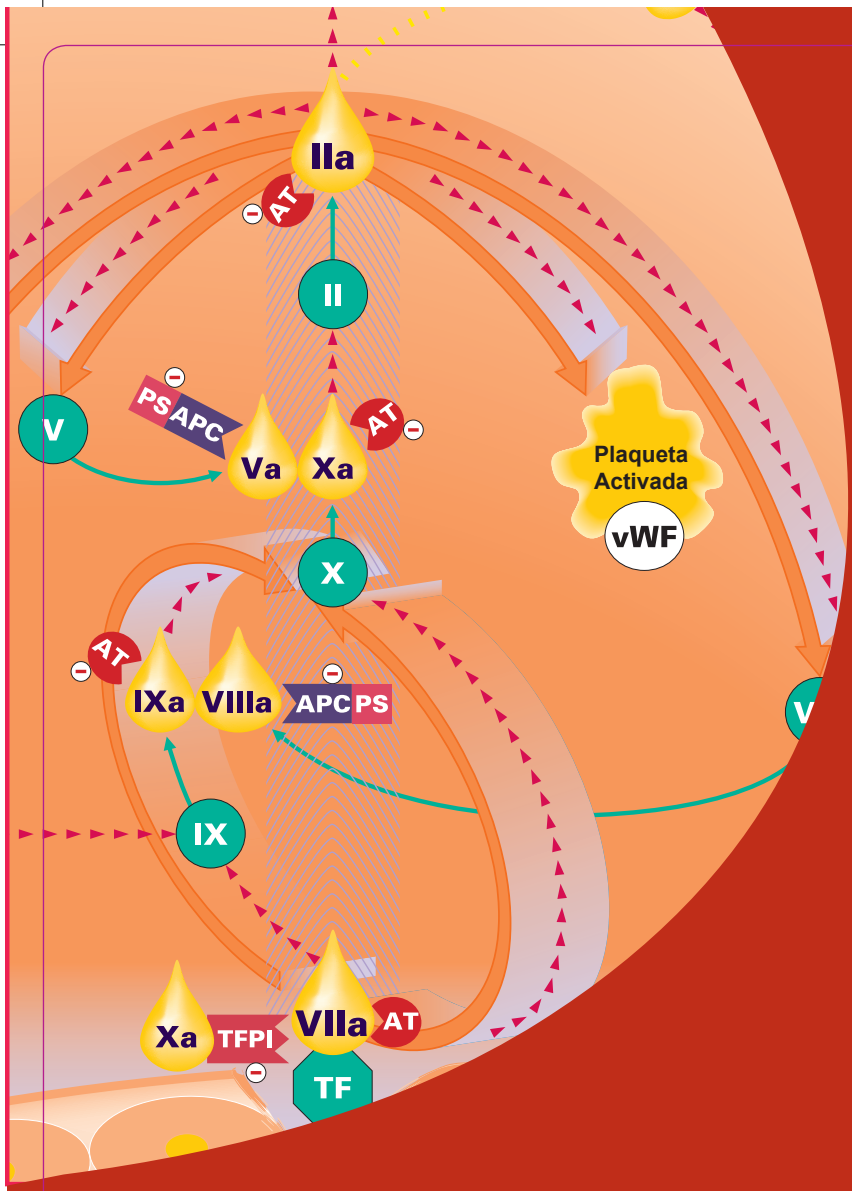


Guía rápida de la Hemostasia

Stago

Pruebas de screening para Hemostasia básica

Monitorización de terapia anticoagulante (1): antagonistas de la vitamina K

Monitorización de terapia anticoagulante (2): heparina

Pruebas en otras terapias anticoagulantes (3)

Coagulación intravascular diseminada (CID)

Trombofilia

Dosificación de Dímero D para descartar el tromboembolismo venoso (TEV)

Anticoagulantes lúpicos / Anticuerpos antifosfolipídidos

Para más información, visite nuestro sitio web en **www.stago.com**

Pruebas de screening para Hemostasia básica

1) Cuestionario

- Historia personal y familiar
- Tratamientos
- Enfermedades
- Síntomas clínicos

2) Examen físico

3) Pruebas preoperatorias para investigar la Hemostasis

- **Tiempo de protrombina (PT) – Tiempo de Quick (QT)**
  - Prueba de investigación para las vías de coagulación extrínseca y común (factores II, VII, V y X). Sensibilidad limitada al fibrinógeno
  - Rango normal habitual >70%
- **Tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT)**
  - Prueba para investigar las vías intrinseca y común de coagulación (factores XII, XI, IX, VIII, X, V y II). Sensibilidad limitada al fibrinógeno
  - Puede ser normal en algunas formas de la enfermedad de von Willebrand
  - Rango normal habitual: ratio paciente/referencia < 1.2
- **Tiempo de trombina**
  - Exploración de la formación de fibrina
  - Rango normal habitual: < 21 segundos (ver hoja de datos del fabricante)

Efectos de los parámetros de coagulación sobre las pruebas globales de coagulación

FACTORES	VALORES NORMALES	NIVEL MINIMO PARA RIESGO BAJO DE HEMORRAGIA[1]	INFLUENCIA DE TESTS DE COAGULACION[2]		
			PT[3]	aPTT[4]	TT[5]
II	70 - 120%	30 - 40%	↑	↑	N
V	70 - 120%	30 - 40%	↑	↑	N
VII	55 - 170%	10 - 20%	↑	N	N
X	70 - 120%	30 - 40%	↑	↑	N
VIII	60 - 150%	30 - 40%	N	↑	N
IX	60 - 150%	30 - 40%	N	↑	N
XI	60 - 150%	20 - 30%	N	↑	N
XII	60 - 150%	-	N	↑	N
Fibrinógeno	2 - 4 g/L	0.5 - 1 g/L	N or ↑	N or ↑	↑
VWF	50 - 160%	40%	N	N or ↑	N
Antitrombina	80 - 120%	-	N	N	N
Proteína C	70 - 130%	-	N	N	N
Proteína S	60 - 140%[6]	-	N	N	N

