manifestándose como una disminución de su volumen.
- **Warfarina (Cumarina)** es un anticoagulante derivado cumarínico, inhibe la síntesis de los factores de coagulación dependientes de vitamina K y las proteínas anticoagulantes c y s, inhibe la síntesis de factor II, VII, IX, X. se administra via oral. Su antídoto es la vitamina K
- **Zimógeno** (o proenzima) es un precursor enzimático inactivo, es decir, no cataliza ninguna reacción como hacen los enzimas. Para activarse, necesita de un cambio bioquímico en su estructura que le lleve a conformar un centro activo donde poder realizar la catálisis. En ese momento, el zimógeno pasa a ser una enzima activo.

2.4 HIPÓTESIS Y VARIABLES

2.4.2 HIPÓTESIS

La determinación del tiempo de coagulación, tiempo de tromboplastina parcial y tiempo de protrombina, sirve para prevenir el Síndrome de Coagulación Intravascular Diseminada (CID), en pacientes post-ofídicos atendidos en el Hospital José María Velasco Ibarra (Tena).

2.4.3 VARIABLES

VARIABLE INDEPENDIENTE

TIEMPO DE COAGULACIÓN, TP Y TTP.

VARIABLE DEPENDIENTE

CID (Coagulación Intravascular Diseminada)

2.5 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE INDEPENDIENTE	CONCEPTO	CATEGORÍA	INDICADORES	TÉCNICAS E INSTRUMENTOS
TIEMPO DE COAGULACIÓN (TC), TP Y TTP	Son pruebas de coagulación que valoran al conjunto de mecanismos que el organismo pone en marcha para cohibir la hemorragia.	TC	Vía intrínseca de la coagulación. El fibrinógeno (vía común) Las plaquetas.	TÉCNICA OBSERVACIÓN
		TP	Vía extrínseca y común de la coagulación.	INSTRUMENTO
		TTP	Vía intrínseca de la coagulación.	HISTORIA CLÍNICA PRUEBAS DE LABORATORIO.

VARIABLE DEPENDIENTE	CONCEPTO	CATEGORÍA	INDICADORES	TÉCNICAS E INSTRUMENTOS
CID	Es un trastorno grave en el cual las proteínas que controlan la coagulación se "agotan". Producido por un accidente ofídico.	Trastornos graves de los factores de la coagulación.	Sangrado, Coágulos de sangre. Hematoma súbito. Fibrinógeno en suero bajo. TC alto. PT alto. PTT alto. Conteo de plaquetas.	<p>TÉCNICA OBSERVACIÓN</p> <p>INSTRUMENTO HISTORIA CLÍNICA PRUEBAS DE LABORATORIO.</p>

CAPÍTULO III

3. MARCO METODOLÓGICO.

3.1. MÉTODO.

En la presente investigación se utiliza el método inductivo-deductivo, explicativo y analítico. La aplicación del método inductivo-deductivo permite estudiar al problema de manera particular, para posteriormente llegar a conclusiones generales y luego valorar particularmente cada conclusión. Por su parte el método explicativo, describe las causas y consecuencias del problema a investigar, y el método analítico nos ayuda a revisar y analizar ordenadamente las particularidades del problema a estudiarse, la relación entre objeto y sujeto.

TIPO DE INVESTIGACIÓN.

La investigación se caracteriza por ser de tipo Descriptiva – Explicativa

DESCRIPTIVA: Describe situaciones y sucesos, narra como es y como se comporta el fenómeno, problema a investigarse.

EXPLICATIVA: Porque sobre la base del procesamiento e interpretación de la información recabada en textos, libros, etc. Se podrá explicar las causas y consecuencias que está produciéndose en el problema a investigarse.

DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.

La presente investigación es de campo y no experimental.

DE CAMPO: Porque el proceso investigativo se llevará a cabo en un lugar específico en éste caso el Hospital del J.M.V.I. De la ciudad del Tena.

NO EXPERIMENTAL: Porque el problema a investigarse se lo observará tal como se da en su contexto, es decir no habrá una manipulación deliberada de variables.

TIPO DE ESTUDIO

Es de tipo longitudinal ya que la información obtenida tomo un largo periodo de tiempo.

3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA.

3.2.1 POBLACIÓN

La población de la presente investigación la integran las 6 personas que sufrieron un accidente ofídico y que acudieron al Hospital J.M.V.I.

3.3 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

La recolección de datos para esta investigación se lo realizará mediante la observación.

