Capítulo 6

Estudio de coagulación

S. Tabares Carrasco, L.M. Gómez García, D. Buenasmañanas Cervantes, J.M. Calderón de la Barca Gázquez, F. Velasco Gimena y L. Jiménez Murillo

INTRODUCCIÓN

En la actualidad la coagulación está considerada un equilibrio entre factores procoagulantes e inhibidores; sin embargo, desde un punto de vista didáctico y por su utilidad en la interpretación de los resultados analíticos, la «cascada de la coagulación» (fig. 6.1) sigue siendo un modelo plenamente aceptado. Desde esta perspectiva, la transformación del fibrinógeno en fibrina puede efectuarse por dos vías:

1. **Vía intrínseca.** Se inicia por componentes intravasculares, como el sistema de contacto, las células endoteliales y las plaquetas. Los factores implicados en esta vía son:
   - **a.** Factores del sistema de contacto: XI, XII, precalicreína y cininógeno de alto peso molecular.
   - **b.** Factores antihemofílicos: VIII y IX.
   - **c.** Factores de la vía común: X, V, II y fibrinógeno.
2. **Vía extrínseca**. Se inicia por la liberación del factor tisular después del daño celular. Participan los siguientes factores:
   - **a.** Factor VII y factor tisular.
   - **b.** Factores de la vía común.

La confluencia de ambas vías en la *vía común* se inicia con la activación del factor X, que a su vez activa al factor II, que finalmente convierte el fibrinógeno en fibrina.

Todos los factores de la coagulación son de *síntesis hepática*, por ello se detectan alteraciones en cualquier tipo de hepatopatía, independientemente de su origen.

Los factores II, VII, IX y X son, además, *dependientes de la vitamina K*, por lo que se encuentran alterados en aquellas situaciones que cursan con este déficit vitamínico (malnutrición, malabsorción, tratamiento con dicumarínicos y colestasis).

Las pruebas de coagulación disponibles en urgencias y sus valores normales se expresan en el cuadro 6.1. Con estas determinaciones se identifica la mayoría de las situaciones de riesgo hemorrágico, a excepción de las trombopatías, el déficit del factor XIII y la enfermedad de Von Willebrand. Esta exploración tampoco permite detectar situaciones de riesgo trombótico (que son las más frecuentes).

INDICACIONES

Debe realizarse un estudio de coagulación con carácter urgente en las siguientes situaciones:

- Antes de realizar maniobras invasivas, como punción lumbar, paracentesis, etc., cuando haya sospecha clínica de que pueda haber alteraciones de la coagulación.
- Hemorragia digestiva.
- Epistaxis sin coágulos.
- Hemoptisis.
- Hematuria macroscópica sin coágulos.
- Hemorragia cerebral.
- Hepatitis aguda.
- Shock séptico.
- Enfermedad tromboembólica.
- Petequias diseminadas.

RECOGIDA DE LA MUESTRA

Para analizar los parámetros que intervienen en la coagulación sanguínea son necesarias: una muestra de sangre anticoagulada con citrato sódico y una muestra en un tubo de hematimetría para el recuento de plaquetas.

Deben adoptarse las siguientes precauciones técnicas:

- La muestra debe obtenerse mediante punción venosa con jeringa de plástico y en la cantidad indicada en el tubo.
- Hay que evitar una extracción dificultosa que pueda originar una agregación plaquetaria y la activación de la fase de contacto.
- Es necesario procesar las muestras en menos de 60 min para limitar las importantes variaciones que puede originar la labilidad de los factores de la coagulación.
- No deben usarse jeringas de gasometría y las muestras no deben obtenerse de catéteres intravasculares ni mediante punción de los sistemas de perfusión, ya que suelen estar contaminadas con heparina.
- Si el paciente está recibiendo una perfusión de heparina, la toma debe realizarse en el brazo contrario.

