

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

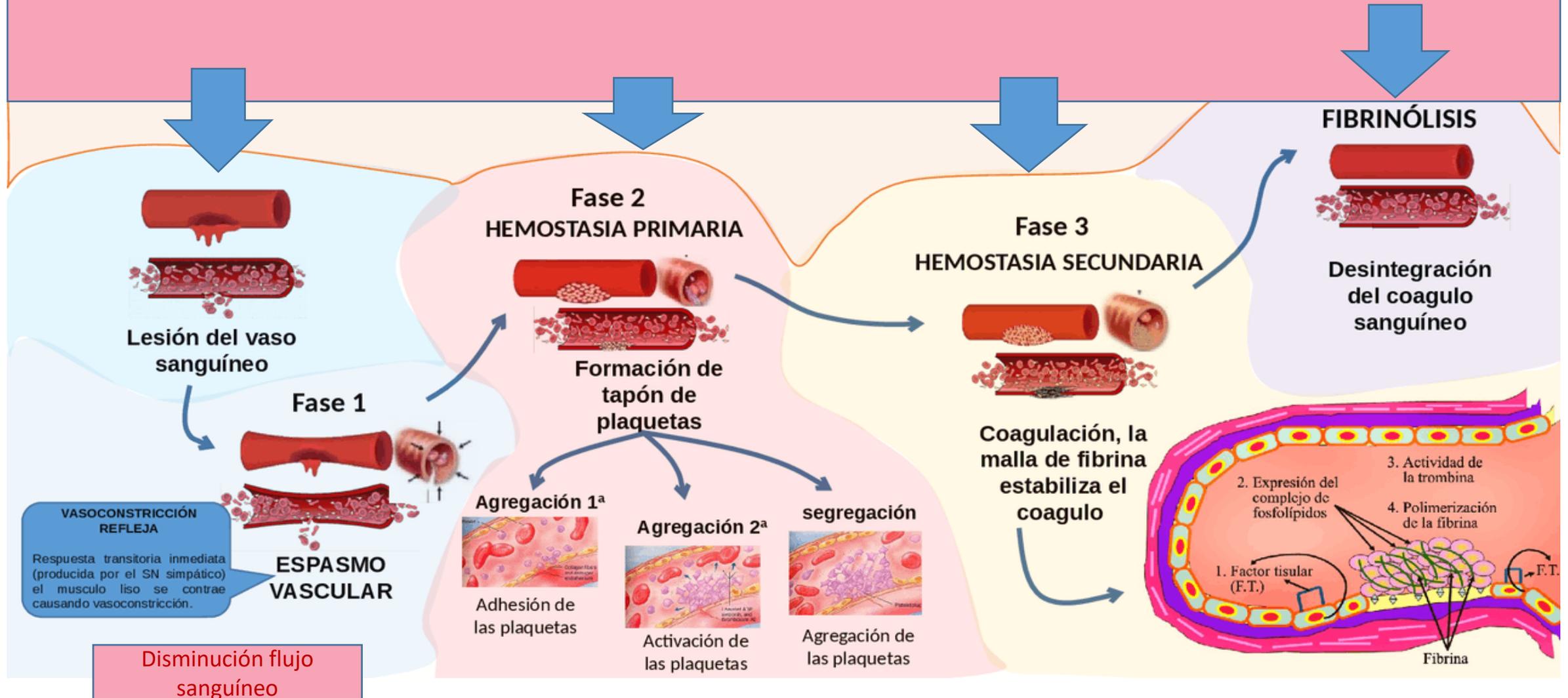
HEMOSTASIA

- 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)**

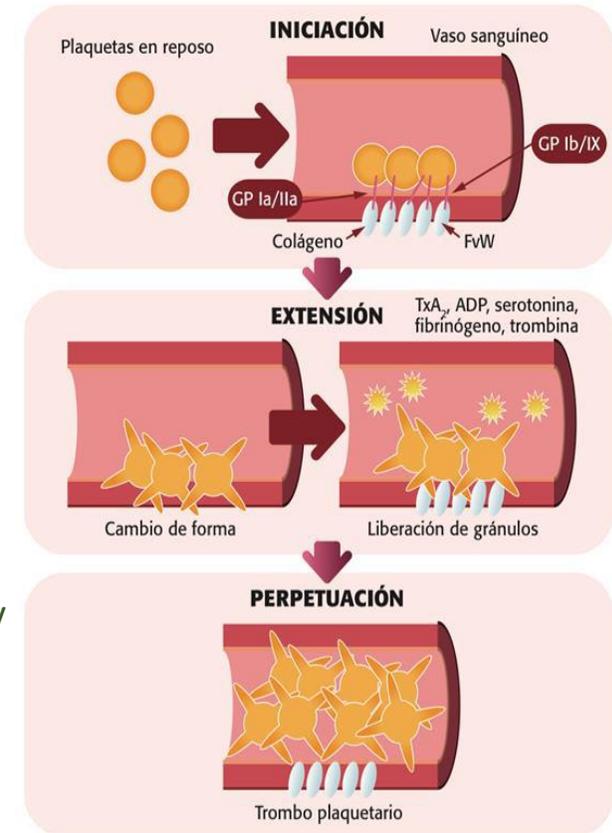
- Plaquetas se adhieren al endotelio dañado
- Receptores de membrana con los que interactuar.: **Glicoproteína (GP) Ib/IX y Ia/IIa**: une al FvW y colágeno.
