

I Jornada de anticoagulación oral:  
buscando el manejo óptimo del  
paciente

Miércoles, 15 de Junio de 2022

# Fisiopatología de la Coagulación. Interpretación de resultados.

**Maria Yuste Platero**

Médico Adjunto Servicio de Hematología  
Hospital Universitario General de Villalba

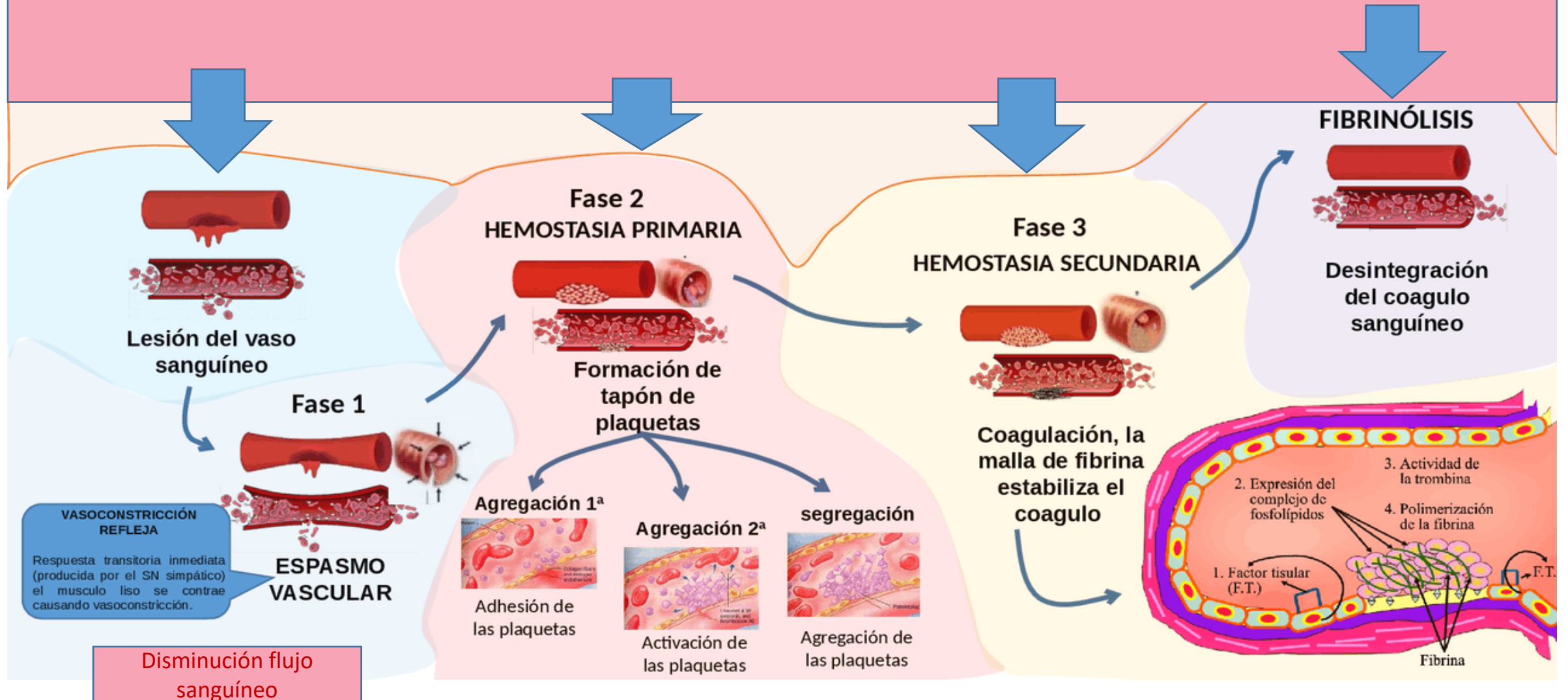
# HEMOSTASIA

- Conjunto de procesos biológicos cuya finalidad es mantener la fluidez sanguínea e integridad del sistema vascular, para evitar y detener la pérdida de sangre tras una lesión.
  - ✓ Asegurar que tapón hemostático sea eliminado para restablecer flujo sanguíneo.
  - ✓ Balance adecuado de este sistema limitará tanto el sangrado como la formación de trombos patológicos.



- **Hemostasia primaria:** depende de las **plaquetas y de los vasos sanguíneos**. Formación del tapón o trombo plaquetario inestable. Interacción de las plaquetas, pared vascular y proteínas plasmáticas (FVW).
- **Hemostasia secundaria:** depende de las proteínas de la **coagulación** que inician la activación de la coagulación para generar fibrina y formación de un trombo estable. Transformación del fibrinógeno (soluble) en fibrina (insoluble).
- **Fibrinólisis:** mecanismos anticoagulantes que previenen la oclusión del árbol vascular y finalmente, el sistema de fibrinólisis se encarga de disolver el coágulo. Repermeabilización del lecho vascular.

# HEMOSTASIA



- **Iniciación (adhesión plaquetaria)**

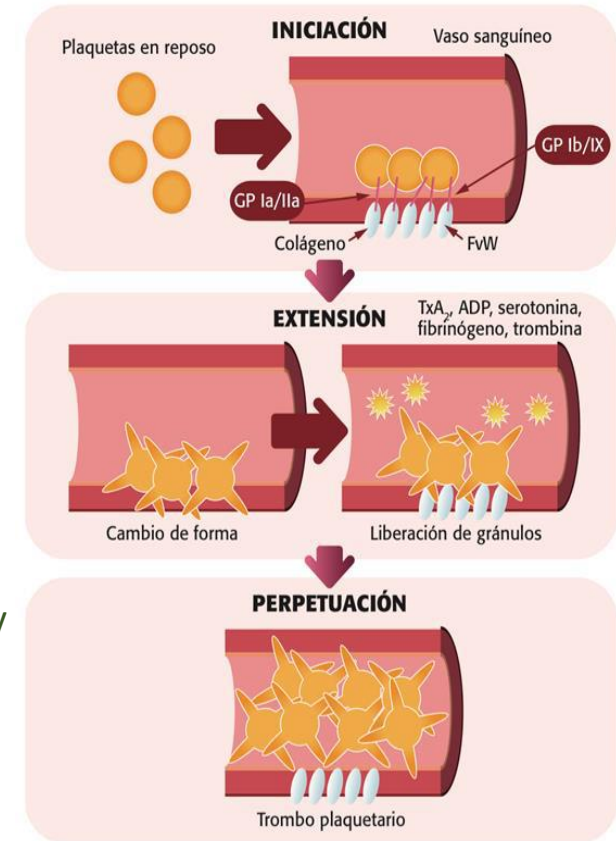
- Plaquetas se adhieren al endotelio dañado
- Receptores de membrana con los que interactuar.: **Glicoproteína (GP) Ib/IX y Ia/IIa**: une al FvW y colágeno.
- Cambios morfológicas que facilitan la agregación plaquetaria

