

HEMOSTASIA Y COAGULACIÓN

Bioq. María Fernanda Fassetta

Mayo 2025

Hemostasia

- El término hemostasia se refiere al conjunto de interacciones entre los componentes de la sangre y los de la pared vascular, responsables de impedir la fuga de la sangre de dicho compartimiento.
- El sistema hemostático permite al organismo:
 - tapar una lesión en un vaso
 - mantener la sangre en su estado fluido
 - remover el coágulo y restaurar el vaso dañado

Antecedentes históricos

- En 1905 Morawitz construyó el primer modelo de coagulación con 4 factores: la **tromboplastina** (factor tisular) era liberada por el vaso dañado para convertir la **protrombina** en **trombina** y ésta transformaba el **fibrinógeno** en **fibrina**, que era la que formaba el coágulo.
- Este mecanismo no podía explicar todos los hallazgos clínicos, y en la década del 50, se identificaron varios factores como el factor von Willebrand, factores V, VII, VIII, IX, XI. Se vio que la deficiencia en algunos de ellos provocaban sangrados importantes, como la deficiencias de VIII en la hemofilia A y la deficiencia del IX en la hemofilia B.

- La coagulación de la sangre es un proceso dinámico y complejo en el que participan numerosas proteínas plasmáticas conocidas como factores y cofactores de la coagulación. La mayor parte de los factores circulan como zimógenos que, al ser activados, adquieren actividad enzimática de serinoproteasas. Los cofactores de la coagulación circulan como pro-cofactores que necesitan activación enzimática.

Tabla 1. Características de los factores de coagulación

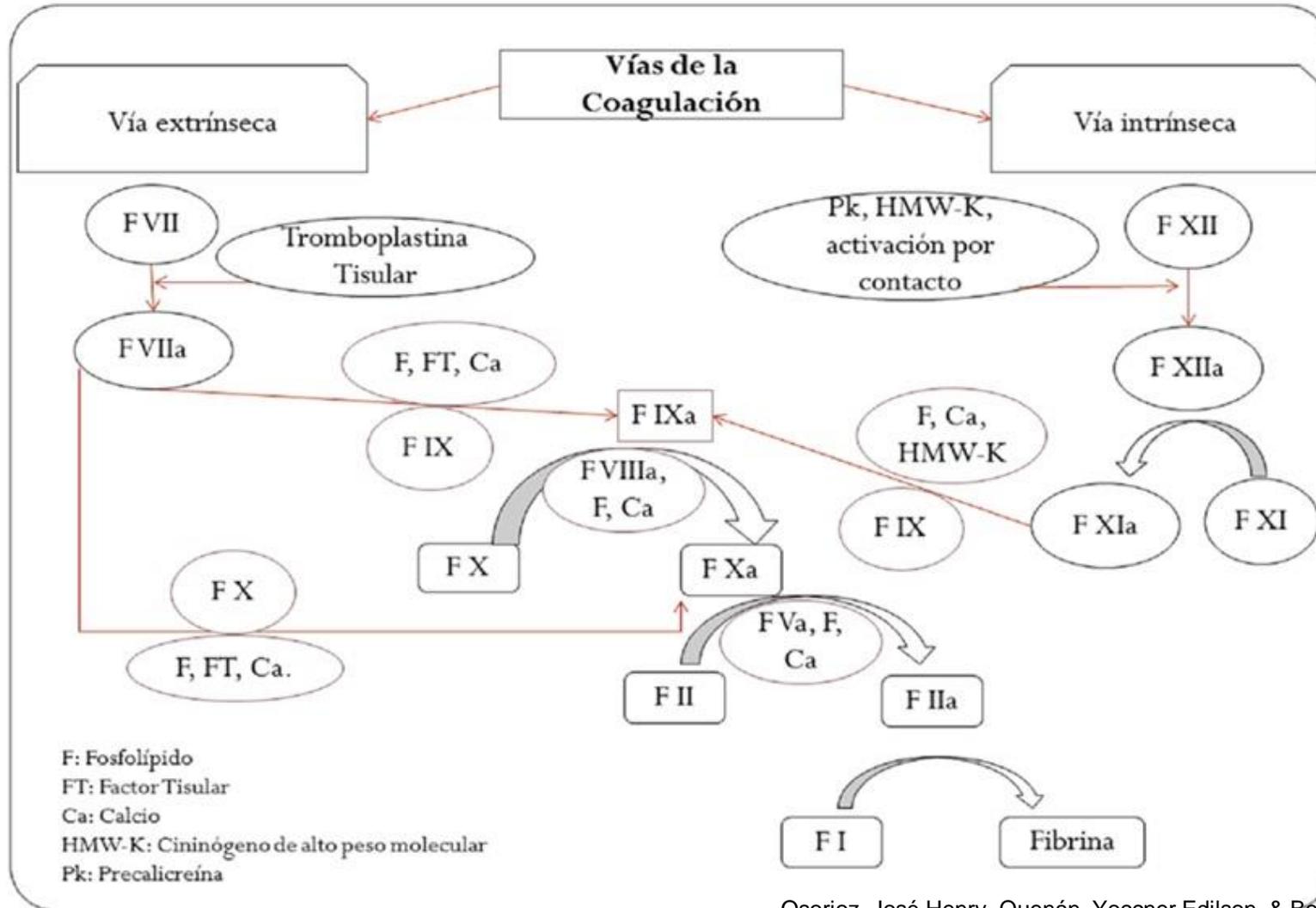
Proteína	Síntesis	Características	PM (kD)	Vida media (horas)	<i>Manifestación clínica</i>			
					Nivel de referencia	Nivel hemostático	Hemorragia	Trombosis
Factor tisular	fibrobl.adventicia, CML Inducible Monoc, CE, PMN, plaq? Microparticulas	Prot integr. memb	47	?				
Fibrinógeno	Hepatocitos	sustrato	340	72-120	180-400 mg/dl	50-80 mg/dl	+	+
Protrombina	Hepatocitos	Serinoproteasa (act.) Dependiente vit K	69	50-72	70-120%	40%	+	+
Factor V	Hepatocitos	Cofactor	330	12-36	70-120%	10-20%	+	+
Factor VII	Hepatocitos	Serinoproteasa (act.) Dependiente vit K	48	4-6	70-120%	25%	+	+
Factor VIII	SER, Sinusoide hepático	Cofactor	240	10-14	50-150%	22-40%	+++	++
Factor IX	Hepatocitos	Serinoproteasa (act.) Dependiente vit K	57	16-20	50-150%	20-25%	+++	+
Factor X	Hepatocitos	Serinoproteasa (act.) Dependiente vit K	59	20-60	70-120%	20-25%	+	+
Factor XI	Hepatocitos	Serinoproteasa (act.)	160	48-72	50-150%	20%	+/-	+
Factor XII	Hepatocitos	Serinoproteasa (act.) Fase contacto	80	60-80	50-150%	15-20%		+
Factor XIII	Hepatocitos	Transpeptidasa	320	72-200	80-120%	3-5%	+	
QAPM	Hepatocitos	Fase contacto	110	1				
Precalicleína	Hepatocitos	Serinoproteasa (act.) Fase contacto	85	?				