- Cambios morfológicas que facilitan la agregación plaquetaria

- **Extensión (activación plaquetaria):**

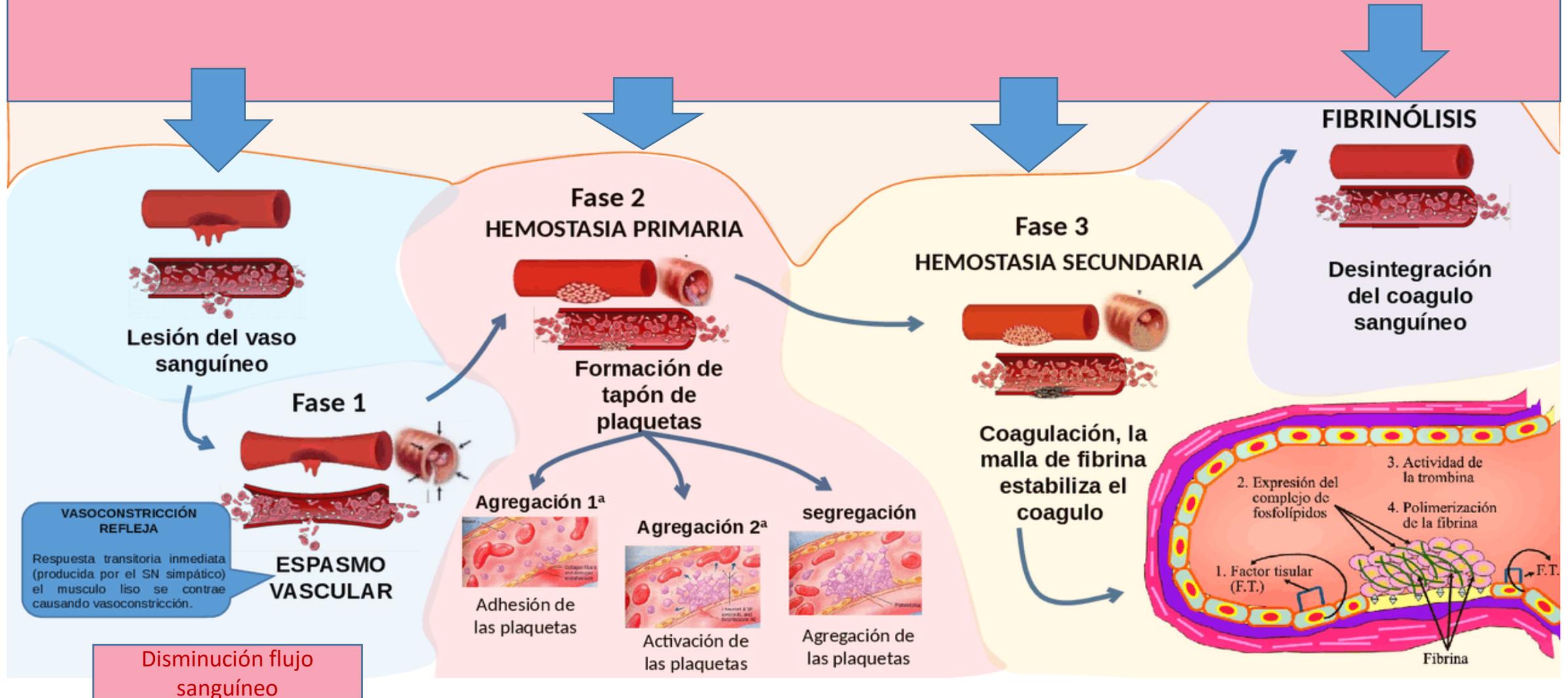
- Se inicia en la superficie de la célula. Al mismo tiempo el sistema coagulación genera pequeñas cantidades de trombina
- Las plaquetas se degranulan y secretan el contenido de sus gránulos, multiplicando la adhesión y agregación plaquetaria

