

Pruebas del coagulograma y componentes de la hemostasia. Utilidad para diagnosticar las diátesis hemorrágicas

Tests of coagulation and hemostasis components. Usefulness for diagnosing hemorrhagic diathesis

Lic. Yaneth Zamora-González

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

El coagulograma comprende un conjunto de pruebas que exploran la participación de todos los componentes de la hemostasia: endotelio vascular, actividad plaquetaria, factores plasmáticos y fibrinolíticos. Con frecuencia, la ejecución de estas pruebas resulta compleja para el personal técnico, por lo que la profundización en el conocimiento e interpretación de los resultados de cada una de estas, debe redundar en el fortalecimiento y preparación de los profesionales de la salud. En el presente trabajo se describen las principales pruebas del coagulograma convencional, el principio y los valores de referencia de cada una, así como las posibles enfermedades de acuerdo con la alteración del sistema hemostático que corresponde a la alteración del coagulograma, con el objetivo de brindarle al médico una información básica para la correcta ejecución y adecuada interpretación de los resultados.

Palabras clave: pruebas diagnósticas, coagulograma, hemostasia.

ABSTRACTS

Coagulogram comprises a set of tests, which explore the participation of all components of hemostasia: vascular endothelium, platelet activity, plasma and fibrinolytic factors. Often, the technical staff finds complex to do these tests, so deepening knowledge, understanding, and interpreting the results of each of these tests should result in strengthening and training of health professionals. This paper describes the main conventional coagulation tests, the beginning and the reference values of each of them,

and the possible diseases according to the alteration of the hemostatic system corresponding to the alteration of coagulation, with the aim of providing medical background information for the proper performance and proper interpretation of results.

Key words: diagnostic tests, coagulogram, hemostasia.

INTRODUCCIÓN

El sistema hemostático está implicado en el sistema de defensa del organismo que es esencial para la vida. Por una parte, impide tanto la pérdida de sangre como las alteraciones del flujo sanguíneo y contribuye a la reparación del daño tisular y vascular.¹ Además, participa en la formación de nuevo tejido conectivo y en la revascularización. Está integrado por una serie de reacciones bioquímicas que se llevan a cabo en la interfase sangre-endotelio.

Ante una agresión vascular, se produce una serie de acontecimientos que tratarán de evitar la pérdida de sangre mediante la vasoconstricción, la agregación de plaquetas en el lugar de la lesión, la activación de los factores de la coagulación, que darán lugar a la formación de un coágulo; y posteriormente, la actuación del sistema fibrinolítico en la disolución del coágulo y restitución de la integridad del endotelio.²

Durante este proceso participan diferentes factores o componentes, necesarios para el mantenimiento de una hemostasia normal, tales como: el vascular, el plaquetario, los plasmáticos y los fibrinolíticos, con sus factores e inhibidores.

El endotelio es un epitelio monoestratificado plano que recubre la luz de todo el sistema vascular y que junto a su membrana basal constituye la túnica íntima. Es un tejido estructuralmente simple, pero funcionalmente muy complejo, cuya integridad es esencial para la homeostasis vascular.³

La célula endotelial tiene una participación importante en la hemostasia debido a que en su superficie se desarrollan reacciones de coagulación, se sintetizan y segregan sustancias y está en contacto con el subendotelio. Las sustancias que sintetiza y segrega se dividen en 2 grandes grupos: *procoagulantes*, como trombospondina, factor tisular, fibronectina, factor von Willebrand, factores relacionados con el sistema contacto, factor V, entre otros; y *anticoagulantes*, como trombomodulina, receptor para la antitrombina, activador tisular del plasminógeno, prostaciclina (PGI₂), por citar algunos.