Modelo de cascada de coagulación

- Conocida como modelo de activación en cascada: vías extrínseca e intrínseca (modelo de Mc Farlane, 1964).
- Según este modelo, la coagulación se iniciaba como dos secuencias de reacciones lineales e independientes entre sí, una por la activación del factor de contacto (XII), a lo que se denominó "vía intrínseca", y otra a través del factor VII y el factor tisular, a lo que se denominó "vía extrínseca", que terminaban en una vía común con la activación del factor X.
- La activación de cualquiera de las dos vías resultaba en la producción de grandes cantidades de trombina y la subsecuente formación de fibrina. Los factores de la coagulación estaban en la circulación en forma inactiva o pre-enzimática (zimógenos) y se convertían en su forma activa, en presencia de lesiones del endotelio vascular y en forma organizada y coordinada se activaban los factores de la coagulación para producir trombina.

Modelo de cascada de coagulación

Figura 1. El modelo de cascada clásica de la coagulación



Modelo de cascada de coagulación: vía intrínseca

- Era llamada así porque todos sus componentes estaban presentes en la sangre.
- La presencia de cargas negativas, del vidrio por ejemplo, iniciaba el proceso a través de la activación del FXII que, con los componentes del llamado sistema de contacto, generaba la activación del FXI a FXIa, que era capaz de activar al FIX a FIXa, que llevaría luego a la activación del FX a FXa.

Modelo de cascada de coagulación: vía extrínseca

- Necesitaba la exposición de un componente externo a la sangre, como el factor tisular (FT) de la pared vascular, o tromboplastina tisular, para iniciar la activación.
- La activación se iniciaba por la presencia de FT, que era capaz de provocar la autoactivación del FVII a FVIIa, que luego activaría el FX a FXa

Modelo de cascada de coagulación

- Ambas vías de activación llevaban a la formación de factor Xa y confluían en una vía final común. El FX podía ser activado por dos complejos enzimáticos muy importantes:
 - a) El **complejo tenasa intrínseco**, constituido por FIXa como enzima, FX como sustrato, FVIIIa como cofactor, fosfolípidos aniónicos e iones Ca^{++} .
 - b) El **complejo tenasa extrínseco**, constituido por FVIIa como enzima, FX como sustrato, FT como cofactor indispensable, fosfolípidos aniónicos e iones Ca^{++} .

El **FXa**, generado por cualquiera de las dos vías, era el protagonista principal de la generación de FIIa, al ser la enzima que formaba el **complejo protrombinasa**, que estaba conformado por el FII como sustrato, el FVa como cofactor, fosfolípidos aniónicos e iones Ca^{++} .

Si bien la teoría de la cascada es válida “in vitro”, estas reacciones enzimáticas descritas ocurren “in vivo”, pero en un contexto de interacciones algo más complejas, no sólo entre los componentes plasmáticos, sino también con superficies celulares

Modelo de cascada de coagulación

- Este modelo no lograba explicar por qué un déficit de los iniciadores de la vía intrínseca como el factor XII, los quininógenos de alto peso molecular y la precalicreína no generaba patología hemorrágica o por qué, si es que hay dos vías o caminos separados de la cascada (intrínseca y extrínseca), la activación de FX por la vía extrínseca no compensa el déficit de activación en el paciente hemofílico. Y por otro lado por qué la ausencia casi completa de ciertos factores de la vía intrínseca, como ocurre en la hemofilia A y B severa, no determinan el colapso del sistema hemostático, pero en cambio la ausencia completa de otros factores como el factor X o la protrombina son incompatibles con la vida.