1. Nivel aproximado en caso de deficiencia de un único factor. Estos niveles pueden variar en función de las diferentes situaciones clínicas, P.ej. pacientes con hemofilia que requieren cirugía y necesitan niveles más altos de Factor VIII.
2. Resultados varían en función de la sensibilidad a los reactivos y de los niveles de los factores, únicos o múltiples
3. PT: Tiempo de protrombina
4. aPTT: Tiempo de tromboplastina parcial activada
5. TT: Tiempo de trombina
6. Dependiente de sexo y edad

Pruebas de screening para Hemostasia básica

- **Nivel de fibrinógeno**
  - Dosificación cuantitativa del nivel de fibrinógeno
  - Rango normal habitual: 2-4 g/L (200-400 mg/dL)
  - Altos niveles en caso de síndrome inflamatorio (agudo o crónico)
- **Recuento de plaquetas**
  - Número de plaquetas
  - Rango normal habitual: 150 - 400 G/L

4) Pruebas de detección de la coagulación intravascular diseminada (CID)

Los niveles de PT, aPTT y fibrinógeno, así como los de Dímero D, son por lo general anormales en caso de CID aguda, y pueden ser normales durante la CID crónica y subaguda. Estos ensayos de investigación son, por lo tanto, de especificidad y sensibilidad limitadas para el diagnóstico de la CID (ver sección sobre la CID). Recientes estudios sugieren que los ensayos con monómero de fibrina son un marcador precoz para CID.

5) Pruebas de detección de la trombofilia

- No existen todavía pruebas globales disponibles para explorar todos los factores de la trombofilia.
- Se requieren ensayos de actividad de primera línea para la monitorización de los inhibidores (ver Sección Trombofilia).

6) Pruebas de detección de los Anticoagulantes Lúpicos (AL)

- Las pruebas de detección son ensayos sobre la función fosfolípido-dependiente. Se requieren por lo menos dos pruebas diferentes para detectar los AL (ver Sección Anticoagulantes Lúpicos).

Bibliografía:

- Simple coagulation tests survival prediction in patients with septic shock. Lissalde Lavigne G y col. J Thromb Haemost 2008, 6:645-653
- Guidelines for the diagnosis and management of DIC. Levi M. y col. Br J Haematol, 2009, 145, 1:24-33
- DIC diagnosed based on the Japanese association for acute medicine criteria is a dependant continuum to overt DIC in patient with sepsis. Gando S. y col. Thromb Res, 2009, 123, 5:715-718
- Conduites pratiques en hémostase, Charles Marc Samama, LFB monograph, 1996
- Hémostase & thrombose, La Simare éditions impression, 1994
- Haemostasis, a case oriented approach, D. A. Triplett, Igaku-Shoin Medical publishers, 1985
- Recommandations pour une juste prescription des examens d'hémostase en pratique médicale courante, M. Gouault-Heilmann, STV, 2006; vol.18, No1, páginas 29-42
- Laboratory Techniques in Thrombosis - A Manual, Second revised edition of the ECAT Assay Procedures, Jespersen J, Bertina RM, Haverkate F, 1999, páginas 1-308

Monitorización de terapias anticoagulantes (1)

Terapia anticoagulante oral con antagonistas de la vitamina K

- **Los antagonistas de la vitamina K** reducen la síntesis tanto de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K (factores II, VII, IX, X) como de algunas proteínas (Proteína C y Proteína S). La deficiencia de factores II, VII, IX y X generada por la absorción de antagonistas de la vitamina K se traduce en una prolongación de Tiempo de Quick y del aPTT.

- **El tiempo de Quick (TQ)** es el test de referencia preferencial para la monitorización de terapias con antagonistas de la vitamina K. Se expresa en tiempo de coagulación, utilizando la ratio entre el paciente y un control, o como % del tiempo de protrombina, lo que lleva a una amplia variabilidad de los resultados entre laboratorios debido a los diferentes reactivos y analizadores utilizados.

  Con el fin de estandarizar los resultados obtenidos en pacientes que reciben antagonistas de la vitamina K, los resultados se expresan como INR.

- **Resultados del TQ expresados como INR (Ratio Internacional Normalizado)**
  - La INR es la ratio del TQ a la potencia ISI (Indice de Sensibilidad Internacional). Representa la ratio de TQ que se hubiera obtenido si se hubiese utilizado en el test un material de referencia internacional para la tromboplastina.
  - El ISI es un valor calculado para cada lote de reactivo de tromboplastina y varía de acuerdo al tipo de analizador utilizado. Los valores de ISI son específicos para parejas de reactivos e instrumentos. Las recomendaciones internacionales sugieren el uso de un reactivo con un valor ISI inferior a 1.7.
  - El tiempo de control es la media geométrica de los valores del TQ medidos en por lo menos 20 muestras de plasma fresco provenientes de participantes sanos (sin patología ni tratamiento que pueda interferir con la coagulación).

$$\text{INR} = \left(\frac{\text{Tiempo del paciente (seg)}}{\text{Tiempo del control (seg)}} \right)^{\text{ISI}}$$

- **Monitorización de la terapia anticoagulante**
  - Heparina seguida de antagonistas de la vitamina K
    - Monitorización del tratamiento con antagonistas de la vitamina K en INR (utilizando un reactivo no sensible a la heparina en dosis terapéuticas)
    - Monitorización del tratamiento con heparina
      - aPTT (indica el efecto combinado de los antagonistas de la vitamina K con la heparina no fraccionada)
      - Dosificación anti-Xa específica (monitorización específico de la actividad anti-Xa)
    - Tratamiento con heparina y antagonistas de la vitamina K: puede administrarse concomitantemente durante 4 a 5 días, hasta que se alcanza el rango terapéutico deseado en términos de INR (es decir, dos INR consecutivos de dos días consecutivos sin cambios y dentro del rango terapéutico).
  - Pacientes estables en un tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

  El valor INR debe verificarse semanalmente, más adelante mensualmente, y con mayor frecuencia en caso de cambio de dosis, resultados desequilibrados de la dosificación o sospecha de interferencia de otros factores.