3.4 TÉCNICAS PARA EL ANALISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS.

La información obtenida del instrumento de investigación será procesada y analizada a través de la aplicación de técnicas estadísticas y lógicas.

3.5 PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN

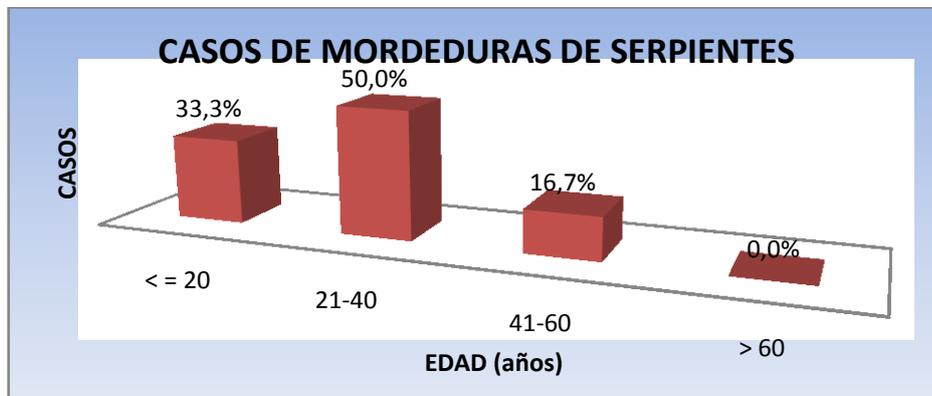
TABLA Y GRÁFICO N° 1

Edad de los pacientes con ofidiotoxicosis atendidos en el H.J.M.V.I.

EDAD (años)	CASOS	%
<= 20	2	33,3
21-40	3	50,0
41-60	1	16,7
> 60	0	0,0
TOTAL	6	100,0

Fuente: Laboratorio del Hospital J.M.V.I – Tena 2009.

Elaborado por: Edison Guevara y Wilfrido Quiroz.



INTERPRETACIÓN

Según los datos interpretados en la tabla 1. Se determinó que el grupo etario más afectado por este tipo de accidentes fue el rango de 21-40 años, pues fueron pacientes en edad productiva los mismos que por su labor diaria constituyen el grupo más vulnerable para sufrir este tipo de accidentes.

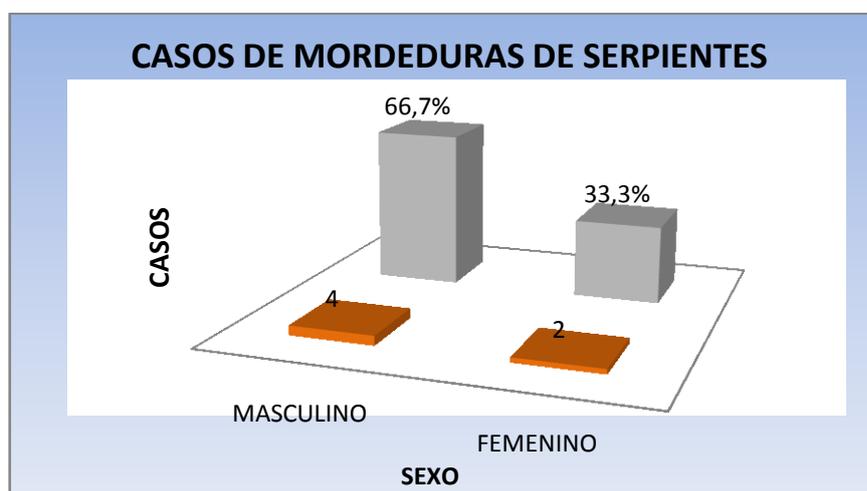
TABLA Y GRÁFICO N° 2

Sexo de los pacientes con ofidiotoxicosis que fueron atendidos en el H.J.M.V.I.

SEXO	CASOS	%
MASCULINO	4	66,7
FEMENINO	2	33,3
TOTAL	6	100

Fuente: Laboratorio del Hospital J.M.V.I – Tena 2009.

Elaborado por: Edison Guevara y Wilfrido Quiroz.



Fuente: Laboratorio del Hospital J.M.V.I – Tena 2009.

INTERPRETACIÓN

La Tabla 2. Reporta que los pacientes ingresados con esta patología; 4 fueron de sexo Masculino que representan el 66,7%, y 2 de sexo Femenino que representan el 33,3%. Tomando en cuenta la realidad local se sabe que la mayoría de la población rural se dedica a la agricultura, por lo que el sexo masculino se ve más afectado ya que ellos pasan mayor tiempo en el campo trabajando la tierra.