- **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:

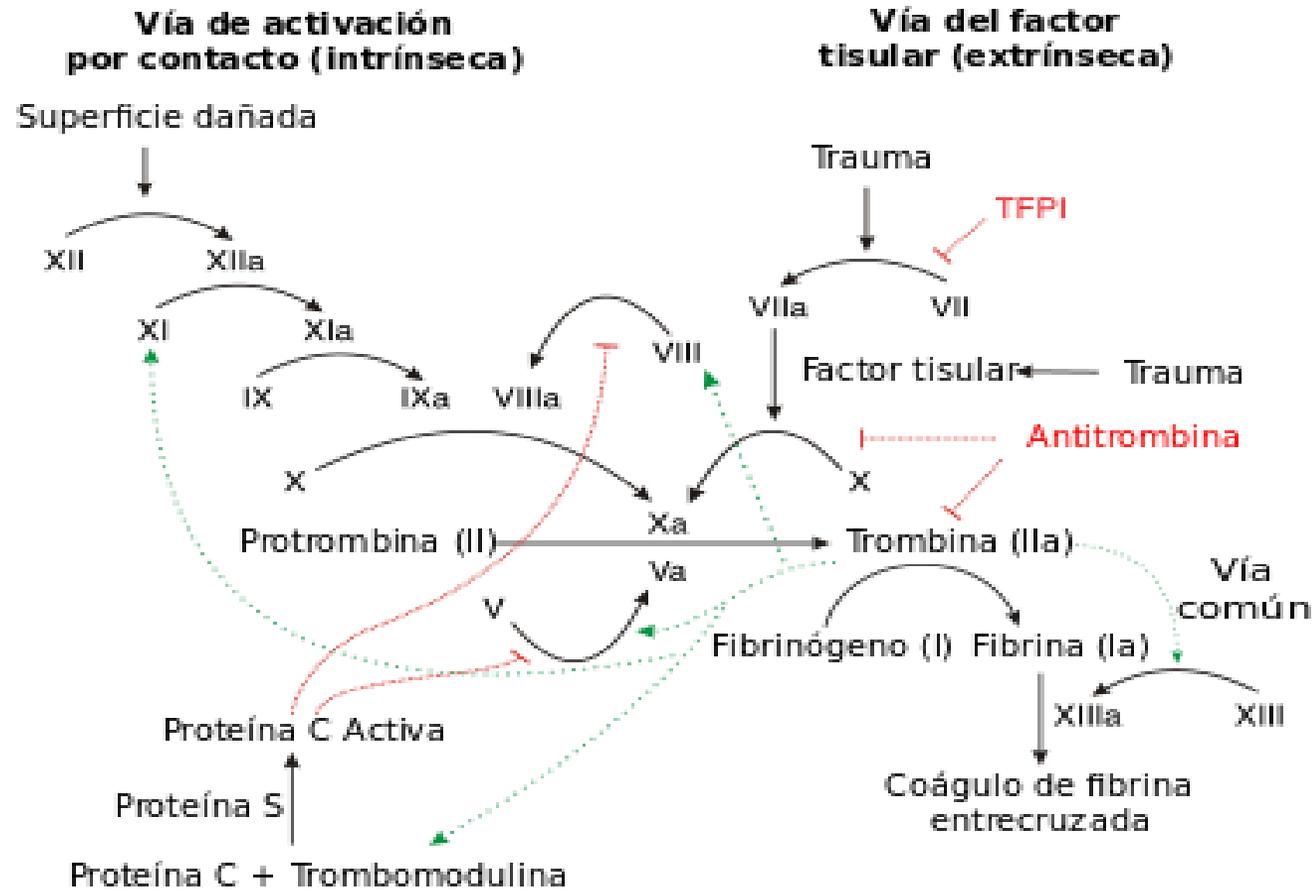
- Conjunto de reacciones bioquímicas que conducen a la transformación del fibrinógeno (soluble) en fibrina (insoluble), lo que da estabilidad al trombo tras la lesión de un vaso
- Es necesaria la presencia de cofactores proteicos, fosfolípidos y calcio, que interaccionan entre sí para acelerar la velocidad 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)

