Artículos

# Estandarización del índice internacional normalizado en pacientes pre-quirúrgicos del Hospital San Juan de Dios de Cuenca

Arévalo Ordóñez, Tamara

**Tamara Arévalo Ordóñez**
tamyarevalo@hotmail.com
Universidad Católica de Cuenca, Ecuador

**Revista de Investigación en Salud VIVE**
Centro de Estudios Transdisciplinarios, Bolivia
ISSN: 2664-3243
ISSN-e: 2664-3243
Periodicidad: Cuatrimestral
vol. 5, núm. 13, 2022
editor@revistavive.org

Recepción: 18 Febrero 2022
Aprobación: 28 Febrero 2022
Publicación: 23 Abril 2022

**URL:** http://portal.amelica.org/ameli/journal/541/5413158016/

Los autores conservarán sus derechos de autor y garantizarán a la Revista de Investigación en Ciencias de la Salud VIVE los derechos de la primera publicación y difundirla en cualquier medio. Con el fin de aumentar su visibilidad, los documentos se envían a bases de datos y sistemas de indización. El derecho de autor estará simultáneamente sujeto a la Licencia de reconocimiento de Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 que permite a terceros compartir la obra siempre que se referencie al autor y a la revista

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional.

**Resumen:** El índice internacional normalizado (INR, por sus siglas en inglés), es un tipo de cálculo matemático que se basa en las pruebas de tiempo de protrombina. La seguridad y eficacia de la terapia dependen del efecto anticoagulante que reciban dentro del margen terapéutico fijado por el médico en base al estudio de sus tiempos de coagulación, específicamente expresado como el intervalo de INR. Establecer los rangos de referencia del INR aplicado en resultados obtenidos en pacientes del sexo masculino y femenino en edades entre los 18 hasta 60 años de edad en el Hospital San Juan de Dios de Cuenca, durante los meses de enero a junio del año 2021. Los datos fueron recopilados de 699 pacientes que acudieron a consulta externa del Hospital San Juan de Dios de Cuenca del área de hematología, que incluyen valores de tiempo de tromboplastina y su referente INR en base al ISI establecido en el reactivo emitido por el fabricante. Se establecieron los valores normales de INR los cuales varían en referencia al sexo del paciente. Para el sexo masculino valores con límite inferior 0,82 y límite superior 1,16; para el sexo femenino con límite inferior de 0,51 y el límite superior de 1,51. Los valores de INR tienen variaciones de acuerdo al sexo siendo los valores de hombres mas altos en relación al de las mujeres en el rango inferiores, Evidentemente los factores influyentes van en relación del sexo, edad, dieta y sobretodo la genética del paciente.

**Palabras clave:** INR, ISI, Coagulación, Tiempo de protrombina.

**Abstract:** The International Normalized Ratio (INR) is a type of mathematical calculation based on prothrombin time testing. The safety and efficacy of therapy depend on the anticoagulant effect they receive within the therapeutic range set by the physician based on the study of their clotting times, specifically expressed as the INR range. To establish the reference ranges of the INR applied in results obtained in male and female patients between 18 and 60 years of age at the San Juan de Dios Hospital in Cuenca, during the months of January to June 2021. The data were collected from 699 patients who attended the outpatient clinic of the Hospital San Juan de Dios de Cuenca in the hematology area, including thromboplastin time values and their INR referent based on the ISI established in the reagent issued by the manufacturer. Normal INR values were established, which vary according to the patient's sex. For the male sex values with a lower limit of 0.82 and an upper limit of 1.16; for the female sex with a lower limit of 0.51 and an upper limit of 1.51. The INR values vary according to sex, with the values for men being higher in relation to those for women in the lower range. Evidently, the

influencing factors are related to sex, age, diet and above all the patient's genetics.