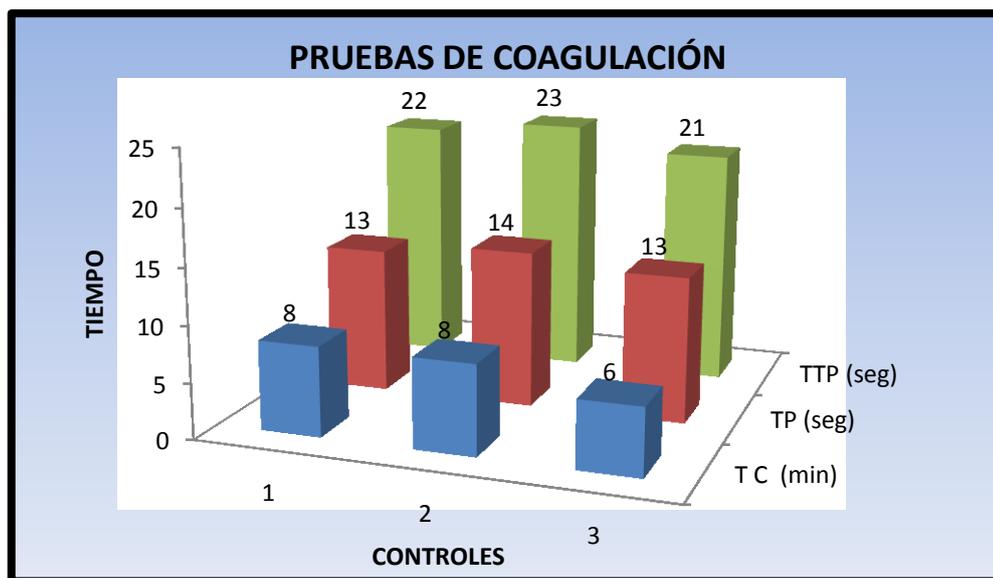
TABLA Y GRÁFICO N° 3

Controles de coagulación y grado de envenenamiento del paciente N° 1.

PACIENTES POSTOFIDICOS					
N° DE PACT	PRUEBAS DE LABORATORIO			CLÍNICA	GRADO
	T C (min)	TP (seg)	TTP (seg)		
1	8	13	22	Dolor leve No hemorragias	No envenenamiento
	8	14	23	No edema Signos vitales normales	
	6	13	21	Coagulación normal	

Fuente: Laboratorio del Hospital J.M.V.I – Tena 2009.

Elaborado por: Edison Guevara y Wilfrido Quiroz.



INTERPRETACIÓN:

De acuerdo a los resultados de las pruebas de coagulación que se encontraron dentro de los valores normales y por su clínica permitió al médico ubicarlo en un grado de no envenenamiento.

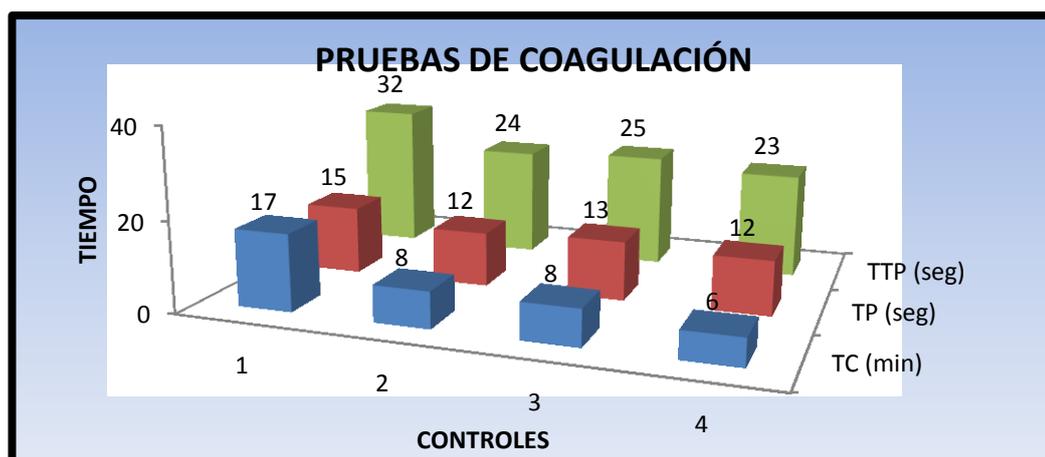
TABLA Y GRÁFICO N° 4

Controles de coagulación y grado de envenenamiento del paciente N° 2.

