

ESTUDIO DEL PACIENTE CON TENDENCIA HEMORRAGICA

Dr. Salomón Grinspan K.*

PRIMERA PARTE

INTRODUCCIÓN

Pocas son las situaciones, en medicina más alarmantes que una hemorragia. El estudio de un paciente con hemorragia constituye una de las áreas, donde más confusión existe en lo referente a los mecanismos fisiopatológicos, métodos de diagnóstico y conducta terapéutica.

Esta pequeña revisión de hemostasis es presentada con el objeto de ayudar al médico general a hacer un diagnóstico presuntivo, usar las pruebas de laboratorio en una forma adecuada y orientar hacia la conducta más apropiada en el manejo de los trastornos hemorrágicos.

HISTORIA CLÍNICA Y EXAMEN FÍSICO

El primer paso a seguir y quizá el más importante ante un pa-

ciente hemorrágico es la historia clínica y el examen físico. El tipo clínico de sangrado puede di-

vidirse arbitrariamente en dos grupos o síndromes, (ver tabla No. 1).

TIPOS DE SANGRADO

TABLA No. 1

	"Estado Hemofiloide" (Defecto de factores de coagulación)	"Estado Purpúrico" (Defecto plaquetario o vascular)
Origen del sangrado	Arteria pequeña (usualmente)	Capilar (usualmente)
Lesión	Intramuscular, articulaciones (Hematomas profundos, hemartrosis, sangrado subcutáneo y muscular)	Petequias y/o equimosis en piel, mucosas, conjuntivas.
Previo trauma	Frecuente-Tardado en aparecer (Cierta tiempo entre trauma y origen del sangrado)	No usual. Tiende a ser inmediato
Venopuntura	Hemorragia masiva puede ocurrir si no se mantiene presión firme.	Equimosis superficial alrededor de sitios de venopuntura.
Transmisión	Hereditaria ligada al sexo (VIII, IX) historia positiva en 40o/o casos	No hereditaria
Sexo	Raro en mujeres (VIII IX)	Común en mujeres
Tiempo de sangría	Normal	Usualmente prolongado
Test de torniquete	Negativo	Frecuentemente positivo.

* Profesor de Patología, Facultad de Ciencias Médicas y Jefe, Sección de Inmunohematología y Banco de Sangre, Hospital Escuela.

El Síndrome "Hemofiloide" es debido a deficiencia de factores de coagulación y el síndrome purpúrico es causado por trastornos plaquetarios o vasculares. En el primer caso el origen de la hemorragia es usualmente una arteria pequeña y como consecuencia se producen sangrados intramusculares, en espacio retroperitoneal y en tejidos profundos. Estas hemorragias generalmente están precedidas por trauma, cuya intensidad no guarda relación con el grado de sangrado. Hemartrosis espontánea casi siempre está asociada con deficiencia de factores de coagulación; particularmente Hemofilia. También hay tendencia a hemorragias, masivas en los sitios de venopunción.

Los trastornos purpúricos son causados por sangrado de origen capilar y se manifiesta por petequias, equimosis cutánea y de mucosas, rara vez precedidas de trauma y cuando lo hay el sangrado se produce inmediatamente después. Las hemorragias (equimosis superficiales) ocurren alrededor de los sitios de venopunción.

En el estado hemofiloide generalmente se encuentra una historia familiar de sangrado (transmisión genética ligado al sexo) que puede alcanzar hasta un 40o/o.

En los desórdenes purpúricos no hay historia familiar y es un poco más frecuente en el sexo femenino.

En la enfermedad conocida como telangectasia hemorrágica hereditaria se observan lesiones típicas en los labios, mucosa de la boca, nariz, rectosigmoide y debajo de las uñas en las manos y los pies. En esta última condición las pruebas de coagulación son normales y el diagnóstico se hace por el examen físico. Hemorragias perifoliculares y superiostica se observan en pacientes con escorbuto.

Un dato que no debe ser olvidado en todo paciente con trastorno hemorrágico es la investigación de ingesta de drogas y medicamentos.

Los trastornos de hemostasis se pueden clasificar en un esquema simplificado en la forma siguiente:

FISIOLOGÍA DE LA HEMOSTASIS

La hemostasis depende básicamente de la interacción de los vasos sanguíneos, plaquetas y los factores de la coagulación.

A su vez el organismo es capaz de remover el coágulo formado a través de un proceso denominado Fibrinolisis. Una anomalía de cualquiera de estas interacciones puede dar lugar a sangrado. Para poder aislar y definir la anomalía es necesario tener un entendimiento de los mecanismos básicos de la hemostasis que lleva a la formación del tapón plaquetario (hemostasis primaria) y posteriormente al tapón hemostático secundario o coágulo de fibrina, (hemostasis secundaria)

MECANISMO DE COAGULACIÓN Y FIBRINOLISIS

Los factores de coagulación necesarios para la formación del coágulo sanguíneo fueron en su mayoría identificados a través del estudio de individuos con deficiencia de factores individuales de la coagulación. Estos estudios llevaron al concepto de la interacción de factores en forma de cascada; concepto que está sujeto constantemente a modificaciones a medida que se obtiene nueva información acerca del complejo mecanismo de la coagulación.

En la tabla 2 se encuentra la lista de los factores de coagulación que hasta la fecha han sido identificados.