© 2015. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

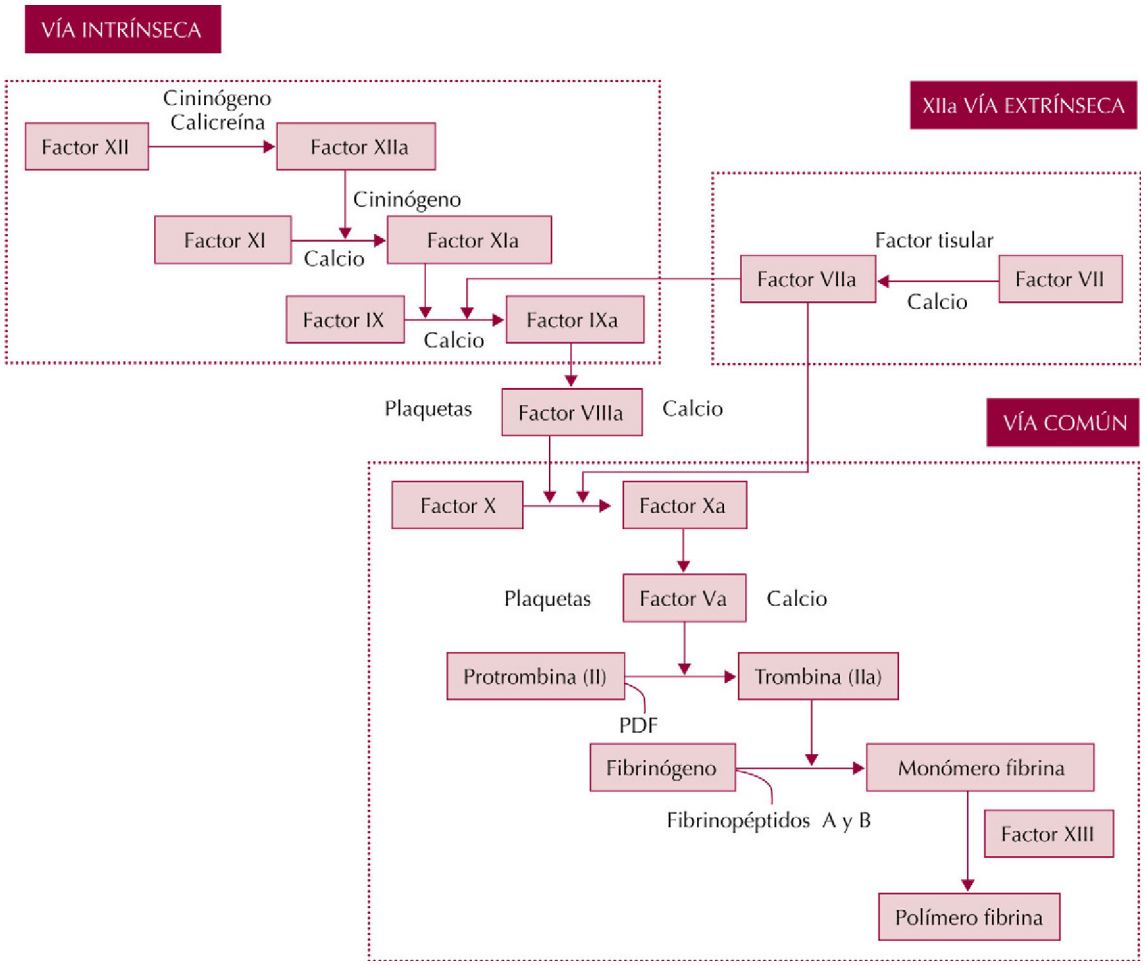


FIGURA 6.1 Cascada de la coagulación sanguínea.

Cuadro 6.1 Parámetros y valores normales

Estudio básico
Plaquetas: 120.000-400.000/µl
Tiempo de protrombina del 70-100% o INR = 1-1,3
Tiempo de tromboplastina parcial activada <10 s; razón 1-1,3
Fibrinógeno (2-5 g/l)
Dímero D <0,5 mg/dl
Tiempo de trombina y tiempo de reptilase (razón <1-1,3)

INR: razón internacional normalizada.

Cuadro 6.2 Causas de trombocitosis reactiva

Hemorragias	Infecciones
Cirugía reciente	Esplenectomía
Fármacos: adrenalina, vincristina	Neoplasias
Ferropenia	Inflamaciones crónicas
	Fracturas

ALTERACIONES CUANTITATIVAS DE LAS PLAQUETAS

Trombocitosis

En la mayoría de los casos se trata de *trombocitosis secundarias o reactivas* (cuadro 6.2) que no requieren estudio ni seguimiento hematológicos. Asimismo, y dada su escasa tendencia a originar enfermedad tromboembólica, el tratamiento antiagregante no está indicado. Sin embargo, es imprescindible descartar una trombocitosis de *causa hematológica*, que debe sospecharse ante alguno de los siguientes datos:

- Ausencia de causas de trombocitosis reactiva.
- Esplenomegalia.
- Recuento de plaquetas superior a 400.000/µl.
- Alteraciones asociadas en el recuento leucocitario o en la serie roja.