Modelo celular

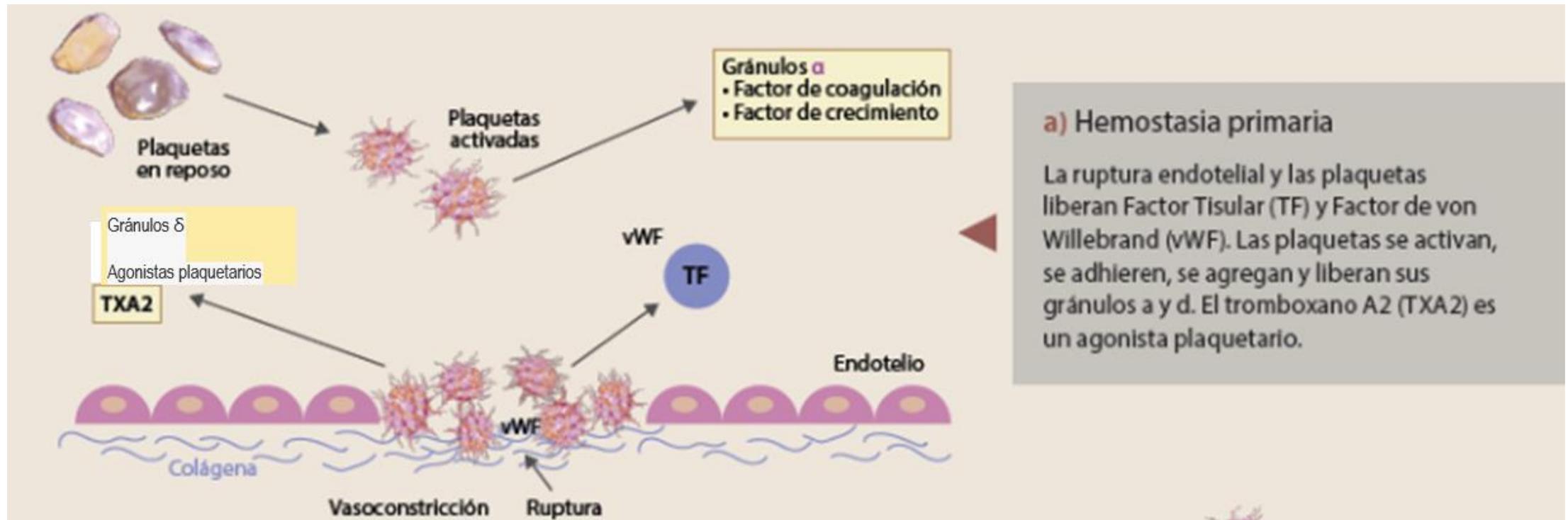
- Propuesto en 2001 (modelo celular de Hoffman y Engelman).
- Incorpora a las células en la activación del sistema de coagulación (plaquetas, monocitos y células endoteliales).
- Estas células juegan diferentes roles en el proceso de activación y formación de un trombo. El proceso requiere la participación inicial de al menos 2 células: una, que es la fuente del factor tisular, y las plaquetas.
- En este modelo las **proteínas y los factores de coagulación** del sistema son necesarios para la respuesta fisiológica a la injuria, pero las **células** son las que regulan su duración, intensidad y localización de la formación del coágulo.
- Se tiene en cuenta que la trombina actúa diferente de acuerdo a la concentración en que esté presente: en la primera etapa de **iniciación** se generan pequeñas cantidades de trombina que es insuficiente para formar un coágulo de fibrina estable, pero que es imprescindible para activar el sistema; en la segunda etapa de **propagación** ocurre sobre las plaquetas activadas. Aquí las plaquetas están especializadas para ensamblar los complejos de factores de coagulación del plasma denominados tenasa (FIXa - FVIIIa) y protrombinasa (FXa - FVa); la última etapa es la de **“explosión de trombina”** y es cuando se produce suficiente cantidad de trombina para transformar el fibrinógeno en fibrina.

Fisiología de la hemostasia

Hemostasia primaria	Hemostasia secundaria	Fibrinólisis
<ul style="list-style-type: none">• Vasoconstricción (inmediata).• Adhesión plaquetaria (segundos).• Agregación plaquetaria (minutos).	<ul style="list-style-type: none">• Activación de los factores de coagulación.• Formación de malla de fibrina (minutos).	<ul style="list-style-type: none">• Activación de la fibrinólisis (minutos).• Lisis del coágulo (horas).

- La primera etapa es la denominada **hemostasia primaria**, que está compuesta por el componente vascular y por las plaquetas que formarán inicialmente el trombo plaquetario.
- En la **etapa secundaria** participan los diferentes factores de coagulación hasta llegar a la trombina, enzima clave que transforma al fibrinógeno para que forme la malla de fibrina.
- Finalmente la **tercera etapa** la compone el sistema fibrinolítico, encargado de lisar a la fibrina por medio de la otra enzima fundamental del sistema, la plasmina

Hemostasia primaria



Hemostasia primaria

Fase vascular

- El endotelio sano produce las principales moléculas antitrombóticas, sintetiza moléculas antiplaquetarias, anticoagulantes y antiinflamatorias, se producen óxido nítrico (NO) y prostaciclina (PGI₂) que son vasodilatadores e inhiben a las plaquetas y las mantienen en reposo.
- Después de la ruptura del vaso sanguíneo ocurre la **vasoconstricción** para evitar una mayor pérdida de sangre. El endotelio al romperse, libera al factor de von Willebrand (vWF) contenido en los cuerpos de Weibel-Palade, que se requiere para que las plaquetas se activen y se adhieran al colágeno. También se libera factor tisular que será importante para iniciar la coagulación.