Hay dos vías que se interrelacionan para la formación del coágu-

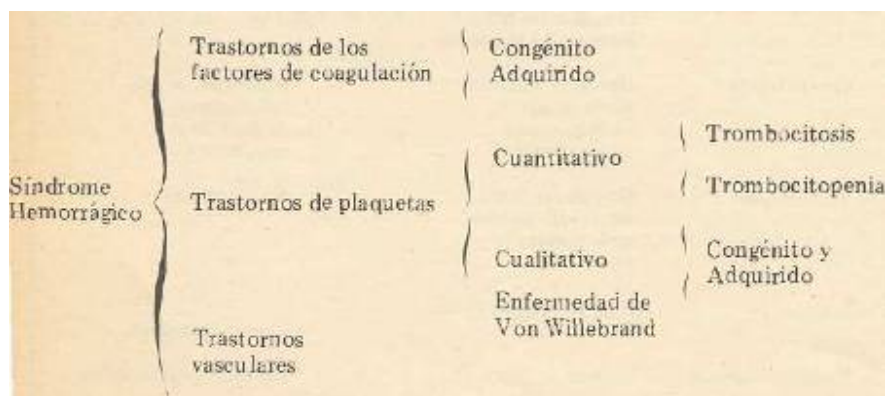


FIGURA 1

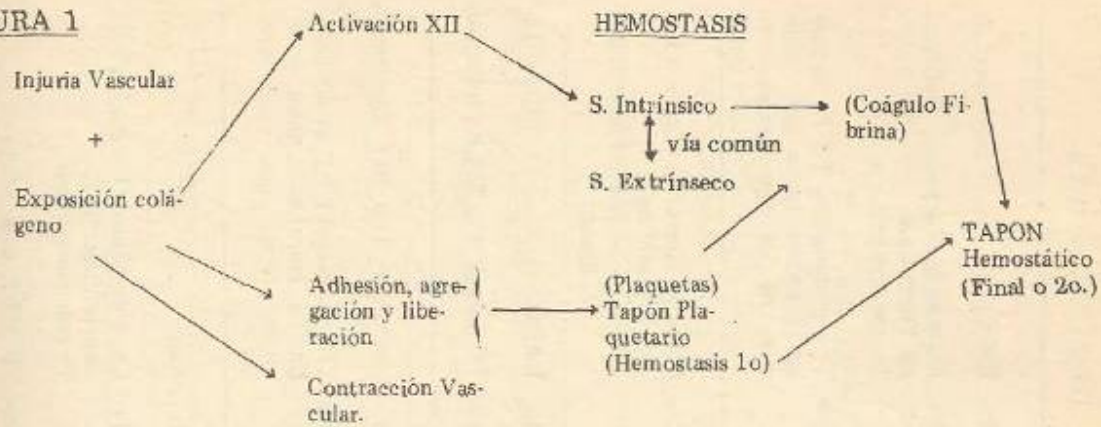


TABLA No. 2

FACTOR	VALORES NORMALES	ESTABILIDAD	DEFICIENCIAS
I (FIBRINOGENO)	200-400 Mg/dl Mínimo requerido para hemostasis: 60-100 Mg/dl	Estable al calor y almacenamiento	Congénita: Afibrinogenemia e hipofibrinogenemia Adquirido: CID, enf. hepática terminal severa Deficiencia produce: T.P. anormal, T.T.P. Anormal, TT prolongado, no formación o retracción retardada (coágulo).
II (Tromboplastina) o factor tisular	10-20 Mg/dl (10-25% del valor normal, es lo mínimo requerido para hemostasis)	Relativamente estable	Congénita: Hipoprotrombinemia familiar (rara) Adquirido: Enf. Hepática, deficiencia Vit. K Tratamiento con cumarínicos, CID Deficiencia produce: TP más T.T.P. prolongados
III (Protombina)	-----	-----	Necrosis de células y tejidos (Ej. complicaciones obstétricas, leucemia promielocítica aguda etc.) pueden liberar tromboplastina a la circulación y causar CID.
IV (CALCIO)	-----	-----	-----
V (Factor labil, proconvertina)	-----	Deteriorización rápida a temperatura ambiente en plasma con citrato de sodio, vida media 1 1/2 - 2 semanas.	Congénita: Parahemofilia Adquirido: Enf. hepática severa, CID, fibrinólisis leucemia aguda. Deficiencia produce T.T.P. prolongados
VI (ACELERINA)	-----	-----	-----

Continuación

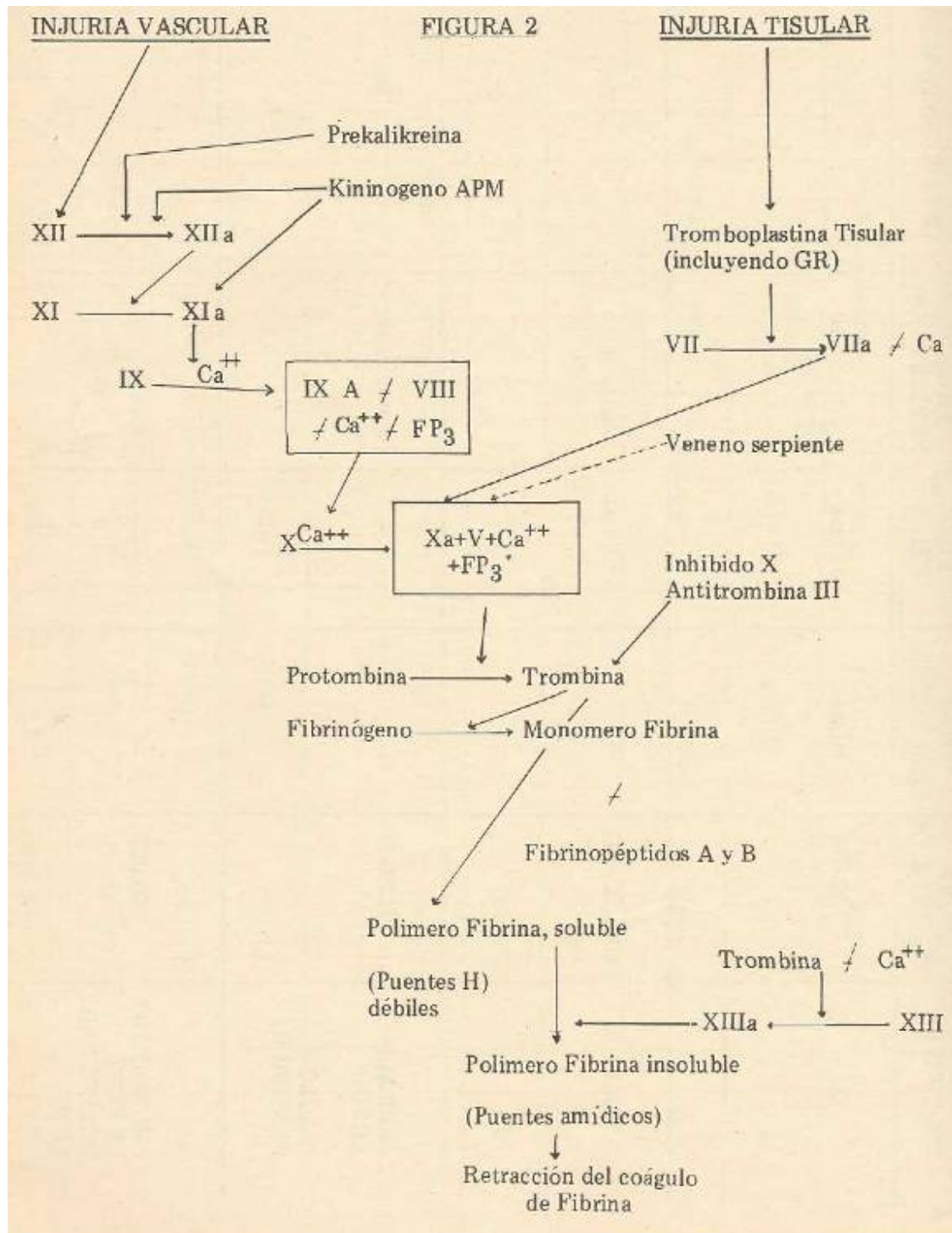
F A C T O R	VALORES NORMALES	E S T A B I L I D A D	DEFICIENCIAS
VII (Factor Estable proconvertina)	50-20 Mg/dl	Algo estable al calor Estable por 4 semanas o más a 40°C Labil a temperatura ambiente	Congénita: Raro Adquirido: Enfermedad hepática, Deficiencia Vitamina K Tx con cumarínicos, Deficiencia: TP prolongado, T.T.P. normal Es el primer factor que disminuye en Tx con cumarínicos.
VIII (FACTOR Anti-hemofílico, globulina Antihemofílica).	-----	Labil a temperatura ambiente	Hereditario (Común) Hemofilia clásica o hemofilia A Enfermedad Von Willebrand. Adquirido: Inhibidores a factor VIII. CID. Deficiencia: TP normal más T.T.P. prolongado
IX (Factor Christmas)	-----	Estable en refrigeración por varias semanas	Congénita: Hemofilia B o Enf. Christmas Deficiencia: TP normal y T.T.P. prolongado En Tx con cumarínicos es el último factor que disminuye.
V (Factor Stuart Power)	-----	Estabilidad por 2 semanas a 40°C.	Congénita: Rara Adquirida: En enfermedad hepática, Deficiencia Vitamina K Tx con cumarínicos Deficiencia: TP T.T.P. prolongado