Trombocitopenia

Ante el hallazgo de una cifra de plaquetas baja sin causa aparente que lo justifique, hay que descartar, en primer lugar, una *seudotrombocitopenia* debida a una agregación

Cuadro 6.3 Causas de trombocitopenia

CENTRALES (HIPOPRODUCCIÓN)

Déficit de precursores
- Anemias aplásicas
- Infiltración tumoral
- Mielofibrosis, leucemias
- Citostáticos, radioterapia

Trombocitopoyesis ineficaz
- Anemias refractarias
- Anemias megaloblásticas
- Trombocitopenias hereditarias
- Hemoglobinuria paroxística nocturna

PERIFÉRICAS (HIPERCONSUMO)

Inmunológicas
- PTI
- Sida
- Colagenopatías
- Postransfusional
- Aloinmunización fetomaterna
- Fármacos: heparina, sales de oro, salicilatos, ranitidina, cimetidina, clorotiazida, furosemida, indometacina

No inmunológicas
- Sepsis
- CID
- PTT
- Síndrome hemolítico-urémico
- Circulación extracorpórea
- Hemodilución por transfusión masiva
- Hemangiomas gigantes
- Hiperesplenismo

CID: coagulación intravascular diseminada; PTI: púrpura trombocitopénica idiopática; PTT: púrpura trombocitopénica trombótica.

artefactual de las plaquetas. Para ello debe solicitarse un examen microscópico de la morfología y el número de plaquetas. Una vez confirmada la *trombocitopenia verdadera* (cuadro 6.3) hay que tener en cuenta que el riesgo hemorrágico que conlleva es directamente proporcional a su disminución; así, con cifras de plaquetas superiores a 50.000/µl el riesgo es escaso. Por debajo de esta cifra el riesgo de hemorragia es mayor, de manera que con recuentos inferiores a 20.000/µl el riesgo de sangrado es elevado.

En la valoración de estos pacientes, cuyas manifestaciones clínicas más frecuentes son las petequias y equimosis, es importante tener en cuenta una serie de consideraciones que pueden ayudar a establecer su origen:

- Hay que diferenciar los descensos aislados de plaquetas (púrpura trombocitopénica idiopática [PTI], por fármacos, etilismo, etc.) de los que se acompañan de la disminución de otras series celulares, como ocurre en las leucemias y los síndromes mielodisplásicos, después de tratamientos citostáticos, en el hiperesplenismo o en las anemias aplásicas y megaloblásticas.
- La trombocitopenia acompañada de esquistocitosis (hematíes fragmentados) es sugestiva de coagulación intravascular diseminada (CID), púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) o síndrome hemolítico-urémico.
- Las trombocitopenias secundarias a hepatopatías o CID también suelen presentar alteraciones de otros parámetros del estudio de coagulación, como la prolongación del tiempo de protrombina (TP) y del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa).
- La presencia de esplenomegalia (habitual en leucemias, hiperesplenismo, etc.) prácticamente descarta la PTI.
- No debe olvidarse la trombocitopenia asociada al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

TIEMPO DE PROTROMBINA O TIEMPO DE QUICK

El TP explora las *vías extrínseca y común de la coagulación,* y se basa en la medición del tiempo (en segundos) que tarda en coagular el plasma citratado del paciente al añadirle tromboplastina cálcica. Sus valores normales pueden expresarse en porcentaje de actividad de protrombina a partir de una curva previamente establecida, o como razón normalizada internacional (INR), que es la unidad de medida obligada cuando el TP se emplea como control del tratamiento anticoagulante oral.

$$INR = \frac{TP\ medio\ (s)}{TP\ de\ plasma\ control\ (s)}\ ISI$$

El índice de sensibilidad internacional (ISI) es un factor de corrección propio de cada reactivo.