Hemostasia primaria

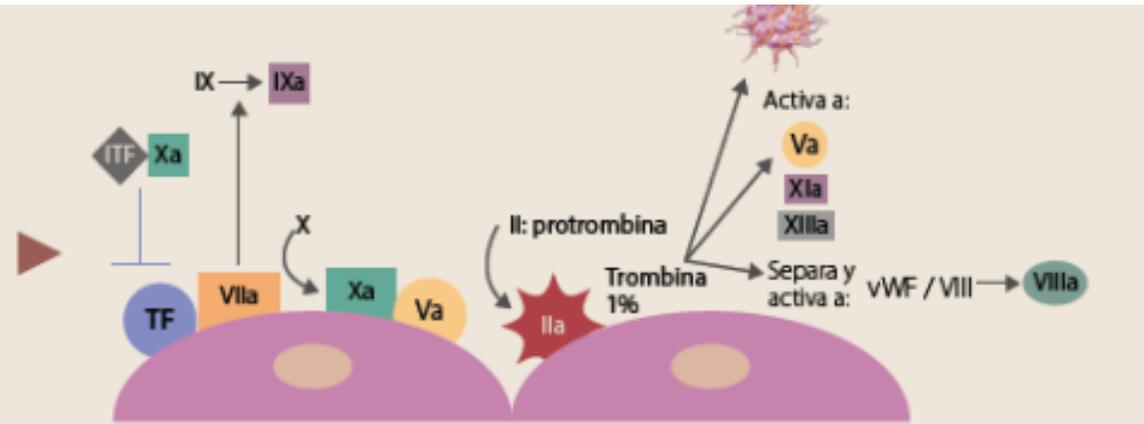
Plaquetas

- Normalmente no se adhieren al endotelio ni entre ellas, porque se repelen por su carga negativa. Cuando el endotelio se rompe, queda expuesto el colágeno, las plaquetas se activan y se adhieren a él con ayuda del vWF, a través de la glucoproteína Ib/IX/V en su membrana.
- Al activarse, las plaquetas forman prolongaciones y sus glucoproteínas cambian su configuración, lo que les permite la adhesión y agregación. También se degranulan, liberando agonistas plaquetarios contenidos en sus gránulos δ , lo que activa a otras plaquetas. La P-selectina que estaba en la membrana de los gránulos α y δ , queda en la superficie plaquetaria y permite la unión con el endotelio y los leucocitos. Las plaquetas se agregan entre sí, a través de la unión de las glucoproteínas IIb/IIIa, con ayuda del fibrinógeno, formando así el coágulo primario.
- Además sintetizan tromboxano A₂ (TXA₂), otro agonista plaquetario que participa en la agregación secundaria.
- Este primer coágulo es lábil, pero es importante porque las membranas plaquetarias sirven para que se recluten y activen ahí los factores de la coagulación y se inicie la fase de hemostasia secundaria.
- Además, las plaquetas proporcionan a través de sus gránulos α los factores de la coagulación y los factores de crecimiento necesarios para que se inicien la coagulación, la cicatrización y la reparación del vaso dañado, además de que promueven la inflamación.

Hemostasia secundaria

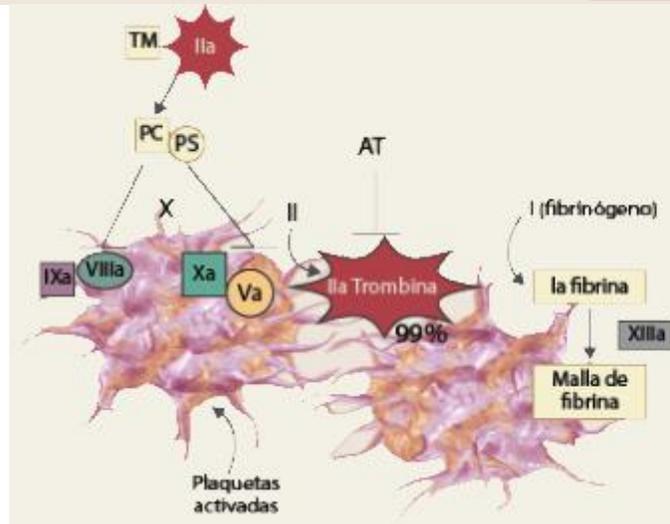
b) Inicio de la coagulación (microdosis de trombina)

El TF inicia la coagulación, se forman microdosis de trombina que activan a más plaquetas y a los factores V, VIII, XI y XIII. El inhibidor del factor tisular (TFI) se puede unir al Xa para bloquear al TF e impedir la coagulación.



c) Propagación de la coagulación

En esta fase se producen macrodosis de trombina que inducen la formación de fibrina para hacer una malla que estabilice el coágulo, gracias al factor XIIIa. La regulación anti-trombótica se da por la trombomodulina (TM), las proteínas C y S (PC y PS) y la antitrombina (AT).



Hemostasia secundaria

- Consiste en la formación del coágulo secundario o definitivo, con la formación de una malla de fibrina para darle estabilidad. Los factores de la coagulación se activan convirtiéndose en proteasas de serina que van activando a otros factores. Las reacciones se dan de forma simultánea y sobre membranas celulares; primero sobre la membrana endotelial y luego sobre la membrana plaquetaria, debido a que expresan fosfolípidos aniónicos.
- Algunos de los factores de coagulación, producidos por el hígado, requieren de la vitamina K para tener una estructura que les permita interactuar con los fosfolípidos aniónicos.

Hemostasia secundaria

- El FT liberado por el endotelio y otras células (monocitos activados, macrófagos, fibroblastos, células musculares lisas, plaquetas) es muy importante para iniciar la coagulación, mediante la antes llamada vía extrínseca. El FT activa al factor VII en presencia de fosfolípidos aniónicos y calcio. Luego, el FT y el factor VIIa activan a los factores IX y X. El factor Xa unido al cofactor Va, generan cantidades pequeñas o microdosis de trombina (factor IIa). La trombina es un potente agonista plaquetario, con ello habrá más plaquetas activadas y mayor superficie para la activación de los factores de coagulación. La trombina inicial amplifica el proceso al activar a los factores V, XI y XIII de la coagulación y, además, activa al factor VIII al separarlo del vWF con el que viaja unido en plasma. El factor IXa junto con el cofactor VIIIa, activan al factor X, para que así, el Xa y su cofactor Va, generen macrodosis de trombina.
- La trombina incide sobre el fibrinógeno que formará polímeros de fibrina, con lo que se forma inicialmente un coágulo frágil, que se estabiliza posteriormente a través de enlaces cruzados por acción del factor XIII.
- En la generación de FXIa también intervienen las proteínas de fase de contacto (FXII, precalicreína y quininógenos de alto PM)

Regulación antitrombótica

- El endotelio sano juega un papel fundamental en esta regulación. El inhibidor del FT (TFI) se une con el factor Xa (al cual neutraliza) y juntos inhiben al FT, con lo que pueden prevenir la formación inicial de trombina.
- Por otro lado, la trombina tiene también funciones de regulación antitrombótica, al unirse a la trombomodulina (TM), favorece la activación de la proteína C (PC), que junto con su cofactor, la proteína S (PS), hidrolizan a los factores de la coagulación V y VIII, con lo que se limita la formación del coágulo.
- Por otro lado, la antitrombina (AT) inhibe directamente a la trombina y su función se potencia si se une a un glucosaminoglucano (GAG), sobre todo al heparán sulfato o heparina. Las proteínas de regulación antitrombótica TFI, TM y AT son sintetizadas por el endotelio. La PC y la PS son sintetizadas en el hígado.