**Keywords:** INR, ISI, Coagulation, Prothrombin time.

**Resumo:** A Relação Internacional Normalizada (INR) é um tipo de cálculo matemático baseado em testes de tempo de protrombina. A segurança e eficácia da terapia depende do efeito anticoagulante que recebem dentro da faixa terapêutica estabelecida pelo médico com base no estudo de seus tempos de coagulação, expressa especificamente como a faixa INR. Estabelecer as faixas de referência do INR aplicadas em resultados obtidos em pacientes do sexo masculino e feminino com idade entre 18 e 60 anos no Hospital San Juan de Dios em Cuenca, durante os meses de janeiro a junho de 2021. Os dados foram coletados de 699 pacientes que compareceram ao ambulatório do Hospital San Juan de Dios de Cuenca na área de hematologia, incluindo os valores de tempo de tromboplastina e sua referência INR baseada no ISI estabelecido no reagente emitido pelo fabricante. Foram estabelecidos valores normais de INR, que variam de acordo com o sexo do paciente. Para o sexo masculino, com um limite inferior de 0,82 e um limite superior de 1,16; para o sexo feminino, com um limite inferior de 0,51 e um limite superior de 1,51. Os valores de INR variam de acordo com o sexo, sendo os valores para os homens maiores em relação àqueles para as mulheres na faixa inferior. Evidentemente, os fatores de influência estão relacionados ao sexo, idade, dieta e, acima de tudo, à genética do paciente.

**Palavras-chave:** INR, INR, ISI, Coagulação, Tempo de protrombina.

## INTRODUCCIÓN

El índice internacional normalizado (INR, por sus siglas en inglés), es un método utilizado para la estandarización de resultados obtenidos mediante el tiempo de protrombina. Se usa principalmente para el seguimiento de pacientes bajo terapia con anticoagulantes. El sangrado es el aspecto más importante de los efectos secundarios de la terapia anticoagulante oral (TAO), su aparición puede darse por la intensidad del tratamiento con los fármacos y el uso inadecuado por parte del paciente (1). El uso de los anticoagulantes debe ser vigilado estrechamente ya que la seguridad y eficacia dependen del mantenimiento del efecto anticoagulante dentro del margen terapéutico definido (2) expresado como intervalo de INR (Índice Internacional Normalizado por sus siglas en inglés) es un tipo de cálculo que se basa en los valores obtenidos de el tiempo de protrombina y fue diseñado para estandarizar resultados. Cada fabricante asigna un valor de ISI (Índice Internacional de Sensibilidad) para el factor tisular que fabrican. El ISI se crea en el año 1983, toda tromboplastina independiente del origen o fabricante debe señalar el valor en la etiqueta o prospecto. El ISI indica como un lote particular de factor tisular se compara con una muestra normalizada a nivel internacional. El valor está generalmente entre 1 y 2. Estos valores de ISI se los determina analizando el plasma normal y plasma del paciente tratado con anticoagulantes cumarínicos (warfarina) con esta tromboplastina. A su vez estas muestras son

sometidas a la preparación de referencia internacional para la tromboplastina, los valores del tiempo de protrombina obtenido con las dos tromboplastinas las mismas que se grafican en una hoja logarítmica, trazando la línea de regresión ortogonal, la pendiente de esa línea, multiplicada por el valor del ISI de la tromboplastina de referencia, representa el valor ISI de la tromboplastina por estudiar (3,4).

El objetivo del estudio es establecer los rangos referenciales del índice internacional normalizado (INR) aplicado en los resultados obtenidos en el hospital San Juan de Dios de la ciudad de Cuenca en pacientes del sexo masculino y femenino de edades entre los 18 y 60 años que acuden a realizarse exámenes pre-quirúrgicos en el área de hematología durante los meses de enero a junio del año 2021. Mediante la obtención correcta del valor de INR facilitará al equipo médico realizar el ajuste correcto con TAO (terapia anticoagulantes orales) previos a cirugía o a su vez a pacientes con riesgo de presentar cuadros tromboembólicos.

Las pruebas de coagulación básicas (Tiempo de sangría, Tiempo de coagulación, Tiempo de Protrombina, Protrombinemia, INR y tiempo parcial de tromboplastina activada) pueden solicitarse en pacientes que no se encuentren en monitoreo con terapia de anticoagulantes orales. Existen patologías de tipo congénito en la función plaquetaria tales como Síndrome de Bernard-Soulier, Trombastenia de Glanzmann, Hemofilias, Enfermedad de Von Willebrand, entre otras (5). Por otro lado, están las patologías de tipo adquiridas de la función plaquetaria como es el caso de la púrpura trombocitopenica idiopática, leucemia mielógena crónica, mieloma múltiple, mielofibrosis, policitemia vera, trombocitopenia primaria, púrpura trombocitopénica trombótica (6). Existen otros factores asociados a factores de la coagulación secundarios a enfermedades adquiridas, entre ellos están deficiencia de vitamina K y enfermedad hepática grave. Además, cabe destacar que existen trastornos secundarios debido al uso prolongado de anticoagulantes y antibióticos. Los efectos secundarios de ciertos medicamentos frecuentes llevan a formas adquiridas de problemas en la coagulación (7).