*Anti-vitamina K o antagonistas de la vitamina K

Monitorización de terapias anticoagulantes (1)

- **Nota:**
  - Amplia variabilidad entre pacientes
  - Interferencias debidas a:
    - Otros tratamientos (varios fármacos interfieren con los antagonistas de la vitamina K)
    - Otras enfermedades
    - Alimentos y bebidas ricos en vitamina K

- **Rangos terapéuticos recomendados (expresados en INR)**

INDICACIÓN	INR ACCP[1], BCSH[2], GEHT[3]	
	Rango	Diana
Profilaxis de la trombosis venosa.	2.0 - 3.0	2.5
Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP). Valvulopatía cardíaca. Infarto de miocardio. Fibrilación atrial.	2.0 - 3.0	2.5
Síndrome antifosfolipídico asociado con TVP recurrente o factores de riesgo adicionales.	2.5 - 3.5	3.5

[1] ACCP: American College of Chest Physicians (Colegio Estadounidense de Medicina Torácica)
[2] BCSH: British Committee for Standards in Haematology (Comité Británico de Normas en Hematología)
[3] GEHT: Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose (Grupo de Estudio sobre Hemostasis y Trombosis)

Bibliografía:
- Guidelines on the use and monitoring of heparin. Baglin, T; Barrowcliffe, TW; Cohen, A; Greaves, M; Br J of Haematol, 2006, 133, 19-34
- Prevention of venous thromboembolism. Geerts, WH; Pineo, GF; Heit, JA; Bergqvist, D; Lassen, MR; Colwell, CW; Ray, JG. Chest, 2004, vol. 126, N° 3 supl., páginas 338-400
- Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists, 8th Edition, Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G, Chest 2008; 133 : 160S-198S

Monitorización de terapias anticoagulantes (2)

La heparina no fraccionada (UFH) es una mezcla heterogénea de cadenas de polisacáridos de peso molecular variable. Un tercio de las cadenas tienen un esquema pentasacárido, con una fuerte afinidad de fijación con la antitrombina.
Peso molecular: 2.000 a 40.000 Dalton (promedio: 15.000).

Se utilizan tanto en terapias terapéuticas como profilácticas.

- **Limitación:**
  - Vida media corta, dependiente de la dosis
  - Fijación no específica
  - Efecto aleatorio dependiente de la dosis
  - Mayor riesgo de sangramiento
- **Toma de muestras y tratamiento:**
  - Debe seguirse un protocolo estandarizado para la toma y procesamiento de las muestras.
  - Recolección: en tubo que contenga un anticoagulante – citrato de sodio 0.105/ 0.109 M o CTAD (Citrato, Teofilina, Adenosina, Dipiridamol).
  - Centrifugado dentro de la hora que sigue a la toma.
  - Estabilidad a +20°C: 2 horas en un tubo con citrato o 4 horas en un tubo con CTAD.
- **Ensayos:**
  - **aPTT**
    - Utilizado ampliamente para monitorear el tratamiento con UFH, pero también sensible a algunas anomalías de coagulación y a determinados fármacos, como los antagonistas de la vitamina K (durante la terapia de seguimiento con hepa rina-antagonista de la vitamina K) o fármacos trombolíticos:
      - Deficiencia o trastornos de factores de coagulación específicos
      - Anticoagulantes lúpicos

Nota: Rangos terapéuticos dependen del reactivo utilizado

- **Actividad anti-Xa:** medición estandarizada en relación con una norma internacional (ver Cuadros 1 y 2)
- **Recuento de plaquetas:** para la detección de trombocitopenia inducida por la heparina (TIH)
  - TIH, Tipo II:
    - Reacción inmunoalérgica al fármaco
    - Hasta 3% de los pacientes tratados
    - Por lo general se presenta después del 5º día de tratamiento
    - Trombocitopenia severa, seguida de complicaciones trombóticas con riesgo de muerte
- **Antitrombina (AT):** para excluir la deficiencia de antitrombina en caso de resistencia a la heparina.

Bibliografía:

- (1) Heparin-induced thrombocytopaenia: towards consensus. Warkentin TE, Chong BH, Greinacher A. Thromb. Haamost., 1998, 79(1), 1-7.

Monitorización de la terapia anticoagulante (2)

Cuadro 1: Heparina no fraccionada: rango terapéutico curativo

		Tratamiento curativo	
MODO DE ADMINISTRACIÓN	MUESTRAS	Ratio aPTT paciente/referencia	Actividad anti-Xa
perfusión intravenosa continua	en cualquier momento después de la cuarta hora de tratamiento	2-3 veces	0.3 a 0.6 IU/mL
perfusión subcutánea o intravenosa discontinua	en el punto medio entre 2 inyecciones y antes de la siguiente inyección	2-3 veces	0.3 a 0.6 IU/mL
		1.5 vez	0.15 IU/mL

Cuadro 2: Heparina no fraccionada: rango terapéutico preventivo

		Tratamiento preventivo	
MODO DE ADMINISTRACION	MUESTRAS	Ratio aPTT paciente/referencia	Actividad anti-Xa
perfusión subcutánea continua	en el punto medio entre 2 inyecciones	1.2-1.3 veces	0.1 a 0.2 IU/mL

Monitorización de la heparina de bajo peso molecular (LMWH)

- **La heparina de bajo peso molecular** se obtiene por despolimerización enzimática o química de la heparina no fraccionada.
  Peso molecular: 2.000 a 12.000 Daltons (media: 5.000 Da)