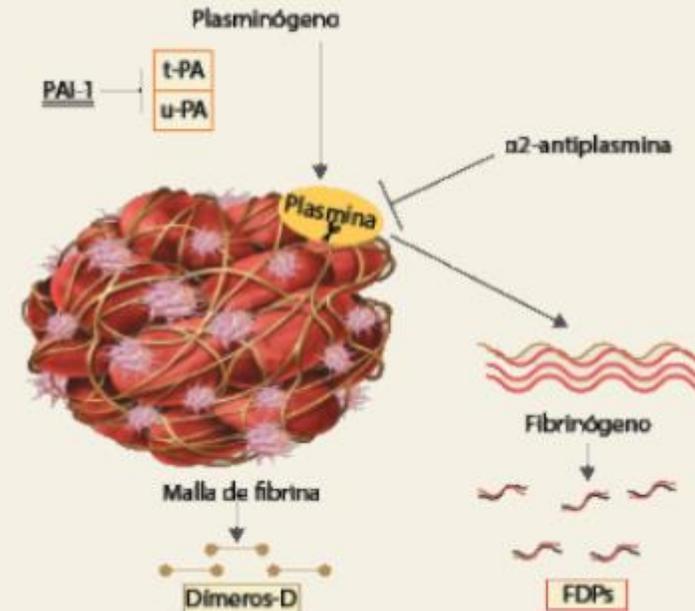
Fibrinólisis

- Es el proceso de disolución del coágulo.
- Los depósitos de fibrina se degradan por acción de la plasmina, una enzima que surge a partir del plasminógeno por el activador tisular de plasminógeno (t-PA). Otro activador de la plasmina es la urokinasa (u-PA).
- La plasmina hidroliza tanto a los polímeros del fibrinógeno, dando lugar a los productos derivados de fibrinógeno (FDPs), como a la fibrina estable, es decir, con enlaces cruzados del factor XIII, dando lugar a los dímeros-D.
- Los dímeros-D están presentes en la circulación plasmática de manera basal, sin que necesariamente reflejen la presencia de un trombo, cualquier circunstancia que curse con un incremento de la trombina puede formar pequeñas cantidades de fibrina y generar dímeros-D, como ocurre en el cáncer, el embarazo o incluso se observa un incremento con la edad. Cuando se incrementan por arriba del valor establecido por los laboratorios como normal (< 500 ng/mL), se consideran un reflejo del tamaño de un trombo recientemente formado.
- Existen mecanismos antifibrinolíticos como el inhibidor del activador de plasmina 1 (PAI-1) que bloquea al t-PA o u-PA y, por otro lado, la α_2 -antiplasmina que inhibe a la plasmina.

Fibrinólisis

d) Fibrinólisis

La fibrinólisis ocurre luego de que el activador de plasminógeno tisular (t-PA) o la urokinasa (u-PA) activan la formación de plasmina, enzima que degrada al fibrinógeno formando productos derivados del fibrinógeno (FDPs) o degrada la malla de fibrina formando los dímeros-D. La fibrinólisis puede ser inhibida por el inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-1) o por la α 2-antiplasmina.



Pruebas de laboratorio

- Para la evaluación del sistema de coagulación se utilizan de manera rutinaria pruebas globales que son el tiempo de protrombina (TP), el tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT) y el tiempo de trombina (TT).
- A estas tres pruebas se suma el dosaje de fibrinógeno como pruebas mínimas en determinadas situaciones clínicas asociadas con hemorragias.