Con respecto a la protrombina, esta es una proteína plasmática producida en el hígado y forma parte de la cascada de la coagulación, el TP (tiempo de protrombina) evalúa la función de la vía extrínseca y común mediante la medición en segundos de la formación del coágulo (3). El tiempo de protrombina puede estar prolongado como resultado de deficiencia en la vitamina K, pueden ser causados por anticoagulantes cumarínicos como la warfarina, mala absorción, o falta de colonización intestinal por bacterias como es el caso en recién nacidos.

El tiempo de protrombina activa la coagulación al agregarse el factor tisular o tromboplastina (obtenido de los animales) y calcio, los valores normales oscilan entre 10 a 14 segundos. La razón internacional normalizada (INR) es el método estandarizado para expresar variaciones dependiendo del tipo de tromboplastina que se agregue. La importancia de este parámetro radica en la utilidad para evaluar la efectividad de los anticoagulantes en relación con los antagonistas de la vitamina K (5). Un valor elevado de INR indica una alta probabilidad de tener un coágulo. El rango normal para una persona sana va desde 0,8 hasta 1,2 y para personas que reciben tratamiento con warfarina 2.0 a 3.0, aunque en

pacientes tratados con anticoagulantes que tienen válvula cardíaca mecánica, o con heparina de bajo peso molecular (como enoxaparina) (6,7).

Se puede señalar que el INR es, en esencia, el TP del paciente "matemáticamente ajustado" a un valor estandarizado teniendo en cuenta las peculiaridades del sistema de prueba mediante la aplicación de dos "factores de corrección" definidos por un índice de sensibilidad internacional (ISI) y el tiempo de protrombina normal medio (MNPT). Aunque el sistema INR ha mejorado enormemente la estandarización para determinar y notificar el estado de anticoagulación del paciente y, por lo tanto, su manejo terapéutico, persisten varios problemas residuales clínicamente significativos. El ajuste de ISI y MNPT (un ajuste de "efecto promediado") no corregirá la variación en los resultados de INR que se produce cuando se analizan muestras de pacientes individuales, utilizando diferentes combinaciones de reactivo/instrumento. Por ejemplo, algunos reactivos de tromboplastina son más sensibles a la presencia de PIVKA (proteínas inducidas en ausencia / antagonismo de vitamina K) que otros (8,9). Por lo tanto, un individuo ocasional obtenido con una combinación de reactivo / instrumento no siempre será idéntico al que se usa con otro reactivo / instrumento (a pesar de tener el ISI y MNPT "correctamente asignados"). Sin embargo, en general, un ISI y MNPT correctamente asignados conducirán a la generación de INR comparables entre laboratorios (es decir, reactivo de tromboplastina cruzado / instrumento de coagulación)(10). El INR es entonces la proporción del tiempo de protrombina del paciente con respecto a un control normal, elevado a la potencia del valor ISI (11)

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se emplearon los datos conformado por los registros de 699 pacientes que asistieron al Hospital San Juan de Dios del área de hematología de la ciudad de Cuenca, en los primeros seis meses (enero – junio) del año 2021. Los datos obtenidos de pacientes que acudieron al hospital a realizarse pruebas de coagulación previas a cirugía y los datos se seleccionaron en relación a las personas sanas de edades comprendidas entre 18 a 60 años tanto para el sexo masculino, así como para el femenino.

Para este estudio se realizó un muestreo estratificado tomando en cuenta las edades que más acuden al Hospital San Juan de Dios de Cuenca para intervenciones quirúrgicas, es por ellos que se excluyeron pacientes neonatos y niños. Además, se excluyeron los resultados de mujeres embarazadas, personas de la tercera edad y personas con problemas de coagulación.

El método utilizado para la determinación del tiempo de protrombina es de tipo semiautomático (URIT). El reactivo de tiempo de trombina (Pacific) se prepara a partir de material de origen bovino con tampones. Se almacena entre 2-8 ° C. La reconstitución se realiza con 1,0 ml de agua destilada. De acuerdo con el procedimiento siguiente, se agita suavemente hasta que se complete la solución evitando la formación de burbujas. El material reconstituido es estable durante 4 horas cuando se almacena en el recipiente de vidrio original a 2-8 ° C. El material reconstituido es estable durante 8 horas cuando se almacena en plástico a 2-8 ° C