- **Perfil anticoagulante:**
  - Ratio de actividad de anti-factor Xa / anti-factor IIa:
    - UFH: 1:1
    - LMWH: 2 a 5:1

- **Ventajas:**
  - Respuesta anticoagulante más predecible
  - Mejor biodisponibilidad en bajas dosis
  - No dependiente de la dosis
  - Vida media más prolongada

- **Tests :**
  - El resultado de los tests globales de coagulación (aPTT) no tiene correlación con la actividad anticoagulante de la LMWH
  - Los únicos tests actualmente disponibles son aquellos que miden específicamente la actividad anti-Xa en plasma
  - Existencia de una norma internacional para la LMWH (anti-Xa IU/mL)
  - Actividad anti-Xa para ajustar la dosis de LMWH debe ser ensayada por lo menos 48 horas después de la inyección inicial (tratamiento curativo)
  - No es necesario monitoreo durante el tratamiento profiláctico (excepto en caso de problemas renales, ganancia de peso corporal o riesgo de hemorragia o trombosis)
  - El monitoreo se recomienda en particular en niños y personas mayores
  - Debe medirse el recuento de plaquetas:
    - dentro de las primeras 24 horas de tratamiento
    - posteriormente, dos veces por semana durante todo el tratamiento

Cuadro 3: Heparina de bajo peso molecular: rangos terapéuticos curativos y preventivos.

MODO DE ADMINISTRACION	Ratio aPTT paciente/ referencia	Actividad anti-Xa	Ratio aPTT paciente/ referencia	Actividad anti-Xa
Pico alcanzado 3-4h después de inyección si tratamiento 2x/d	NA	0.5 a 1	NA	0.1 a 0.2
4-6h después de inyección de tratamiento 1x/día	NA	< 1.5	NA	

Las actividades anti-Xa son especificadas por los fabricantes de los diferentes tipos de LMWH

Bibliografía:
- Chest 2008, Antithrombotic and thrombolytic therapy, 8ª Ed: ACCP Guidelines

Pruebas de otras terapias anticoagulantes (3)

Monitorización de la terapia de reemplazo

Hirudina

Proteína producida por las glándulas salivales de las sanguijuelas.
Inhibidor directo de la trombina
Actualmente se encuentran comercialmente disponibles hirudinas recombinantes.

- **Indicaciones** (de acuerdo con fármaco y país)
  - Tratamiento de pacientes con trombocitopenia inducida por heparina (TIH)
  - Prevención de complicaciones tromboembólicas después de cirugía ortopédica (reemplazo total de cadera o rodilla) en pacientes con una historia de TIH
- **Zona terapéutica**
  - Hirudina: 0,6 a 1,06 ug/ml para tratamiento profiláctico y 2,5 a 4 ug/mL para cirugía cardíaca
- **Pruebas de laboratorio**
  - **Tratamiento**
    - aPTT: existe una relación directa entre la prolongación del aPTT y la concentración de hirudina en plasma, excepto a altas concentraciones
    - Tiempo de coagulación con ecarina
    - Dosificación cromogénica de la ecarina (ECA): para la determinación cuantitativa de la hirudina y sus análogos
  - **Profilaxis** No hay recomendación de monitorización, excepto en caso de insuficiencia renal o hepática o de tratamiento combinado con anticoagulantes orales.

Danaparoid sódico

Mezcla de heparano sulfatos (~ 84%), dermatano sulfato (~ 12%) y condroitina sulfato (~ 4%). Peso molecular aproximado de 5 500 Daltons. Inhibidor específico del factor Xa.

- **Indicaciones** (de acuerdo con el país)
  - Tratamiento de pacientes que presentan TIH
  - Profilaxis de la trombosis venosa profunda post-operatoria después de una cirugía de reemplazo total de rodilla o cadera (en pacientes con historia previa de TIH)
- **Pruebas de laboratorio**
  - La monitorización no es necesaria para tratamientos profilácticos, pero recomendado para tratamiento curativo.
    - efecto leve sobre pruebas en base a tiempo (TQ y aPTT)
    - pruebas anti-Xa (protocolo específico)

Pruebas de otras terapias anticoagulantes (3)

Monitorización de anticoagulantes nuevos

Fondaparinux (Arixtra®)

Fondaparinux, un pentasacárido, es un inhibidor sintético selectivo del factor Xa. La administración de este fármaco es simple: 1 inyección subcutánea diaria a una dosis fija, independientemente de las características del paciente.
La vida media varía de acuerdo con la edad y es de 17 a 21 horas, con una concentración máxima 2 a 3 horas después de la inyección

- **Indicaciones**
  - Prevención de trombosis en cirugía ortopédica
  - Prevención de trombosis en cirugía abdominal de alto riesgo
  - Prevención de eventos tromboembólicos en pacientes de riesgo y postrados en cama por problemas médicos agudos (insuficiencia cardíaca, problemas respiratorios, etc.)
  - Tratamiento curativo de trombosis venosa profunda aguda
  - Tratamiento curativo de embolismo pulmonar agudo

- **Zona terapéutica**
  - Tratamiento preventivo: 2,5 mg (o 1,5 mg en pacientes con insuficiencia renal) / día
  - Tratamiento curativo: 7,5 mg/día en pacientes que pesen entre 50 y 100 kg

- **Pruebas de laboratorio**

A pesar de que no se recomienda oficialmente la monitorización, determinadas situaciones clínicas pueden requerir dosificación:
  - Hemorragia o accidentes trombóticos
  - Cirugía adicional
  - Insuficiencia renal
  - etc.

Dosificación de la actividad anti-Xa con controles y calibrador específicos para la monitorización de Fondaparinux (STA® - Fondaparinux Control y Calibrador)

- Zona de medición: 0,1 a 2 ug/mL
  - El rango de medición de la dosificación cubre todas las dosis

Inhibidores directos de la trombina (IDT)

Los IDT (Dabigatran -Pradaxa®-, Argatroban®, Bivalirudine®, etc.) son inhibidores directos de la trombina, con rangos terapéuticos de diverso grado.
Tienen una breve vida media y prácticamente biodisponibilidad inmediata.
Los IDT no tienen antídotos. Puede ser necesario medir la actividad anticoagulante de determinados fármacos y en algunos pacientes.