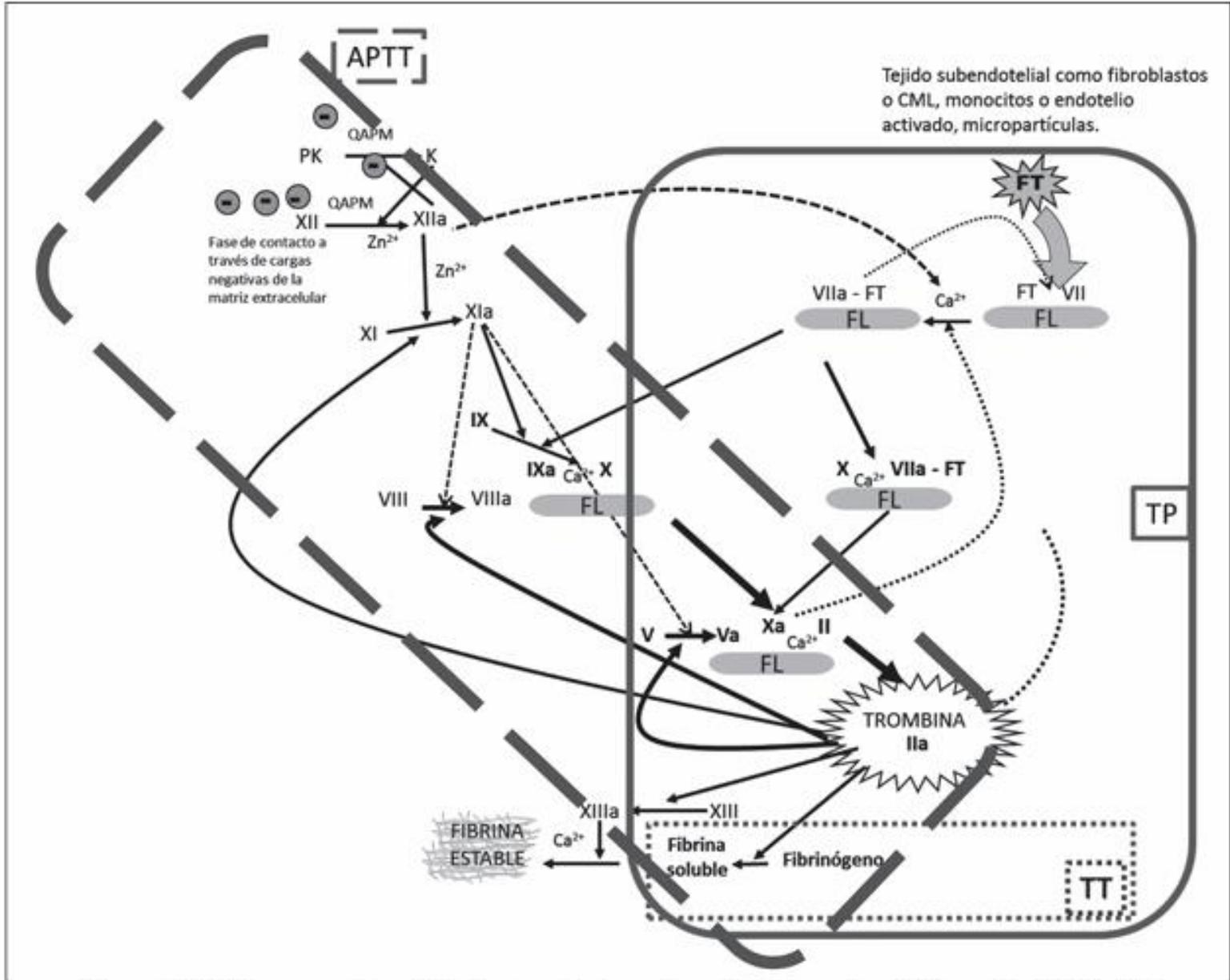


Figura 1. Visión esquemática de los factores involucrado en las tres pruebas básicas: TP, APTT y TT.

Tiempo de protrombina (tiempo de Quick)

- Evalúa la vías extrínseca y común del sistema de coagulación. La prueba consiste en medir el tiempo de coagulación de un plasma citratado en presencia de tromboplastina (mezcla de factor tisular con fosfolípidos) e iones calcio. El TP refleja cambios en los niveles de tres factores vitamina K-dependientes (FII, FVII, FX) y del FV.
- Los resultados del TP pueden expresarse en tiempo (segundos), % o en razones (TP paciente / TP normal).
- El informe en segundos y la razón dependen significativamente del tipo de reactivo y del instrumento utilizado en la detección del coágulo (coagulómetro). Este problema es mejorado si se expresa en % actividad.
- Para informar en % de actividad se debe realizar una curva de calibración con un pool de plasmas normales o un calibrador comercial, el valor de referencia está entre 70-120%
- Los valores normales en niños son menores que en adultos.
- Los niveles de fibrinógeno que son capaces de alterar el TP son aquellos por debajo de 80 mg/dl

Tiempo de protrombina (tiempo de Quick)

EL TP está prolongado en:

- deficiencia congénita o adquirida de uno o varios de los factores FVII, FX, FV, FII e hipofibrinogenemia o hipodisfibrinogenemias severas.
- enfermedad hepática
- deficiencia de vitamina K.
- tratamiento con anticoagulantes orales anti vitamina K
- tratamiento con anticoagulantes orales directos, antitrombóticos y anti Xa.
- presencia de inhibidores específicos dirigidos contra factor VII, X, V ó II.

Tiempo de protrombina (tiempo de Quick)

- Es el método elegido para monitorear pacientes con tratamiento con anticoagulación oral con dicumarínicos, pero en este caso se debe expresar en Razón Internacional Normalizada (RIN).
- El RIN es la razón entre el tiempo del paciente y la media geométrica de la población normal en el laboratorio elevado a una potencia que es el ISI (índice de sensibilidad indicado en el inserto del reactivo).
- Para calcular el RIN se utiliza el ISI o índice de sensibilidad internacional que se calcula a partir de la comparación de los tiempos obtenidos de muestras de pacientes con la tromboplastina a calibrar comparado con una tromboplastina patrón internacional (IRP).
- La expresión en RIN es indispensable para la dosificación de los dicumarínicos, porque asegura un valor muy comparable entre laboratorios en este tipo de pacientes.

Tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT)

- Es una prueba de chequeo de la vía intrínseca del sistema de coagulación, detectando niveles disminuidos de los factores implicados en esta vía: XII, XI, IX y VIII.
- Es menos sensible a los factores de la vía final común (X, V y II).
- Consiste en medir el tiempo de coagulación del plasma citratado en presencia de tromboplastina parcial (la fracción fosfolipídica de la tromboplastina, denominada cefalina), un activador de carga negativa (que puede ser de distinto tipo, por ej. sílica) e iones calcio.
- Los rangos normales son fuertemente dependientes del reactivo y del sistema de detección del coágulo.
- Los diferentes reactivos muestran distinta sensibilidad al déficit ligero de factores de la vía intrínseca, a la presencia de inhibidores adquiridos o de heparina no fraccionada.

Tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT)

Se observan valores prolongados de APTT en

- Déficit congénito y/o adquirido de los factores XII, XI, IX, VIII, X, II y V (la deficiencia ligera aislada de un solo factor puede no modificar demasiado la prueba).
- Anticoagulación oral con anti vitamina K dependiendo del nivel de anticoagulación
- Tratamiento con heparina de bajo peso molecular, especialmente a dosis terapéuticas
- Tratamientos con hirudina y otros inhibidores directos de trombina, como el inhibidor directo de trombina oral
- Anticoagulación con anti Xa directos, aunque lo afectan poco.
- Es poco sensible a los niveles de fibrinógeno, sólo se altera cuando éste es muy bajo (menor a 80 mg/dl).
- Inhibidores adquiridos de interferencia (anticoagulante lúpico) o específicos de factores (ej. inhibidor anti factor VIII).
- Anticoagulación con heparina no fraccionada.

Tiempo de trombina

- Esta prueba permite evaluar la etapa de fibrinoformación ya que mide el tiempo de coagulación del plasma citratado cuando se le agrega como reactivo trombina.
- Es independiente de posibles alteraciones que afecten las vías extrínseca e intrínseca. El valor de referencia se encuentra en general entre 13-20 segundos, dependiendo de la concentración de trombina utilizada.