# RESULTADOS

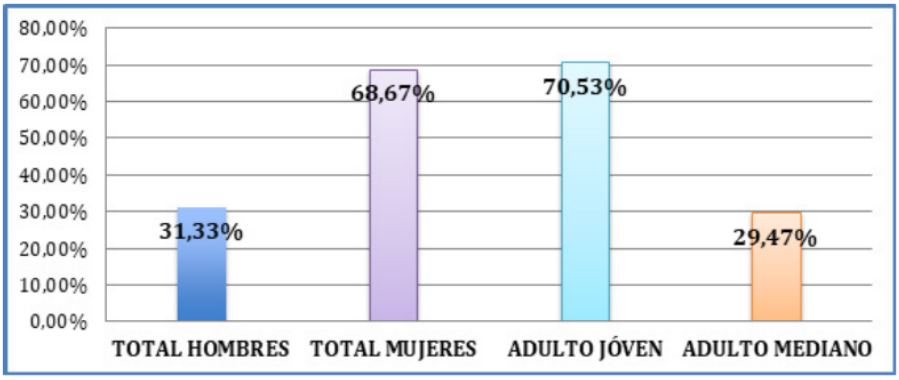


**Gráfico 1**

Clasificación en grupos etarios y sexo biológico

La muestra total constituyó el registro de 669 resultados obtenidos durante los meses de enero a junio del 2021, los cuales cumplieron con los criterios de inclusión establecidos para este estudio. De estos, 219 corresponden al sexo masculino que representa el 31,33 %, 480 que corresponden al sexo femenino que representan el 68,67%. En el grupo etario, el 70,53% corresponde a pacientes de edades comprendidas entre los 18 a 45 años (adulto joven) y el 29,47% corresponde a pacientes en edades comprendidas entre los 46 a 60 años de edad (adulto mediano) (ver Gráfico 1)

| Sexo Biológico | HOMBRES | | | MUJERES | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Edad etaria | JÓVEN | MEDIANO | TOTAL HOMBRES | JÓVEN | MEDIANO | TOTAL MUJERES |
| Media | 0,98 | 0,97 | 0,98 | 0,94 | 0,93 | 0,94 |
| Mediana | 0,97 | 0,97 | 0,97 | 0,94 | 0,92 | 0,92 |
| Moda | 0,86 | 0,98 | 0,86 | 0,92 | 0,92 | 0,92 |
| promedio | 0,99 | 0,99 | 0,99 | 0,95 | 0,94 | 0,95 |
| Vmínimo | 0,72 | 0,70 | 0,70 | 0,70 | 0,70 | 0,70 |
| Vmáximo | 1,48 | 1,39 | 1,48 | 1,46 | 1,48 | 1,48 |
| SD | 0,19 | 0,17 | 0,18 | 0,15 | 0,16 | 0,15 |
| Rango mín | 0,79 | 0,80 | 0,79 | 0,79 | 0,77 | 0,78 |
| Rango máx | 1,16 | 1,15 | 1,16 | 1,09 | 1,69 | 1,09 |

**Tabla 1**

Rangos referenciales de INR establecidos en base al sexo biológico y edad etaria

El valor referencial establecido en los resultados de pacientes pre quirúrgicos para el sexo masculino fue un límite inferior 0,82 y el límite superior 1,16; para el sexo femenino los valores establecidos fueron un límite inferior de 0,51 y el límite superior de 1,51 (Tabla 1)
Adulto joven (18 a 45 años), adulto mediano (46 a 60 años)