- **Indicaciones** (según el fármaco y el país)
  - Tratamiento de pacientes con trombocitopenia inducida por la heparina
  - Prevención de trombosis
  - Prevención de apoplejía en fibrilación arterial
  - Prevención de complicaciones tromboembólicas después de cirugía ortopédica o cardíaca (Argatroban®, Bivalirudine®).

- **Pruebas de laboratorio**
  - aPTT: existe una relación directa entre la prolongación del aPTT y la concentración del IDT en plasma; sin embargo:
    - Esta prueba está afectada considerablemente por diferentes variables (presencia de coagulantes lúpicos, deficiencia de algún factor, etc.) y por tratamientos concomitantes (antagonistas de la vitamina K, heparina, etc.)
    - El rango de medición no es adecuado para los IDT
    - Existe baja linealidad con dosis altas de IDT
  - Tiempo de coagulación con ecarina (TCE): es considerada la prueba de referencia, pero:
    - Depende de los niveles de trombina y fibrinógeno del paciente.
    - No existe estandarización
  - Dosificación cromogénica de la ecarina (ECA): es una dosificación específica y cuantitativa de los niveles de IDT.

Coagulación intravascular diseminada (CID)

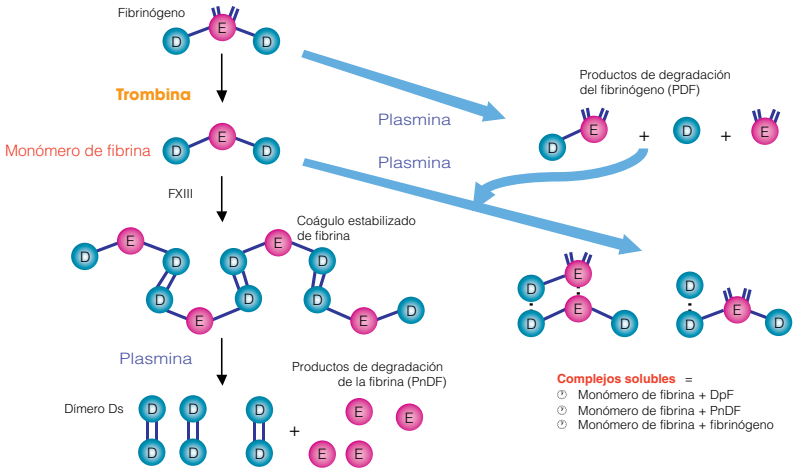
- La CID es un síndrome adquirido que se caracteriza por una activación intravascular sistémica excesiva de la coagulación, sin un sitio específico y debido a una variedad de causas y orígenes diferentes (ISTH 2001).

- El diagnóstico de la CID se basa en criterios clínicos (presencia de enfermedad subyacente o condiciones médicas específicas como septicemia, trauma, tumor maligno, etc.) y criterios de laboratorio.

- Existen 2 tipos de CID:
  - **CID compensada** o «incipiente»
  - **CID descompensada** o «manifiesta»

La CID incipiente no manifiesta se define como una CID sin síntomas de hemorragia o trombosis. El diagnóstico de la CID compensada se basa fundamentalmente en criterios de laboratorio.

La CID manifiesta es una CID establecida, evidente y grave. El diagnóstico se basa en una combinación de signos clínicos y diferentes pruebas de laboratorio.



Diagnóstico de la CID

Diagnóstico clínico

Los signos clínicos de la CID son signos trombóticos, signos hemorrágicos o ambos al mismo tiempo.
Los pacientes son clasificados de acuerdo a 3 sistemas fisiológicos de puntuación clínica.

Diagnóstico de laboratorio

No existen pruebas de laboratorio verdaderamente específicas para la CID.
En la CID aguda, los valores de PT, aPTT y fibrinógeno son por lo general anormales, pero pueden ser normales en la CID crónica o subaguda. Estas pruebas de investigación son, por lo tanto, de especificidad y sensibilidad limitada para diagnosticar CID. Estudios recientes indican que el examen con monómeros de fibrina puede ser un marcador precoz de la CID.
La determinación de la CID definida por la ISTH se basa en la presencia de trastornos subyacentes y en pruebas de coagulación, que permiten identificar a los pacientes que presentan CID manifiesta y no manifiesta.

PRESENCIA DE UN TRASTORNO SUBYACENTE ASOCIADO CON CID

SI: **proceder según ISTH para CID**
manifiesta con puntuación
PT, APTT, fibrinógeno,
recuento de plaquetas

NO: **stop**

Puntuación:

- Recuento de plaquetas:
  > 100 GL = 0 — < 100 GL = 1 — < 50 GL = 2
- Fibrinólisis: (p.ej.: D-Di, FDP, **FM**)
  Sin aumento = 0 — aumento moderado = 2
- alto aumento = 3
- Prolongación de PT: < 3 seg. = 0
  3 seg. < PT < 6 seg. = 1 — > 6 seg. = 2
- Fibrinógeno: > 1 g/L = 0 — > 1 g/L = 1

Puntuación total:

≥ **5** compatible con CID manifiesta
(repetir diariamente)

< **5** no sugiere CID manifiesta
(repetir próximos 1-2 días)

Bibliografía:

- Disseminated Intravascular Coagulation. Levi M, Cate H. Ten. NEJM, 1999, 586-592
- Screening tests of disseminated intravascular coagulation: guidelines for rapid and specific laboratory diagnosis, Yu M y col. Blood, 1998, 98 (supl. 1), abst. 3453
- Disseminated intravascular coagulation: diagnosis and treatment. Baglin T. BMJ, 1996, 312, 683-7
- Diagnosis of Disseminated Intravascular Coagulation and related consumptive coagulopathies. Mammen EF. Caduceus Medical Publishers Inc., Patterson, NY, USA, 1992
- Laboratory diagnosis of DIC and activated coagulation. Schmaier AH., DIC assessment ABC monography,1989, 2-18
- Towards Definition, Clinical and Laboratory Criteria, and a Scoring System for Disseminated Intravascular Coagulation (ISTH), Taylor F.B., Toh C.H., Hoots W.K., Wada H., Levi M., Thromb Haemost, 2001; 86: 1327-30

Trombofilia

- La trombofilia puede ser definida como la tendencia a desarrollar trombosis:
  - Trombofilia hereditaria (congénita o juvenil): tendencia genéticamente determinada a desarrollar trombosis venosa.
  - Trombofilia adquirida.