Continuación			
F A C T O R	VALORES NORMALES	E S T A B I L I D A D	DEFICIENCIAS
XI (Antecedente Tromboplastínico del plasma).	-----	Estable	Congénita: (Judios) Adquirida: Deficiencia: T.T.P. prolongado, TP normal.
XII (Factor de Hageman)	-----	Estable	Congénita: Raro (Asintomático) Deficiencia: T.T.P. prolongado, TP normal
XIII (Factor estabilizante de la fibrina).	-----	Estable al calor (Solo necesario 1 o/o de los niveles circulantes para hemostasis.	Congénito: Hemorragia de cordón umbilical) Adquirido: Carcinoma metastásico, Enf. hepática, leucemia, mieloma múltiple, envenenamiento por metales pesados. Da PT normal, T.T.P. normal Test Disolución del coágulo con urea 5 M o ácido hidrocloreacético al 1o/o.

Continuación					
FACTOR	PESO MOLECULAR	SITIO PRODUCCION	VIDA MEDIA	PATRON HEREDITARIO	DEPENDIENTE VITAMINA K
I	340.000	Hígado	3-6 días	Autosómico recesivo	No
II	70.000	Hígado	24-48 horas	Autosómico	Sí
III	70.000	Hígado	18 horas	-----	No
IV	-----	-----	-----	-----	----
V	300.000	Hígado	18 horas	Autosómico recesivo	No
VI	350.000	-----	-----	-----	----
VII	68.000	Hígado	3-6 horas	Autosómico recesivo	Sí
VIII	300.000	Células Endoteliales	8-12 horas	Ligada al sexo (Hemofilia A) Autosómico dominante Enf.	No
IX	60-70.000	Hígado	24 horas	Ligada al sexo Recesivo	Sí
X	49.000	Hígado	48 horas	Autosómico recesivo	Sí
XI	200.000	Hígado	48 horas	Autosómico recesivo	No

lo de fibrina y estas son conocidas como la vía intrínseca y la vía extrínseca. En la figura No. 2 se ilustra el esquema básico de ambas vías y la vía final común. La acción de las

dos vías desde el punto de vista fisiológico no son separadas pero para fines de discusión serán presentadas individualmente.



VIA INTRINSICA DE COAGULACIÓN

La activación del factor XII inicia la vía intrínseca. Dicha activación puede hacerse in vitro por medio de activadores químicos o mecánicos, tales como Caolín, Vidrio, Silica etc. In vivo los activadores son menos conocidos. En los últimos años se ha encontrado un cofactor activador de superficie de factor XII conocido como kininógeno de alto peso molecular (Kapm). Otro factor necesario para la activación del factor XII es prekalikreina. Esta última proenzima al ser activada para formar Kalikreina activa a su vez el mecanismo de fibrinólisis y también el de coagulación. La kalikreina activa transforma el kininógeno de alto peso molecular a kinina.

El factor XII activado y el kininógeno de alto peso molecular activa el factor XI el cual en presencia de calcio activa el factor IX que junto con los factores VIII, iones de calcio y un fosfolípido, factor plaquetario 3, (FP3), activa el factor X.

La activación del factor X inicia la vía final común. Es interesante hacer notar que individuos con deficiencia del factor XII Kininógeno de alto peso molecular y prekalikreina no han demostrado tendencias hemorrágicas. Esta anomalía solo ha sido detectada utilizando métodos in vitro.

Las alteraciones clínicas debidas a deficiencia de otros factores de la coagulación serán mencionadas posteriormente.

TABLA No. 3	
<u>VIDA MEDIA</u>	
XIII=	estable
XII, XI, X =	estables
I =	3 - 6 días
IX =	24 horas (12 - 30h)
II =	24 - 48 horas
VIII =	8 - 12 horas
VII =	4 - 5 horas
V =	Muy lábil, pocas horas.

En la Tabla No. 3 se ilustra la vida media de los factores de la coagulación.

VIA EXTRÍNSECA Y VIA COMÚN

La vía extrínseca se activa partiendo del factor VII que forma un complejo con tromboplastina

tisular y calcio para luego activar el factor X.

El factor X activado más fosfolípido plaquetario 3, iones de calcio y factor V, activan el factor II. (protrombina) la cual es convertida en trombina. La trombina es una enzima proteolítica potente con las siguientes acciones hasta ahora conocidas:

ACCION DE LA TROMBINA	A) Conversión de fibrinógeno a fibrina
	B) Liberación del fosfolípido Plaquetario 3
	C) Activación de los factores V y VIII
	D) Activación del plasminógeno
	E) Acelera la activación del factor IX
	F) Activa factor XIII
	G) Inicia agregación de plaquetas en forma irreversible.

solamente inhibe a la trombina sino también a otros factores activados tales como el XII, XI, IX, X, y plasmina. También se le conoce como cofactor de la heparina, porque la heparina no se activa en ausencia de antitrombina III. En presencia de antitrombina III, la heparina se activa inmediatamente. Pacientes con depresión severa de antitrombina ni pueden tener hipercoagulabilidad y además no responden adecuadamente a la terapia heparínica. Disminución de antitrombina III está asociado con estados de hipercoagulabilidad.