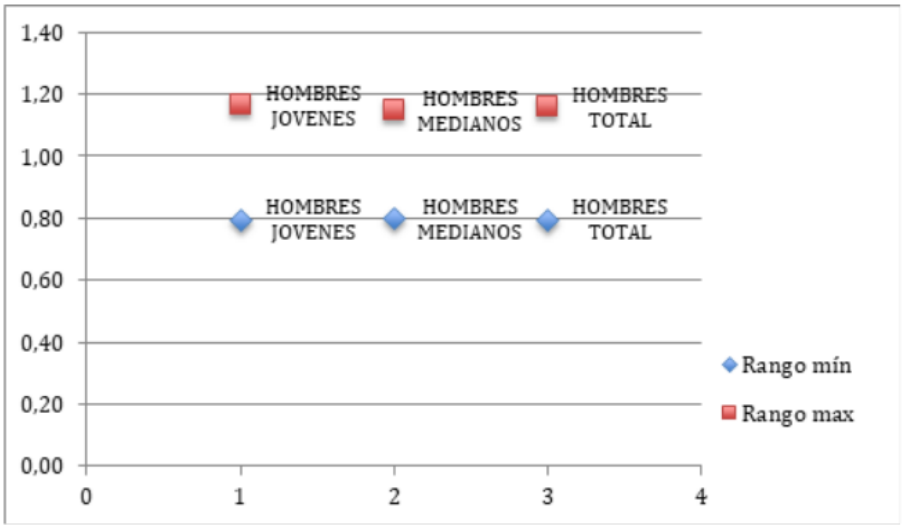


**Gráfico 2**

Rangos referenciales de INR en pacientes de sexo masculino

En base a la desviación estándar obtenida se considera los valores promedios de hombres jóvenes entre 0,79 a 1,16 y en hombres adultos los valores promedios van desde 0,80 a 1,15. Por lo tanto el valor considerado como data general en promedio para hombres el límite inferior 0,79 y el límite superior 1,16 (ver Gráfico 2)

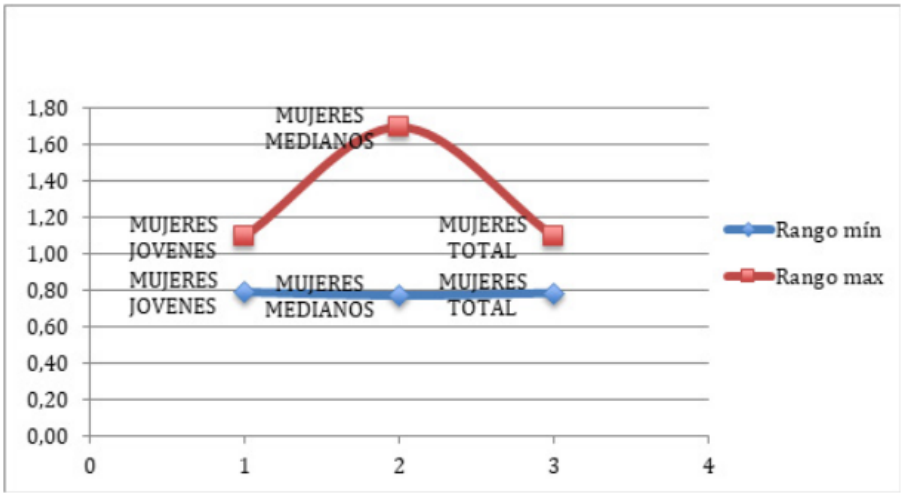


**Gráfico 3**

Rangos referenciales de INR en pacientes de sexo femenino

En el caso de las mujeres jóvenes se obtuvo valores entre 0,79 y 1,09; los rangos en mujeres adultas fueron rangos entre 0,77 y 1,69. Por lo tanto el valor considerado en mujeres es 0,78 como límite inferior y 1,09 como límite superior. En la Gráfico 3 se puede observar como los valores del rango inferior no varían, pero en los valores del rango superior varían en cuanto a la edad etaria de mujeres adultas medianas (46 - 60 años

## DISCUSIÓN

El principal aporte de esta investigación son los rangos de referencia del INR en adultos y supuestamente sanos, en una población ecuatoriana. Esto es de gran importancia para la evaluación preoperatoria y permite distinguir a los individuos sanos y enfermos.

Como se puede observar en la Tabla 1 en mayor proporción el valor general obtenido en hombres se apega a los valores obtenidos tanto en hombres jóvenes como en adultos. No así, en el caso de las mujeres donde los valores son más

polarizados. Estos resultados son miliares a los obtenidos por Sivrikaya et al., (12) en donde se observó mayor variabilidad por rango de edad entre las mujeres (< 50 años: 0.89 -1.15 y > 50 años: 0.86 - 1.17) que entre los hombres (<50 años: 0.89-1.16 y > 50 años: 0.85-1.15). Las diferencias entre sexo en los parámetros de la coagulación también han sido descritos por autores como Aral et al., (13) sin embargo, no abunda la literatura especializada que explique estas variaciones, más allá de factores hormonales o ambientales.

El hecho de poder identificar las variaciones que presenta el INR en la población adulta y supuestamente sana, es relevante en la práctica porque, permite identificar los valores que pudieran considerarse normales o patológicos en el contexto de esta población concretamente. Esto cobra importancia porque, como se acepta en la literatura especializada (14,15), un valor que supere el rango máximo, tendría una alta probabilidad de ocasionar sangrados.