PACIENTES POSTOFIDICOS					
N° DE PACT	PRUEBAS DE LABORATORIO			CLÍNICA	GRADO
	T C (min)	TP (seg)	TTP (seg)		
2	17	15	32	Dolor.	Leve
	8	12	24	Edema 1-2 segmentos.	
	8	13	25	Equimosis, Hemorragia local escasa.	
	6	12	23	Coagulación normal o alterada.	

Fuente: Laboratorio del Hospital J.M.V.I – Tena 2009.

Elaborado por: Edison Guevara y Wilfrido Quiroz.



INTERPRETACIÓN:

Con los resultados de laboratorio, de los test de coagulación se los tiempos se encuentran alterados y relacionándolo con la clínica del paciente desde el punto de vista del laboratorio, nos permite ubicarlo en un grado de envenenamiento leve a su ingreso por el área de emergencia del HJMVI. Se le administro suero anti-ofídico y se realizó controles de laboratorio y los tiempos se normalizaron, por ende se recupero favorablemente.

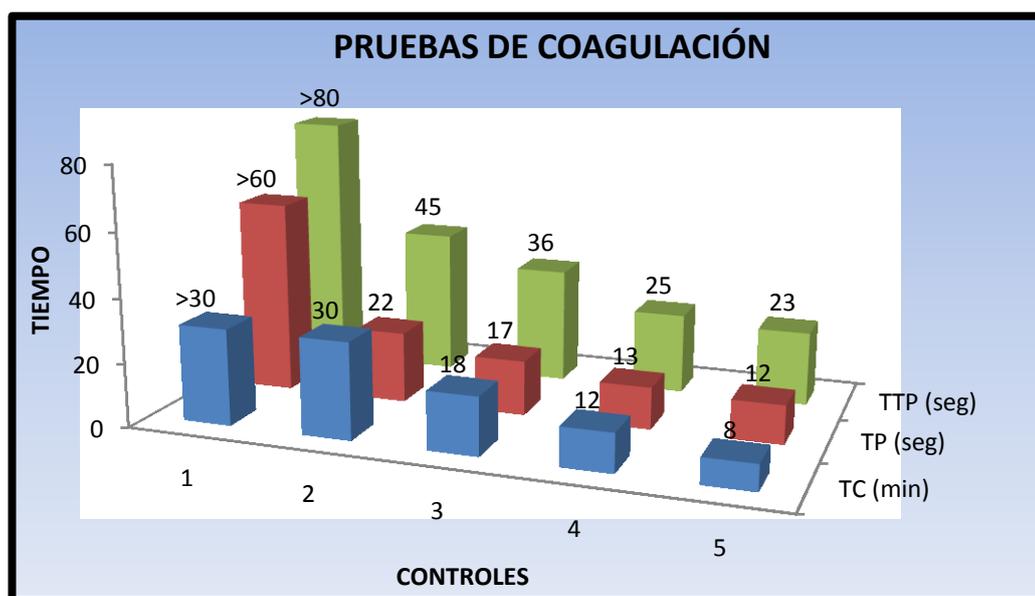
TABLA Y GRÁFICO N° 5

Controles de coagulación y grado de envenenamiento del paciente N° 3.

PACIENTES POSTOFIDICOS					
N° DE PACT	PRUEBAS DE LABORATORIO			CLÍNICA	GRADO
	T C (min)	TP (seg)	TTP (seg)		
3	>30	>60	>80	Edema en 2 a 3 segmentos.	Moderado
	30	22	45	Hemorragia local activa.	
	18	17	36	Flictenas. Gingivorragia.	
	12	13	25	Hematuria. Equimosis.	
	8	12	23	Sangrado. Pruebas de coagulación infinitas.	

Fuente: Laboratorio del Hospital J.M.V.I – Tena 2009.

Elaborado por: Edison Guevara y Wilfrido Quiroz.



INTERPRETACIÓN

A este paciente se le realizó test de coagulación los resultados fueron infinitos y relacionándolos con la clínica se encontraba en un grado de envenenamiento moderado. Se le administró el suero antiveneno y se realizó controles de laboratorio y los reportes fueron favorables.