El sistema retículo endotelial y las células cebadas tienen también una función inhibitoria indirecta al remover factores activadores de la circulación. Las células cebadas pueden además liberar heparina, la que actúa como un anticoagulante local.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Las pruebas de laboratorio usadas para evaluar los trastornos de la hemostasis se pueden dividir en dos grupos: a) Pruebas de muestreo, fáciles de realizar y que cubren la mayoría de los trastornos, b) Pruebas específicas para localizar y confirmar el trastorno.

PRUEBAS DE MUESTREO

1) Tiempo de tromboplastina parcial Evaluación del sistema intrínseco.

2) Tiempo de protrombina Evaluación del sistema extrínseco.

3) Tiempo de trombina

Aplicable en ciertas ocasiones

4) Fibrinógeno

Aplicable en ciertas situaciones, ejemplo Coagulación intravascular diseminada.

5) Plaquetas

a) Recuento plaquetario

b) Tiempo sangría (también evalúa vasculopatías)

6) Frotas de sangre periférica.

Para localizar procesos adquiridos causantes de hemostasis anormal.

Pruebas específicas.

Se explicarán en forma individual en las secciones correspondientes a las pruebas de laboratorio para factores específicos de coagulación.

1) Tiempo de coagulación (Lee-White)

Una cantidad de sangre total en forma standard es colocada en tres tubos de vidrio o silicolizados a una temperatura de 37 grados centígrados y cada tubo es agitado a intervalos establecidos hasta que se observa la formación del coágulo. En esta prueba se estudian las plaquetas y todos los factores de coagulación excepto los factores VE y XIII. Los valores normales son de 9 a 15 minutos (tubo siliconizado) Esta prueba solo detecta deficiencia severa de los factores de coagulación o plaquetas. Los trastornos hemostáticos leves o moderados no son detectados. Hay factores de tipo técnico que pueden alterar los resultados. Se considera como una prueba insensible, variable y de muy poco valor.

2) Tiempo de Protrombina. Tromboplastina tisular (como ser cerebral), se agrega al plasma y el tiempo que tarda la formación del coágulo es medido en esta prueba. Estudia principalmente el sistema de coagulación extrínseco. La prolongación del tiempo de protrombina en presencia de un tiempo de tromboplastina normal, indica una deficiencia del factor VE, condición muy rara. El uso de esta prueba está dirigida fundamentalmente a la investigación de hemorragias adquiridas como son estados deficientes de vitamina K, enfermedad hepática, y coagulación intravascular diseminada. También es de utilidad para estimar el pronóstico de pacientes con enfermedad hepática y para el control de terapia con cumarínicos. Las condiciones que se asocian con deficiencia de vitamina K incluyen: Enfermedad hemorrágica del Recién Nacido, atresia u obstrucción biliar e intestinal, uso de antibióticos orales, síndrome de malabsorción, alcoholismo, enfermedad hepática, malnutrición, mucoviscidosis, alimentación intravenosa prolongada, coagulación intravascular diseminada y uso de cumarínicos.

3) Tiempo de Tromboplastina Parcial.

El plasma pobre en plaquetas es incubado con un sustituto plaquetario fosfolípido el cual también puede ser activado con agentes como Caolín, Celite, y luego se recalifica el plasma y se mide el tiempo que tarda la formación del coágulo. Esta prueba no mide los factores VII y XIII La prolongación del tiempo parcial de tromboplastina en

presencia de un tiempo de protrombina normal indica deficiencia de uno de los siguientes factores de la coagulación: VIII, IX, XI, XII o la presencia de factores inhibidores de la coagulación como es el anticoagulante encontrado en Lupus. Esta prueba está indicada también para el control de terapia con Heparina y se encuentra prolongado en la Enfermedad de Von Willebrand.

Si el tiempo de protrombina y el tiempo parcial de tromboplastina se encuentran prolongados indica deficiencia de uno de los siguientes factores: I, II, V y X.

Tiempo de Trombina

Esta prueba, rápida y sensible se usa para evaluar la fase final del sistema de coagulación sanguíneo. Su prolongación puede ser causada por: 1) Fibrinógeno, cualitativa o cuantitativamente anormal. 2) Presencia de productos de degradación de fibrinógeno. 3) Presencia de anticoagulantes, antitrombóticos. 4) Presencia de un inhibidor de la polimerización de la fibrina, ejemplo: Mieloma Múltiple, Artritis Reumatoidea, etc. La prueba puede utilizarse también en el muestreo inicial cuando se sospecha coagulación intravascular diseminada, presencia de inhibidores, anticoagulantes circulantes, disfibrinogenemia o hipofibrinogenemia. Esta prueba asociada con el tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, tiempo de sangrado y recuentos plaquetarios constituye una de las mejores pruebas para detectar trastornos hemorrágicos en pacientes con sangrados potenciales.

Valor normal de tiempo de trombina — no más de 5 a 10 segundos del control.

Pruebas específicas para factores de coagulación.

Si el tiempo de tromboplastina parcial es anormal y el tiempo de protrombina normal el siguiente paso a seguir es la determinación de factores específicos individuales: Factor XII, XI, IX y VIH. En algunos casos la determinación de inhibidores de la coagulación como ser el anticoagulante encontrado en Lupus Eritematoso y para confirmar el diagnóstico de Von Willebrand. Una posibilidad que debe descartarse siempre es el hecho que el paciente esté recibiendo heparínicos y si el tiempo de protrombina es anormal y el tiempo de tromboplastina parcial es normal, es necesario determinar la concentración del factor VII (siempre que el paciente no esté recibiendo cumarínicos).

Si el tiempo de protrombina y tromboplastina son anormales se hace necesario la determinación de la concentración de los factores I, II, V y X. Un tiempo de trombina anormal de acuerdo a las circunstancias, es indicación para la determinación de productos de degradación de fibrina, fibrinógeno, investigación por disfibrinogenemias o presencia de inhibidores circulantes.

Determinación de Factor XIII

El plasma es recalcificado y al coágulo se le agrega Urea al 5M. o ácido monocloroacético al 10%. Si hay deficiencia del factor XIII el coágulo se disuelve en menos de 24 hrs. El coágulo formado de plasma normal es insoluble en Urea al 5M. o ácido monocloroacético al 10% debido a la acción del factor XIII.

Tiempo de Reptilasa Una concentración standard de reptilasa

se agrega al plasma y se determina el tiempo que tarda la formación del coágulo. Hipofibrinogenemia y/o la presencia de productos de degradación de la fibrina producen prolongación del tiempo de reptilasa. La heparina no afecta la actividad de la reptilasa-Normal: 14-16 segundos.

Determinación de factores específicos. El plasma diluido del paciente se añade a un plasma deficiente del factor a medir.