En el caso que el valor este bajo, existe una probabilidad de que el paciente pueda formar coágulos; esto se sustenta en investigaciones como la de Varady et al., (14) que en una serie de 56.026 pacientes preoperatorios, se determinaron los rangos del INR y se estableció que, a partir de 1.5, se incrementaba el riesgo de intervenciones, admisiones hospitalarias y muertes; por lo que consideran que un valor de INR > 1.5 en la valoración preoperatoria, debe ser tomado como un indicador de riesgo de complicaciones hemorrágicas.

El monitoreo oportuno del INR y el informe oportuno al médico es parte fundamental para la seguridad del paciente, a pesar de la relevancia de este tema, se registra poca información sobre los valores de referencia de INR en Ecuador, por lo que este estudio resalta la importancia de aplicar una correcta estandarización en el laboratorio de las pruebas de coagulación que permitan reducir el riesgo de hemorragia y redirigir el tratamiento y el manejo terapéutico previo a una intervención quirúrgica.

Esto puede sustentarse en investigaciones como la de Favaloro et. al., (15) que resalta la importancia de verificar los valores de INR en la población para conocer el verdadero estado anticoagulante de los pacientes para así de esta manera se eviten las complicaciones postquirúrgicas relacionadas con problemas de coagulación.

En el estudio el INR, se encontraron valores en el rango de 0,8 a 1,5, coincidiendo la observación de Romero et al., (16) quienes declaran que los hallazgos de alteraciones de coagulación en exámenes pre operatorios son poco frecuentes, ya que cerca del 95,1% de pacientes prequirúrgicos tienen un INR menor o igual a 1,3; lo que se considera normal; sin embargo, este análisis es importante para la seguridad del paciente. Los resultados de esta investigación también coinciden con otro estudio, realizado por Jiménez et al., (17) en la población mestizo-mexicana, en el que se estableció el valor de referencia para el INR entre 0,82 y 1,2.

En esta investigación se observó una variación entre los valores del INR entre las mujeres, según su edad. Esto pudiera explicarse por varias razones, incluidas las variaciones genéticas, una dieta rica en alimentos que contengan vitamina K, estados febriles, infecciones agudas o, la presencia de enfermedades crónicas, como la insuficiencia cardíaca congestiva; lo que también concuerda con los resultados de Delgado et al., convergen con lo antes planteado; y describe una

asociación directa entre el incremento del INR en pacientes sin anticoagulantes, y la morbimortalidad asociada a cualquier procedimiento quirúrgico (18).

Dentro de las condiciones genéticas, se conocen el impacto de los genotipos: la enzima del citocromo P540, (CYP2C9) y los polimorfismos en la subunidad compleja número 1 de la epóxido reductasa de vitamina K (VKORC1) en las cifras de INR, e incluso, las concentraciones de warfarina (cuando se utiliza), siendo necesarias dosis más elevadas parta el mantenimiento en los pacientes con la segunda variación genética (19).

Las variaciones en los valores del INR también pudieran explicarse por el consumo de antinflamatorios no esteroideos (AINE), con o sin indicación médica. Adicionalmente, se sabe que la edad avanzada es un factor predisponente al incremento en el INR y otros parámetros de la coagulación, debido a la senescencia del sistema hemolinfopoyético (20). Además, en aquellos pacientes que consumen estatinas, también se describen modificaciones en el INR, debido al incremento en el efecto de la vitamina K (21).

Por otra parte, las variaciones en los valores del INR pueden tener varias explicaciones, que incluyen los sesgos en el proceso de producción o la calibración de las tiras reactivas, factores de confusión en las muestras utilizadas para la evaluación, o durante su análisis; adicionalmente, se ha planteado que el sesgo de INR entre varios sistemas de tiempo de protrombina (TP) puede deberse a la presencia de síndrome antifosfolípido o anticoagulante lúpico (22).

Cuando estos aspectos ocurren se deberá solicitar una nueva determinación del Tiempo de Protrombina pasadas las 36 horas, para poder realizar la dosificación adecuada del anticoagulante y esta se la determina en base a factores como edad, sexo y sobretodo es de suma importancia la genética (23, 24).