Las plaquetas son células de pequeño tamaño con un tiempo de vida media entre 7 y 10 días, cuya presencia es esencial para el desarrollo de la fase inicial de la coagulación. Al igual que el resto de las células del organismo, tienen una membrana fosfolipídica que está surcada por una serie de estructuras glicoproteicas (glucocalix) que son fundamentales para su funcionamiento. De todas esas glicoproteínas (GP) las más importantes son la GP Ia, GP Ib, el complejo GP IIb/IIIa y la GP IV. El complejo GP IIb/IIIa, es de gran importancia debido a que atrae al fibrinógeno para dar lugar a la formación del coágulo. Por debajo de la membrana existe una red de microtúbulos que forman un anillo periférico alrededor de la plaqueta que le permite mantener la forma discoide. Por último, en el citoplasma tiene el sistema canalicular abierto, conectado con el sistema tubular denso, cuyas principales funciones son la secretora (gránulos densos y alfa) y aumentar la superficie de la plaqueta.

El tercer componente que interviene en la hemostasia son los factores e inhibidores de la coagulación y la fibrinólisis, que incluye los elementos procoagulantes, anticoagulantes y agentes fibrinolíticos.

Los principales eventos clínicos surgidos de un defecto en los mecanismos de la coagulación son: la hemorragia, que puede localizarse exclusivamente en la piel (púrpuras) o al nivel de las mucosas, músculos, articulaciones (hemartrosis) o, en situaciones extremas, aparecer en el interior de diversos órganos (hígado, riñones, cerebro, entre otros); y la trombosis, cuando se produce una excesiva activación del mecanismo de coagulación con la consecuente aparición de un trombo que ocluye la luz del vaso.⁴

Durante la formación del coágulo se pueden evidenciar 2 etapas. La primera: vascular o plaquetaria, donde participan factores o componentes vasculares y plaquetarios cuyo objetivo es formar un tapón hemostático inicial constituido principalmente por plaquetas activadas y agregadas; y una etapa secundaria o plasmática donde participan factores plasmáticos y fibrinolíticos, cuya finalidad es generar suficiente cantidad de trombina para convertir el fibrinógeno en fibrina y formar el coágulo irreversible, sellando así el sitio lesionado.¹

En el laboratorio se han desarrollado numerosas técnicas para el estudio de estas etapas con el fin de determinar la causa de los procesos hemorrágicos y trombóticos. Algunas de estas técnicas resultan muy complicadas y solo pueden realizarse en laboratorios especializados. Sin embargo, otras son muy simples, como las del coagulograma, y tienen una amplia utilidad en los laboratorios vinculados con la asistencia, las que sirven de orientación al médico, ya que brindan evidencias para confirmar una hipótesis y definir un estado clínico.

En este proceso de orientación deben integrarse la información clínica y los estudios de laboratorio, lo que permite utilizar de manera adecuada las pruebas ofrecidas y obtener las respuestas necesarias para la toma de decisiones con el menor costo posible, tanto para el paciente como para la economía del país.⁵

Debe tenerse en cuenta que la mayoría de las pruebas de hemostasia solicitadas al laboratorio son pruebas de pesquisa preoperatoria, que tienen por objetivo descartar cualquier anomalía en el sistema hemostático del paciente que va a ser operado y constituyen pruebas de control de la terapéutica administrada.⁶

El coagulograma es un conjunto de pruebas que evalúan de forma global y orientadora el funcionamiento de los diferentes componentes del sistema hemostático. Su importancia radica fundamentalmente en la sencillez de su realización y en la disponibilidad de los medios y recursos para su ejecución. Este conjunto de pruebas está integrado por: prueba del lazo, tiempo de sangramiento, recuento de plaquetas, retracción del coágulo, tiempo de coagulación, tiempo de protrombina (TP), tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTA) y tiempo de trombina (TT).

TIEMPO DE SANGRAMIENTO

Es una medida de la integridad de los componentes vascular y plaquetario. Su prolongación se relaciona con púrpuras vasculares y trastornos cualitativos y cuantitativos de las plaquetas (figuras 1 y 2).