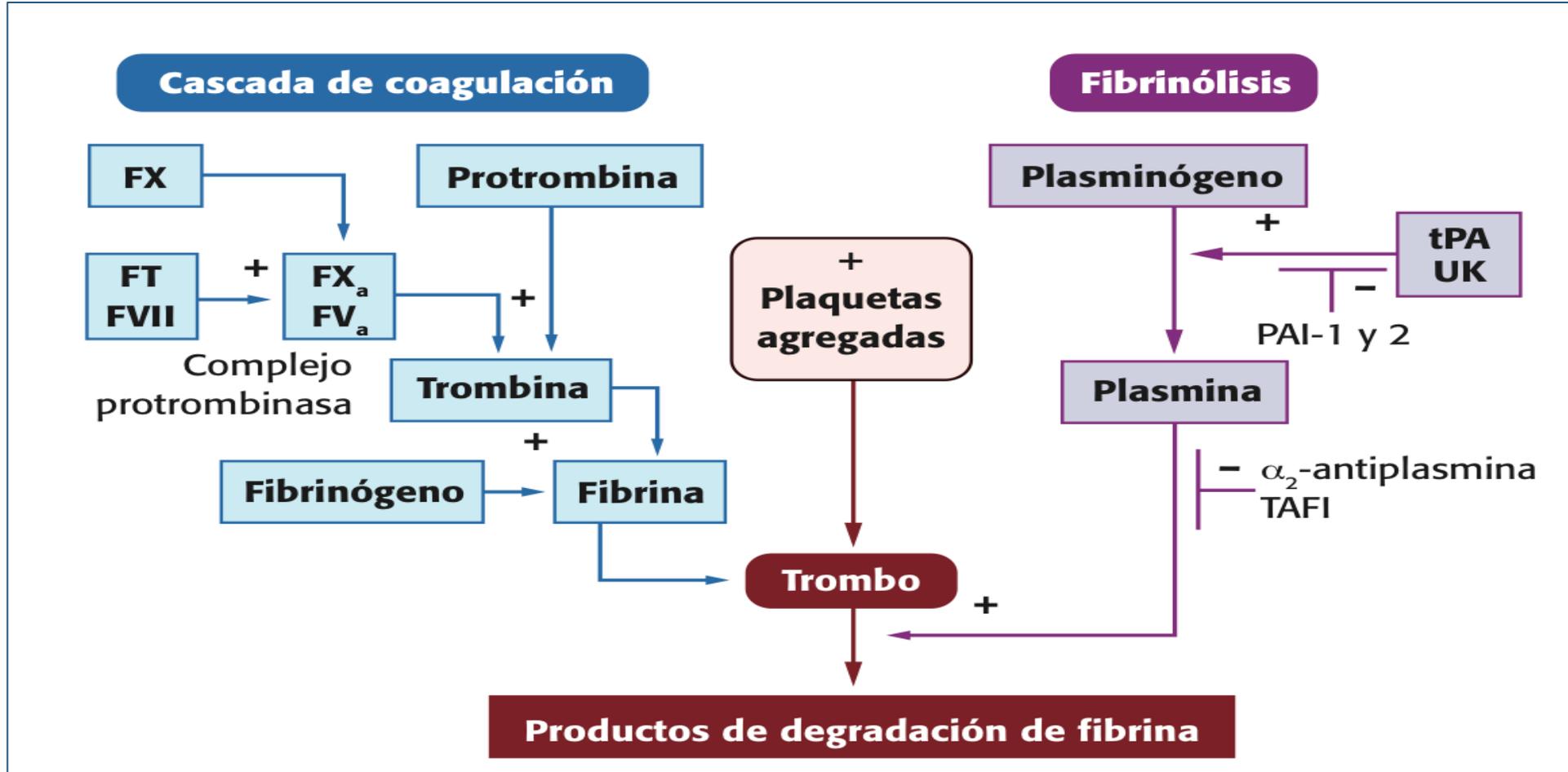
Sistema fibrinolítico:

