

Sej
7



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

**FISIOPATOLOGIA DE LOS MECANISMOS HUMORALES
DE COAGULACION.**

TRABAJO ESCRITO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO

P R E S E N T A :

IMELDA BAILON APAN

FALLA DE ORIGEN



OCT. 30 1989



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CONTENIDO.

Introducción..... 1

I. GENERALIDADES.

Antecedentes históricos..... 3

Mecanismos de la hemostasia..... 6

Características de los factores de coagulación..... 17

Trastornos humorales congénitos y adquiridos..... 37

II. METODOS.

Tiempo de plasma recalcificado..... 39

Tiempo de tromboplastina parcial..... 40

Tiempo de protrombina..... 41

Tiempo de trombina..... 42

Cuantificación de fibrinógeno..... 44

BIBLIOGRAFÍA.....46

OBJETIVO:

Realizar una revisión actual sobre el tema.

Fisiopatología de los mecanismos humorales de coagulación.

INTRODUCCION.

La función de la hemostasia es mantener a la sangre en estado fluido dentro de los vasos sanguíneos y de coagularla en el momento que esta se extravase. En realidad este mecanismo, consiste en dos sistemas, uno de coagulación y el otro de fibrinólisis.

El fenómeno de coagulación esta representado por la conversión de fibrinógeno a fibrina. Lo cual es el resultado de la interacción de los factores de coagulación. Esto ocurre por dos vías: una extrínseca que requiere de la presencia de un fofolípido tisular (tromboplastina), que activa la intrínseca que no requiere de ninguna sustancia exógena para activar el factor XII, el cual es activado simplemente al ser expuesto a una superficie irregular.

El mecanismo de la fibrinólisis esta formado por un grupo de proteínas que conducen a la activación del plasminógeno a la enzima llamada plasmina. La cual tiene la propiedad de digerir la fibrina y al fibrinógeno a moléculas solubles, las cuales han sido llamadas "productos de degradación de fibrinógeno y fibrina". La fibrina es el resultado de la polimerización de los monómeros de fibrinógeno.

La fibrinólisis no solo es un mecanismo de lisis de la fibrina si no que en si mismo representa un anticoagulante endógeno, ya que evita la conversión de fibrinógeno a fibrina.

En realidad el concepto de deficiencia de un factor de coagulación se refiere a la falta de actividad biológica del mismo.

La alteración de la síntesis de los factores de coagulación puede estar genéticamente determinada; en cuyo caso la deficiencia es congénita o hereditaria.

Las coagulopatías congénitas son debidas generalmente a la deficiencia de uno solo de los factores de coagulación aunque en ocasiones se han encontrado deficiencias combinadas de dos o más factores.

Las alteraciones de la coagulación adquiridas son más complejas que -- las formas hereditarias. En las adquiridas por lo general se encuentran una deficiencia de varios factores y se asocian anomalías de la función plaquetaria.

La hemorragia es menos severa que en las formas hereditarias y el cuadro clínico suele complicarse con signos y síntomas de la enfermedad -- de base.

I. GENERALIDADES.

I.1.- Antecedentes históricos.

Los conceptos actuales sobre la coagulación se comprenderán mejor si se consideran con perspectiva histórica.

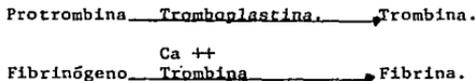
En 1845, Buchanan observó que durante la coagulación se formaba -- una sustancia que luego, extraída del coágulo, causaba coagulación de líquidos serosos. Esta sustancia era la trombina. En 1859, Denis demostró que en el plasma había un material que era el precursor soluble de la fibrina del coágulo. Esta proteína recibió el nombre de fibrinógeno. Schmidt siguiendo líneas similares, en 1872 llegó a la conclusión de que la formación de fibrina dependía de interacción de fibrinógeno y globulina sérica en presencia de trombina, observó que la sustancia que provocaba la coagulación, trombina, podía extraerse después de formado el coágulo, pero no podía demostrarse en estado líquido. De esta observación dedujo que la trombina se hallaba presente en la sangre circulante en forma inactiva o de precursor, y así se desarrolló el concepto de protrombina. En 1879, Hammarsten utilizando un método mejor para preparar el fibrinógeno, demostró que podía convertirse en fibrina en presencia de trombina sin la participación de albúmina ni globulina de suero.

En 1826 Joseph Jackson Lister, el padre de Lord Lister, descubrió que la aberración esférica de una lente podía neutralizarse por la otra y así aumento considerablemente el potencial del microscopio de luz. En consecuencia George Gulliver en 1841, y William Addison en 1842 descubrieron las plaquetas.

Osler publicó sus estudios sobre la hemorragia en 1874; llamó la atención hacia las masas gránulosas de plaquetas, sus seudópodos y su estrecha relación con la formación de fibrina. "degeneración mucóide" - fué el término empleado por Osler para describir los cambios morfológicos de las plaquetas en las primeras etapas de la coagulación, que hoy conocemos como metamorfosis viscosa.

En 1890, Arthuus y Pagés demostraron que es esencial para la coagulación de sangre. Se comprobó que las sustancias que fijan calcio de la sangre impiden la coagulación.

