

ARTÍCULO 3

Valoración de la Hemostasia y Coagulación por el laboratorio clínico

Dra. Morales Jurado Lisandra Katya^{a*}

^a Facultad de Ciencias Químico Farmacéuticas y Bioquímicas, Carrera Bioquímica, Tarija, Bolivia.

RESUMEN

La Hemostasia involucra mecanismos activadores e inhibidores de la coagulación que se encuentran en perfecto equilibrio en nuestro organismo, permitiendo que la sangre permanezca al estado líquido dentro de los vasos sanguíneos y promoviendo la formación de un trombo hemostático y/o un coágulo de fibrina ante una lesión del endotelio vascular.

Estos mecanismos pueden ser evaluados por pruebas de Laboratorio diseñadas para indagar una alteración y así poder deducir el problema suscitado en nuestros pacientes, en lo que se refiere a los mecanismos de Hemostasia y Coagulación.

Palabras Clave:

Hemostasia. Coagulación. Coagulograma. Factores de Coagulación. Plaquetas.

PRELAD

Hemostasis involves mechanisms activators and inhibitors of coagulation which are in perfect balance in our body, allowing the blood to remain liquid state inside the blood vessels and promoting the formation of a thrombus Hemostatic and/or a fibrin clot before an injury of the vascular endothelium. These mechanisms can be evaluated by laboratory tests designed to investigate a disturbance and thus be able to deduce the problem raised in our patients, in what refers to the mechanisms of haemostasis and coagulation.

Key words:

hemostasis. Coagulation. Coagulograma. Clotting factors. Platelets.

1. INTRODUCCIÓN

En nuestro organismo existen mecanismos complejos y exquisitamente perfectos, ante la falla de alguno de los componentes involucrados se pueden presentar alteraciones desde leves hasta las más severas, incluso pueden poner en riesgo la vida de nuestros pacientes.

Estamos acostumbrados en los centros hospitalarios a tratar a pacientes cuyos síntomas y signos

están relacionados con hemorragias, petequias, equimosis, epistaxis, entre otras. Entonces pensamos cual de los eslabones está fallando en la hemostasia: será la pared de los vasos sanguíneos, el factor celular esencialmente plaquetas o los factores de coagulación producidos fundamentalmente en hígado.

El laboratorio Clínico una vez más juega un rol muy importante en la ayuda a los profesionales médicos para poder dilucidar a que nivel está la

falla, para eso ofertamos en primera instancia un examen conformado por varias determinaciones: EL COAGULOGRAMA, en éste, el laboratorio indaga a través de pruebas de fácil ejecución e interpretación si el problema es a nivel de hemostasia primaria y/o secundaria, incluso a través de la clínica, una buena anamnesis y repeticiones del coagulograma se puede observar como un paciente de estar con pruebas muy alteradas vuelve a valores cercanos a los de referencia, es el caso de la vitamina K cuyo papel fundamental en la activación de los factores de coagulación II, VII, IX y X hacen que se presenten alteraciones en la hemostasia y pruebas de laboratorio que indagan deficiencias de factores de coagulación.

En episodios agudos de enfermedades del hígado, el tiempo de protrombina es un marcador muy importante del daño hepático, pues esta prueba se modifica prolongándose en correspondencia con la severidad del daño pudiendo verse que pacientes que inicialmente presentan un porcentaje de actividad protrombínica de 70% bajan rápidamente a actividades del 25% o menos.

En problemas de plaquetas como una trombocitopenia severa, el laboratorio tiene la posibilidad de reflejar esa anomalía a través de un recuento de plaquetas y el tiempo de sangría, esta última prueba permite indagar lo que es la hemostasia primaria y la funcionalidad plaquetaria.

