

## Dosificación del factor X en el control de la terapia anticoagulante oral

Por la Lic.

CARIDAD PEREZ DE LOS REYES\* y la colaboradora:

Dra. DELIA CHARLES-EDOUARD OTRANTE\*\*

Pérez de los Reyes, C.; D. Charles-Edouard Otrante, *Dosificación del factor X en el control de la terapia anticoagulante oral*. Rev Cub Med 21: 2, 1982.

Se estudia la concentración de FX plasmático en un grupo de 29 pacientes con antecedentes de TV, sometidos a tratamiento anticoagulante oral con *Pelentán* y *Cloratrombón*. Se clasifican en dos grupos según el tiempo de protrombina: un grupo dentro del rango terapéutico y el otro grupo fuera de él. Se comparan ambos grupos empleando para ello la prueba de Mann y Whitney, obteniendo diferencias estadísticamente significativas para  $p < 0,01$ . Se comentan resultados obtenidos por otros autores y se propone el estudio de la actividad inhibidora del F Xa como complemento del tiempo de protrombina en el control de la terapia anticoagulante oral.

### INTRODUCCION

El principal efecto farmacológico de los anticoagulantes orales es la inhibición de la coagulación sanguínea por interferencia con la síntesis hepática de los factores de la coagulación vitamina-K dependientes. El efecto de la droga comienza a aparecer aproximadamente de 8 a 12 horas después del inicio del tratamiento a causa del desbalance que se establece entre la

\* Licenciada en biología. Jefa del laboratorio de coagulación, Instituto de Angiología.

\*\* Profesora titular de cirugía. Especialista de I grado en angiología. Subdirectora de investigaciones del Instituto de Angiología.

síntesis parcialmente inhibida de los cuatro factores dependientes de la vitamina-K y su velocidad de degradación que permanece inalterada. Entonces la cinética del efecto farmacológico de estas drogas depende de la vida media de estos cuatro factores en la circulación, los cuales son de 6, 24, 40 y 60 horas para los factores VII, IX, X y II respectivamente, Douglas, 1976.<sup>1</sup> Por tanto, el logro de un rango terapéutico durante los primeros días del tratamiento, es según O Reilly,<sup>2</sup> el resultado primario de una reducción en el F VII (el cual probablemente no está involucrado en la trombogénesis) y no de la reducción de los niveles de los otros tres factores. Nies<sup>3</sup> informa que el efecto antitrombótico comienza aproximadamente a los 5-7 días de iniciado el tratamiento.

A pesar de que han sido muchos los investigadores interesados en definir el nivel terapéutico óptimo, siguen siendo muchas las interrogantes. Teóricamente se propone que la dosis correcta será la máxima que pueda ser administrada con seguridad. Sevitt e Innes, 1964,<sup>4</sup> informan un nivel entre 5-10% del trombotest para prevenir efectivamente la TV y el TEP, siendo el nivel de 10-25% ineficaz en muchas ocasiones.

La prueba más convincente empleada en el control de laboratorio de la terapéutica anticoagulante oral es el tiempo de protrombina de Quiek en una fase, que explora tres de los cuatro factores vitamina K dependientes, quedando el IX sin explorar y estando además influido por el nivel de E V. *fiaby* (1976),<sup>5</sup> enfatiza en la necesidad de complementar esta prueba con una de coagulabilidad global, que refleje la eficacia terapéutica. Recientemente, *Wessler*<sup>6</sup> ha demostrado ausencia de correlación entre el tiempo de protrombina y la actividad inhibidora del F Xa.

En este estudio, nos proponemos evaluar el nivel de F X en dos grupos de pacientes tratados con anticoagulantes orales, uno de ellos dentro del rango terapéutico y el otro fuera de él con el objetivo de conocer si la dosificación de este factor puede contribuir al control de la terapia anticoagulante oral.

#### MATERIAL Y METODO

Se estudia un grupo de 29 pacientes con TV reciente, cuya edad promedio es de 50 años, 13 pertenecientes al sexo femenino y 16 al sexo masculino, y que están bajo tratamiento anticoagulante oral con *Pelentán* o *Clora-trombón*. A cada uno de ellos, se les dosifica el F X empleando el método descrito por *Denson* en 1961,<sup>1</sup> y se les realiza el tiempo de protrombina por el método de Quiek.

Se establece un grupo dentro del rango terapéutico (con tiempo de protrombina que correspondan a 15-25% de complejo protrombínico) y otro grupo fuera de él (26-60% de complejo protrombínico).

Se comparan las concentraciones promedio de F X en ambos grupos mediante la prueba de Mann y Whitney.

## RESULTADOS

El valor promedio de F X obtenido para el grupo dentro del rango terapéutico (40% de los casos) fue de 10,1% con una DS de 3,46.