Clasificación

- **Trombofilia hereditaria (congénita)**
  - Asociada con historia familiar de trombosis venosa (en la mayoría de los casos).
  - Trombosis recurrente en determinados pacientes.
  - No siempre asociada con un claro factor desencadenante.
  - Afecta a personas < 60 años.

- **Trombofilia adquirida**
  - No asociada con historia familiar (por lo general).
  - Asociada con evento desencadenante transitorio tal como:
    - Lesión traumática
    - Embarazo - en particular durante el período post-parto
    - Inmovilización (es decir, estasis, vuelos largos, etc.).
    - Período post-operatorio.
    - Edad avanzada (primer evento > 60 años).
  - Terapia estrogénica.
  - Anticuerpos antifosfolípidos.
  - Puede también estar asociada con otros trastornos clínicos tales como:
    - Cáncer.
    - Trombocitopenia inducida por heparina.

Pruebas de diagnóstico para la trombofilia

- **Detección preliminar:**
  - Antitrombina, Proteína C, Proteína S, resistencia a la Proteína C activada / Factor V Leiden, mutación del gen de la protrombina, anticoagulantes lúpicos (AL) y anticuerpos antifosfolípidos (APA).

- **Detección secundaria:**
  - Fibrinógeno, homocisteína.
  - Detección de fibrinolisis (tPA, etc.)
  - Dosificación de factor VIII, etc.

Trombofilia

Prevalencia en personas trombóticas

CAUSAS	VALORES HABITUALES	RIESGO RELATIVO	PREVALENCIA
Antitrombina	80 - 120%	10-20 en pacientes heterocigotos	1-2% en pacientes con VTE
Proteína C	70 - 130%	6	3% en pacientes con MTEV
Proteína S*	60 - 140%	6 en pacientes	0,06 - 1% en población general, 2-3% en pacientes con MTEV
FV leiden	————	3-5 pacientes heterocigotos	2% en la población europea
LA + αβ2Gp1 + ACL	————	33,3	
αβ2Gp1 + ACL	————	2,2	————
	————		————

*dependiente de edad y sexo

- **Otras pruebas**
  - Otros elementos de Hemostasia.
- **Procedimiento de toma de muestras**

Las muestras utilizadas para confirmar la trombofilia deben recolectarse por lo menos 3 meses después del último accidente trombótico y de acuerdo con los límites de tiempo asociados con la prueba que se realizará después de terminar el tratamiento.

- No deben tomarse muestras en los siguientes casos:
  - Durante episódios agudos de TVP/EP
  - Durante un tratamiento de anticoagulantes orales con antagonistas de la vitamina K, los niveles de PC y PS se reducen en 50% y los niveles de actividad se reducen.
  - Es necesario esperar un mes después de discontinuar el tratamiento con antagonistas de la vitamina K antes de realizar las dosificaciones de Proteína C y Proteína S.
  - En caso de tratamiento con heparina, que puede reducir los niveles de antitrombina
  - En las mujeres embarazadas y durante 3 meses después del parto
  - En pacientes con terapia de estrógenos, hasta 2 ciclos después de discontinuar el tratamiento (p.ej. píldoras anticonceptivas)
  - En pacientes tratados con L-asparaginasa
  - En pacientes con síndrome nefrítico, CID o cuadro inflamatorio.
  - En caso de pruebas de detección positivas de anticoagulantes circulantes, debe repetirse la prueba de detección después de 12 semanas.

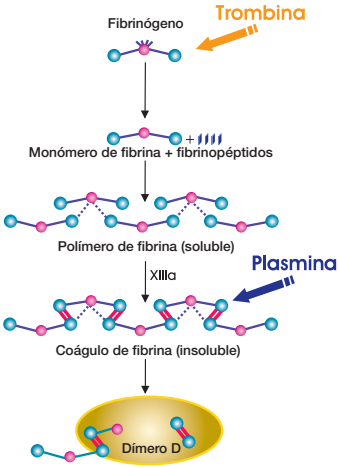
Se observan niveles bajos de PC y PS en muestras pediátricas normales.
En pruebas realizadas sobre muestras pediátricas, deben establecerse los valores normales para pacientes del mismo grupo de edad antes de realizar el diagnóstico.

Bibliografía:

- Inherited thrombophilia: part 1. Lane D y col. Thromb Haemost., 1996, 76, 651.
- High prevalence of antithrombin III, protein C and S deficiency, but not factor V Leiden mutation in venous thrombophilic Chinese patients in Taiwan. Shen MC, Lin JS, Tsay W, Thromb Res., 1997, 87, 377-385.
- Risk factors for venous thrombotic disease. Rosendaal FR. Thromb Haemost. 1999, 82, 610-19.
- Protein C and protein S deficiencies are the most important risk factors associated with thrombosis in Chinese venous thrombophilic patients in Taiwan. Thromb Res., 2000, 99, 447-52.
- Management of thrombophilia, Bauer K. A., Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2003; 1: 1429-1434
- Screening for thrombophilia: a laboratory perspective, Jennings I., Cooper P., British Journal of Biomedical Science, 2003; 60 (1): 39-51

Dosificación de Dímero D para descartar el tromboembolismo venoso (TEV)

- Se ha demostrado que sólo el Dímero D tiene valor diagnóstico para descartar una trombosis venosa profunda o un embolismo pulmonar. Los fragmentos de Dímero D se forman a través de la degradación de la fibrina polimerizada por la plasmina.