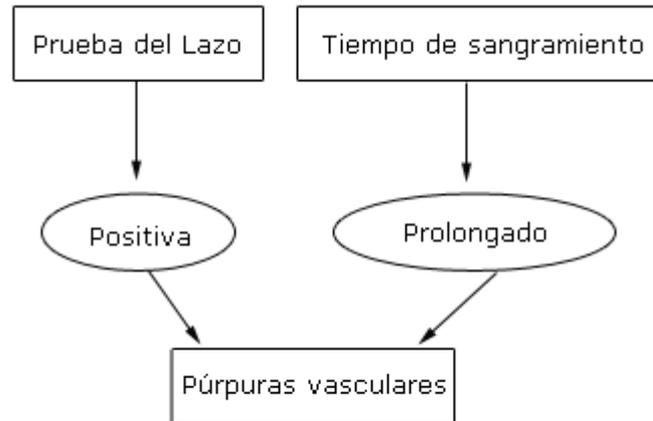


Fig. 1. Pruebas del coagulograma que miden el componente vascular.

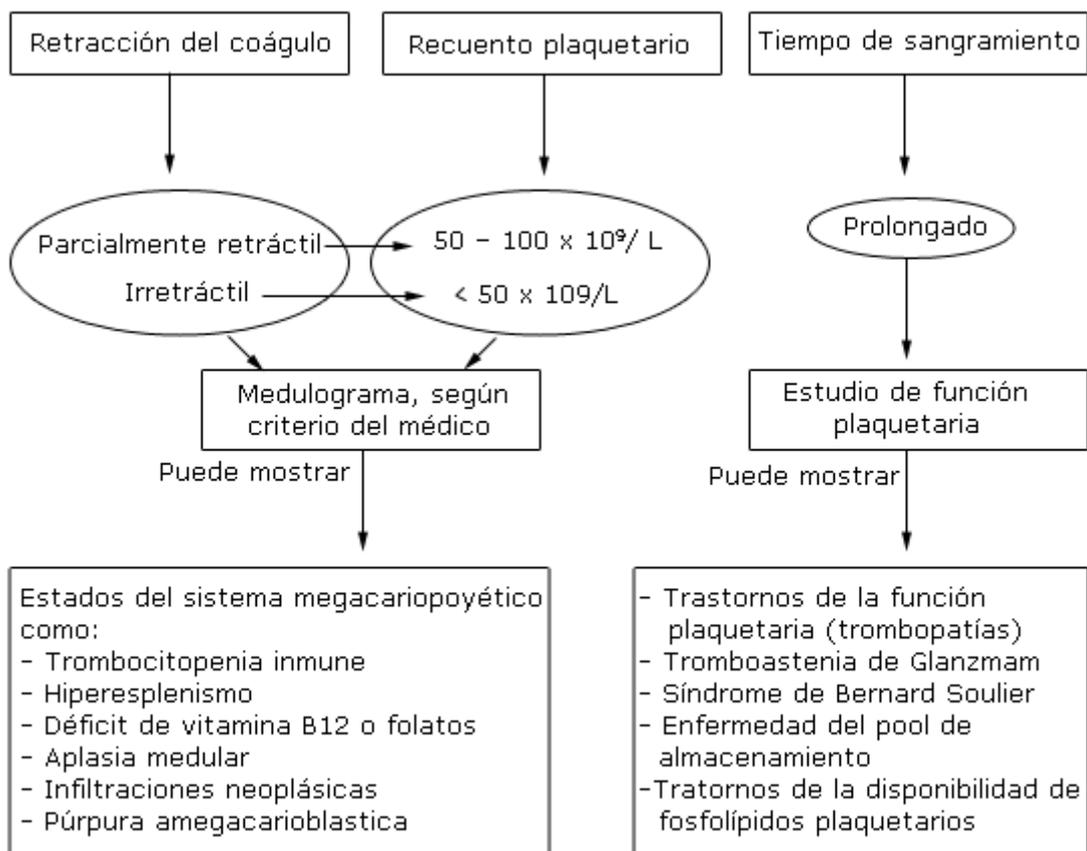


Fig. 2. Pruebas del coagulograma para la valoración de la actividad plaquetaria.