En el grupo fuera del rango terapéutico (60% de los casos) el valor promedio de concentración del F X fue de 16,59% con una disminución estándar de 6,43.

La diferencia entre ambas medias resultó estadísticamente significativa para  $p < 0,01$  cuando se comparan ambas muestras mediante la prueba de Mann y Whitney.

## DISCUSION

*Odegard y Teien*, en 1976, informan elevada actividad inhibitoria del F Xa en pacientes anticoagulados oralmente.

*Wessler* en un estudio con 105 pacientes tratados con warfarina, demostró un incremento significativo para  $p < 0,01$  en la actividad inhibitoria del F Xa cuando comparó un grupo de 57 controles y sin existir correlación entre esta actividad y el tiempo de protrombina. Un incremento similar se obtuvo en conejos tratados con 2 mg de warfarina diariamente cuando se comparó con controles. Cuando se provocó trombosis venosa por inyección de proteasas de la coagulación y estasis venoso a conejos se obtuvo:

1. La extensión de la TV fue significativamente menor en los animales tratados previamente con warfarina que los controles, independientemente de la alteración de los cuatro zimógenos vitamina K dependientes.
2. En los conejos tratados con warfarina, al día siguiente de iniciado el tratamiento, hubo una disminución significativa de los factores II y X, mientras que el incremento en la actividad inhibitoria del F Xa y el efecto antitrombótico comenzaba a ser significativo sólo al 6to. día de comenzado el tratamiento.
3. Existió correlación entre la actividad inhibitoria del F Xa y la extensión de la trombosis inducida por inyección del F Xa en los conejos tratados con warfarina. Por tanto, la actividad inhibitoria del F Xa es una medida de la acción antitrombótica de la warfarina.

Aunque los mecanismos mediante los cuales la warfarina incrementa la actividad inhibitoria del F Xa (reacción F Xa AT III) son desconocidos, *Wessler* informa hallazgos que indican que a diferencia de la heparina, la warfarina no cataliza directamente la reacción entre la AT III y las proteínas de la coagulación. Se propone que ese incremento sea debido a la existencia de una proteína plasmática dependiente de la vitamina K, diferente de los cuatro zimógenos de la coagulación, que actuó como regulador de la reacción F Xa AT III.

En nuestro estudio, comparamos la concentración del F X en dos grupos de pacientes anticoagulados con *Pelentán* y *Cloratrombón*; uno de ellos

con tiempo de protrombina dentro del rango terapéutico y el otro con tiempo de protrombina fuera del mismo, empleando la prueba de Mann y Whitney, y obtuvimos una diferencia estadísticamente significativa a un nivel de  $p < 0,01$ . Estos resultados son lógicos, ya que la disminución del complejo protrombínico basta niveles terapéuticos ha implicado al F X inevitablemente. Pero con la técnica empleada hemos dosificado F X, ya que aunque el resultado final de la misma depende de la forma activa del factor F Xa, en este caso esa forma activa ha sido provocada por el veneno de víbora Russell, de modo que lo que obtuvimos fue la concentración de F X que tenía el paciente. En cambio, en el estudio realizado por *Wessler* se midió la actividad inhibitora del F Xa mediante la técnica propuesta por *Gitel*. no existiendo correlación entre ésta y el tiempo de protrombina.

#### CONCLUSIONES

1. En nuestro estudio, el 40% de los pacientes anticoagulados tenían tiempo de protrombina dentro del rango terapéutico y el 60% fuera del mismo.
2. Los pacientes con tiempo de protrombina dentro del rango terapéutico tenían niveles significativamente menores de F X que los que estaban fuera de dicho rango, por lo que consideramos importante el mantenimiento a todos los pacientes anticoagulados dentro de los límites terapéuticos.
3. Sin embargo, aún así, y teniendo en cuenta los resultados obtenidos por otros autores, no podemos garantizar un efecto anticoagulante óptimo, teniendo en cuenta solamente los resultados del tiempo de protrombina y del F X.
4. Por tanto, consideramos que deben realizarse estudios a pacientes sometidos a tratamiento anticoagulante oral, con *Palentán* y *Cloratrom- bón*, en el que, conjuntamente con el tiempo de protrombina, se evalúa la actividad inhibitora del F Xa.

#### SUMMARY

Pérez de los Reyes, C.; D. Charles-Edouard Otrante. *Factor X dosage to control oral anticoagulant therapy*. Rev Cub Med 21: 2, 1982.