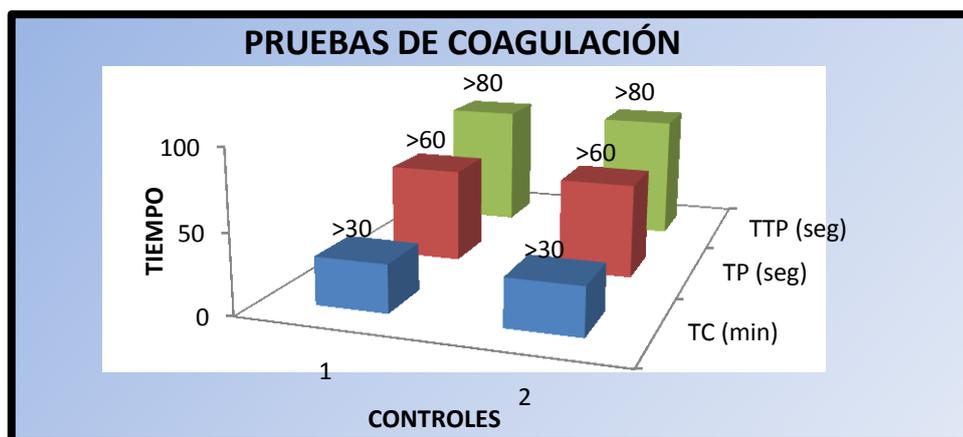
TABLA Y GRÁFICO N° 6

Controles de coagulación y grado de envenenamiento del paciente N° 4.

PACIENTES POSTOFIDICOS					
N° DE PACT	PRUEBAS DE LABORATORIO			CLÍNICA	GRADO
	T C (min)	TP (seg)	TTP (seg)		
4	>30	>60	>80	Edema de toda la extremidad Hemorragia local activa. Flictenas. Necrosis. Hipotensión. Colapso cardiovascular por hipovolemia. CID.	Grave
	>30	>60	>80	Sangrado en SNC. Falla renal. Falla orgánica múltiple. Pruebas de coagulación infinitas.	

Fuente: Laboratorio del Hospital J.M.V.I – Tena 2009.

Elaborado por: Edison Guevara y Wilfrido Quiroz.



INTERPRETACIÓN:

Al ingreso del paciente al servicio de emergencias del HJMVI, fue sometido a la realización de pruebas de coagulación y el resultado de laboratorio dieron tiempos infinitos, al relacionarlo con la clínica se ubico en un grado de envenenamiento grave, se administro suero anti-ofídico y se realizó nuevamente las pruebas de laboratorio y dieron reportes incoagulables, por lo tanto la impresión diagnóstica fue un CID.

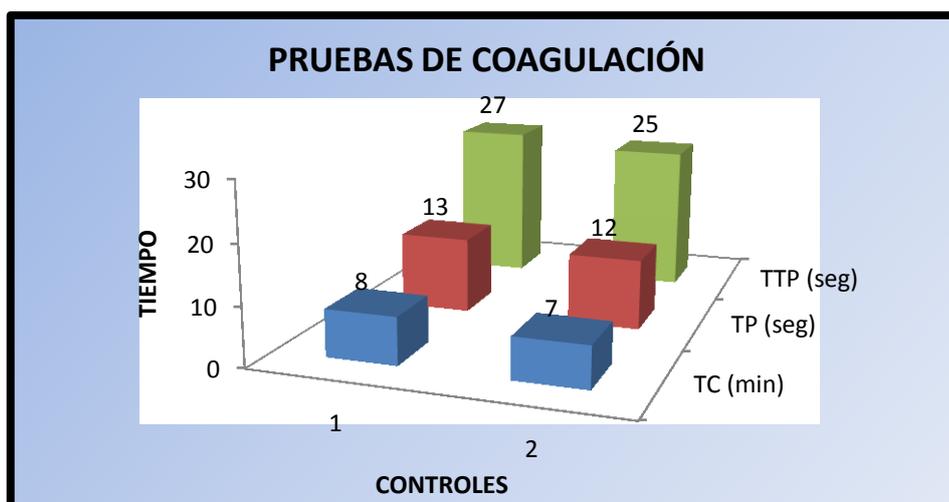
TABLA Y GRÁFICO N° 7

Controles de coagulación y grado de envenenamiento del paciente N° 5.

PACIENTES POSTOFIDICOS					
N° DE PACT	PRUEBAS DE LABORATORIO			CLÍNICA	GRADO
	T C (min)	TP (seg)	TTP (seg)		
5	8	13	27	Dolor. Edema 1-2 segmentos. Equimosis,	Leve
	7	12	25	Hemorragia local escasa. Coagulación normal o alterada.	

Fuente: Laboratorio del Hospital J.M.V.I – Tena 2009.

Elaborado por: Edison Guevara y Wilfrido Quiroz.