El grado de corrección en la formación del coágulo es proporcional a la cantidad de factor presente en el plasma del paciente.

Determinación de Concentración de Fibrinógeno.

El fibrinógeno puede ser medido por varios métodos como son: Precipitación al calor, precipitación con sales, o bien utilizando trombina o métodos inmunológicos. Valor normal: 170-500 mgs/dl.

Trastornos Hereditarios de los Factores de Coagulación.

Deficiencia de factor XIII. La deficiencia de este factor puede causar trastornos hemorrágicos severos particularmente del cordón umbilical y hemorragias intracraneales. Se hereda en forma autosómica recesiva. Algunos pacientes presentan sangrado después de cirugía o trauma.

Deficiencia de factor XIII se ha observado en: Leucemia, Linfomas, Enfermedad Hepática, etc. Estos últimos rara vez causan sangrado clínico porque los niveles hemostáticos necesarios de factor XIII son bajos (1 a 20%) Factor XII. La deficiencia de

A continuación se resumen las indicaciones, en la práctica clínica del TP y TTP:

INDICACIONES PARA TIEMPO DE PROTROMBINA Y
TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL

<u>CONDICIONES</u>	<u>TP</u>	<u>TTP</u>
1. Sospecha de trastorno hemorrágico congénito	No	Sí
2. Antes de terapia con Heparina	No	Sí
3. Para monitoreo en tratamiento con heparina (1/2 hora antes de la siguiente dosis, IV por 4 horas)	No	Sí
4. Cuando hay tiempo de protrombina anormal, cuya explicación no es clara.	—	Sí
5. Sospecha de trastornos hemorrágico adquirido (ej. coagulación intravascular diseminada)	Sí	No
6. Previo tratamiento con Warfarina	Sí	Sí
7. Monitoreo en tratamiento con Warfarina.	Sí	No
8. Monitoreo y previa administración de Heparina y Warfarina.	Sí	Sí
9. Trabajo diagnóstico de tiempo de tromboplastina parcial cuya explicación no es clara.	Sí	
10. Para estimación del pronóstico en pacientes con enfermedad hepática conocida, (no como prueba de muestreo para diagnóstico de enfermedad hepática).	Sí	No
11. Previo cirugía de corazón abierto.	Sí	Sí

Ninguna de las dos pruebas está indicada en pacientes que van a ser sometidos a cateterización cardíaca, biopsia renal o hepática a menos que exista historia previa o que el examen físico sugiera un trastorno hemorrágico, congénito o adquirido.

este factor no provoca trastornos de tipo clínico. Desde el punto de vista del laboratorio presentan un tiempo de protrombina normal y tiempo de tromboplastina parcial prolongado. Se hereda como autosómico dominante.

Deficiencia Factor XI. Constituye el 100/o de los trastornos congénitos de los factores de coagulación. Se observa en judíos y constituye un trastorno hemorrágico moderado.

Deficiencia de Factor IX Constituye el 200/o de los trastornos de coagulación congénitos. La transmisión es ligada al sexo. El cuadro clínico puede ser leve o severo e indistinguible de deficiencia de factor VIII. También se le conoce con el nombre de Enfermedad de Christmas o Hemofilia B.

Deficiencia de Factor VIII (Hemofilia "A" o Hemofilia Clásica).

La hemofilia clásica es el trastorno hemorrágico congénito más frecuente, ocurre en uno de cada 10.000 personas de la población, se transmite en un patrón recesivo ligado al sexo. Las mujeres heterocigóticas transmiten la enfermedad a la mitad de sus hijos y el gen al 500/o de las hijas. Existe correlación entre los niveles de factor VIII y la severidad del proceso.

Deficiencia severa (menos de 10/o)
Hematomas espontáneos.
Hemartrosis Hemorragia espontánea.

Deficiencia moderada (1-50/o)
Hematomas subcutáneos
Sangrado espontáneo menos común.

Deficiencia ligera (5-300/o)
Hemorragia solo con cirugía o trauma.

Portadores. No hay sangrado (30-500/o)

Normal (De 50 a 2000/o)

Los casos de Hemofilia severa constituyen un problema social debido a la incapacidad física que desarrollan como consecuencia de hemorragias recurrentes. Este fenómeno puede disminuirse al mínimo por métodos preventivos y organización de grupos sociales para el cuidado y tratamiento de estos pacientes. Su tratamiento fue discutido en el trabajo sobre Terapia Transfusional (Rev. Med. Hond. 49: 77-93, 1981).

La deficiencia congénita de otros factores de coagulación son raros y la severidad clínica variable.

Afibrinogenemia congénita e hipofibrinogenemia. La ausencia congénita de fibrinógeno es muy rara. Parece que estos pacientes no pueden sintetizar fibrinógeno por lo tanto los síntomas clínicos son similares a los pacientes hemofílicos. Cuando a estos pacientes se les administra fibrinógeno pueden tener una sobrevida normal. También debe de obtenerse niveles de fibrinógeno aceptables en pacientes que van a ser sometidos a cirugía. Hipofibrinogenemia congénita es muy rara puede producir desde hemorragia hasta fenómenos de tipo trombótico o ninguna alteración.

Disfibrinogenemia. Cada día se describen más el número de pacientes con fibrinógeno cualitativamente anormal. Un hallazgo frecuente en el laboratorio es el bajo nivel de fibrinógeno cuando se estudia por métodos de coagulación pero niveles normales por los métodos inmunológicos. El tiempo de trombina se encuentra prolongado y estos

pacientes se identifican por técnicas de inmunoelectroforesis.

Trastornos adquiridos de la Coagulación:

1) Inhibidores adquiridos de la coagulación sanguínea.

Anticoagulantes circulantes son sustancias patológicas que inhiben los factores de coagulación o sus reacciones. Con excepción de la heparina son sustancias producidas endógenamente.

a) Inhibidores de Factor VIII. Se ha reportado en 8 a 100/o de pacientes con hemofilia que han recibido factor VDI y en otras condiciones como Artritis Reumatoidea, Alergia a la Penicilina, Dermatitis Bullosa, Lupus Eritematoso Generalizado, Asma bronquial y Procesos Neoplásicos. Estos inhibidores en su gran mayoría son inmunoglobulinas del tipo IgG.

El tiempo de tromboplastina parcial está prolongado y permanece prolongado aun utilizando una mezcla de partes iguales de plasma del paciente y plasma normal.