Nota: Altos niveles de Dímero D no implican necesariamente TVP/EP, dado que pueden estar asociados con muchas otras causas.
Se pueden encontrar niveles elevados de Dímero D en muestras:

- De pacientes embarazadas
- De personas de edad avanzada
- De pacientes con infección
- Después de lesión traumática
- Durante el período post-operatorio
- De pacientes con cáncer
- De pacientes hospitalizados (que por lo general tienen un nivel inicial más alto de Dímero D que los pacientes ambulatorios)
- De pacientes con síndrome inflamatorio.

- **Ventajas de los Dímero D en el diagnóstico de la trombosis venosa profunda:**
  - Método no invasivo
  - Uso de los Dímero D combinados con puntuación de probabilidades de prueba clínica previa (puntuación de Wells)
    - Con una puntuación < 2 para pacientes con sospecha de TVP
    - Con una puntuación < 4 para pacientes con sospecha de EP
    - Puede utilizarse para todos los pacientes con sospecha de TVP
  - Mejora el diagnóstico
  - Limita el número de pruebas exigidas y la necesidad de recurrir a pruebas diagnósticas por imagen.

Dosificación de Dímero D para descartar el tromboembolismo venoso (TEV)

- Varios estudios realizados con STA®-Liatest® D-Di han mostrado un valor predictivo negativo (VNP) bastante cercano a 100% en pacientes ambulatorios, utilizando un valor umbral para los Dímero D de 500 ng/mL (es decir, 0,5 ug/mL).

Validación clínica de STA®-Liatest® D-Di en diagnóstico para descartar TVP y EP.

Número de pacientes	Patologías	NVP STA®-Liatest® D-Di
386	EP	100%
501	EP	99.4%
222	EP	100%
114	TVP/EP	100%

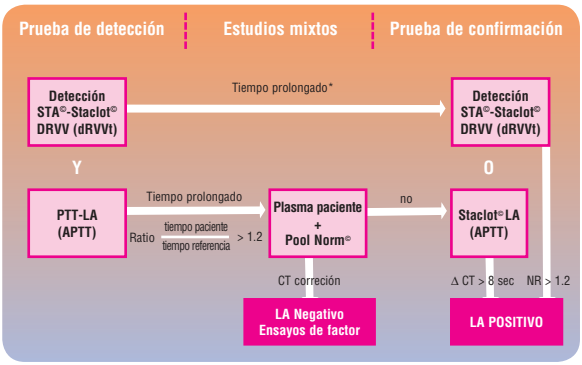
Bibliografía:

- Evaluation of a new, rapid, and quantitative D Dimer test in patients with suspected pulmonary embolism. Oger E. y col., Am. J. Respir. Crit. Care Medicine. 1998, 158:65-70.
- Performances of a new, rapid and automated microlatex D Dimer assay for the exclusion of pulmonary embolism in symptomatic outpatients. Reber G. y col., Thromb Haemost., 1998, 80:719-720.
- D Dimer testing in patients with suspected pulmonary embolism. Comparison of 2 rapid quantitative ensayos STA Liatest DDi and vidas ddimer with an ELISA. Lecourvoisier C. y col., ASH 2000.
- Comparative study of 4 new and rapid DDimer assays to exclude deep venous thrombosis or pulmonary embolism. Breton E. y col., Thromb Haemost., 1997, supl 1, 844:720.

Anticoagulantes lúpicos (AL) / Anticuerpos antifosfolípidos (APA)

- Los anticuerpos antifosfolípidos son una familia heterogénea de anticuerpos dirigidos contra proteínas fijadas en fosfolípidos de carga negativa. Los inhibidores del tipo lupus pertenecen a esta familia de anticuerpos, tal como los anticuerpos anticardiolipinas. La presencia de anticuerpos antifosfolípidos constituye un marcador biológico para el síndrome antifosfolípidos (APS).
- El APS es una enfermedad autoinmune asociada con un alto riesgo de trombosis, pérdida fetal espontánea recurrente, trombocitopenia y varias otras manifestaciones clínicas.
- El inhibidor del lupus es también conocido como «anticuerpo anticoagulante de la antiprotrombinasa» o «anticoagulante lúpico» (AL).
  - El AL es una anomalía adquirida que afecta entre 1 y 5% de la población general. Sin embargo, sólo 15 a 20% de estos individuos dan resultados positivos en las pruebas de control realizadas varios meses después.
  - *In vitro*, AL se expresa como tiempos de coagulación prolongados en pruebas dependientes de los fosfolípidos (p.ej. aPTT o PT, así como ciertas pruebas APCR). El tiempo del veneno de víbora de Russell diluido (dRVVT) es una prueba específica utilizada para detectar el AL.
  - *In vivo*, AL está asociado con un riesgo de trombosis que se puede traducir en complicaciones obstétricas, neurológicas (CVA), renales o pulmonares.
- Una única prueba no es suficiente para permitir diagnosticar este síndrome.
- En algunos pacientes, pueden detectarse anticuerpos antifosfolípidos transitorios debido a una infección o a otro tratamiento, a pesar de la ausencia de signos clínicos.