Plasma F X concentration is studied in a group of 29 patients with TV history, submitted to oral anticoagulant treatment with Pelentari and Chlorathrombone. They are classified into two groups according to prothrombin-time: a group within therapeutical range and the other one out of it. By Mann and Whitney test both groups are compared obtaining statistically significant differences for  $p < 0,01$ . Results obtained by other authors are commented and the study of inhibitor F Xa activity as prothrombin-time complement is proposed to control oral anticoagulant therapy.

#### RÉSUMÉ

Pérez de los Reyes, C.; D. Charles-Edouard Otrante. *Dosage du facteur X dans le controle de la thérapie anticoagulante orale*. Rev Cub Med 21: 2, 1982.

Il est étudié la concentration de F X plasmatique chez un groupe de 29 patients ayant des antécédents de TV, soumis g un traitement anticoagulant oral avec Pelentan et

Chlorthrombon. Les patients sont classés en deux groupes selon le temps de prothrombine: un groupe dans le rang thérapeutique et l'autre hors de celui-ci. Les deux groupes sont comparés au moyen de l'emploi du test de Mann et Whitney, et il est obtenu des différences avec signification statistique ( $p < 0,01$ ). Les résultats obtenus par d'autres auteurs sont commentés, et il est proposé l'étude de l'activité inhibitrice du F Xa comme complément du temps de prothrombine dans le contrôle de la thérapie anticoagulante orale.

## PE3KME

Hepec *rq* ЖИОС Поñec K.; JU %pji,-3jyapi. HosatfjRKamw tjfaKTopa- X npa KOHTpojifl opajrbHoñ aHTBKOaryjiHpyKmeñ Tepena. *rsv cub Med* 21\* 2, 1981.

üpoBOOTTCfi Hccjie^oBÁHiie KOHneHTpauaa áaKTopa X y rpymiH H3 - 29 narpieHTOB, kotophm npegaapTejgHO otma cflejiaHH chemkh TB noj^Bepnmeos opajn>H0My aHTBKOaryjiHpyxmeMy je^eraD nocpeacT - bom nejieTaHa b xjopaTpoMÓoHa. 3ra nanaeHTH KJiaccaiJiamipyDTCl- b flBe rpynnH no BpeMeHB nporpoMtiHa: rpynna b paictax TepaneB TBH6CKM a apyan rpynna 3a npe.n0.EaMn repaneBTa^esKax paMOK. ÓpoBojoBTCH cpaBHeHBe oéax rpynn, npaMeHas npa stom npóH Mann whitny i nojrreaH npa stom pacxoxMiaw 3Ha^aejiBHHe co OTaTac tanecKoS ioiRfl apenas no p 0,01. Ipoboihtch oficyameHae pe3yja TaTOB, nojryneHHHX npyMa aBTopaMH a bhobtch npejyioxeHaH no nDOBeaenar asvqeHBfl T0pM03flmeffl aKTBBHOCTB \$ X kaX KÓwnjiQMeH- Ta BpeweHB npoTpoMÓaHa b kohpojiq opajii>Hoí aHTBKOaryjiapyxmeH- Tepanaa.

## BIBLIOGRAFIA

1. Douglas, A S. Terapéutica anticoagulante. Cap. 19. En: Biggs R. Coagulación sanguínea, hemostasia y trombosis. 1ra. edición Española, Pp. 437-472, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1975.
2. O'Reilly, R.A. Anticoagulant, antithrombotic and thrombolytic drugs Cap. 58. In: Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 6th. ed. Pp. 1347-66, Mac Millan Publishing Co. Inc., New York, 1980.
3. Nies, A S. Pulmonary Embolism. Cap. 6. In: Kenneth L. Melmon, MD. Clinical Pharmacology. 2nd. ed. Pp. 301-312, Mc Millan Publishing Co, New York, 1978.
4. Sevitt, S.; F. Innes. Prothrombin-time and thrombotests in infired patients on prophylactic anticoagulant therapy. *Lancet* 124, 1964.
5. Raby, C. Coagulaciones intravasculares diseminadas y localizadas. 1ra. edición Española. Pp. 167, Toray Masson, S.A., Barcelona, 1976.
6. Wessler. Stanlord. An assay of the antithrombotic actions of warfarin: its correlations with the inhibition of stasis thrombosis in rabbits. *Thrombos Haemostas (Stugg)* 40: 486-498, 1978.
7. Denson, K.W.E. Determinación de Factor X. Apéndice 2 Técnicas. En: Biggs, R. Coagulación sanguínea, hemostasia y trombosis. 1ra. edición Española. Pp. 558-561, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1975.

Recibido: agosto 8, 1981. Aprobado: septiembre 12, 1981.

Lic. *Caridad Pérez de los Reyes*  
Instituto de Angiología Hospital "Dr. Salvador Allende" Calzada del Cerro # 1551 Cerro, Ciudad de La Habana.