En algunas condiciones como Lupus Eritematoso Generalizado y otras Enfermedades Autoinmunes se puede encontrar prolongación del tiempo de tromboplastina parcial. El diagnóstico de la presencia de un inhibidor se confirma al encontrar el anticoagulante circulante. El inhibidor aparentemente actúa contra el complejo Xa, Va, Calcio y Fósfolípido plaquetario III. Estos pacientes no desarrollan fenómenos hemorrágicos. Una vez identificados los inhibidores es importan-

te cuantificarlos. Las formas de tratamiento en presencia de estos inhibidores incluye: Plasmaféresis, Exsanguinotransfusión, Corticosteroides, Antimetabolitos y Agentes alquilantes. Algunos inhibidores pueden desaparecer espontáneamente.

b) Inhibidores de otros factores de coagulación.

Casos raros de pacientes con inhibidores del factor IX, X y XIII han sido descritos.

2) Trastornos de los Factores de Coagulación dependientes de Vitamina K. (II, VH, IX, X).

Entre las causas de trastornos de los factores de coagulación que dependen de la vitamina K se incluyen: a) Pacientes con tratamiento prolongado con antibióticos orales, los que eliminan la flora bacteriana y por lo tanto una de las fuentes de síntesis de la vitamina K.

b) Síndrome de Malabsorción, Obstrucción Intestinal, y Ausencia de sales biliares por obstrucción o atresia biliar.

c) Enfermedad hepática. Puesto que estos factores de coagulación son sintetizados en el hígado para la cual Vitamina K es necesaria.

d) Pacientes que reciben anticoagulantes hipoprotrombinémicos (cumarínicos).

e) Enfermedad hemorrágica del recién nacido.

En los procesos mencionados anteriormente el tiempo de protrombina está prolongado.

En enfermedad hemorrágica del recién nacido observado en niños alimentados casi exclusivamente con leche materna se puede producir una hemorragia severa en el segundo o tercer día por deficiencia de factores dependientes de la vitamina K.

El hígado es el sitio de producción de los factores de coagulación con excepción del factor VIII. A menudo el factor V está disminuido en enfermedad hepática y por lo tanto el tiempo de protrombina está prolongado. Una falla para corregir el tiempo de protrombina prolongado después de administrar vitamina K parenteralmente es sugestivo de enfermedad hepatocelular de mal pronóstico. Los niveles de fibrinógeno están disminuidos en enfermedad hepatocelular severa. Trombocitopenia también es común en pacientes con cirrosis.

El tiempo de trombina puede estar prolongado en enfermedad hepática con o sin coagulación intravascular diseminada. Deficiencia de vitamina K también puede ser observada en pacientes con alimentación intravenosa por tiempo prolongado.

3) Otras anormalidades adquiridas de factores de coagulación: Disminución del factor X se observa en deficiencia de vitamina K o enfermedad hepática y terapia con cumarínicos. Dicha anormalidad produce prolongación del tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial. Disminución del factor V se observa en enfermedad hepática, coagulación intravascular diseminada. Disminución de fibrinógeno se observa en enferme-

dad hepática. En coagulación de consumo se observa prolongación del tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial. Algunos pacientes con disproteinemia y fibrinólisis tienen alteración en la polimerización de la fibrina.

Terapia de los trastornos hemostáticos.

A continuación se describe brevemente la terapia y anormalidades de hemostasis (dosis para adulto de 70 kilos).

a) HEREDITARIO

Deficiencia Factor XII
Plasma

Deficiencia Factor XII
Ninguno

Deficiencia Factor XI 2
Unidades de plasma fresco o almacenado cada 12 hrs. Antes y después de la cirugía.

Deficiencia Factor IX 2
Unidades de plasma fresco congelado cada 12 horas. Concentrado de complejo XI (Riesgo de hepatitis y trombosis).

Deficiencia Factor VIII
Crioprecipitado, dosis inicial 4 unidades y luego 2 unidades cada 6 horas mientras dura el sangrado y por varios días. Concentrado de factor VID alto riesgo de hepatitis.

Trastornos cualitativos de plaquetas. Concentrado plaquetario sobre todo antes y durante cirugía.

Deficiencia Factor X
Plasma concentrado comercial

Deficiencia Factor V
Plasma fresco

Deficiencia Factor II Plasma
fresco concentrado comercial.

Enfermedad de Von Willebrand
Crio-precipitado.

Deficiencia Factor I Fibrinógeno
comercial (alto riesgo de
Hepatitis).

ADQUIRIDO

Coagulación intravascular diseminada. Tratar la enfermedad primaria Plasma fresco previa administración de Heparina.

Deficiencia de Vitamina K

Tratar la causa. Administrar vitamina K en forma profiláctica a todo Recién Nacido. Por enfermedad hepática administrar plasma fresco congelado y plaquetas si hay trombocitopenia.

Anticoagulante circulante Contra factor VIII administrar concentrado de factor VIII o crio-precipitado, esteroides, inmunosupresores y plasmaferesis.

Lupus anticoagulante
No requiere tratamiento.

Este inhibidor actúa contra uno o varios componentes del complejo V—Xa. Calcio y Fosfolípidos. Se observa en el 10-15% de pacientes con lupus. No produce síntomas clínicos, solo prolongación del tiempo de tromboplastina parcial. Los títulos permiten calcular la cantidad de factor que debe de administrarse o si es necesario utilizar inmunosupresores o plasmaferesis.

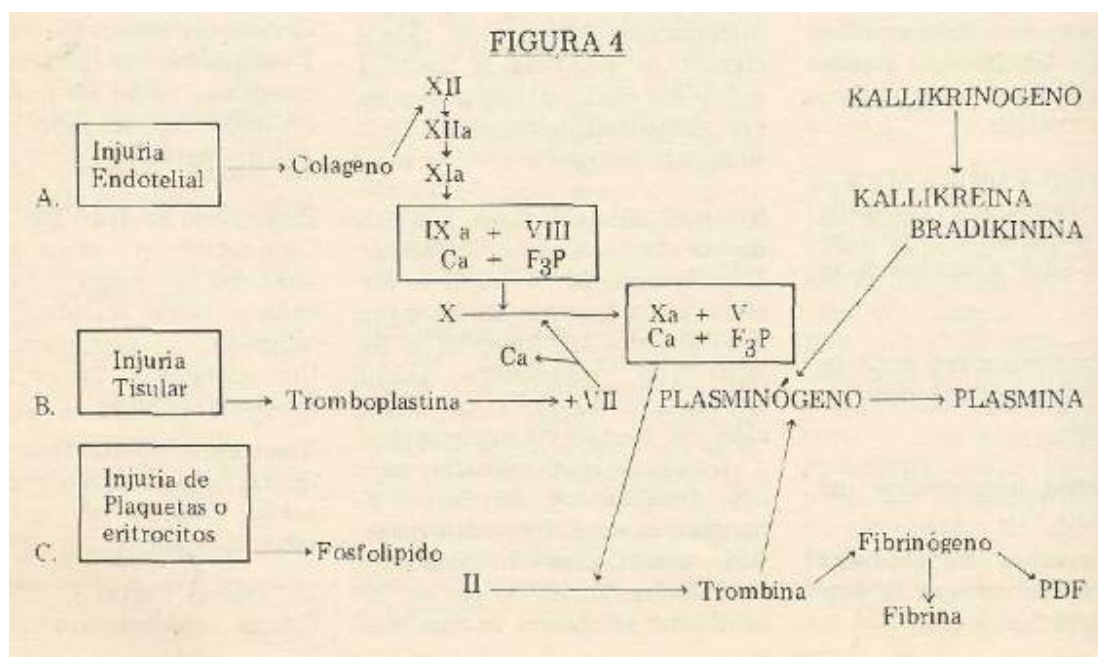
COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA (CID)