Decisiones de diagnóstico para AL de acuerdo a las recomendaciones de la ISTH (1)



NR: Normalizado;
CT: Tiempo de coagulación
* Si paciente OAT, mezclar 1:1 patente de plasma– Pool Norm©
** de acuerdo a Indice Rosner o a cálculos ICA (1)

Anticoagulante lúpico (AL) / Anticuerpos antifosfolípidos (APA)

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico sólo puede hacerse en base a pruebas inmunológicas con detección, para APA, y/o pruebas de coagulación para AL.
Las recomendaciones del «Scientific Subcommittees of the International Society on Thrombosis and Haemostasis» (ISTH) son las siguientes:

1) Anticoagulantes lúpicos (AL)
Deben ser detectados en plasma por lo menos en dos ocasiones separadas por un intervalo mínimo de 12 semanas:

- **Paso de detección:** detección de un aumento del tiempo de coagulación durante una prueba fosfolípido-dependiente;
  - Deben realizarse por lo menos 2 pruebas de detección antes de descartar la presencia de AL:
    - La prueba de primera línea es la prueba DRVV.
    - La prueba de segunda línea consiste en aPTT sensibilizados que contienen un activador de sílice y una baja concentración de fosfolípidos.
- **Paso de identificación de la presencia de un inhibidor de la coagulación:** mezcla 50/50 del paciente + control (puede usarse mezcla comercialmente disponible).
- **El paso de confirmación que indica que la inhibición** es fosfolípido-dependiente; la prueba seleccionada contiene una alta concentración de fosfolípidos. Debe estar basada en el mismo principio que la prueba de detección.

Exclusión de trastorno de coagulación asociado.

2) Anticuerpo anticardiolipina (aCL) (IgG y/o IgM)
Puede estar presente en suero o plasma, en concentraciones de moderadas a altas (p.ej. > 40 GPL o MPL, o > percentil 99), al menos en dos ocasiones separadas por un intervalo mínimo de 12 semanas, y determinado utilizando un método estandarizado ELISA.

3) Anticuerpos anti-glicoproteína I 132 (IgG y/o IgM)
Pueden estar presentes en suero o plasma (título > percentil 99), en una o dos ocasiones separadas por un intervalo mínimo de 12 semanas, y determinados utilizando un método ELISA estandarizado, de acuerdo con el procedimiento operativo recomendado.

Bibliografía:
- Pengo A, Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. J. Thromb Haemost, 2009, 7:137-40.
- Miyakis S y col. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost. 2006 Feb;4(2):295-306.

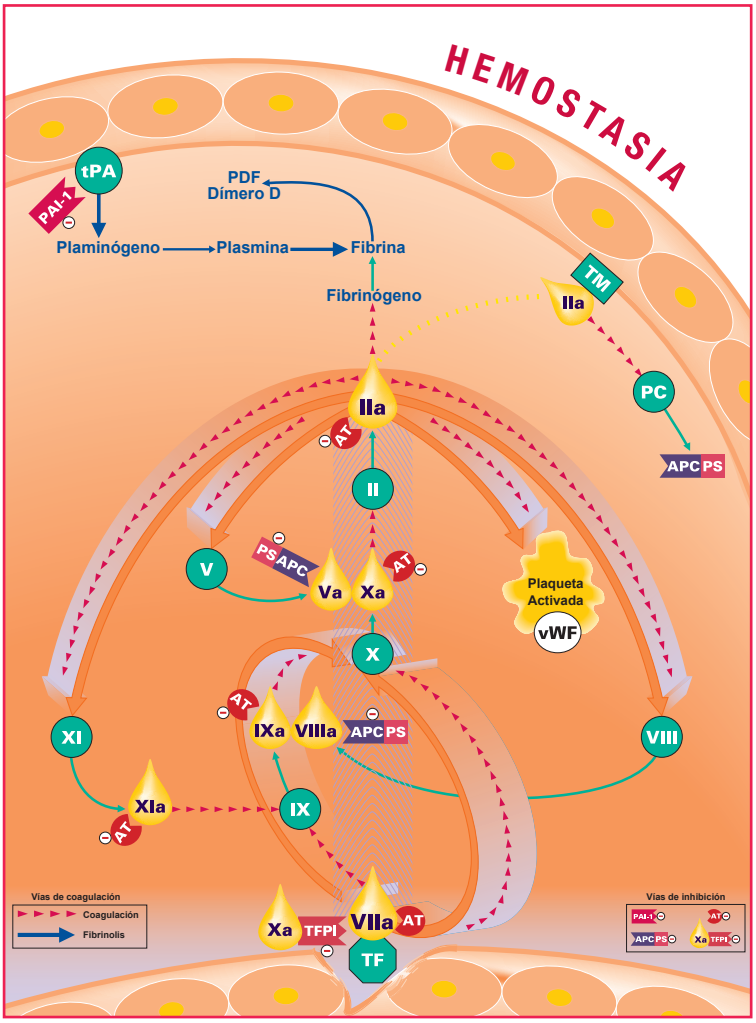

HEMOSTASIA
tPA
PAI-1
PDF
Dímero D
Plaminógeno
Plasmina
Fibrina
Fibrinógeno
TM
IIa
PC
APC PS
IIa
AT
II
V
PS APC
Va
Xa
AT
Plaqueta
Activada
vWF
X
AT
IXa
VIIIa
APC PS
XI
VIII
XIa
AT
IX
Xa
TFPI
VIIa
AT
TF
Vías de coagulación
Coagulación
Fibrinolis
Vías de inhibición
PAI-1
AT
APC PS
Xa
TFPI

Image et Texte - © 2001 Diagnostica Stago, Todos los derechos reservados. Fotos no contractuales. 01/2012.
Este documento contiene información sobre productos destinada a una amplia difusión; por lo tanto puede contener información o detalles que pueden no ser accesibles o validos en su país. This document contains information on products which is targeted to a wide range of audiences and could contain product details or information otherwise not accessible or valid in your country.

Stago
SPAIN
En el Corazón de la Hemostasia

Diagnostica Stago S.L.U.
Plaza Europa 9-11, planta 17
08908 L'Hospitalet de Llobregat
Barcelona - España
Telf : +34 931 165 138
Fax : +34 932 591 341
info@es.stago.com
www.stago.es