En consecuencia, la aplicación práctica de los resultados de esta investigación, radica en que facilitará la valoración de las funciones de coagulación de los pacientes adultos y supuestamente sanos que acudan al Hospital San Juan de Dios, en la ciudad de Cuenca

## CONCLUSIONES

En concusión, el TP puede solicitarse en pacientes que no se encuentren recibiendo terapia con anticoagulantes, para buscar posibles trastornos de la coagulación como lo hemos mencionado anteriormente que pueden ser factores tanto de tipo adquirido, así como congénito o secundarios al desarrollo de enfermedades por deficiencia de vitamina k y enfermedad hepática grave. Dentro de estos se puede mencionar el uso prolongado de antibióticos que alteran la afinidad de las plaquetas a los vasos sanguíneos para su adhesión, de igual manera ocurre con los anticoagulantes que se debe realizar un monitoreo exhaustivo cada mes para definir la dosis adecuada en base a los valores expresados por el INR para su dosificación; o para definir la coagulación previo a una intervención quirúrgica. Para medir índices de coagulación más precisos se usaría el INR como factor importante en pacientes que reciben terapia con anticoagulantes orales.

Una importante limitación del presente estudio es no disponer de datos que comprueben las diferencias en los riesgos hemorrágicos según el tipo de tromboplastina utilizada, ya que ello requeriría un seguimiento del paciente cuestionable desde el punto de vista ético.

En el estudio se establecieron los rangos referenciales fijados en base a los datos de pacientes que asistieron a realizarse las pruebas de coagulación en el Hospital San Juan de Dios de la ciudad de Cuenca. Los valores de INR tienen variaciones de acuerdo al sexo siendo los valores de hombres mas altos en relación al de las mujeres en el rango superiores de la edad joven, no así en los rangos superiores en los cuales los valores son menores de los hombres en relación con las mujeres. Como se mencionó anteriormente todo depende de factores tanto como sexo, edad, dieta y sobretodo la genética del paciente

*Recomendaciones*

Los rangos terapéuticos de INR óptimos para cada paciente dependen de la patología por la que se indica el tratamiento con anticoagulantes orales, por ellos es importante realizar un control de INR a los 3 o 4 días de haberse iniciado la terapia con anticoagulantes orales. Una vez conseguido el INR deseado se recomienda hacer un seguimiento cada 4 o 5 semanas. Hay que tener en cuenta que un uso terapéutico efectivo y seguro es aquel que tiene una intensidad de anticoagulación adecuada y el que mantiene durante la mayor parte del tiempo posible un margen adecuado de INR que se adapte al margen terapéutico

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS


**1.** Lóriga FC, Lóriga FMC, López HP, Hernández KM. Tratamiento antitrombótico en pacientes con prótesis valvular cardíaca. Rev Cuba Cardiol Cir Cardiovasc. 20 de marzo de 2014;14(1).

**2.** Hirsh J, Poller L. The international normalized ratio. A guide to understanding and correcting its problems. Arch Intern Med. 14 de febrero de 1994;154(3):282-8.

**3.** Suardíaz J, Cruz C, Colina A. Laboratorio Clínico. 2004. 4-674 p.

**4.** Poller L, Keown M, Chauhan N, Van Den Besselaar AMHP, Tripodi A, Shiach C, et al. European Concerted Action on Anticoagulation (ECAA). An assessment of lyophilised plasmas for ISI calibration of CoaguChek and TAS whole blood prothrombin time monitors. J Clin Pathol. 1 de febrero de 2003;56(2):114-9.

**5.** Sharathkumar Anjali, Shapiro A. TRASTORNOS DE LA FUNCION PLAQUETARIA [Internet]. 2008 [citado 11 de enero de 2022]. Disponible en: http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1148.pdf

**6.** Federación Mundial de Hemofilia [Internet]. www.wfh.org. 2009 [citado 11 de enero de 2022]. Disponible en: http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1338.pdf

**7.** Cáceres Fidel, Pérez Horacio, Morlans Karel. Tratamiento antitrombótico en pacientes con prótesis valvular cardíaca. Habana Cuba 2000. 7 de enero de 2000;

**8.** López-Santago N. Pruebas de coagulación. Acta Pediátrica México. 29 de junio de 2016;37(4):241-5.

**9.** Salazar C, Ganem W. Estado actual de la monitorización de la anticoagulación en portadores de válvulas cardíacas. Rev Médica Costa Rica Centroamérica Centroamérica. 1996;53(536):115-8.

**10.** Mancera C, López A, Parra A, Cortés G. Anticoagulación vía oral. Rev Mex Enferm Cardiológica. 2008;16(1):1259-356.

**11.** Stevenson KJ, Craig S, Dufty JMK, Taberner DA. System ISI calibration: a universally applicable scheme is possible only when coumarin plasma calibrants are used. Br J Haematol. 1997;96(3):435-41.