CID es una de las anormalidades adquiridas de hemostasis más comunes e importantes. Las

manifestaciones clínicas incluyen: hemorragia difusa y trombosis y se observa como una complicación de enfermedades de tipo obstétrico, pediátrico, médicas y quirúrgicas. Este síndrome patológico se caracteriza por formación de trombos de fibrina, consumo de factores de coagulación, pérdida de plaquetas y activación del sistema fibrinolítico. Como consecuencia hemorragia y formación de microtrombos de fibrina en la microcirculación. Existen tres mecanismos por los cuales el síndrome puede producirse (ver figura 4).

A) Injuria de las células endoteliales hace que se exponga el colágeno subyacente activando así el factor XII y subsecuentemente el sistema intrínseco de la coagulación.

B) La injuria tisular libera tromboplastina tisular que se encuentra presente en la pared vascular, la que en presencia de fac-



tor VII activa el sistema intrínseco de coagulación.

C) El daño de glóbulos rojos, leucocitos o plaquetas produce aumento del componente fosfolipídico III lo que acelera el sistema de coagulación.

Como consecuencia de los mecanismos anteriormente mencionados se produce coagulación intravascular diseminada con depleción progresiva de los factores de coagulación sobre todo factores VIII, V, fibrinógeno y plaquetas. A su vez ocurre activación secundaria del sistema fibrinolítico con formación de plasmina la que produce digestión de fibrinógeno y fibrina con formación de productos de degradación y consecuentemente hemorragia difusa severa. Los productos de degradación de fibrinógeno incluyen los llamados fragmentos X, Y, D y E. Los fragmentos más grandes bloquean la acción de trombina sobre fibrinógeno Y, D y E. Los fragmentos más grandes bloquean la acción de trombina sobre fibrinógeno. Los fragmentos pequeños interfieren con la polimerización de los monómeros de fibrina y los fragmentos aún más pequeños impiden la agregación plaquetaria.

CAUSAS En base al mecanismo desencadenante se enumeran algunos procesos capaces de causar coagulación intravascular diseminada.

Activación del Factor XII y liberación del Factor Tisular: Septicemia por bacterias gram-negativo así como gram-positivo, infecciones virales, micóticas, rickettsias, rechazo hiperagudo de riñón etc.

producen activación del factor XII, activación de los sistemas de complemento, fibrinolítico y Kalikreinas. Este último da origen a la bradiquinina que es en parte responsable de la hipotensión que se observa en septicemia.

2) Liberación de tromboplastina: como sucede en Carcinoma prostático, leucemia, daño cerebral, enfermedades obstétricas, (feto muerto retenido), embolia por líquido amniótico.

3) Ruptura de eritrocitos, tal como se observa en malaria, anemia hemolítica, reacciones hemolíticas transfusionales.

4) Misceláneos: Síndrome hemolítico urémico, Púrpura trombocitopénica trombótica, accidente cerebrovascular, cirrosis, enfermedades de hígado, embolia grasa, acidosis, hipoxia, hipotensión prolongada y severa. Clínicamente coagulación intravascular diseminada se presenta usualmente con un sangrado agudo o diátesis purpúrica. La hemorragia tiende a ser multifocal con afección no solo de piel, sino que también de mucosas, tracto gastrointestinal, genitourinario, pulmones y sistema nervioso central; siendo este último una causa de muerte en coagulación intravascular diseminada. Se presenta usualmente con un sangrado agudo o diátesis purpúrica.- También se puede observar trombosis. En un 8 a 13% de los casos el Síndrome es subclínico y el diagnóstico se hace al encontrar pruebas anormales del laboratorio. Algunos de estos casos luego desarrollan el cuadro clínico.

Diagnóstico por Métodos de Laboratorio. En ausencia de enfermedad hepática las pruebas de laboratorio que permiten establecer un diagnóstico inicial de coagulación intravascular diseminada son: recuento de plaquetas, fibrinógeno y tiempo de protrombina (Tabla No. 4).

Otra prueba de laboratorio muy útil para el diagnóstico de CID es el tiempo de trombina y si el paciente no está recibiendo heparina el tiempo de trombina prolongado, es considerado como prueba confirmativa de CID. El tiempo de trombina en CID es aproximadamente igual o mayor a 25 segundos con un valor medio de 27 segundos.

Otra prueba confirmativa es la determinación de productos de degradación de fibrinógeno los cuales están elevados en casi todos los casos, obteniéndose títulos mayores o iguales 1:6 y valor medio de 1:52. Para hacer el diagnóstico de CID siempre que no haya enfermedad hepática se requieren tres pruebas sobre tres (3/3) de muestreo o 2/3 pruebas anormales de muestreo y una confirmatoria anormal. En pacientes con enfermedad hepática y sangrado el diagnóstico de CID puede crear problemas.

Algunos autores identifican CID en presencia de enfermedad hepática con los siguientes datos: Tiempo de protrombina mayor de 25 segundos, recuento de plaquetas menor de 50.000 por mm³, concentración de fibrinógeno menor de 125 mgs. por dl y títulos de productos de degradación de fibrinógeno mayores de 1:64.

TABLA No. 4

TEST	VALOR NORMAL	VALOR ANORMAL EN CID	VALOR MEDIO EN CID	% ANORMAL
Recuento plaquetario (x mm ³)	250.000 ± 50.000	150.000	52.000	93
Tiempo de protombina (Seg)	12 ± 1	15	18	90
Fibrinógeno (mg/dl)	230 ± 35	160	137	71

La medición del factor VIII puede ayudar en el diagnóstico diferencial, ya que tiende a estar anormal o elevado en daño hepático y disminuido en CID.

En pacientes con septicemia o procesos malignos asociados con CID (en los cuales hay aumento de niveles de fibrinógeno), las determinaciones de fibrinógeno pueden estar elevadas.