Para poder estar muy familiarizados con las pruebas incluidas en el coagulograma y poder interpretarlas a cabalidad es importante conocer la hemostasia en condiciones normales, así deduciremos lo que acontecería en caso de desórdenes en alguno de los componentes que participan en estos mecanismos tan complejos:

La sangre es líquida mientras se encuentra dentro del organismo. La hemostasia es la combinación de acontecimientos celulares y bioquímicos que funcionan en armonía para mantener la sangre líquida dentro de las venas y arterias, evitar la pérdida de sangre en las lesiones mediante la formación del tapón o trombo hemostático y resta-

blecer el flujo sanguíneo durante el proceso de curación. Cuando se altera el equilibrio de los sistemas de hemostasia, la trombosis (coagulación) o la hemorragia pueden ser fatales.

Actualmente se continua investigando todos los sistemas de la hemostasia-los vasos sanguíneos, las células sanguíneas (plaquetas) y las proteínas plasmáticas (factores de coagulación esencialmente) para prevenir, predecir, diagnosticar y manejar la enfermedad hemostática.

2. METODOLOGÍA

Se usó el método Descriptivo- Explicativo, partiendo de pruebas de laboratorio, analizándolas y dándoles una utilidad precisa en las alteraciones que pudieran presentar los pacientes en el equilibrio de la Hemostasia y Coagulación.

2.1. Componentes de la hemostasia.-

Participan de la hemostasia: la pared de los vasos sanguíneos, las plaquetas, los eritrocitos, neutrófilos y monocitos de la sangre, el sistema plasmático de la coagulación y la fibrinólisis.

2.2. Hemostasia Primaria y Secundaria

Los mecanismos de la hemostasia primaria se activan por lesiones pequeñas, en los vasos sanguíneos como pinchazos por agujas, o por desca-mación de células endoteliales muertas o dañadas. En la Hemostasia primaria el vaso sanguíneo se contrae para cerrar la herida y las plaquetas llenan el espacio abierto para formar un tapón. Los trastornos de la hemostasia primaria fundamentalmente se relacionan las plaquetas, por ejemplo cuando están disminuidas en número o funcionando mal como en la enfermedad de Von Willebrand, que causan trastornos hemorrágicos debilitantes algunas veces fatales.

La hemostasia secundaria se activa por los mecanismos de la hemostasia primaria y es necesaria para controlar el sangrado de heridas grandes pro-

ducidas por traumatismos, cirugías, procedimientos dentales. El sistema de coagulación formado por proteínas enzimáticas y cofactores enzimáticos, logra la hemostasia secundaria mediante la producción de un trombo o coágulo de fibrina. La íntima de los vasos sanguíneos y plaquetas se asocian con la coagulación sanguínea y la fibrinólisis con la hemostasia secundaria y todos los sistemas interactúan en los acontecimientos hemostáticos tempranos y tardíos.

La íntima vascular en la hemostasia.-

El revestimiento más profundo de los vasos sanguíneos es una capa contigua de células llamadas endoteliales. Estas forman una superficie lisa sin solución de continuidad, que favorece el pasaje líquido de la sangre e impide la turbulencia, que de otro modo, puede activar las plaquetas y enzimas plasmáticas. Una membrana basal de alto contenido de colágeno y su capa de tejido conectivo brindan sostén a las células endoteliales. En todos los vasos los fibroblastos ocupan la capa de tejido conectivo y producen colágeno. Las células del músculo liso entremezcladas con los fibroblastos en las arterias y arteriolas, pero no en paredes de venas, vénulas o capilares, se contraen durante la hemostasia primaria.

La íntima vascular tiene propiedades procoagulantes: cualquier estímulo local nocivo, mecánico o químico, induce a vasoconstricción de arterias y arteriolas. Las células del músculo liso se contraen, la luz vascular se estrecha o cierra el flujo sanguíneo en el lugar lesionado disminuye. La membrana basal y los tejidos conectivos subendoteliales de las arterias y venas tienen alto contenido de colágeno, una proteína que se une y activa a las plaquetas. Las células endoteliales secretan el factor de von Willebrand, una glicoproteína necesaria para que las plaquetas se adhieran al colágeno subendotelial expuesto en las arteriolas. Un cuarto papel: durante la activación las células endoteliales, secretan y se recubren con p-selectina, una molécula de adhesión que estimula la unión entre la plaqueta y el leucocito. Por últi-

mo las células subendoteliales, esto es, las células del músculo liso y los fibroblastos, constituyen el sostén de una proteína de superficie constitutiva denominada factor tisular. El factor tisular expuesto activa el sistema plasmático de la coagulación por medio del factor VII. También aparece en la superficie de las células endoteliales y en los monocitos transportados por la sangre durante la inflamación.