- **Extensión (activación plaquetaria):**

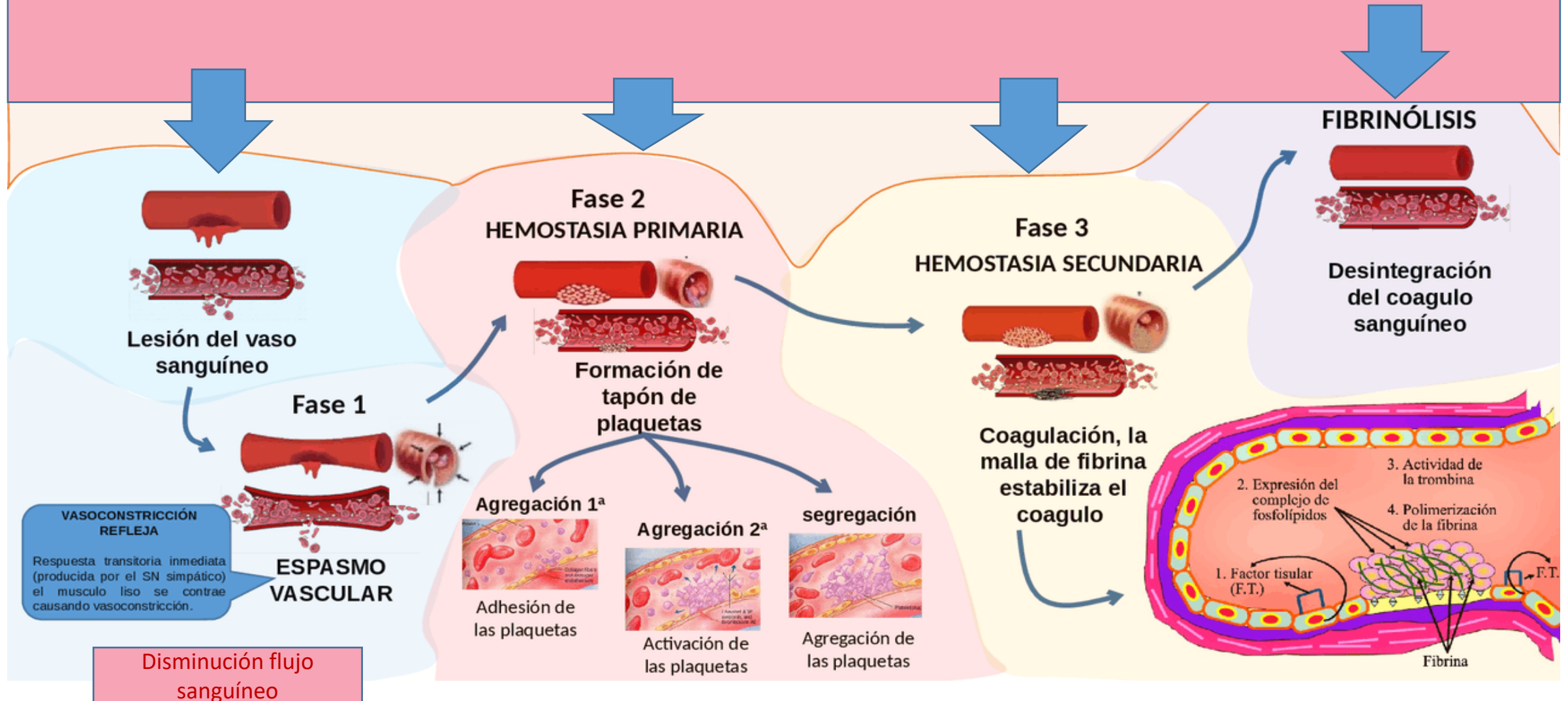
- Se inicia en la superficie de la célula. Al mismo tiempo el sistema coagulación genera pequeñas cantidades de trombina
- Las plaquetas se degranulan y secretan el contenido de sus gránulos, multiplicando la adhesión y agregación plaquetaria

- **Perpetuación (agregación plaquetaria y actividad procoagulante)**

- GPIIb/IIIa forma puentes entre plaquetas adyacentes, dando lugar, a la agregación plaquetaria
- La fosfatidilserina es elemento clave para la activación de los factores de la coagulación



# HEMOSTASIA



# HEMOSTASIA SECUNDARIA: COAGULACIÓN

## ➤ Objetivo:

- Conjunto de reacciones bioquímicas que conducen a la transformación del fibrinógeno (soluble) en fibrina (insoluble), lo que da estabilidad al trombo tras la lesión de un vaso
- Es necesaria la presencia de cofactores proteicos, fosfolípidos y calcio, que interaccionan entre sí para acelerar la velocidad de la reacción y aumentar su eficacia
- Las reacciones procoagulantes que conducen a la formación fibrina deben estar en equilibrio con:
  - ✓ Reacciones limitantes anticoagulantes que impidan la acción incontrolada de los factores de coagulación activados y eviten una coagulación generalizada
  - ✓ Reacciones fibrinolíticas que se encarguen de eliminar la fibrina cuando ya no sea necesaria y de restablecer el flujo sanguíneo