Tiempo de protrombina prolongado

Los factores de la coagulación que participan en las vías extrínseca y común (II, V, VII y X) junto con el fibrinógeno se sintetizan en el hígado, y tres de ellos dependen de la vitamina K (II, VII y X). Por lo tanto, es frecuente encontrar TP alargado en alguna de las siguientes circunstancias:

- Déficit congénito o adquirido de alguno de los factores que intervienen en esta prueba (II, V, VII, X y fibrinógeno).
- Fallo en la síntesis hepática (hepatopatía).
- Déficit de los factores dependientes de vitamina K que participan en esta vía. Los tratamientos con antibióticos de amplio espectro, la desnutrición y la malabsorción pueden impedir la síntesis de vitamina K (reversible con suplementación).
- Aumento del consumo de factores, como ocurre en la CID y en los tratamientos trombolíticos.
- Administración de heparina en dosis tóxicas (dosis terapéuticas de este fármaco prolongan solo el TTPa), anticoagulantes orales u otros anticoagulantes circulantes, como ocurre en el lupus eritematoso sistémico.
- Problemas técnicos o artefactos (pacientes con policitemia).

La valoración del TP junto con el TTPa permite excluir, si este último es normal, las alteraciones en la vía intrínseca y común.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 6.4 Principales interacciones farmacológicas

Antiagregantes plaquetarios	Alopurinol
Salicilatos	Barbitúricos
Antiinflamatorios no esteroideos	Rifampicina
	Colestiramina
Amiodarona	Vitamina K
Antidepresivos tricíclicos	Anticonceptivos orales
Cimetidina	Alcohol

Control de la anticoagulación oral con el tiempo de protrombina

Una de las utilidades más importantes de este parámetro en la clínica diaria es su empleo como control en pacientes sometidos a anticoagulación oral con dicumarínicos. Debido a las variaciones del TP según el reactivo utilizado, sus resultados deben expresarse siempre en INR, cuyo rango terapéutico de hipocoagulabilidad está en unos valores de entre 2 y 3 para la mayoría de las afecciones. Valores superiores a 4,5 conllevan un elevado riesgo hemorrágico.

En los casos de pacientes que acudan al servicio de urgencias por otro motivo y estén en tratamiento anticoagulante oral con dicumarínicos con un nivel adecuado de INR es necesario tener en cuenta las principales causas de interacción farmacológica (cuadro 6.4) si se va a prescribir un nuevo medicamento. Por el contrario, en el caso de pacientes que se encuentren fuera del rango terapéutico, presenten trombosis, hemorragia o posible indicación de maniobras invasivas, es necesario consultar con el hematólogo el ajuste de la dosis del anticoagulante oral.

TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ACTIVADA

El TTPa es el tiempo, medido en segundos, que tarda en coagular el plasma citratado del paciente al añadirle una suspensión fosfolipídica y calcio, después de un período de incubación. Se utiliza para valorar globalmente las *vías intrínseca y común de la coagulación.* Este resultado se acompaña siempre del tiempo control obtenido de un plasma normal, y puede expresarse también como proporción paciente-control.

Tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado

Todos los factores de coagulación que intervienen en las vías intrínseca y común se sintetizan en el hígado. También son dependientes de la vitamina K los factores X y II, de la vía común, y IX de la vía intrínseca.

La valoración conjunta del TTPa con el TP permite, en caso de normalidad de este último, descartar defectos de coagulación correspondientes a las vías extrínseca y común.

1. *Defecto de la vía intrínseca: TP normal y TTPa prolongado.*
2. *Defecto de la vía extrínseca: TP prolongado y TTPa normal.*
3. *Defecto de la vía común: TP y TTPa prolongados.*

Las causas más frecuentes de alargamiento del TTPa son:

- Fallo hepático.
- Déficit de factores dependientes de la vitamina K.
- Hemofilias A (factor VIII) y B (factor IX).
- Déficit de los factores del sistema de contacto.
- Aumento del consumo de factores (CID).
- Presencia de anticoagulantes circulantes tipo lupus o específicos de factor.
- Tratamiento heparínico.
- Hipofibrinogenemia o disfibrinogenemias.
- Artefacto: policitemias.