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

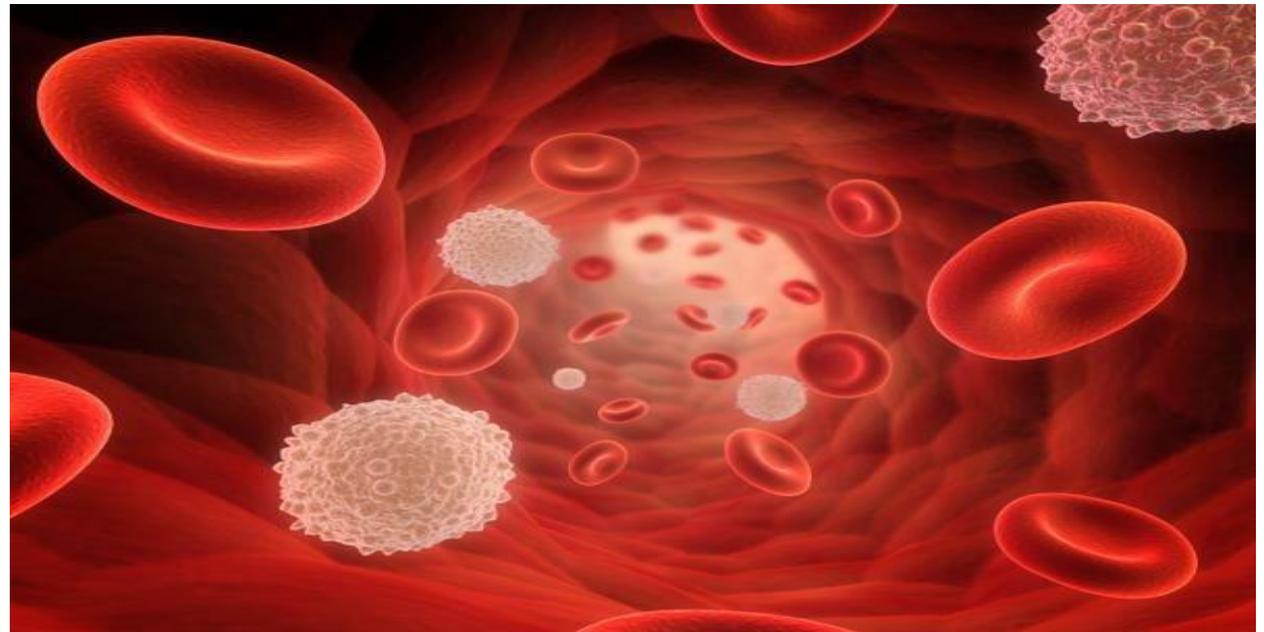
Antifibrinolíticos:

- 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



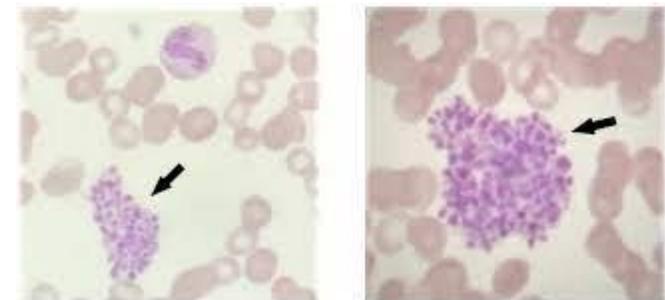
LABORATORIO DE HEMOSTASIA PRIMARIA

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)

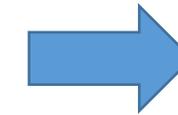
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

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

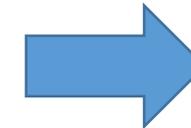
TP	TTPA	TT	DIAGNÓSTICO
Normal	Normal	Normal	Coagulación conservada. <u>Si síntomas hemorrágicos</u> : Cuantificar Factor XIII, Factor von Willebrand, Pruebas de función plaquetaria,
Aumentado	Normal	Normal	Tratamiento con anticoagulantes orales Déficit de <u>factor VII</u> . Déficit moderado de factores de la <u>vía extrínseca</u> : II, V, VII, X.
Normal	Aumentado	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
Aumentado	Aumentado	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.
Aumentado	Aumentado	Aumentado	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).

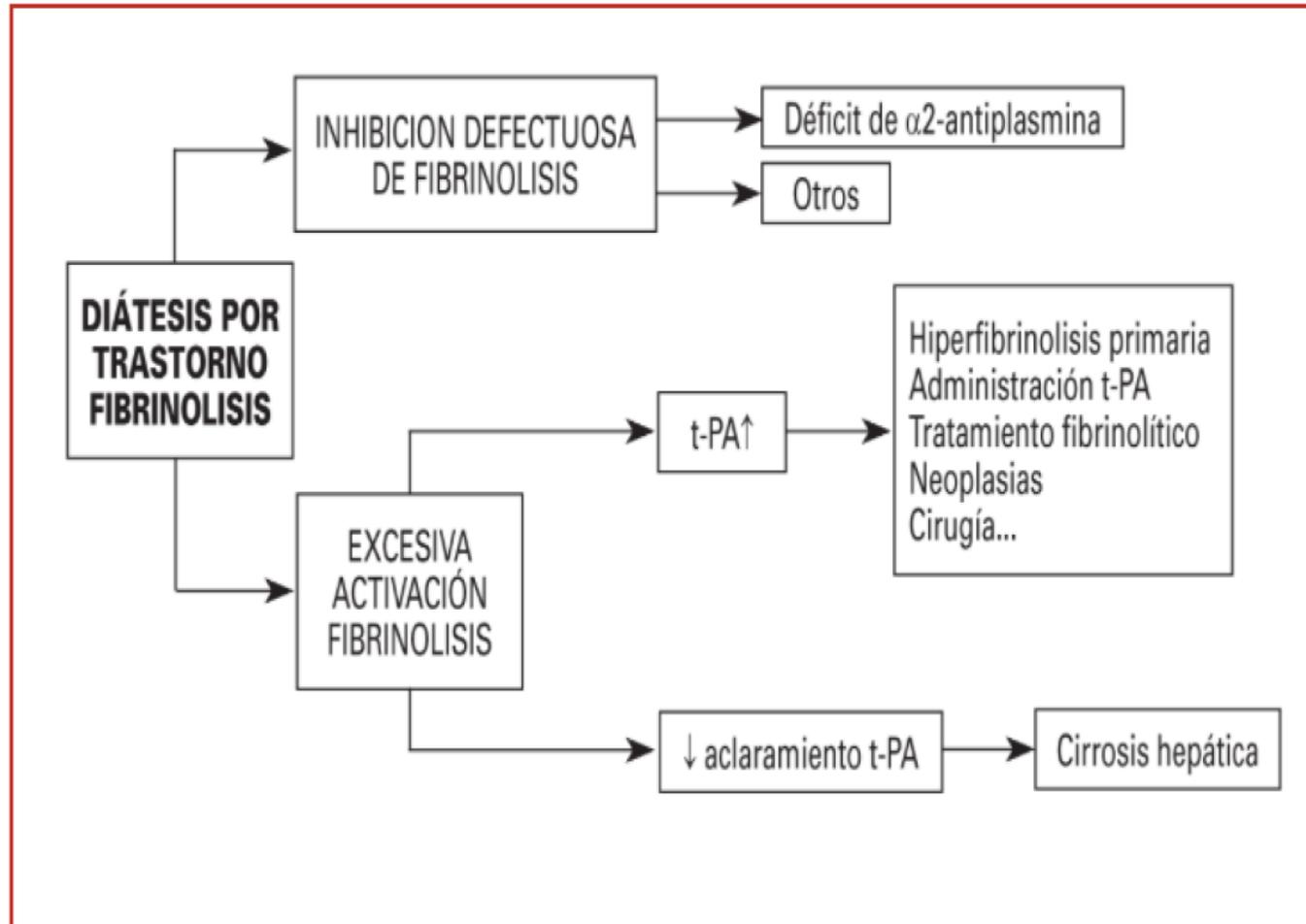
2. Plasminógeno: El déficit puede asociarse a trombosis