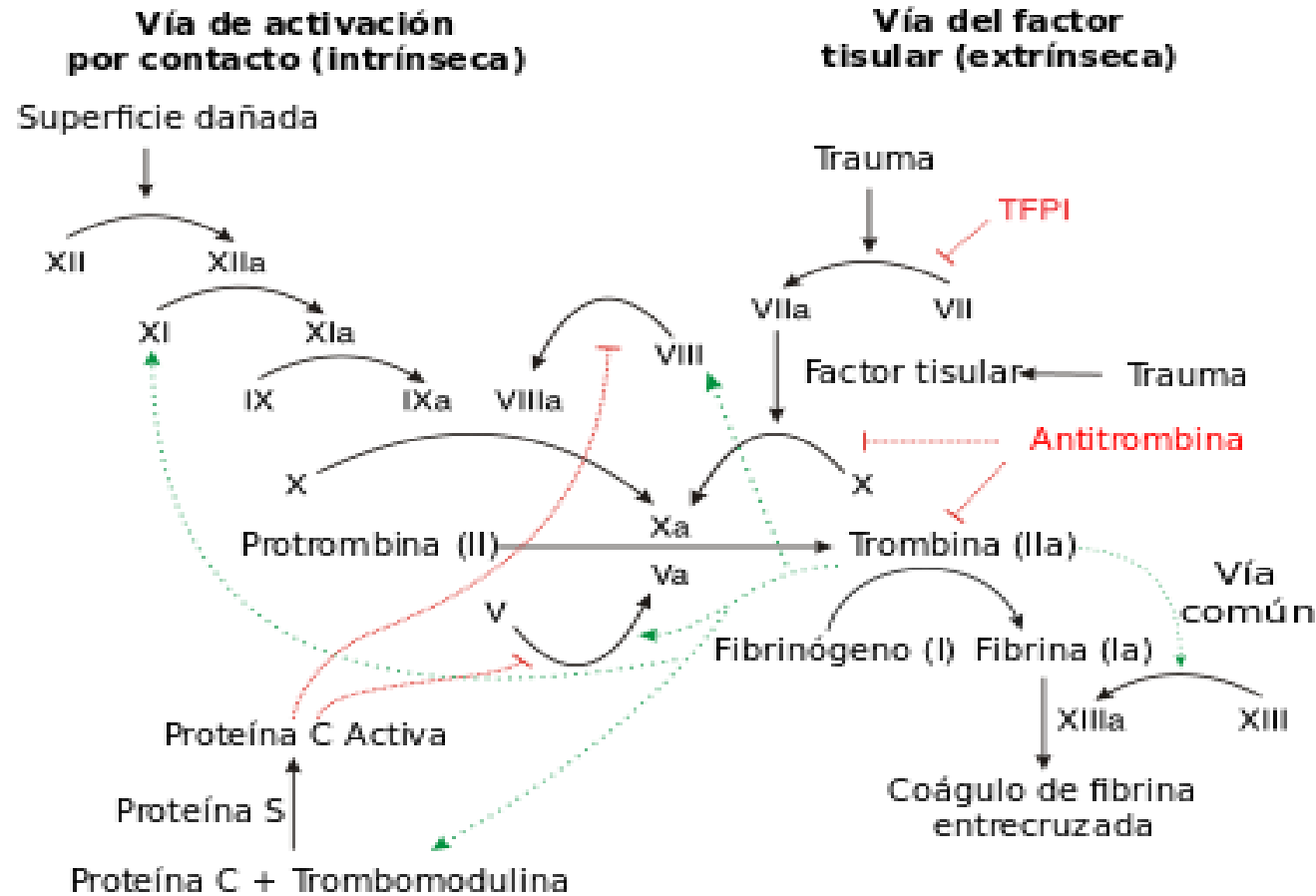
# FACTORES DE LA COAGULACIÓN

- Síntesis hepática, excepto el FVW
- **FII, FVII, FIX, FX, PC y PS** necesitan de la vitamina K para que sean funcionantes
- **Zimógenos o enzimas proteolíticas:** La mayoría son inactivos y se transforman en enzimas con actividad serinproteasa (FII, FVII, FIX, FX, FXI, FXII y precalicreína)
- **Cofactores:**
  - Aumentan la eficiencia de la reacción.
  - FV y FVIII, forman parte de los complejos tenasa (FVIIIa-FIXa-FX) y protrombinasa (FVa-FXa-FII).
  - El calcio y fosfolípidos intervienen en la activación de estos complejos
- **FXIII:** Formación de un coágulo de fibrina con mayor resistencia a la fibrinólisis). **Factor estabilizador de fibrina**



# CASCADA DE COAGULACIÓN

TTPA



TP

# COGULACIÓN: ANTICOAGULANTES NATURALES

- **Antitrombina:** principal inactivador fisiológico de las proteasas séricas generadas durante la activación del sistema de la coagulación, especialmente trombina y FXa.  
Efecto potenciado por heparinas
- **Proteína C y S:**
  - ✓ PC serínproteasa sintetizada en el hígado y dependiente de VK
  - ✓ PC en asociación con la PS inactiva los FVa y FVIIIa y así inactiva los complejos protrombinasa y tenasa
- **Inhibidor de la vía del factor tisular:** Se une al complejo FT-FVIIa. También inhibe directamente al Fxa
- **TROMBOMODULINA.** Se une a la trombina y hace que ésta cambie a propiedades antitrombóticas.

Prueba	Resultado	Unidades	Valores de Normalidad
Tiempo de Protrombina	10.6	sg	(10 - 14)
Indice de Quick	123.0	%	(70 - 130)
INR	0.88		(0.85 - 1.15)
TTPA	27.9	sg	(24 - 40.5)
TTP Ratio	0.90		(Inf. 1.3)

**Tiempos alargados: riesgo de hemorragia**

**Tiempos corto: NO repercusión clínica. No aumenta riesgo trombótico**

**INR: sólo pacientes anticoagulados**

**Quick: inverso al TP**

# FIBRINOLISIS

- Mecanismo para la lisis del coágulo y restauración de la estructura del vaso
- Se realiza a través de **la plasmina**, que degrada la fibrina en múltiples sitios y libera PDF, entre ellos el DD.
- La plasmina se forma a partir del plasminógeno por acción del tPA (activador tisular del plasminógeno), y por el activador del plasminógeno urinario (o urocinasa)