**12**. Maldonado N. Atención al paciente con anticoagulantes. Rev Mex Enferm Cardiológica. 2001;9(4):44-9.

**13.** Kitchen S, Preston FE. Standardization of prothrombin time for laboratory control of oral anticoagulant therapy. Semin Thromb Hemost. 1999;25(1):17-26.

**14.** Nieto E, Roco Á, Moreno M, Carrasco V, Geraldo A, Rodríguez B, et al. Calidad de las Tromboplastinas utilizadas en el Laboratorio Clínico y en los equipos POCT y su impacto en la dosificación de acenocumarol en pacientes con terapia anticoagulante oral: discrepancies that may affect the dose of coumarin derivatives needed for treatment safety. Rev Chil Cardiol. 2015;34(2):134-9.

**15.** Sivrykaya A, BAran H, Abusoglu S. Effect of gender and age on the prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (aPTT) levels and international normalized ratio (INR). Int J Mevlana Med Sci. 2013;1(2):27-9.

**16.** Aral H, Usta M, Cilingirturk AM, Inal BB, Bilgi PT, Guvenen G. Verifying reference intervals for coagulation tests by using stored data. http://dx.doi.org/10 3109/003655132011618546. diciembre de 2011;71(8):647-52.

**17.** Varady NH, Yeung CM, Amen TB, Schwab P-E, Chen AF. Preoperative Platelet and International Normalized Ratio Thresholds and Risk of Complications After Primary Hip Fracture Surgery. J Am Acad Orthop Surg. 15 de abril de 021;29(8):e396-403.

**18.** Dorgalaleh A, Favaloro EJ, Bahraini M, Rad F. Standardization of Prothrombin Time/International Normalized Ratio (PT/INR). Int J Lab Hematol. 26 de febrero de 2021;43(1):21-8.

**19.** Romero R, Ruiz C, GAlindo D. Pruebas de coagulación de rutina en cirugía abdominal electiva para predecir riesgo de hemorragia. Cir Gen. 2018;40(3):169-74.

**20**. Jiménez-Ramírez C, Rosas-Montañez C, Romero-Vázquez J, Juárez-Pérez CA, Aguilar-Madrid G, Romero-Leguizamo H, et al. Determinación de límites de referencia de pruebas de coagulación en población mestizomexicana. Rev Médica Inst Mex Seguro Soc. 19 de diciembre de 2018;56(3):231-8.

**21**. Delgado GE, Zirlik A, Gruber R, Scheffold T, Krämer BK, März W, et al. The association of high-normal international-normalized-ratio (INR) with mortality in patients referred for coronary angiography. Feng Y-M, editor. PLOS ONE. 15 de agosto de 2019;14(8):e0221112.

**22.** Chappell JC, Dickinson G, Mitchell MI, Haber H, Jin Y, Lobo ED. Evaluation of methods for achieving stable INR in healthy subjects during a multiple-dose warfarin study. Eur J Clin Pharmacol. 1 de marzo de 2012;68(3):239-47.

**23**. Czarkowska-Paczek B, Wyczalkowska-Tomasik A, Paczek L. Laboratory blood test results beyond normal ranges could not be attributed to healthy aging. Medicine(Baltimore). julio de 2018;97(28):e11414.

**24.** Zhelyazkova-Savova MD, Yotov YT, Nikolova MN, Nazifova-Tasinova NF, Vankova DG, Atanasov AA, et al. Statins, vascular calcification, and vitamin K-dependent proteins: Is there a relation? Kaohsiung J Med Sci. 26 de julio de 2021;37(7):624-31.

**25.** Van den Besselaar AMHP, van Rijn CJJ, Abdoel CF, Cobbaert CM. Bias and uncertainty of the International Normalized Ratio determined with a whole blood pointof-care prothrombin time test device by comparison to a

new International Standard for thromboplastin. Thromb Res. 1 de junio de 2021;202(2):1-7.

**26.** Martínez S. Generalidades del tratamiento anticoagulante oral y educación para la salud al paciente anticoagulado en atención primaria. Rep. Unican. Cantabria, 2014.

**27.** Benavides F, Grossman N, Poggi H, Nieto E, Bertrán A, Araos D, et al. Efecto de las variantes de VKORC1 y CYP2C9 sobre la dosis de anticoagulantes orales en individuos chilenos. Rev Médica Chile. 1 de noviembre de 2015;143(11):1369-76.