Tiempo de trombina

Se prolonga en presencia de:

- niveles bajos de fibrinógeno (menores de 100 mg/ dl) o en presencia de disfibrinogenemias.
- tratamiento con heparina no fraccionada, ya que es una prueba muy sensible a su presencia
- tratamiento con inhibidores directos de trombina endovenosos y orales
- inhibidores adquiridos del tipo de antitrombina, niveles elevados de productos de degradación de la fibrina y/o fibrinógeno, presencia de paraproteínas
- el tiempo de trombina del recién nacido es más largo que el del adulto por la presencia del fibrinógeno fetal que tiene distinta glicosilación que el del adulto.

Corrección con plasma normal

En caso de que la muestra sea de un paciente que viene a hacer una evaluación global de coagulación, ante un TP o un APTT prolongado se realiza la prueba de corrección con plasma normal.

Para ello se prepara una mezcla de partes iguales de plasma del paciente y plasma normal (pool). Se realizan en la misma tanda de procesamiento el TP o APTT del normal, de la mezcla y del paciente

Corrección con plasma normal

Índice de corrección de APTT (ICA). $ICA = ((APTT \text{ mezcla} - APTT \text{ normal}) / APTT \text{ paciente}) \times 100$

El punto de corte debe establecerse para cada sistema de reactivo-sistema de detección o instrumento.

En general este índice presenta un valor de corte entre 10 y 15 %:

< 10% Corrige

> 10% No corrige

Corrección del TP TP corregido esperable se calcula como $(TP \text{ paciente} + TP \text{ normal}) / 2$. Si el resultado del TP de la mezcla medido es menor a TP corregido esperable en más de un 10 % se dice que el paciente presenta un efecto inhibitorio sobre el TP.

INTERPRETACIÓN DE TP Y DE TTP EN PERSONAS CON TRASTORNOS DE LA COAGULACIÓN

TP	TTP	EJEMPLOS DE TRASTORNOS QUE PUEDEN EXISTIR
Prolongado	Normal	Enfermedad hepática, déficit de vitamina K, déficit de factor VII o defectuoso, CID crónica y de bajo grado, tratamiento anticoagulante con acenocumarol
Normal	Prolongado	Disminución de los factores VIII, IX o XI (o bien, defectuosos), enfermedad de von Willebrand (forma severa), presencia de anticoagulante lúpico, autoanticuerpos dirigidos contra un factor específico (por ejemplo, contra el factor VIII)
Prolongado	Prolongado	Disminución de los factores I, II, V o X (o defectuosos), enfermedad hepática grave, CID aguda
Normal	Normal o ligeramente prolongado	Puede corresponderse con una hemostasia normal; sin embargo, el TP y TTP pueden ser normales en situaciones como déficits moderados de otros factores y forma leve de la enfermedad de von Willebrand y presencia de anticoagulante lúpico débil. Es posible que se deban realizar otras pruebas para diagnosticar estos trastornos

<https://www.seqc.es/>

Dosaje de fibrinógeno

- El método recomendado es el de Clauss, que se basa en la medición del tiempo de coagulación de un plasma diluido en presencia de exceso de trombina, de manera que el tiempo sea inversamente proporcional a la concentración de fibrinógeno.
- Algunos coagulómetros con sistema de detección foto-óptica permiten determinar la concentración de fibrinógeno midiendo la turbidez producida por la coagulación del plasma al realizar el tiempo de protrombina, denominado fibrinógeno derivado del TP. Esta técnica muestra buena correlación con el método de Clauss para valores de fibrinógeno dentro del rango normal, entre 2,0 y 4 g/l. Los valores normales de fibrinógeno oscilan entre 1,8 y 4 g/l.
- Se observan valores aumentados en procesos infecciosos e inflamatorios, cirugía, sepsis, cáncer o aterosclerosis, ya que es un reactante de fase aguda. Los niveles de fibrinógeno aumentan además con la edad, masa corporal, embarazo, tabaquismo, estrés y el uso de anticonceptivos orales.
- Los niveles de disminuyen en hepatopatías severas, trauma con sangrado crítico, CID, por efecto de estreptoquinasa (drogas fibrinolíticas) y L-asparaginasa

Dosaje de factores

- La determinación de la actividad de los factores de coagulación debe realizarse siempre que el paciente tenga clínica de sangrado, aunque las pruebas globales sean normales, ya que deficiencias de factores leves (alrededor de 40 %) pueden no modificar el TP o el APTT de acuerdo a la sensibilidad de los distintos sistemas de reactivos / instrumento de detección.
- Dosaje de factor II, V, VII o X Mide el tiempo de coagulación del plasma citratado del paciente diluido en presencia de un plasma deficiente en el factor a evaluar (aporta todos los otros factores y el fibrinógeno necesario) a través de un ensayo de tiempo de Quick.
- Dosaje de factor VIII, IX, XI, XII, PK o KAPM Mide el tiempo de coagulación del plasma citratado diluido en presencia de un plasma deficiente en el factor a evaluar (aporta todos los otros factores y el fibrinógeno necesario) a través de un ensayo de APTT.

Tiempo de sangría

- Cuando se produce injuria tisular quedan expuestos los componentes del subendotelio (fundamental mente colágeno tipo IV y V) donde las plaquetas se adhieren y luego se agregan.
- El tiempo de sangría se basa en esta propiedad y mide el tiempo que tarda en cohibirse la salida de sangre provocada por una incisión estandarizada realizada en los vasos superficiales pequeños.
- Es una prueba global de la hemostasia primaria.
- Está influenciada por factores técnicos: profundidad, ubicación y dirección de la incisión; también depende del tipo de piel del paciente y la habilidad del operador.
- El TS depende fundamentalmente de la calidad y cantidad plaquetaria.