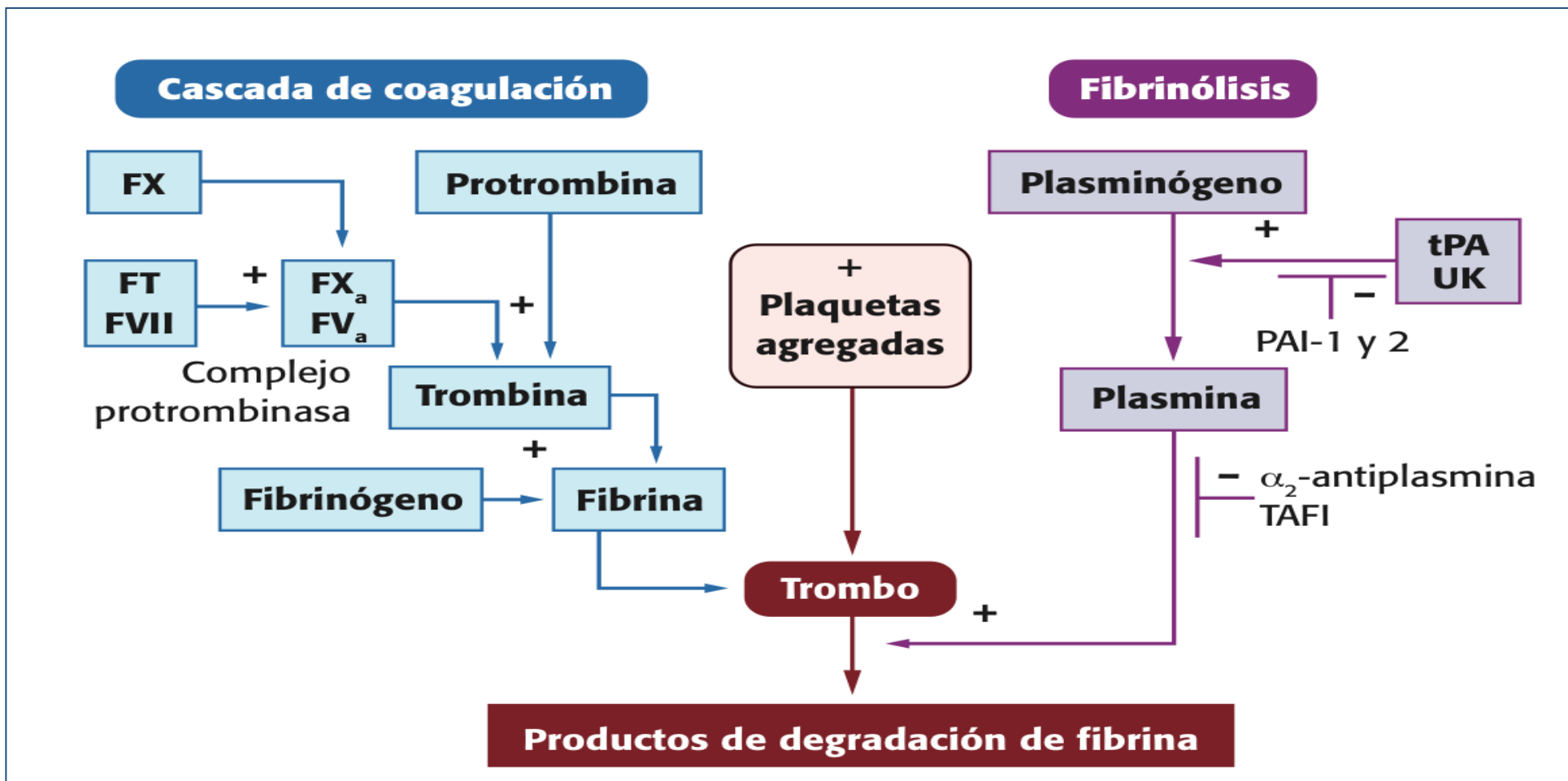
## Sistema fibrinolítico:

- Plasminógeno
- Plasmina
- Activadores del plasminógeno (t-PA)

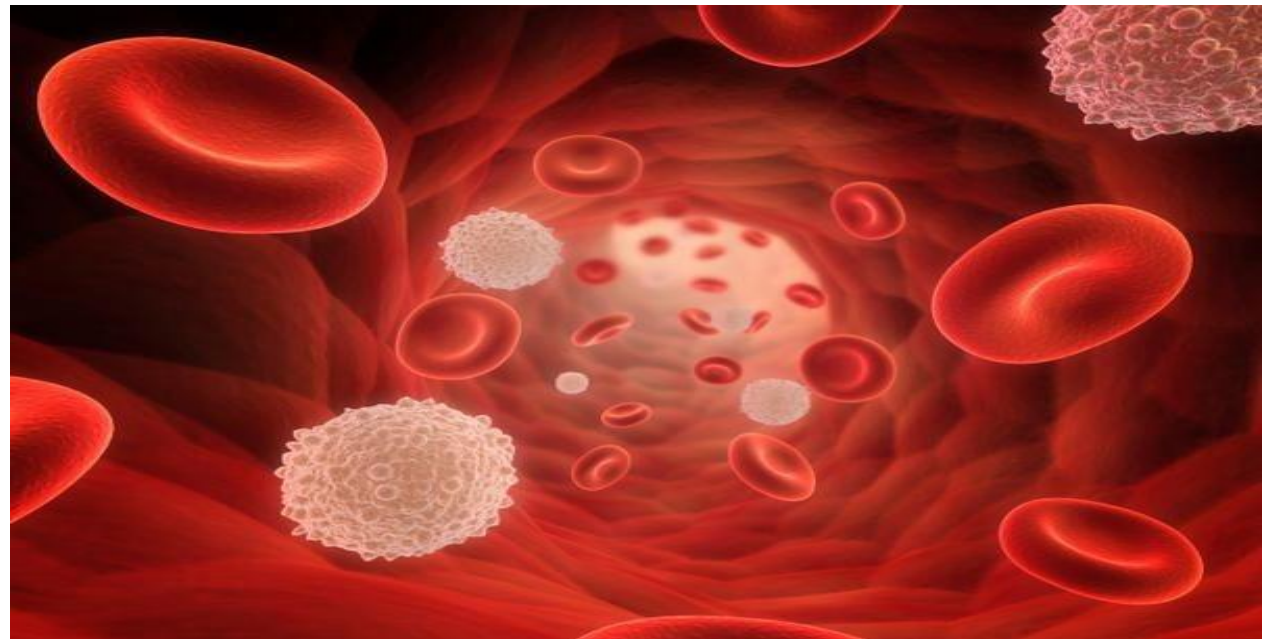
## Antifibrinolíticos:

- PAI-1 y 2 (Plasminogen Activator Inhibitors)
- TAFI (Thrombin-Activated Fibrinolysis Inhibitor)
- alfa2-AntiPlasmina

# Resumen coagulación



# ESTUDIO DE HEMORRAGIA



# DIÁTESIS HEMORRÁGICA

- Cuando se rompe el equilibrio hemostasia-fibrinólisis favoreciendo la predisposición al sangrado, se produce la **diátesis hemorrágica**
- La correcta identificación de un trastorno de la hemostasia requiere la realización de una **cuidadosa historia clínica y exploración física** previamente a la realización de pruebas biológicas que permitan identificar el defecto subyacente



# CLASIFICACIÓN

- Diátesis hemorrágica Congénita

- I. Trastornos de la Hemostasia 1ª

- Trombopenias congénitas
    - Trombopatías congénitas
    - Enfermedad de von Willebrand

- II. Trastornos de la Hemostasia 2ª

- Hemofilias A y B
    - Deficiencias de otros factores de coagulación

- Diátesis hemorrágica Adquirida

- Trombopenias adquiridas: PTI, insuficiencia medular

- Trombopatías adquiridas: uremia, SMPc

- Coagulopatías asociadas a otras condiciones (hepatopatía)

- CID, déficit de vitamina K

- Fármacos: antiagregantes y anticoagulantes



# DIAGNÓSTICO INICIAL

- La valoración del paciente con sospecha de Diátesis hemorrágica está basado en 3 pilares:
  - I. Antecedentes Personales (AP).
  - II. Antecedentes Familiares (AF).
  - III. Estudio de Laboratorio.