En general, el tiempo de sangramiento se encuentra prolongado cuando los recuentos de plaquetas son inferiores a $50 \times 10^9/L$ en las alteraciones de la función plaquetaria y en la enfermedad de von Willebrand, aunque en esta última si es normal no invalida el diagnóstico.

Para su determinación se describen varios métodos; entre los más utilizados están el método de Duke y el de Ivy.

Método de Duke

Principio: se hace una incisión estandarizada en el lóbulo de la oreja y se registra el tiempo requerido para que cese el sangramiento en la piel en un período de tiempo.⁷

Valores de referencia:

- Normal: 1 a 3 min.
- Prolongado: por encima de 3 min.

Método de Ivy

Principio: se coloca el esfigmomanómetro alrededor de la parte superior del brazo y se insufla a 40 mmHg; posteriormente se realizan 3 incisiones en la parte externa del antebrazo y se pone en marcha un cronómetro para medir el tiempo en que deja de sangrar.

Valores de referencia:

- Normal: hasta 5 min.
- Prolongado: por encima de 5 min.

PRUEBA DEL LAZO (Rumpel Leede)

Normalmente, la pared vascular no permite extravasación de sangre. Sin embargo, en algunas situaciones anormales, tales como desnutrición, intoxicaciones, trombocitopenias, desarreglos hormonales, se puede presentar una fragilidad del endotelio capilar o pared vascular, que permite una salida anormal de la sangre hacia los tejidos circunvecinos, lo que se traduce en la aparición de petequias. Por lo tanto, es una medida de la integridad de los componentes vascular y plaquetario (Fig. 1).

Principio: la prueba del lazo o torniquete consiste en aplicar una presión positiva en el antebrazo del paciente y observar en un tiempo determinado la aparición de petequias en el antebrazo por debajo del sitio de la lesión.⁸⁻¹¹

Valores de referencia:

- Negativa: no aparición de petequias.
- Positiva: aparición de petequias en el antebrazo por debajo del sitio de la lesión.

RETRACCIÓN DEL COÁGULO (método cualitativo)

La retracción del coágulo depende del número de plaquetas, de su actividad funcional y de la concentración del fibrinógeno. El grado de retracción se correlaciona muy bien con

el número de plaquetas. En ciertas condiciones puede resultar normal aún con un número tan bajo de plaquetas como 30 000/mm³.

Por alteraciones funcionales como en la tromboastenia de Glanzmann, en ciertas enfermedades sistémicas y en insuficiencia renal aguda o crónica, la retracción del coágulo puede ser incompleta o nula (Fig. 2).

En los métodos en sangre total, el grado de retracción es dependiente del hematócrito, o sea, del volumen globular a retraer.

Principio: la retracción del coágulo depende de la actividad trombotinámica plaquetaria, porque se necesita un número mínimo de plaquetas normales y cationes divalentes. La actinmiosina plaquetaria (trombosternina), proteína contráctil plaquetaria, parece ser responsable de esta función.⁸

Valores de referencia:

- Retráctil: el coágulo sanguíneo se desprende totalmente del tubo de ensayo.
- Parcialmente retráctil: solo una porción del coágulo se desprende.
- Irretráctil: el coágulo se mantiene adherido a las paredes del tubo.

RECuento DE PLAQUETAS

Las plaquetas desempeñan una función importante en el mecanismo de la hemostasia, así como en la respuesta a la lesión vascular. La detención de la hemorragia depende de la formación de un trombo plaquetario que se consolida con la formación de fibrina por activación del mecanismo de la coagulación; su disminución o incorrecto funcionamiento se relaciona con trastornos hemorrágicos (Fig. 2).

Para el recuento de plaquetas se emplean métodos manuales (cámara de Neubauer, lámina periférica) y automatizados; estos últimos son los más utilizados actualmente luego de la introducción de los complejos hematológicos.