Tiempo de sangría

El TS se puede medir por varias técnicas. 1) Técnica de duke: se realiza una incisión con lanceta en el lóbulo de la oreja. NO es una técnica recomendable ya que es difícil la estandarización 2) Técnica de ivy : la incisión se realiza en el ante brazo donde se ha colocado un esfigmomanómetro a una presión constante (40 mm de Hg) para llenar los capilares en forma homogénea y eliminar la variabilidad del tono capilar

Alterado también en deficiencias o anomalías funcionales de proteínas plasmáticas (ej.: factor von Willebrand).

Es importante conocer la ingesta de drogas que pueden influir en esta técnica: ácido acetil salicílico, antiinflamatorios no esteroides, otras drogas antiagregantes.

Se encuentra alterado en trombocitopatías congénitas, trombocitopatías adquiridas, uremia, presencia de paraproteína, post by-pass cardiopulmonar, afibrinogenemias. También se puede encontrar alterado en trastornos de la MO.

PRUEBAS DE FUNCIÓN PLAQUETARIA

Tabla 1. Pruebas de función plaquetaria

Prueba	Aspecto valorado	Ventajas	Desventajas
Tiempo de sangrado	Duración de sangrado <i>in vivo</i> tras incisión estándar	Prueba de hemostasia fisiológica	Poco reproducible, insensible, invasivo
Agregación en plasma rico en plaquetas (PRP)	Agregación entre plaquetas valorada por cambio de transmisión de luz del PRP tras activación con agonistas y a bajo flujo	Muy versátil (agonistas/dosis) Es el método de referencia Diagnóstico	Laborioso, caro, personal cualificado. Exige alto volumen de sangre y manipulación previa. Respuesta plaquetaria en condiciones no fisiológicas. No válido si hay trombopenia severa
Agregación en sangre total (ST)	Agregación entre plaquetas valorada por cambio de impedancia en ST tras adición de agonistas.	Versátil Menos volumen de ST y sin manipulación.	Limpieza de electrodos (no en los nuevos equipos) Menos sensible que agregación estándar en PRP. No detecta la segunda onda.
Lumiagregometría (PRP o ST)	Agregación entre plaquetas (cambio de transmisión de luz si PRP o impedancia si ST) y liberación de ATP/ADP por aumento de luminiscencia.	Informativo de agregación y secreción granular.	Las mismas de la agregación
Ensayos bioquímicos de proteínas de activación	Concentración de proteínas granulares en suero, o plasma (basal o tras activación plaquetaria) (PF4, β -TG, sCD40L, etc.) medida por ELISA/RIA.	Cuantitativos y sensibles. Ensayos comerciales muy estandarizados.	Requieren una estricta obtención y manipulación de las muestras; laboriosos y caros.

Ensayos bioquímicos de metabolitos de ácido araquidónico	Concentración de TxB ₂ o 11-dehidro-TxB ₂ en plasma, suero u orina, medida por ELISA/RIA	Cuantitativo y sensible Ensayos comerciales estandarizados (AspirinWorks®). Método de referencia para efecto de aspirina.	Requieren una estricta obtención y manipulación de las muestras (sobre todo si PRP estimulado); largos y caros; alta influencia de función renal (11-d-TxB ₂).
Unión con ligandos radiactivos	Unión específica de ligandos radiactivos (anticuerpos, proteínas adhesivas, agonistas) a receptores.	Cuantitativos y muy sensibles.	Muy laborioso y caro; personal e instalaciones autorizadas para uso de radiactividad.
Citometría de flujo	Unión de ligandos marcados con fluorocromos a plaquetas, usando un citómetro de flujo; cuantificación de agregados entre plaquetas o entre plaquetas y leucocitos.	Poco volumen de muestra (ST, PRP, o plaquetas lavadas); muy versátil (identificación de receptores; marcadores de activación, agregados celulares, micropartículas, etc.); uso cada vez más extendido.	Personal cualificado; reactivos caros; los citómetros son equipos caros y delicados.
Plateletworks® ICHOR	Disminución del recuento de plaquetas tras la activación con agonistas.	Simple y rápido; poco volumen de ST; ensayo comercial disponible; posible en laboratorios clínicos.	Método indirecto, depende de la respuesta de agregación.
PFA-100®	Tiempo de formación de un trombo oclusivo sobre membrana trombogénica en condiciones de alto flujo.	Simple y rápido; poco volumen de ST; posible en laboratorios clínicos. Amplia experiencia de uso.	Inflexible; caro; muy dependiente de hematocrito, FvW y recuento plaquetas; no específico, insensible a deficiencias moderadas
VerifyNow®	Agregación de plaquetas sobre bolas cargadas con fibrinógeno, en respuesta a agonistas.	Simple y rápido; poco volumen de ST; posible en laboratorios clínicos. Licencia FDA para monitorización de antiagregantes.	Inflexible; caro; no específico; limitada experiencia
Impact®	Adhesión y agregación a alto flujo sobre superficie trombogénica.	Simple y rápido; poco volumen de ST; posible en laboratorios clínicos. Versátil (varios modelos).	En vías de comercialización; limitada experiencia
Hemostasis Analysis System® (HAS)	Fuerza contráctil plaquetaria, elasticidad del trombo, generación de trombina.	Simple y rápido; poco volumen de ST; posible en laboratorios clínicos.	Contempla básicamente de función procoagulante; limitada experiencia
Tromboelastografía (TEG®, ROTEM®)	Velocidad y calidad de la formación del trombo.	Simple y rápido; poco volumen de ST; posible en laboratorios clínicos.	Contempla básicamente de función procoagulante (salvo uso de agonistas); limitada experiencia de uso
Generación de trombina (Thrombinoscope®)	Incremento de fluorescencia proporcional a la generación de trombina.	Simple y rápido; poco volumen de sangre total, plasma o PRP plasma; posible en laboratorios clínicos.	Contempla básicamente de función procoagulante; escasa estandarización; requiere estricta manipulación de muestras; personal cualificado; limitada experiencia