# ANAMNESIS: HISTORIA HEMÓRRÁGICA

- NO sangrado activo mucoso a ningún nivel
- NO hematomas espontáneos
- NO complicaciones hemorrágicas con cirugías o extracciones dentarias
- No AF de coagulopatías o enfermedades hematológicas
- Enfermedades concomitantes
- Menstruaciones? Trombosis previas?
- Aparición reciente o desde la infancia?
- Hemorragia local o sistémica?

# EXPLORACIÓN FÍSICA

- **Petequias:** Lesiones rojas y puntiformes. Milimétricas. Extravasación de hematíes del torrente circulatorio y su acumulación en la piel



- **Equimosis:** Cuando el tamaño de la hemorragia supera 1 cm

- **Púrpura:** Si aparecen en acúmulos



- **Hematomas:** lesiones más extensas y elevadas que afectan al tejido celular subcutáneo, fascia y músculo

- **Telangiectasias:** Dilataciones vasculares cutáneas en forma de pequeñas arañas con vitropresión positiva



# PRUEBAS DE LABORATORIO

- Valoración básica de la Hemostasia 1ª
- Valoración de la hemostasia 2ª
- Valoración de la fibrinolisis



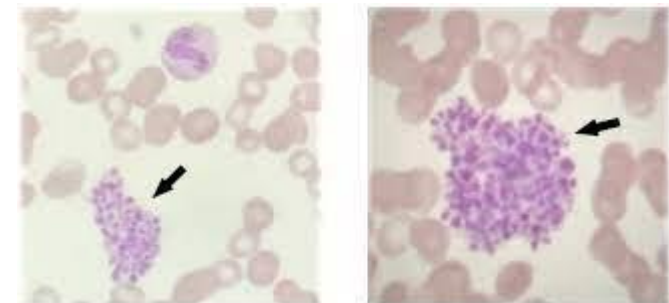
# LABORATORIO DE HEMOSTASIA PRIMARIA

## 1. Recuento de plaquetas y morfología plaquetaria:

- Cifras normales:  $150-400 \times 10^9/L$
- Recuentos  $> 50 \times 10^9/L$  no suelen plantear problemas hemorrágicos
- Descartar *pseudotrombopenias* (por plaquetas de tamaños muy grandes o pequeños que el contador incluye en otros grupos en tubo de EDTA) → Realizar el hemograma en citrato y/o heparina

## 2. Frotis de sangre periférica:

- Descarta microagregados en las pseudotrombopenias
- Síndromes mielodisplásicos (displasia)



### 3. Tiempo de hemorragia o de Ivy (TH):

- Sustituida por métodos menos invasivos
- Evalúa la adhesión de las plaquetas al endotelio y su capacidad para formar el trombo plaquetar.

### 4. Estudio de la función plaquetar

- **Agregación plaquetaria:**
  - ✓ Formación de agregados tras añadir a un plasma rico en plaquetas (PRP) diferentes concentraciones de ADP, colágeno, epinefrina, ristocetina, que son inductores de la agregación.
  - ✓ Alterado en ingesta de AAS, EVW, Síndrome de Bernard-Soulier, Trombastenia de Glanzman
- **PFA 100:** Sangre citratada pasa por un tubo capilar hasta una membrana de colágeno que contiene ADP o epinefrina, determinándose el tiempo de obturación → medida de hemostasia global relacionada con las plaquetas.

### 5. Determinación de FvW: Se analizan defectos cuantitativos o cualitativos. Incluye:

- Determinación antigénica (FvW:Ag)
- Determinación funcional (FvW:RCoF)
- Test de RIPA (aglutinación plaquetaria inducida por ristocetina)

# LABORATORIO HEMOSTASIA SECUNDARIA

## 1. TP (Tiempo de Protrombina) o Índice de Quick: 10- 15 segundos (70-120%)

- Descartar anomalías en la vía extrínseca
- Valora hepatopatías
- Detecta déficit VK, deficiencia de factores VK dependientes, déficit aislado de FVII y tratamiento con ACO
- Monitorización del tratamiento con ACO, que prolongan el TP (se emplea el INR)

## 2. TTPa (Tiempo de Tromboplastina Parcial activado o tiempo de Cefalina): 25-35 segundos

- Descartar anomalías en vía intrínseca
- Valora deficiencias de algunos factores (Factor VIII, IX y XI) y se utiliza para monitorizar tratamiento con heparina.
- Detecta la enfermedad de VW y realiza el cribado de anticoagulante lúpico y monitoriza la anticoagulación con heparina

### 3. TT (Tiempo de Trombina): 20-30 segundos

- Valora el paso final de fibrinógeno a fibrina por la acción de la trombina.
- Se alarga con el aumento de la actividad antitrombínica del plasma ( presencia de heparina en plasma), presencia de PDF que interfiere en la polimerización de la fibrina, hipofibrinogenemia (<80 mg/dl), disfibrinogenemia, presencia de inhibidores directos de trombina (dabigatrán)

### 4. Tiempo de reptilase (TR)

- Se alarga en hepatopatías, disfibrinogenemias e hipofibrinogenemia
- Su efecto no es inhibido por la heparina, por lo que un TT alargado con reptilase normal sugiere presencia de heparina en sangre.