A principios de siglo, Morawitz pudo formular la teoría clásica de la coagulación que se resume como sigue:



Esta teoría clásica que era tan simple y explicaba los hechos conocidos entonces, persistió sin modificación hasta la década de los cincuenta.

A medida que se descubrieron factores adicionales esenciales para la coagulación, resultó necesario ampliar el esquema, pero la teoría clásica sigue siendo la base de la mayor parte de concepciones modernas sobre la coagulación.

Las contribuciones más importantes a la teoría de la coagulación - se refieren al desarrollo de la substancia que activa la protrombina. Durante casi 50 años después de exponerse la teoría clásica las investigaciones se hallan dificultadas por no percatarse de que la trombocina sa podía provenir no sólo de una fuente tisular sino también de la propia snague. No se sabe aún a ciencia cierta cuál sea la verdadera naturaleza del material que convierte la protrombina en trombina; para fi--nes prácticos, se denomina "actividad de tromboplastina" también recibe el nombre de protrombinasa y se ha demostrado como un complejo fosfolipídico.

Estudiando pacientes con trastornos de la hemostasia se han logrado descubrir nuevos factores necesarios para el desarrollo de una actividad - de tromboplastina normal. El plan general de tales investigaciones es simple. Se utiliza el sistema de ensayos in vitro. El defecto que -- existe en plasma, suero o plaquetas del paciente investigado se identifica por sustituciones sucesivas de la fracción correspondiente de sangre normal, normal hasta corregir el trastorno de coagulación. Una vez localizado el plasma, suero o plaquetas se identifica ulteriormente el defecto comparando la fracción defectuosa con fracciones similares de - pacientes que sufren de trastornos conocidos. En esta forma cabe de--terminar si el defecto estudiado resulta de deficiencia de un factor o de un factor todavía no descubierto.

Mecanismo de la hemostasia.

Componente vascular.

Inmediatamente después de que se rompe un vaso sanguíneo, - la pared del mismo se contrae; esto reduce espontáneamente el flujo de sangre por la rotura vascular.

La contracción resulta de reflejos nerviosos y de espasmo miógeno local. Los reflejos nerviosos probablemente se inducen por impulsos dolorosos nacidos del vaso traumatizado o de tejidos vecinos. La señal del reflejo viaja primero hacia la médula espinal y regresa por los -- nervios simpáticos provocando espasmos del vaso en varios centímetros en ambas direcciones desde el punto de rotura.

Las fibras de colágena, que quedan expuestas en los sitios lesionados activan por medio de sus grupos carboxílicos el factor XII del mecanismo de coagulación, el cual aumenta la permeabilidad y favorece una hiperviscosidad local que ayuda al proceso coagulatorio o hemostático. La lesión ocasionada en las fibras de colágeno, produce grupos amonio libres, los cuales activan a las plaquetas, permitiéndoles una mayor - adhesividad e intervienen en el desencadenamiento de los fenómenos plaquetarios. El fenómeno vascular casi instantáneo, es complementado -- por el mecanismo plaquetario y el mecanismo de coagulación.

Componente celular.

En la hemostasia y la coagulación de la sangre, sobre todo en el taponamiento de la solución de continuidad de las paredes vasculares y en el mecanismo intrínseco de producción de tromboplastina, de desempeñan un papel de gran importancia las propiedades tanto químicas -

como físicas de las plaquetas. Sin embargo las plaquetas no inician la coagulación en el sistema intrínseco, no en el extrínseco. En este último la coagulación es iniciada por las sustancias tromboplastínicas - tisulares activadas por el factor VII del plasma. La tromboplastina -- así producida en el sistema extrínseco puede tal vez, en caso de traumatismo y hemorragia in vivo, a través de la liberación de una pequeña -- cantidad de trombina que, a su vez actúa sobre las plaquetas y provoca en ellas modificaciones cuyo resultado es la liberación de sustancias tromboplastínicas de las plaquetas.

También se encuentra en las plaquetas una proteína de retracción del -- coágulo, la trombostesina liberada por consumo energético del ciclo de la glucólisis en la plaqueta. Cuando las plaquetas interactúan y se -- contraen, liberan numerosos factores adicionales muchos de los cuales -- los habían absorbido del plasma. Las plaquetas contienen una substan-- cia fibrinoplástica que promueve la plimerización de la fibrina. Final-- mente liberan su propia sustancia tromboplastina factor plaquetario 3, factor plaquetario 4 para el sistema intrínseco.

Componente humoral.

La coagulación se inicia por dos vías o sistemas fundamen-- talmente diferentes, a través de activación por contacto y por acción del factor tisular. Para su estudio el sistema de coagulación ha sido dividido en tres fases que son:

Fase I Formación de tromboplastina activa. (extrínseca e intrínseca)

Fase II Formación de trombina activa.

Fase III Conversión de fibrinógeno en fibrina.

Sistema extrínseco.