INTERPRETACIÓN:

Los resultados de las pruebas de coagulación se encontraron normales y al relacionarlos con la clínica del paciente, nos permite ubicarlo en un grado de envenenamiento leve al momento de su ingreso por el área de emergencia del HJMVI. Se le administro suero anti-ofídico y se realizó un control más de laboratorio y los tiempos fueron normales por lo que se administraron antibióticos.

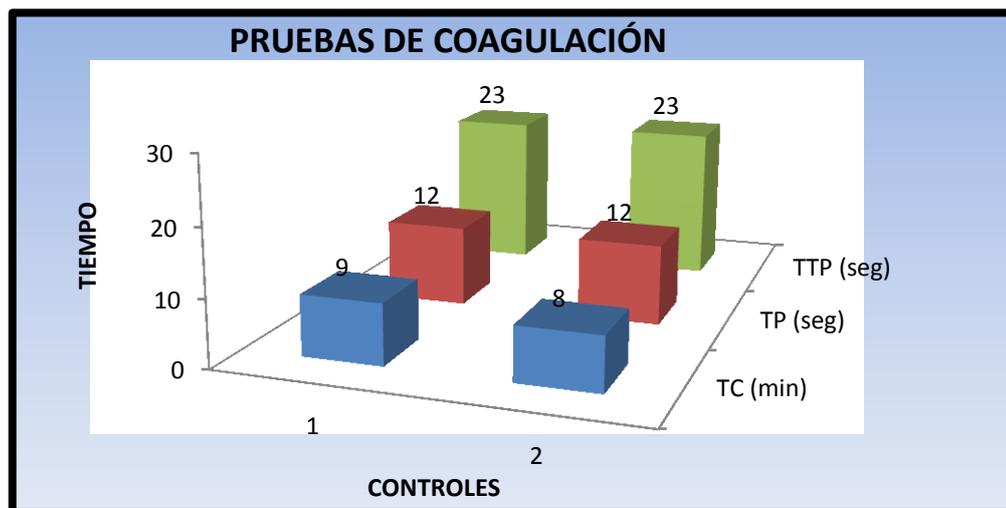
TABLA Y GRÁFICO N° 8

Controles de coagulación y grado de envenenamiento del paciente N° 6.

PACIENTES POSTOFIDICOS					
N° DE PACT	PRUEBAS DE LABORATORIO			CLÍNICA	GRADO
	T C (min)	TP (seg)	TTP (seg)		
6	9	12	23	Dolor leve No hemorragias No edema	No envenenamiento
	8	12	23	Signos vitales normales Coagulación normal	

Fuente: Laboratorio del Hospital J.M.V.I – Tena 2009.

Elaborado por: Edison Guevara y Wilfrido Quiroz.



INTERPRETACIÓN:

En este caso los resultados de las pruebas de coagulación se encuentran dentro de los valores normales y el paciente presentaba una clínica que nos permite ubicarlo en un grado de no envenenamiento por lo que el tratamiento principalmente es con antibióticos para evitar infecciones y por ende la formación de abscesos

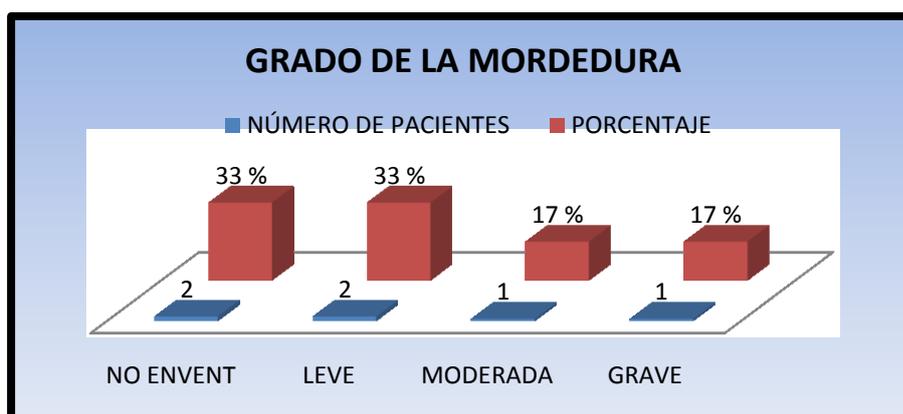
TABLA Y GRÁFICO N° 9

Grado de gravedad de los pacientes con mordeduras de serpiente que fueron atendidos en el Servicio de Laboratorio Clínico del H.J.M.V.I

GRADO	PACIENTES	
	N°	%
NO ENVENENAMIENTO	2	33
LEVE	2	33
MODERADA	1	17
GRAVE	1	17
TOTAL	6	100

Fuente: Laboratorio del Hospital J.M.V.I – Tena 2009.