## 5. Determinación del Fibrinógeno: 200-400 mg/dl

- Detecta alteraciones genéticas cuantitativas o cualitativas (hipo/afibrinogenemia y disfibrinogenemia) o adquiridas (hepatopatía, CID)

## 6. Dosificación de todos los factores.

## 7. Test de mezcla de TP y TTPa.

- Consiste en medir los tiempos de coagulación de una mezcla de plasma del paciente con plasma normal.
- Si el tiempo se **corrige** existe una deficiencia de un factor.
- Si el tiempo **No corrige** existe un inhibidor de la coagulación (heparina, A. lúpico, anticuerpo contra algún factor)

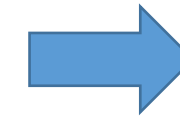
# DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

<b>DIÁTESIS HEMORRÁGICA</b>		
	<b>DEFECTO VASCULO-PLAQUETAR</b>	<b>DEFECTO DE LA COAGULACIÓN</b>
<b>LOCALIZACIÓN</b>	PIEL Y MUCOSAS	TEJ BLANDOS Y PROFUNDOS
<b>APARIC DE SANGRADO</b>	INMEDIATO	HORAS-DÍAS
<b>SANGRADO CON PEQUEÑOS TRAUMAS</b>	SI	POCO FRECUENTE
<b>PETEQUIAS</b>	SI	NO
<b>EQUIMOSIS</b>	PEQUEÑAS/SUPERFICIALES	GRANDES/PROFUNDAS
<b>HEMARTROS/HEM MUSCULARES</b>	POCO PROFUNDOS	FRECUENTES
<b>HEMORRAGIA TRAS CIRUGÍA</b>	INMEDIATA Y LEVE	DIFERIDA Y SEVERA

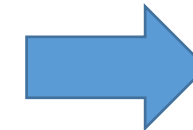
TP	TTPA	TT	DIAGNÓSTICO
Normal	Normal	Normal	Coagulación conservada. <u>Si síntomas hemorrágicos</u> : Cuantificar Factor XIII, Factor von Willebrand, Pruebas de función plaquetaria,
<b>Aumentado</b>	Normal	Normal	Tratamiento con anticoagulantes orales Déficit de <u>factor VII</u> . Déficit moderado de factores de la <u>vía extrínseca</u> : II, V, VII, X.
Normal	<b>Aumentado</b>	Normal	Muestra con Heparina /Tratamiento con <u>Heparina</u> . Anticoagulante lúpico. Alteración <u>vía intrínseca</u> : VIII, IX, XI, XII, precalicreína, cininógeno. Enf. Von Willebrand. Inhibidor específico
<b>Aumentado</b>	<b>Aumentado</b>	Normal	Déficit aislado de II, V, o X (vía común) ó inhibidor específico. Déficit de vitamina K, Hepatópatas, Anticoagulantes orales. Síndrome hemorrágico del Recién Nacido.
<b>Aumentado</b>	<b>Aumentado</b>	<b>Aumentado</b>	Hepatopatía severa, CID, Fibrinólisis sistémica, Hipo o disfibrinogenemia.



**Factor XIII**



**Factores vitamina  
K**



**Ac lúpico  
Factor XII  
EvW**

# LABORATORIO FIBRINOLISIS

## 1. Determinación del PDF (productos de degradación del fibrinógeno) y Dímero-D:

- Fragmentos de proteínas resultado de acción proteolítica de la plasmina sobre el fibrinógeno y la fibrina, respectivamente
- Están asociados a la CID, hiperfibrinólisis y tratamientos trombolíticos.
- También son de **gran utilidad por su valor predictivo negativo en pacientes con tromboembolismo venoso** (si no están aumentados, el diagnóstico de tromboembolismo es muy poco probable).

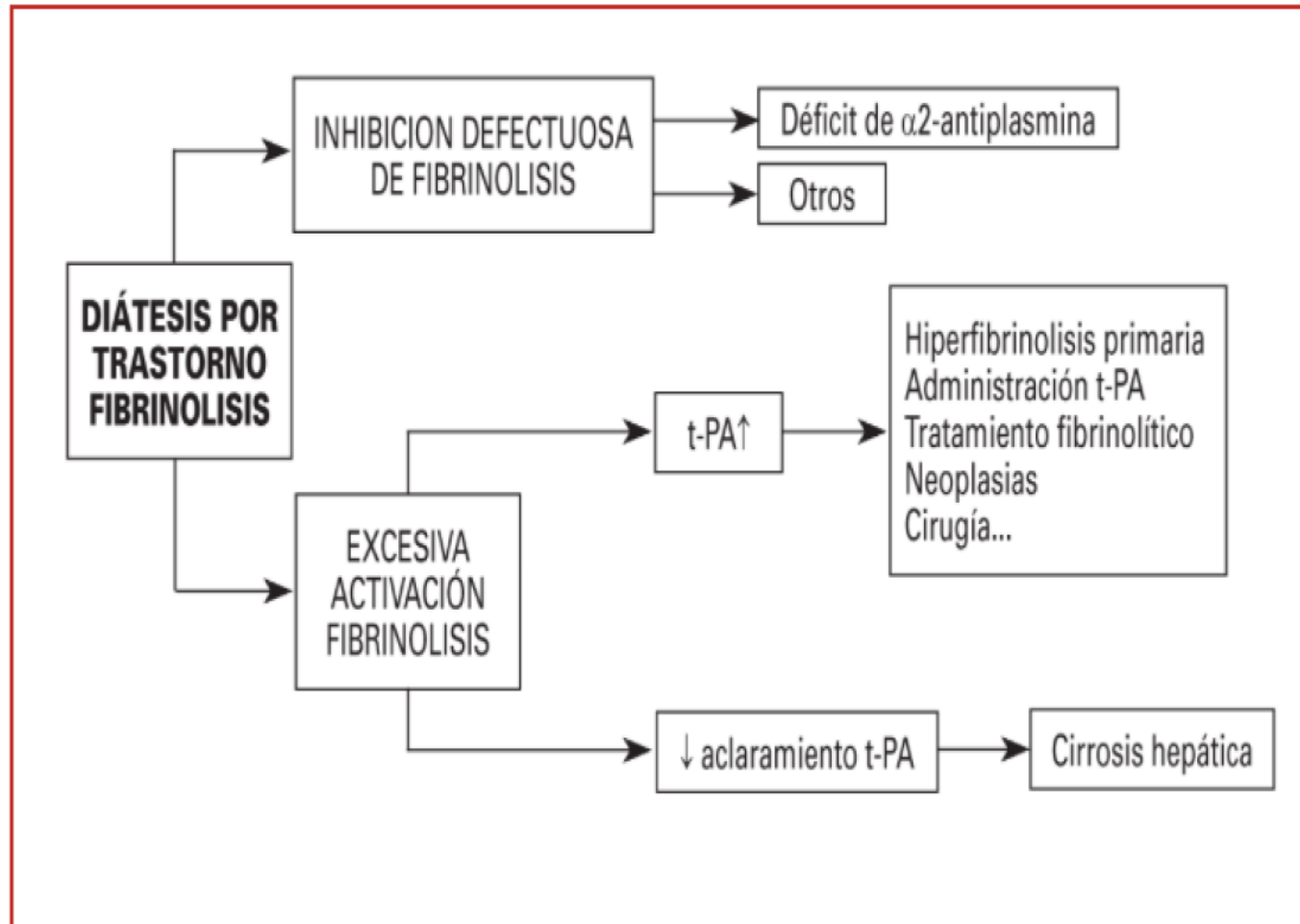
2. **Plasminógeno:** El déficit puede asociarse a trombosis