Mientras los vasos sanguíneos dañados poseen propiedades pro coagulante, las capas de la íntima vascular intactas previenen la trombosis intravascular por diversos mecanismos. En primer lugar las células endoteliales son romboidales y contiguas, lo que proporciona una superficie interna lisa que nivela el flujo de la sangre y evita la turbulencia. Las células endoteliales también sintetizan prostaciclina, un inhibidor de la acción plaquetaria, antagonistas de los tromboxanos A₂ producidos por la plaqueta e importantes en su activación. La prostaciclina previene la activación plaquetaria innecesaria e indeseable en los vasos ilesos.

El óxido nítrico sintetizado en las células endoteliales, regula la vasoconstricción y es esencial para el mantenimiento de las arteriolas sanas. El sulfato de hederán retarda la coagulación del plasma mediante la activación de la protrombina. Otro anticoagulante de la célula endotelial importante es el inhibidor de la vía metabólica del factor tisular, que inactiva el factor VIIa en presencia del factor Xa y controla el factor tisular o la vía extrínseca de la coagulación. Por último las membranas de la superficie endotelial contienen trombomodulina, una proteína que activa la vía de la proteína C; entonces se regula el mecanismo plasmático de la coagulación mediante la digestión de los factores V y VIII activados.

Las células endoteliales colaboran también con la fibrinólisis con la secreción de 2 factores

El activador del plasminógeno tisular y el inhibidor del activador del plasminógeno-1. En condiciones normales estas 2 sustancias se neutrali-

zan, pero cuando hay formación de trombos el activador del plasminógeno tisular se une a la fibrina polimerizada y desencadena la activación del plasminógeno unido a la plasmina, que por último digiere el trombo y restablece el flujo sanguíneo.

Si bien el valor del endotelio en la hemostasia es bien reconocido, los científicos de laboratorios clínicos poseen pocas medidas válidas de los trastornos de los vasos sanguíneos. Están en marcha las investigaciones que proporcionen protocolos eficaces para evaluar la integridad de las células endoteliales, las células del músculo liso, los fibroblastos y su matriz de colágeno.

2.2.1. Las plaquetas en la hemostasia.-

Las plaquetas son células sanguíneas no nucleadas. Se producen en médula ósea, son células complejas activas metabólicamente, que interactúan con su ambiente y desencadenan la hemostasia. Participan en la hemostasia primaria, secundaria, son importantes en la mantención de la integridad de los vasos sanguíneos, por eso la sintomatología hemorrágica cuando están disminuidas o están afectadas funcionalmente.

La plaquetas se adhieren, se agregan y secretan. La adhesión es la propiedad de unión a superficies no plaquetarias como el colágeno subendotelial, mientras que la agregación es la propiedad de unirse entre sí para formar el tapón o trombo hemostático formado en la hemostasia primaria. Las plaquetas son muy ricas en gránulos, cuyo contenido es liberado durante la adhesión y la agregación de estas. Son precisamente las sustancias de los gránulos de las plaquetas las que una vez fuera de las plaquetas y unidas a receptores plaquetarios las activan para que puedan cumplir sus funciones.

Otras células sanguíneas, Los eritrocitos, monocitos y linfocitos también participan en la hemostasia. Los eritrocitos agregan volumen e integridad estructural al coágulo de fibrina. En la inflamación los monocitos y los linfocitos proporcionan

el factor tisular transportado en la superficie que activa la coagulación. Los leucocitos también tienen una serie de integrinas y selectinas de membrana que se unen a las moléculas de adhesión y ayudan a estimular la producción de materiales inflamatorios que estimulan la curación de la herida.