Control de la heparinización con el tiempo de tromboplastina parcial activada

La administración de heparina no fraccionada causa un alargamiento del TTPa proporcional a sus concentraciones plasmáticas, y se considera un nivel de anticoagulación ideal cuando se consigue prolongar el TTPa de 1,5 a 2,5 veces el valor normal. Sin embargo, la administración de heparinas de bajo peso molecular (HBPM) no requiere estos controles, pues no prolongan el TTPa en las dosis habituales. En situaciones clínicas especiales, como la insuficiencia renal crónica o el embarazo, es preciso controlar las HBPM con la determinación de la actividad anti-Xa.

Es necesario consultar con el servicio de hematología cuando, en un paciente heparinizado, tiene lugar alguna de las siguientes situaciones:

- Cuando no se consigue el TTPa deseado, si se trata de heparina no fraccionada.
- En caso de hemorragias graves.
- Cuando aparezca trombocitopenia.
- En situaciones en las que la heparinización suponga un alto riesgo.
- Si aparecen fenómenos trombóticos.

TIEMPO DE TROMBINA Y TIEMPO DE REPTILASE

El tiempo de trombina (TT) mide el tiempo de formación del coágulo al añadir al plasma citratado del paciente una solución de trombina (factor II activado) que actúa directamente sobre el fibrinógeno.

Es un parámetro útil para explorar la fibrinoformación, y su alargamiento es propio de circunstancias como las siguientes:

- Administración de heparina sódica, que inhibe los factores II y X activados.
- Hipofibrinogenemia o disfibrinogenemia.
- Interferencias en la polimerización de la fibrina: paraproteínas, productos de degradación del fibrinógeno, etc.

Una variante del TT es el *tiempo de reptilase* (TR), en el que se sustituye la trombina por un reactivo derivado de veneno ofídico. Sus causas de alargamiento son similares a las del TT, a excepción de los tratamientos con heparina sódica, que no lo modifican.

Un TT alargado con TR normal es patognomónico del tratamiento con heparina sódica.

Las alteraciones del TT se acompañan siempre de alargamientos en el TTPa y, generalmente, también del TP. Un TT normal excluye la presencia de heparina y las anomalías del fibrinógeno como causas de una prolongación del TTPa y el TP.

DOSIFICACIÓN DEL FIBRINÓGENO

Dado que con el TT y el TR se obtiene una información precisa de la fibrinoformación, su cuantificación solo tiene valor en las situaciones siguientes:

- En el seguimiento de pacientes sometidos a tratamiento fibrinolítico.
- Para diferenciar la hipofibrinogenemia de la disfibrinogenemia.
- En afecciones complejas de la hemostasia: hepatopatías graves, CID, trasplante hepático, etc.

PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN DE LA FIBRINA (DÍMERO D)

Uno de los productos de degradación de la fibrina es el dímero D (DD). Su elevación en sangre indica la formación de fibrina y su degradación posterior por el sistema fibrinolítico, y puede ocurrir en las siguientes situaciones:

- Enfermedad tromboembólica venosa (trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar).
- Activación de la fibrinolisis por CID.
- Falta de aclaramiento hepático.
- Infecciones: por formación de fibrina en el foco.
- Postoperatorio: por formación de fibrina hemostática.

La sensibilidad del DD es cercana al 100% en la enfermedad tromboembólica venosa, aunque su especificidad es algo menor, con un valor predictivo negativo del 100%; por lo tanto, su normalidad excluye este diagnóstico, mientras que su elevación no permite confirmarlo con suficientes garantías.

ALTERACIONES ASOCIADAS DE VARIOS PARÁMETROS

Una vez descritas las enfermedades que más frecuentemente originan alteraciones individuales en cada uno de estos parámetros, en el cuadro 6.5 se exponen las combinaciones más frecuentes de estas alteraciones, así como las patologías causantes de las mismas.

NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES

Se han comercializado nuevos anticoagulantes orales en la práctica clínica que intentan superar las limitaciones (múltiples interacciones, controles frecuentes, variabilidad en la respuesta) que presentan los fármacos orales antivitamina K. Entre ellos se encuentran:

Cuadro 6.5 Alteraciones de coagulación más frecuentes

Trombocitopenia
Aislada: PTI, fármacos, alcohol
Acompañada de alteraciones en otras series: leucemias, síndrome mielodisplásico, tratamiento citostático, PTT, hiperesplenismo
Asociada a otras alteraciones de la coagulación: CID, hepatopatías
Considerar grupo de riesgo para el VIH

TP prolongado con TTPa normal
Anticoagulación oral y déficit de vitamina K
Fase inicial de una CID
Déficit aislado del factor VII (infrecuente)

TTPa prolongado con TP normal
Heparina (con dosis elevadas también se alarga el TP)
Fase inicial de una CID
Defectos en el sistema de contacto de origen infeccioso o congénito
Anticoagulante lúpico
Hemofilia A (déficit congénito del factor VIII)
Hemofilia B (déficit congénito del factor IX o enfermedad de Christmas)
Enfermedad de Von Willebrand (déficit del factor homónimo que circula en plasma formando un complejo con el factor VIII)
Déficit adquirido del factor IX (síndrome nefrótico)

Alargamiento de TP y TTPa
Déficit de vitamina K (déficit de los factores II, VII, IX y X)
Anticoagulación oral
Hepatopatías y CID
Tratamiento heparínico
Alteraciones del fibrinógeno

Prolongación del TT (siempre se acompaña de alteraciones en el TTPa y/o TP)
Anomalías cualitativas y cuantitativas del fibrinógeno
CID
Paraproteínas
Tratamiento con heparina (es la causa más frecuente). En este caso el TR es normal

Aumento de DD
CID y fibrinolisis
Trombosis venosa profunda/tromboembolia pulmonar
Ausencia de aclaramiento hepático
Postoperatorio
Infecciones

CID: coagulación intravascular diseminada; DD: dímero D; PTI: púrpura trombocitopénica idiopática; PTT: púrpura trombocitopénica trombótica; TP: tiempo de protrombina; TT: tiempo de trombina; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activada; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

- Davigatrán (**Pradaxa**®, cápsulas de 75, 110 y 150 mg). Es un inhibidor directo de la trombina, se elimina por vía renal y tiene efecto principalmente sobre el TT y el TTPa.
- Apixabán (**Eliquis**®, comprimidos de 2,5 y 5 mg) y rivaroxabán (**Xarelto**®, comprimidos de 10, 15 y 20 mg). Son inhibidores directos del factor Xa, se eliminan por vía biliar y renal, respectivamente, y prolongan el TP y el TTPa.

Existe controversia y ausencia de estudios que evidencien las medidas necesarias para revertir una sobredosificación de estos anticoagulantes. Por ello, ante una hemorragia en un paciente en tratamiento con cualquiera de ellos, debe tratarse con las medidas de soporte de cualquier sangrado y valorar, en función de la clínica y la patología asociada, la administración de plasma congelado, complejo protrombínico o factor VIIa, siempre bajo control del hematólogo.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Alberca I, González JR. Fisiopatología de la coagulación. En: San Miguel JF, Sánchez-Guijo FM, editors. Hematología. 3ª ed. Barcelona: Elsevier España; 2009. p. 199-212.

Hayward CP. Clinical approach to the patient with bleeding or brushing. In: Hoffman R, Benz EJ, Silverstein LE, Hoslop HE, Weitz JI, Anastasi J, editors. Hematology. Basic principles and paractise. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p. 1847-56.

Mateo J, Santamaría A, Fontcuberrta J. Fisiología y exploración de la hemostasia. En: Sans-Sabrafen J, Besses C, Vives JL, editors. Hematología clínica. 5.ª ed. Madrid: Elsevier; 2006. p. 659-82.

Reverter JC, Ordinas A, Vicente V, Batlle FJ, Rocha E. Semiología y exploración de la hemostasia. En: Farreras E, Rozman C, editors. Medicina Interna. 16.ª ed. Barcelona: Elsevier Science; 2008. p. 1787-91.

Schmaier AH. Laboratory evaluation of hemostatic and thrombotic disorders. En: Hoffman R, Benz EJ, Silverstein LE, Hoslop HE, Weitz JI, Anastasi J, editors. Hematology. Basic principles and practice. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p. 1857-66.

Suero Méndez C. Los nuevos anticoagulantes orales en la fibrilación auricular: preguntas y respuestas para el urgenciólogo. Emergencias 2013;25:123-36.