3. **A2-antiplasmina:** Inhibidor de la fibrinólisis mediada por plasmina

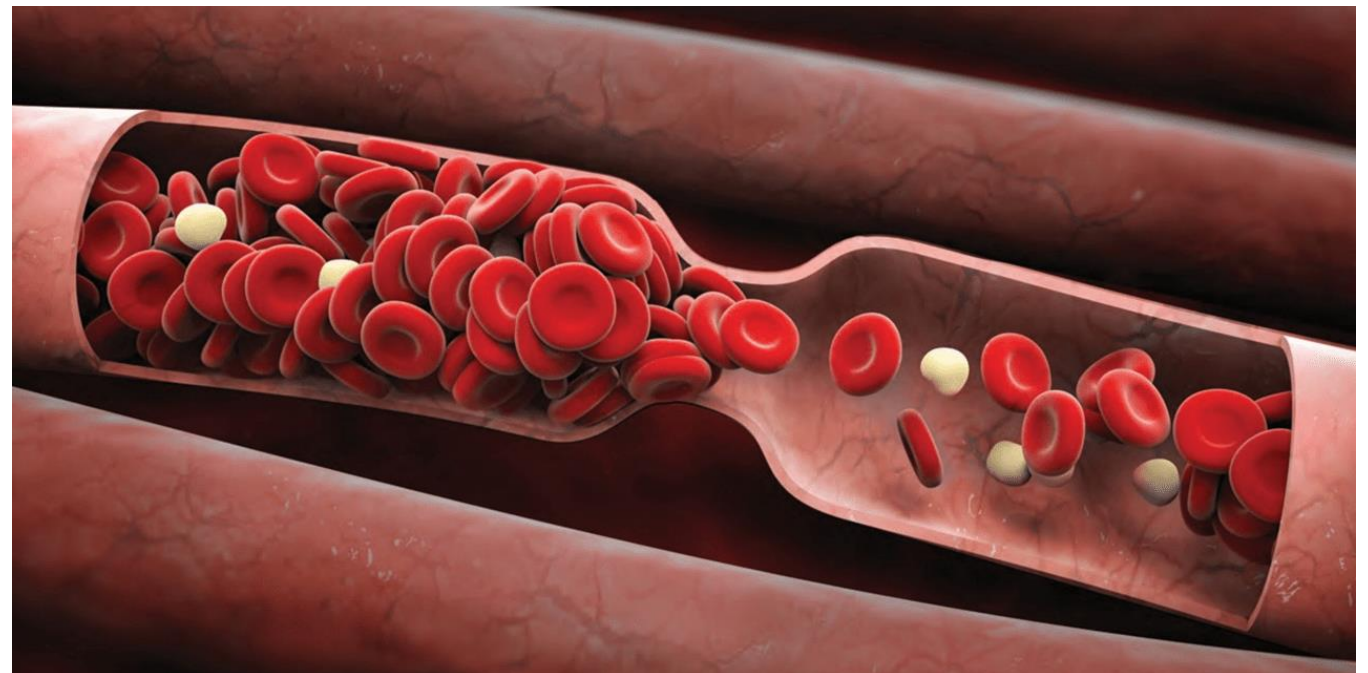
4. **t-PA** (activador tisular del plasminógeno), **PAI** (inhibidor del activador del plasminógeno), **TAFI** (inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina)

5. **Tiempo de lisis de globulinas, tiempo de lisis del coágulo:** Pruebas sustituidas por las anteriores

# Algoritmo diagnóstico estudio fibrinólisis



# ESTUDIO DE TROMBOSIS



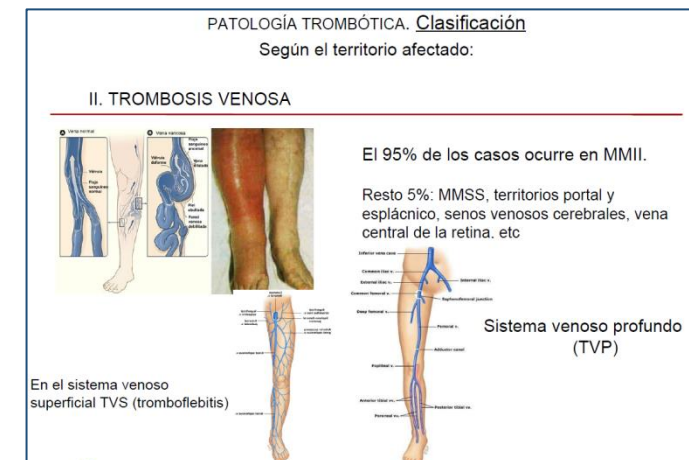
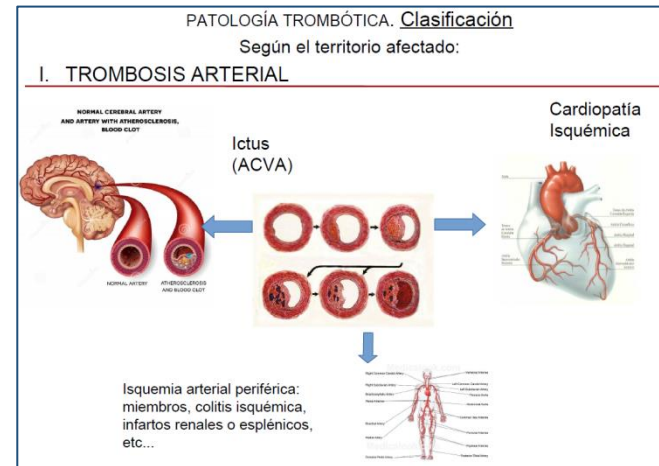
# PATOLOGÍA TROMBÓTICA: CLASIFICACIÓN

## 1. Según el territorio afectado

- Trombosis arterial
- Trombosis venosa

## 2. Según el origen del trombo

- Origen arterial
- Origen venoso



# TROMBOSIS ARTERIAL

## → ATEROTROMBOSIS

- La patogenia de la trombosis arterial es consecuencia principalmente de la interacción patológica entre endotelio y plaquetas.