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

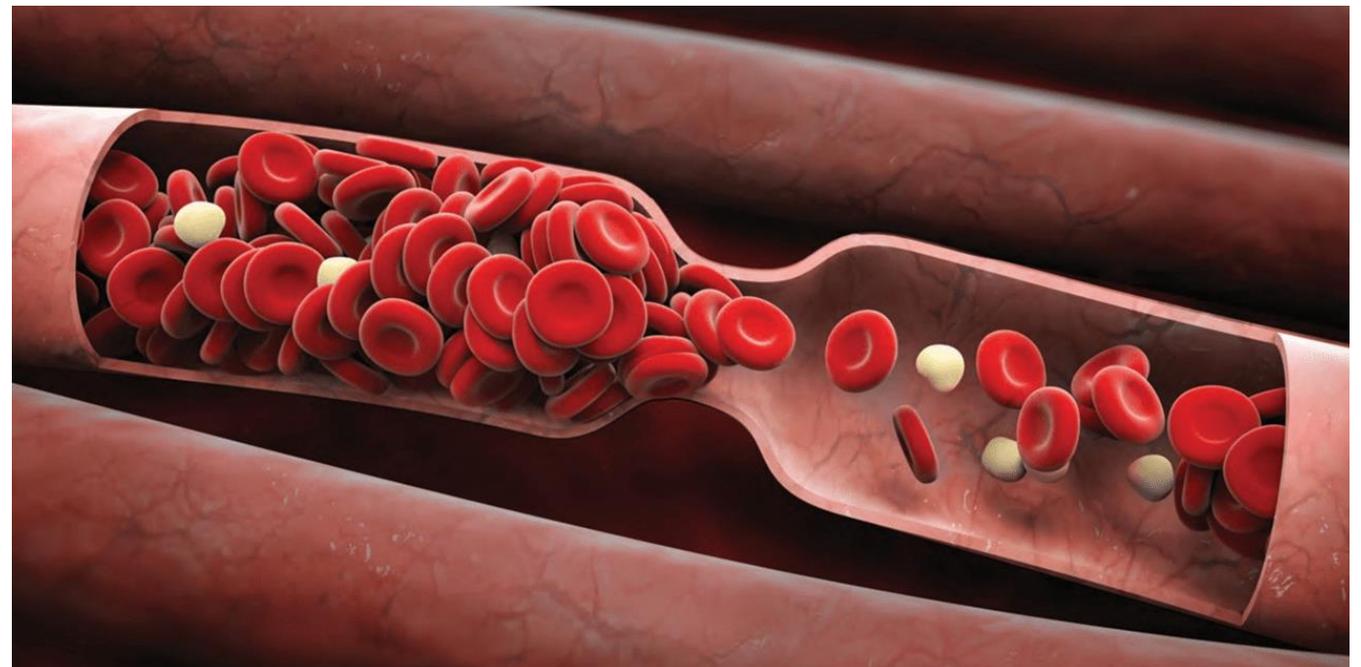
4. t-PA (activador tisular del plasminógeno), **PAI** (inhibidor del activador del plasminógeno), **TAFI** (inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina)