Método de Breacher (manual)

Principio: se basa en el recuento de plaquetas en sangre capilar obtenida por punción directa a través de la piel. La sangre se mezcla con un diluyente que causa hemólisis de los glóbulos rojos y las plaquetas se cuentan directamente en un microscopio de contraste de fase.^{8,12,13}

Valores de referencia:

- Normal: 150 - 400 x 10⁹ / L.
- Trombocitopenia: menos de 150 x 10⁹/L.
- Trombocitosis: por encima de 400 x10⁹/L.

TIEMPO DE COAGULACIÓN (método de Lee White)

Antiguamente se empleaba como método de pesquisa de alteraciones del mecanismo intrínseco de la coagulación y para monitorear la terapia con heparina. Hoy se conoce que este método tiene poca reproducibilidad y es sensible solo a deficiencias graves de factores de la coagulación; por lo tanto, su uso en el laboratorio está limitado. Puede estar prolongado en las hemofilias graves, en la afibrinogenemia y en estados fibrinolíticos severos (Fig. 3).

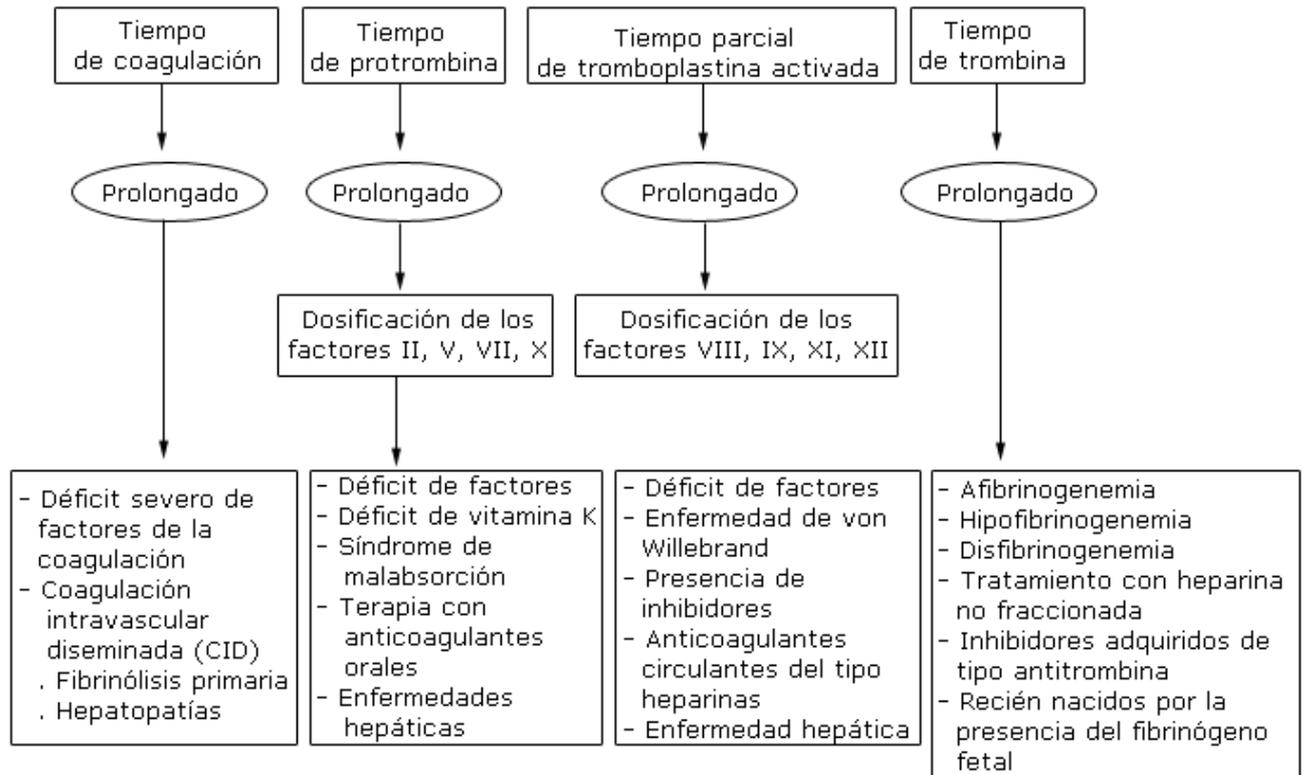


Fig. 3. Pruebas del coagulograma para la valoración de los factores plasmáticos.