## → FACTORES DE RIESGO TROMBOSIS ARTERIAL

- Edad
- Sexo masculino (tras la menopausia las mujeres se igualan en cuanto a riesgo de sufrir fenómenos tromboembólicos)
- FRCV: HTA. Diabetes. Dislipemias. Obesidad. Sedentarismo. Tabaquismo.
- Síndrome metabólico.
- Hipercoagulabilidad. Menor importancia en este ámbito que en TVE.
- Muy relevante en algunos casos: Síndrome Antifosfolípido (SAF).



# TROMBOSIS ARTERIAL: FISIOPATOLOGÍA Y CLÍNICA

- Trombosis arterial genera isquemia que puede ser más o menos sintomática y más o menos grave, según el territorio y el calibre del vaso afectado.
- ✓ SNC puede provocar
  - Accidente Cerebrovascular Agudo (ACVA, ictus).
  - Aterotrombosis, sobre todo en territorio carotídeo
  - Ictus embólico.
- ✓ Cardiovascular
  - Cardiopatía isquémica, desde la angina estable al Síndrome Coronario Agudo e IAM
- ✓ Órganos periféricos: arteriopatía o embolismo de cualquier territorio.

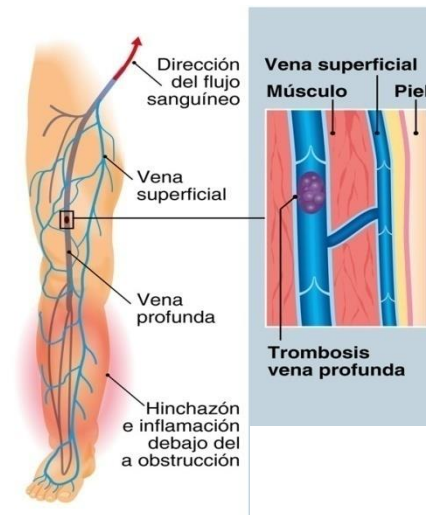
# TROMBOSIS VENOSA: FISIOPATOLOGÍA

- La Trombosis Venosa es una patología multifactorial, que generalmente requiere de la confluencia de varios factores de riesgo en un momento determinado.

FR predisponentes	FR precipitantes
<i>Constitucionales</i>	
- Edad	- Cirugía: sobre todo traumatológica y oncológica.
- Obesidad	- Inmovilización.
	- Embarazo y puerperio
<i>Hereditarios</i>	- Viajes largos (en avión de más de 6 horas).
- Hipercoagulabilidad congénita.	- Encamamiento prolongado.
<i>Adquiridos</i>	
- Hipercoagulabilidad adquirida: Síndrome Antifosfolípido.	
- Neoplasias.	
- Anticonceptivos y hormonoterapia.	

# TROMBOSIS VENOSA: TIPOS

- **TVP** ocurre generalmente en las piernas (95% de los casos).
- Si afecta exclusivamente al territorio venoso superficial la denominamos **TVS o tromboflebitis**



- Si el trombo del territorio venoso emboliza dará lugar **Tromboembolismo Pulmonar (TEP)**.
- TVP y TEP se consideran manifestaciones clínicas de una misma enfermedad:

**Enfermedad Trombo-Embólica Venosa (ETV)**

# TROMBOSIS VENOSA: CLÍNICA

## TROMBOSIS DE ORIGEN VENOSO

### Tríada de Virchow

Factores que favorecen formación de trombos

**Hipercoagulabilidad**  
 Cáncer  
 Embarazo y puerperio  
 Enfermedades autoinmunes  
 Terapia hormonal  
 trombofilias  
 Fármacos  
 Sepsis  
 Deshidratación  
 Síndrome nefrótico

### Hipercoagulabilidad

**TROMBO**

*Arterias y Venas*

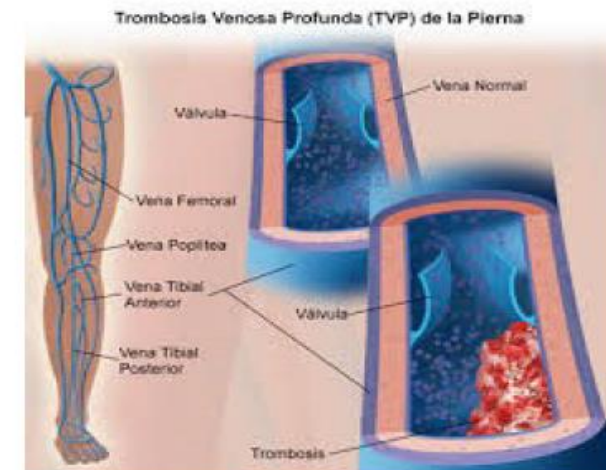
### Lesión Endotelial

Trauma  
 Cirugía  
 Trombosis previa  
 Sepsis  
 Vasculitis  
 Uso de catéteres  
 Quimioterapia  
 Punciones  
 Aterosclerosis

### Estasis

Edad avanzada  
 Inmovilidad  
 Lesión neurológica  
 Obesidad  
 Obstrucción vascular  
 Insuficiencia cardiaca  
 Varices

[www.arteriasyvenas.org](http://www.arteriasyvenas.org)



# LABORATORIO

- Coagulación
- Trombofilia:
  - Adquirida: AT III, Proteína C y S
  - Hereditaria: factor V leiden, protrombina
- Anticuerpos antifosfolípidos: Ac lúpico, acs beta2 glicoproteína, acs cardiolipina

• JAK 2

• DD



**Fisiológicas:** embarazo  
**Patológicas:** infecciones, procesos inflamatorios, procesos oncológicos, trombosis, enfermedad hepática/ renal, traumatismo o cirugía reciente

Momento de petición

**I Jornada de anticoagulación oral:  
buscando el manejo óptimo del  
paciente**

**Miércoles, 15 de Junio de 2022**



**Gracias por su atención**

Maria Yuste Platero  
Adjunta Servicio de Hematología