2.3. Coagulación plasmática.-

El plasma sanguíneo transporta el menos 16 glicoproteínas, sobre todo enzimas denominadas serina proteasas, que actúan juntas para formar un coágulo de fibrina. El sistema de coagulación como otros mecanismos humorales de amplificación, es complejo porque debe traducir un estímulo físico o químico mínimo en un acontecimiento vital. La ausencia de un solo pro coagulante plasmático o factor de coagulación condena al individuo a padecer hemorragias recurrentes, inflamación crónica y depender de transfusiones de por vida.

Los cofactores de coagulación son el factor tisular, V o factor lábil, el VIII o factor antihemofílico, el cininógeno de alto peso molecular (HMWK) el resto circula como zimógenos que en cuanto se produce la cascada de la coagulación se activan. Este proceso de activación se produce solamente en el lugar de la lesión del vaso sanguíneo.

Los factores que son zimógenos son: la protrombina, el factor VII o factor estable, el factor IX factor Christmas, el factor X o factor Stuart Prower, el factor XI o antecedente de trombo-plastina plasmática, factor XII o factor Hageman y la Precalicroína o factor Fletcher.

Los componentes restantes de la vía de la coagulación plasmática son el factor XIII o factor estabilizador de fibrina, el fibrinógeno, el calcio, el factor von Willebrand y los fosfolípidos.

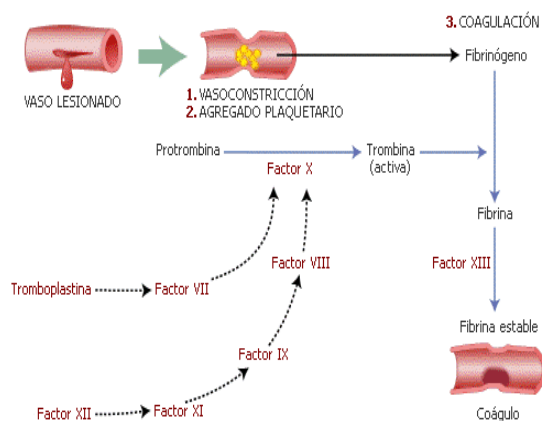
Vía extrínseca, intrínseca y comunes. Antes de 1992 la mayoría de los expertos en coagulación postulaban la activación del actor XII como el paso primario en la coagulación, debido a que podría encontrarse en sangre mientras que el factor

tisular no lo hacía. Por consiguiente, el sistema de reacción que comienza con el factor XII y culmina en la polimerización de la fibrina se denomina vía intrínseca. Los factores de coagulación de la vía intrínseca en el orden de reacción son: XII, precalicreina, Cininógeno de alto peso molecular, XI, IX, VIII, X, V, protrombina y fibrinógeno.

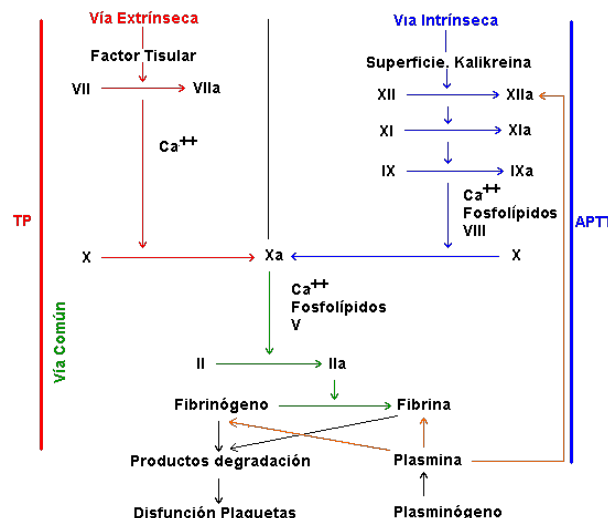
La vía del factor tisular se denomina vía extrínseca y comprende los factores VII, X, V protrombina y fibrinógeno. El factor VIII y el IX o estaban incluidos en la vía extrínseca porque se omite su contribución en la prueba del tiempo de protrombina, la prueba utilizada para medir la integridad de la vía extrínseca. Las 2 vías tienen en común los factores X, V, la protrombina y el fibrinógeno (participantes de la conocida vía común)

Los términos de la vía intrínseca y extrínseca no se corresponden con los conocimientos actuales, sin embargo se usan con amplitud para identificar los factores de la coagulación.