Varias pruebas pueden ser utilizadas para determinar los productos de degradación del fibrinógeno.

a) Prueba de aglutinación con partículas de látex. Antisuero contra los fragmentos D y E. del fibrinógeno son absorbidos por las partículas látex; por lo tanto en presencia de productos de degradación de fibrinógeno se produce aglutinación. El suero normal contiene menos de 10 microgramos por ml. de productos de degradación de fi-

brinógeno y en coagulación intravascular diseminada los niveles exceden los 10 microgramos por ml. En casos agudos puede ser mayor de 40 microgramos.

Aumentos transitorios se observan en trombosis de las venas profundas y embolia pulmonar.

Prueba de inmunoensayo por inhibición de hemaglutinación.

Este método considerado como de referencia es sensible a los fragmentos X, Y, D y E. El suero se mezcla con antisuero fibrinógeno y posteriormente con eritrocitos sensibilizados con fibrinógeno. Si hay productos de degradación en el suero forman un complejo con el antisuero inhibiendo así la aglutinación que ocurriría entre el antisuero y los eritrocitos sensibilizados con fibrinógeno. Normal de 0 a 10 microgramos por ml.

Otros métodos incluyen pruebas de fioculación rápida, aglutina-

miento de estafilococos, inmuno-electroforesis contrainmuno-electroforesis y radioinmunoensayo. Existe debate en cuanto a la relación que puede existir entre fibrinolisis y CID. La mayoría de los autores consideran que la fibrinolisis es un fenómeno secundario a CID y que fibrinolisis primaria ocurre rara vez.

El tratamiento de pacientes con CID es la corrección de la enfermedad subyacente y en algunos casos se usa heparina. Los cambios de laboratorio que indican una mejoría con el tratamiento son: Corrección del tiempo de protrombina, aumento de los niveles de fibrinógeno entre las 48 y 72 horas después del tratamiento y disminución de los productos de degradación. El recuento plaquetario puede tardar hasta dos semanas para retornar a niveles normales, por lo que no es utilizado como parámetro para evaluar la mejoría del síndrome.

Como se mencionó anteriormente la fibrinólisis primaria es una condición rara y algunos autores utilizan como parámetros de laboratorio indicativos de fibrinólisis primaria: el tiempo de protrombina y recuentos plaquetarios normales, disminución en la concentración de fibrinógeno y plasminógeno, aumento de los productos de degradación de plasminógeno, y disminución en el porcentaje de los factores V y vnL

HIPERCOAGULABILIDAD

Todavía existe confusión en la literatura sobre la definición y entendimiento del "Síndrome Hipercoagulable".

Algunos lo definen como "los cambios pretrombóticos detectables antes de ocurrir trombosis" o cambios que patológicamente son importantes para el desarrollo de trombosis. Muchos autores consideran que es una condición multifactorial.

Factores relacionados con estados de hipercoagulabilidad.

- 1) Estado del flujo sanguíneo (estasis)
- 2) Estado de la pared del vaso sanguíneo
- 3) Constituyentes de la sangre
 - a) Sistema de coagulación (o inhibidores)
 - b) Sistema Fibrinolítico (o inhibidores)

4) Otros: Estado de la función hepática, metabolismo lipídico, etc.

5) Interacción de todos los anteriores.

Existen una serie de condiciones y/o factores predisponentes que se han asociado con aumento en la incidencia de trombosis:

CONDICIONES QUE PREDISPONEN Y/O AUMENTAN LA INCIDENCIA DE TROMBOSIS

Procesos malignos ejemplo: (Carcinoma de páncreas, cabeza y cola).

Condiciones hematológicas: Policitemia vera, trombocitemia primaria. Leucemia promielocítica aguda, anemia de células falciformes. Trombocitosis, etc.

Hiperfibrinogenemia, Disfibrinogenemia (Secundaria a Leucemia, Linfomas, Carcinomas, Sarcomas, etc.).

Embarazo tercer trimestre Puerperio.

Estado Post-Operatorio Trauma, fracturas Contraceptivos orales Deficiencia familiar de antitrombina m

Reposo en cama prolongado

Insuficiencia cardíaca congestiva Post infarto del Miocardio Arteriosclerosis Hiperlipoproteinemias Colitis ulcerativa. Trombosis familiar espontánea idiopática Niveles de antiplasmina aumentados (Controversial) Presencia de monómeros de fibrina y complejos de fibrinógeno en circulación.

Niveles de inhibidores de la coagulación

Elevación de los niveles factores de coagulación Disfunción hepática Infusión de concentrados comerciales (factores I, VII, IX, X) Desnutrición (?)

Uso del laboratorio para establecer el diagnóstico de "ESTADO HIPERCOAGULABLE".

Todavía no existe un criterio uniforme sobre el valor del uso de las pruebas de laboratorio para predecir o incluso correlacionar con un estado trombótico establecido o un estado pretrombótico.

Hay discrepancias entre uno y otro autor y por lo tanto todavía no existe una buena correlación clínica-laboratorio para definir los estados hipercoagulables. Lo ideal sería utilizar algunas pruebas de laboratorio para detectar estados de trombosis temprano o más aún alteraciones que producirán estado trombótico sino se realizan medidas preventivas adecuadas.

Sin embargo, como el síndrome de hipercoagulabilidad constituye un estado multifactorial que predispone a la trombosis, el uso del laboratorio dependiendo de cada paciente individual puede ser de valor práctico en algunos casos. Algunos consideran que la historia clínica y examen físico adecuados, es el primer paso y quizás el más importante para evaluar estos pacientes.

Otros métodos utilizados son: Flebografía y venografía, cuyo uso es más que todo en la detección de "Trombos silenciosos", tromboelastograma, etc.

Las pruebas de laboratorio que pueden ayudar a establecer un diagnóstico presuntivo de hipercoagulabilidad en algunos casos son:

Niveles de

1) Antitrombina III (Detección de casos con deficiencia familiar de antitrombina III)

2) Fibrinógeno (f)

3) Tiempo de Trombina (4-)

4) Pruebas de agregación plaquetaria

(Agregación plaquetaria con dosis subnormales de ADP, epinefrina o colágeno; "Plaquetas hiperagregantes".

5) Perfil de lipoproteínas.

Otras pruebas de laboratorio utilizadas aunque todavía con resultados cuya correlación con el estado pretrombótico no está bien establecido son:

Factor plaquetario 3 (t) acortamiento del TP y TTP, aumento en los niveles de factores específicos de coagulación, Ej, factores V, VII, VIII; aumento en el número de plaquetas, niveles de fibrinógeno elevados, etc.

(Fin de la Primera Parte).