Elaborado por: Edison Guevara y Wilfrido Quiroz.



INTERPRETACIÓN

De acuerdo a los datos de la tabla 9. Se sabe que del total de casos atendidos en el Laboratorio del Hospital José María Velasco Ibarra, 1 paciente sufrió accidente ofídico grado grave, 1 de grado moderado, y 4 pacientes de grado no envenenamiento a leve. La acción rápida y oportuna en el traslado del paciente a una unidad de salud, en la atención médica y con apoyo del laboratorio clínico de la institución, permite controlar la mayoría de los casos de ofidismo.

TABLA Y GRÁFICO N° 10

Pacientes con ofidiotoxicosis que evolucionaron a un CID.

GRADO	CASOS	%
NO ENVENENAMIENTO - MODERADO	5	83,3 %
GRAVE - CID	1	16,7 %
TOTAL	6	100 %

Fuente: Laboratorio del Hospital J.M.V.I – Tena 2009.

Elaborado por: Edison Guevara y Wilfrido Quiroz.



INTERPRETACIÓN

Del 100 % de los casos atendidos en el HJMVI, el 83.3 % fueron controlados gracias al tratamiento idóneo que recibieron tomando muy en cuenta la relación entre resultados de laboratorio y la clínica. Y el 16.7 % que corresponde a un caso y se ubicaron en el grado grave y pasó al síndrome de coagulación CID, generalmente las complicaciones en este tipo de pacientes, se dan por no acudir con prontitud al hospital o no recibir el tratamiento adecuado. La historia clínica y un adecuado interrogatorio son esenciales para elaborar un diagnóstico preciso, tratar de identificar el animal ponzoñoso responsable de la mordedura para orientar el tratamiento y el tipo de anti veneno. Se debe interrogar además por antecedentes previos de mordeduras de serpientes, inmunización previa con suero antiofídico.

3.6 COMPROBACIÓN DE LA HIPÓTESIS

Los 6 pacientes con ofidiotoxicosis representan al 100 % de casos atendidos en el Hospital José María Velasco Ibarra (Tena) en el periodo de agosto a noviembre del 2009.

El procesamiento, análisis e interpretación de los datos obtenidos nos permite señalar que al 100% de los pacientes se aplicaron los test de coagulación (TC, TP, TTP) los cuales sirvieron para el diagnóstico y pronóstico. Diagnóstico para saber el grado de envenenamiento que presentaba el paciente al momento de ingresar al hospital, pero tomando mucho en cuenta la clínica de cada uno de ellos. Pronostico para evaluar si la administración del suero antiofídico, estaba o no funcionando, es decir si los valores de las pruebas de laboratorio se normalizaban o no.

Las pruebas de laboratorio evalúan los factores de la coagulación que intervienen en la formación del coágulo que actúan tanto en la vía extrínseca, intrínseca y vía común por ello son de importancia en pacientes con ofidiotoxicosis.

El 83.3 % de los pacientes respondieron en forma favorable al antídoto y esto se reflejo en los resultados de laboratorio. Y el 16.7 % no respondieron al antídoto llevándolos a complicaciones mas severas, en estos pacientes el tiempo es crucial.

Comprobándose que las pruebas de laboratorio son de gran ayuda para el médico de turno y para el paciente, en alteraciones de la coagulación entre ellas tenemos el CID provocado por un accidente ofídico, de esta manera el laboratorio cumple la función de auxiliar de diagnóstico y pronóstico.

CAPÍTULO IV

4 CONCLUSIONES Y RCOMENDACIONES

4.1 CONCLUSIONES

- Al realizar la investigación bibliográfica sobre ofidiotoxicosis se concluyó que es un tema de gran importancia para el personal de salud ya que es una patología muy grave produciendo incluso la muerte, con los que los laboratoristas clínicos con los conocimientos nuevos se puede brindar una mejor atención, y entender el porque la alteración de las pruebas de laboratorio.
- De los 6 casos de mordedura de serpientes atendidos en el laboratorio del Hospital José María Velasco Ibarra, 4 fueron de sexo masculino y 2 de sexo femenino y grupo etario más afecto fue entre 21-40 años. Teniendo en cuenta que población afectada en su mayoría se dedicaba a la agricultura.
- Las pruebas de coagulación (Tiempo de Coagulación, TP y TTP) en un 100% si fueron aplicadas en pacientes post-ofídicos y así cumpliendo la función del laboratorio como es la de auxiliar de diagnóstico y pronóstico para el medico.
- Los resultados de laboratorio obtenidos fueron relacionados con la clínica del paciente, con el objetivo de conocer el grado de envenenamiento que presentaba y en base a ello dar el tratamiento idóneo para evitar complicaciones en la integridad del usuario. Los grados fueron de 33% de no envenenamiento, 33% de envenenamiento leve, 17% grado moderado y el 17% de grado

grave.