Observar la hemostasia primaria, secundaria por las vías intrínseca y extrínseca:



Observar las vías intrínseca, extrínseca y común relacionadas con las pruebas que indagan estas: el Tiempo de protrombina y el tiempo parcial de tromboplastina activada (KPPT)



2.4. Fibrinólisis

El último paso de la coagulación es la fibrinólisis que comienza después de la polimerización de la fibrina y la formación de enlaces cruzados. Este proceso implica la digestión hidrolítica sistemática de los polímeros de fibrina entrecruzados por la plasmina unida formada por activación del plasminógeno a través de un activador, el activador del plasminógeno tisular. Con la digestión del coágulo de fibrina (fibrinólisis) se restablece el flujo sanguíneo normal a través de los vasos sanguíneos reparados.

3. EVALUACIÓN DE LA HEMOSTASIA.

La prueba más usada es el coagulograma, que incluye varias determinaciones con la finalidad de indagar la hemostasia primaria, secundaria. Existen otras pruebas más específicas y especiales como las pruebas que evalúan la función plaquetaria: agregometría plaquetaria y lumiagregometría, estudio de inhibidores de la coagulación como los anticoagulantes lúpicos, pruebas para detectar deficiencias de factores individuales, entre otras.

El coagulograma incluye las pruebas: para evaluar la función plaquetaria: *tiempo de sangría*,

(que también evalúa el endotelio vascular) y *recuento plaquetario*.

Para evaluar la hemostasia secundaria: *tiempo de protrombina (TP)*, usada para indagar la coagulación extrínseca, *tiempo de tromboplastina parcial activada (KPPT)* que indaga la vía intrínseca de la coagulación, *el tiempo de coagulación* también indaga la coagulación intrínseca pero es una prueba de baja reproducibilidad reemplazada por el KPTT.

Las pruebas para evaluar la fibrinólisis son: globales como el tiempo de lisis del coágulo, específicas como la determinación del fibrinógeno, y de productos generados como el Dímero D.

En el coagulograma, también se pueden incluir pruebas que indaguen la vía común de la coagulación, como el tiempo de trombina (TT).

Algunas consideraciones importantes en la interpretación del coagulograma:

- ⊙ Si el problema en el paciente solo es plaquetario, las pruebas de coagulación (TP, KPTT, TT) no están alteradas. No porque las plaquetas no sean importantes en la coagulación, sino por que en el laboratorio recurrimos a estrategias para indagar de manera separada la hemostasia primaria de la secundaria. En las pruebas de hemostasia secundaria, el laboratorio usa muestras pobres en plaquetas del paciente y los componentes de las plaquetas importantes en la coagulación como los fosfolípidos plaquetarios son añadidos en forma de reactivos.
- ⊙ Si el problema solo es de factores de coagulación: las pruebas tiempo de sangría y recuento de plaquetas son normales.
- ⊙ Si bien el esquema de coagulación (observar figuras que muestran los pasos de la coagulación) implica que el TP debe estar prolongado en defi-

ciencias de fibrinógeno, protrombina y factores V, VII, VIII, IX y X el procedimiento es más sensible para las deficiencias de los factores VII, moderadamente sensible para las deficiencias de los factores V y X, sensible para deficiencias graves de fibrinógeno y protrombina e insensible por completo para las deficiencia de factores VIII y IX.