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

Algoritmo diagnóstico estudio fibrinólisis



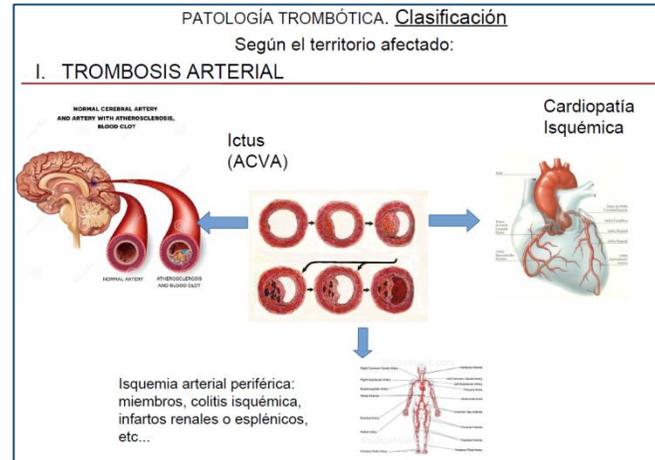
ESTUDIO DE TROMBOSIS



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.

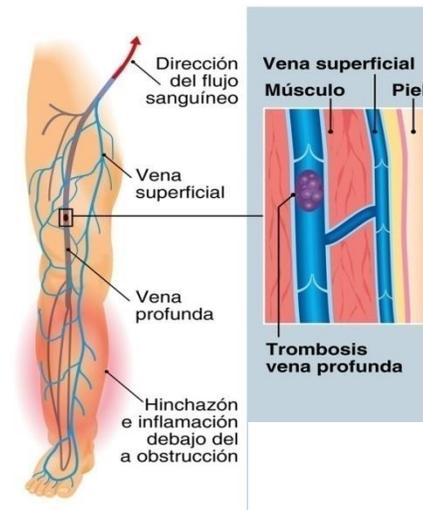
TROMBOSIS VENOSA: FISIOPATOLOGÍA

- 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

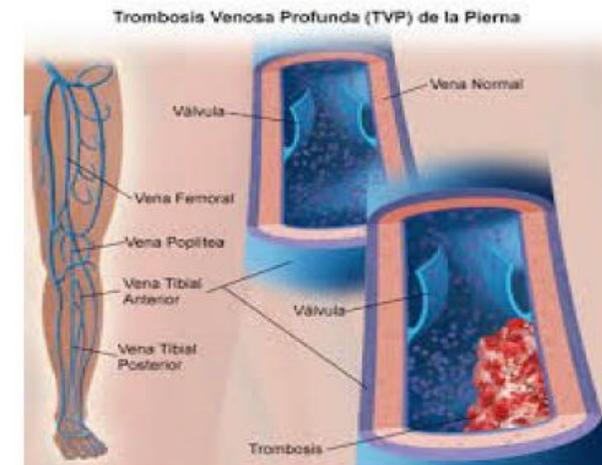
Lesión Endotelial

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



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