- Del 100% de pacientes con accidente ofídico atendidos en el Hospital José María Velasco Ibarra, el 17 % evolucionaron al síndrome de CID, se puede deber a muchas causas por ejemplo el tiempo transcurrido entre en momento del accidente y el de llegada al hospital.
- Las pruebas de coagulación ya sean sencillas o complejas son de gran importancia para evaluar los procesos de coagulación, pero principalmente para el saber si la serpiente es venenosa o no (diagnóstico) y para evaluar el tratamiento que recibe (pronóstico).

4.2 RECOMENDACIONES

- Capacitar a los profesionales de todas las áreas de los hospitales y centros de salud sobre el tema principalmente cuando existe nuevo personal evitando así dificultades al momento de atender un caso de ofidiotoxicosis.
- Al realizar las pruebas de coagulación se debe tomar muy en cuenta las normas tanto en el procesamiento de la muestra y al momento de realizar las pruebas.
- Difundir las medidas pre-hospitalarias que hay que realizar en los casos de accidentes ofídicos.
- Educar a la población vulnerable en cuanto a la importancia de acudir al Hospital cuando ocurran estos accidentes.

5 BIBLIOGRAFÍA

1. BOTERO David, Parasitosis humanas, capitulo 17 Accidentes causados por animales venenosos y ponzoñosos. Cuarta edición, Pág. 441- 447.
2. GARCÍA Benjamín Espinoza. Hematología II pág. 117.
3. GUZMÁN GS y cols. Mordedura de Serpientes Venenosas en Veracruz. I Reunión de Herpetología, Villahermosa, Tab. México 2000.
4. LUNA-Bauza. ME. Mordedura de Nauyaca (*Bothrops asper*) en niños. Bol.Med.Hosp.Infan.Mex. 2004; 61(1). Pág.102-105.
5. MEJÍA Gilberto Ángel, Diccionario de laboratorio aplicado a la clínica, Tercera edición, Pág. 139, 149, 323, 324, 325.
6. MALANGÓN-Londoño y colaboradores; Manejo integral de urgencias. I edición 2000; Pág.576-581.
7. PAGANA Deska Kathleen Guía de pruebas de diagnósticas y de laboratorio, Quinta edición, Pág. 848, 849,850.
8. RUMBEA J, Navarrete L, Freire A, Rivadeneira G. Guía operativa para el manejo de accidentes ofídicos. Boletín de Epidemiología. Tercera edición, MSP, 1999 – 2000.
9. SCOTT Bailey, BARON Finegold, Diagnóstico microbiológico, Séptima edición, Pág. 213- 219.
10. TAY ZJ, Castillo AI, Romero CR. Tratamiento de las mordeduras por serpientes ponzoñosas. Sal Pub. Mex 2001; 23: Pág.457-472.
11. TAY-Zavala J, Díaz-Sánchez JG, Sánchez-Vega. Serpientes y Reptiles de importancia Médica en México. ReuFac.Med.UNAM 2002; 45(5): Pág.212-219.
12. WALLACH Jacques, interpretación clínica de las pruebas de laboratorio, Tercera edición. Pág. 11, 525-529.
13. <http://www.clinicadam.com/salud/5/000573.html>

14. <http://www.monografias.com/trabajos68/mecanismo-coagulacion/mecanismo-coagulacion2.shtml>
15. <http://www.clinicadam.com/salud/5/000573.html>
16. <http://es.wikipedia.org/wiki/Coagulaci%C3%B3n>
17. http://www.facultas.org/od/sp/documentos/pruebas_coagulacion.html
18. <http://www.clinicadam.com/salud/5/003653.html>
19. <http://www.hepatitis.cl/protrombina.htm>
20. <http://www.clinicadam.com/salud/5/003652.html>
21. <http://www.clinicadam.com/salud/5/000573.html>
22. msp.gov.ec/index.php?option=com_content&task=view&id=487&Itemid=175 - 41k

6 ANEXOS

ACCIDENTE OFÍDICO





TOMA DE MUESTRA SANGUÍNEA Y PROCESAMIENTO