- ⊙ El TP está prolongado en deficiencias de varios factores, como las de los factores VII y X y se lo utiliza con mayor frecuencia para controlar los efectos del tratamiento con los anticoagulantes administrados por vía oral.
- ⊙ La vitamina K es importante en la activación de factores, los llamados vitamínico-dependientes, el II, VII, IX y X. Ante deficiencias de vitamina K se pueden presentar problemas hemorrágicos muy severos como la enfermedad hemorrágica del recién nacido por deficiencia de vitamina K.
- ⊙ La deficiencia de vitamina K disminuye los niveles de los factores de coagulación en sus formas activas: II, VII, IX y X; así el KPTT por último está prolongado. Sin embargo, dado que el factor VII no afecta el KPTT y debido que es el primer factor de la coagulación que disminuye, la prueba no es tan sensible para la deficiencia de vitamina K como el tiempo de protrombina.
- ⊙ La deficiencia de vitamina K, se puede presentar por deficiencia en su ingesta oral, como es el caso de pacientes que reciben alimentación parenteral. Asimismo, dado que esta vitamina es liposoluble y requiere sales biliares para su absorción: la atresia biliar, la

mala absorción de lípidos y la diarrea crónica pueden causar su deficiencia. Los antibióticos de amplio espectro que reducen la flora normal, pueden producir deficiencia de esta vitamina.

- ⊙ Las deficiencias de factores que causan hemorragia y resultados prolongados del KPTT tomadas en el orden de reacción son XI, IX, VIII, X, V, protrombina y fibrinógeno, cuando este es 100 mg/dl o menos.
- ⊙ El KPTT también está prolongada en presencia de anticoagulante lúpico que tiene afinidad por los fosfolípidos; anticuerpo antifactor VIII y heparina.
- ⊙ Las deficiencias de los factores VII y XIII no tienen efecto sobre el KPTT
- ⊙ El KPTT es muy útil en la medición de los efectos del tratamiento con la heparina.
- ⊙ En la CID se observan resultados prolongados de KPTT debido al consumo de factores de coagulación, pero los resultados de esta prueba, solos, no son definitivos.
- ⊙ El tiempo de Trombina está prolongado en anomalías cualitativas y cuantitativas del fibrinógeno, ante presencia de antitrombinas, en terapéutica con heparina. Está especialmente prolongado en hepatitis graves y en CID.

4. CONCLUSIONES.-

- A. En el Laboratorio a través de pruebas, permite indagar por separado la Hemostasia Primaria, Secundaria y también la Terciaria o fibrinólisis.
- B. El tiempo de protrombina, KPTT, son pruebas globales. No indican específicamente el factor de coagulación afectado.
- C. En las pruebas de coagulación se usa un

plasma pobre en plaquetas: no porque estas no participen en la coagulación, sino para valorar en el paciente solo la actividad de los factores de coagulación.

5. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Beutler E. Kipps T. Collier B. Seligsohn U. Hematología. Marbán, S.L. España 2005
- ² San Miguel J. Sánchez-Guijo F. Hematología. 3^o Edición. Elsevier. España. 2009
- ³ Davey F. Pincus M. Herman Ch. Threatle G. El Laboratorio en el Diagnóstico Clínico. Marbán, S.L. España. 2007.
- ⁴ Henry J. B. Diagnósticos y Tratamiento Clínico por el Laboratorio. 9^o Edición. Masson. España. 2000.
- ⁵ McDonald G. Paul J. Cruickshank B. Atlas de Hematología. 5^o Edición. Editorial Médica Panamericana. España. 2000.
- ⁶ Vives J.L. Aguilar J.L. Técnicas de laboratorio en hematología. 2^o edición. Masson. España 2001.
- ⁷ Varela M.E. Fundamentos de Hematología. Edición Interamericana. 1995.
- ⁸ Whitby L.E.H. Hematología Clínica. Edición Salvat. 1990.
- ⁹ Rodak B F. Hematología Fundamentos y Aplicaciones. Editorial Panamericana. 2010.
- ¹⁰ Nohra V M y col. Medicina del Laboratorio. 1^o Edición. Editorial Amolca. Venezuela. 2015
- ¹¹ Whitby L.E.H. Hematología Clínica. Edición Salvat. 1990.
- ¹² Ibarra B., 20 años de investigar los genes y enfermedades de la sangre. Universidad de Guadalajara, 1998.