Principio: el tiempo de coagulación de la sangre total es el requerido para que una cantidad de sangre determinada coagule en condiciones específicas en un período de tiempo entre 5 y 10 minutos.^{14,15}

Valores de referencia:

- Normal: 5 - 10 min.
- Prolongado: por encima de 10 min.

TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA ACTIVADO (TPTA) (método de Rappaport)

El TPTA es una prueba global que explora los factores o componentes plasmáticos relacionados con las vías intrínseca y común de la coagulación (factores XII, XI, IX, VIII, X, V, II y I), por lo que está particularmente indicado para el diagnóstico de las anomalías de estas vías y la vigilancia de la terapia con heparina (Fig. 3).

Principio: consiste en determinar el tiempo de coagulación de un plasma a 37 °C en presencia de un sustituto plaquetario (cefalina) y de un activador (celite, caolín, ácido elálgico).¹⁶⁻¹⁸

La presencia de deficiencias en el sistema de contacto puede ser indicada por un TPTA anormal cuando se emplea un tiempo de incubación menor de 5 min (3 min), que se normaliza cuando se prolonga la incubación con el activador durante 10 min.

Valores de referencia:

- Normal: hasta 6 s por encima o por debajo del control.
- Dudoso: 6 - 10 s por encima del control.
- Prolongado: más de 10 s por encima del control.
- Acortado: más de 6 s por debajo del control.

TIEMPO DE PROTROMBINA (método de Quick)

Es un método global que explora la coagulación extrínseca. Es más sensible a los defectos de los factores VII, X y V que a la deficiencia de protrombina. No detecta disminuciones moderadas de fibrinógeno, pero si este último es muy bajo o existe un potente inhibidor de la reacción trombina-fibrinógeno, se obtiene un TP prolongado. Es la prueba de elección para el control de la terapia con anticoagulantes orales (Fig. 3).

Principio: el TP consiste en determinar el tiempo de coagulación de un plasma en presencia de tromboplastina tisular y de calcio.^{19,20}

Valores de referencia:

- Normal: hasta 3 s por encima o por debajo del control.
- Prolongado: más de 3 s por encima del control.
- Acortado: más de 3 s por debajo del control.

TIEMPO DE TROMBINA

Esta prueba permite explorar de forma rápida y simple el tiempo para la formación de fibrina. Este indicador se mantiene normal en deficiencias del factor XIII; debe ser determinado antes de cualquier cuantificación analítica en caso de prolongación inexplicable de los *test* globales (TP, TPTA) (Fig. 3).

Principio: la presencia de una cantidad de trombina determinada en un plasma normal forma un coágulo en un tiempo definido y constante que permite investigar la etapa de fibrinoformación.^{21,22}

Valores de referencia:

Normal: hasta 3 s debajo del control.

Por la información que revelan estos estudios y su importancia, consideramos que la incorporación y ejecución de cada una de estas pruebas en los diferentes niveles de atención de salud, permitirá elevar la calidad de la atención de los pacientes de forma más rápida, organizada y segura, lo que permitirá avanzar hacia la excelencia en los servicios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Montiel-Manzano G. Temas selectos de laboratorio e investigación en hematología. VIII. Hemostasia primaria. *Gac Med Mex.* 2003; 139(Supl 2): 95-6.
2. Kordich L, Sánchez Avalos JC, de Campos Guerra C, editores. Manual de hemostasia y trombosis (Grupo CLAHT). 2^{da}. ed. Buenos Aires: Federación Bioquímica; 1990.
3. Chordá C, Páramp JA. The vascular endothelium: physiopathology and participation in thrombogenesis. *Sangre.* 1995 Dec; 40(6): 491-8.
4. Verstraeten L, Francois P, Dinant JP. The physiology of primary hemostasis. *J Pharm Belq.* 1989 Jul-Aug; 44(4): 302-7.
5. Muñoz JA. Anticoagulantes y trombolíticos en anestesia y reanimación. *J Anesthesiol.* 2007; 15: 17-26.
6. Quintana M, Cabestrero D, García de Lorenzo A. Coagulación y hemorragia en el paciente crítico: patrón, pruebas diagnósticas y etiología. *Inter Med.* 2003; 9: 605-14.
7. Duke WW. The relation of blood platelets to hemorrhagic disease. *JAMA.* 1983 Sep 2; 250(9): 1201-9.
8. Kitchen S, McCraw A, Echenagucida M. Diagnosis of hemophilia and other bleeding disorders. Laboratory Manual. 2nd. ed. Montreal-Quebec: World Federation of Hemophilia; 2010.
9. Duncan SC, Winkelmann RK. Early histopathology of the cutaneous capillary fragility test (Rumpel-Leede). *J Cutan Pathol.* 1979 Feb; 6(1): 1-4.
10. Pavlovsky M. Manual de hemostasia y trombosis (Grupo CLAHT). Buenos Aires: Federación Bioquímica; 1990. p. 430.
11. Evatt BL, Gibbs WN, Lewis SM, Mc Arthur JR. Fundamental diagnostic Hematology. The bleeding and clotting disorders. Georgia: US Department of Health and Human Services and World Health Organization; 1992. p. 57.
12. Tocantins LM. Platelets and the spontaneous syneresis of blood clot. *Am J Physiol.* 1934; 110: 278.
13. Brecher G, Scheneiderman M, Conkrite EP. The reproducibility and constancy of the platelet count. *Am J Clin Pathol.* 1953; 23: 15.

14. Lee RI, White PD. A clinical study of the coagulation time of the blood. *Am J Med Sc*; 1913; 145:495.
15. De Bosch Nb, Arocha Piñango CL, Curriel D, Goldstein C. Tiempo de coagulación. En: Kordich L, Sánchez Avalos JC, de Campos Guerra C, editores. *Manual de hemostasia y trombosis (Grupo CLATH)*. Buenos Aires: Federación de Bioquímica; 1990. p. 146-7.
16. Proctor RR, Rapaport SI. The partial thromboplastin time with kaolín. *Am J Clin Pathol*. 1961; 36:212.
17. Schmaier AH. Laboratory evaluation of hemostatic and thrombotic disorders. En: Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, et al, editors. *Hoffman Hematology: Basic principles and practice*. 5th. ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2008.
18. Rubio R, Almagro D, González A, Mesa J, Fonseca C. Sensibilidad del tiempo parcial de tromboplastina activado. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 1986; 2: 235-42.
19. Quick AJ. The Thromboplastin reagent for the determination of prothrombin. *Science*. 1940; 92(2379):113-4.
20. Caen J, Larrieu MJ, Samama M. L´hemostase. Méthodes d' exploration et diagnostic pratique. Paris: L'Expansion Scientifique; 1975. p. 208-9, 348-51.
21. Samama M, Conard J, Horellou MH, Lecompte T. Physiologie et exploration de l´hémostase. Paris: Doin; 1990. p. 155-6.
22. Kordich L, editor. *Fundamentos para el manejo práctico en el laboratorio de hemostasia*. Grupo CAHT. Buenos Aires: Federación de Bioquímica; 2003.

Recibido: 28 de noviembre del 2011.

Aprobado: 4 de enero del 2012.

Lic. *Yaneth Zamora-González*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, CP 10800. La Habana, Cuba. Tel (537) 643 8695, 8268, Fax (537) 644 2334. Correo electrónico: ihidir@hemato.sld.cu Website: <http://www.sld.cu/sitios/ih>