Se refiere a la secuencia de las reacciones de coagulación después de añadir el plasma extractos hísticos y calcio. El único paso del sistema extrínseco es la reacción del factor hístico (factor III) con el factor VII. La incubación del factor hístico y el calcio con el factor VII origina el desarrollo de una notable actividad coagulante que se puede sedimentar por ultracentrifugación y parece ser un complejo de estos reactivos.

Este complejo actúa enzimáticamente con el calcio como cofactor para convertir el factor X en Xa.

El sistema extrínseco puede ser importante para acelerar la coagulación procurando un mecanismo para la rápida producción de pequeñas cantidades de trombina. La trombina así formada puede convertir rápidamente los factores V y VII en formas reactivas e iniciar o acelerar la agregación plaquetaria así como realizar la formación de fibrina. Puede ocurrir que el factor hístico sea liberado del lugar de la alteración de los tejidos cuando ocurre una herida, posiblemente de la íntima de los vasos sanguíneos y entonces reacciona rápidamente con el factor VII en el plasma. Esta reacción puede estar acrecentada por el factor XIIa que al parecer transforma el factor VII en forma más reactiva. También puede participar en esta activación del factor VII los factores XIa y IXa. Como simplemente pequeñas cantidades de factor hístico y factor VII pueden iniciar la rápida formación de trombina, el factor Xa activado por la vía intrínseca o extrínseca o por enzimas exógenas como el veneno de víbora de Russel o la tripsina, es capaz a su vez, de activar en forma directa a la protrombina, pero esta acción se acelera y aumen-

ta marcadamente en presencia del factor V, fosfolípidos y del calcio, con los cuales forma un "complejo activador de la protrombina" o protrombinasa. En ella el fosfolípido daría la matriz lipídica en forma de interfase agua-lípido, al que se adhieren el factor V, y el Xa y la protrombina, siendo el calcio el factor aglutinante de este complejo enzima sustrato.

Mecanismo intrínseco.

El mecanismo intrínseco ocurre cuando la sangre tiene mínimo contacto con factores tisulares. Esta vía de activación se inicia por la acción sobre el factor XII de una superficie rugosa, ciertos mucopolisacaridos o ácidos grasos, plaquetas activadas, endotoxinas, etc. que modificando la conformación molecular facilitan su conversión en factor XIIa por diversas enzimas. El factor XIIa tiene una menor solubilidad en medio acuoso y adquiere una actividad proteasica que la ejerce sobre diversos sustratos plasmáticos, especialmente el factor XI este se convierte entonces en factor XIa o factor de contacto. El factor XIa continúa la reacción en cadena, activando el factor IX transformandolo en presencia de calcio en factor IXa. Esta activación provoca cambios en la movilidad electroforética del factor IX lo que es consecuencia de la rotura de dos uniones peptídicas y liberación de un fragmento molecular, el factor IXa se une posteriormente al factor VIII sobre partículas o micelas de fosfolípidos plasmáticos o plaquetarios y en presencia de calcio forma un complejo activado del factor X compuesto de dos cadenas polipeptídicas, liviana y pesada, es activado por rotura de una unión arginina-leucina en la cadena

pesada que lo convierte en factor Xa alfa la que es seguida de una segunda proteólisis de la cadena pesada con eliminación de un pequeño glu copéptico, que lo convierte en factor Xa, beta.

Tanto el factor Xa alfa como el factor Xa beta tienen similar acción -- coagulante.

Una vez generado el factor Xa, éste es capaz de degradar la protrombina y generar trombina, a través del complejo activador que ya referimos -- forma con fosfolípidos, calcio, y factor V.

Esta primera fase de la coagulación consiste en una serie de "activaciones" en cadena o cascada mecanismo a su vez amplificador de la coagulación.

Fase II. Conversión de protrombina a trombina.

Esta segunda fase de la coagulación puede esquematizarse como sigue:

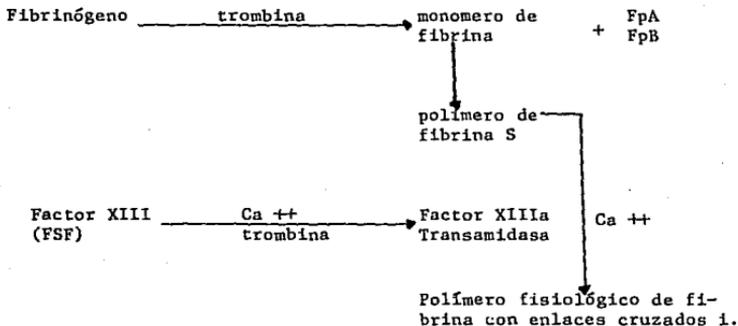
Protrombina Actividad de tromboplastina, Trombina.

La protrombina que tiene un peso molecular de 68,000 daltones y que es una falta-2-glucoproteína, por acción de la protrombinasa y en presencia de calcio, se descompone rápidamente en productos intermedarios -- que se agrupan en un precursor de la trombina, el cual en presencia de los factores Va. VIIa y de la trombina que se esta formando, genera ma yores cantidades de trombina en un proceso autocatalítico de retroalimentación.

Fase III Conversión de fibrinógeno en fibrina.

La fase final de la coagulación de la sangre ocurre según el esquema #

1:



ESQUEMA # 1

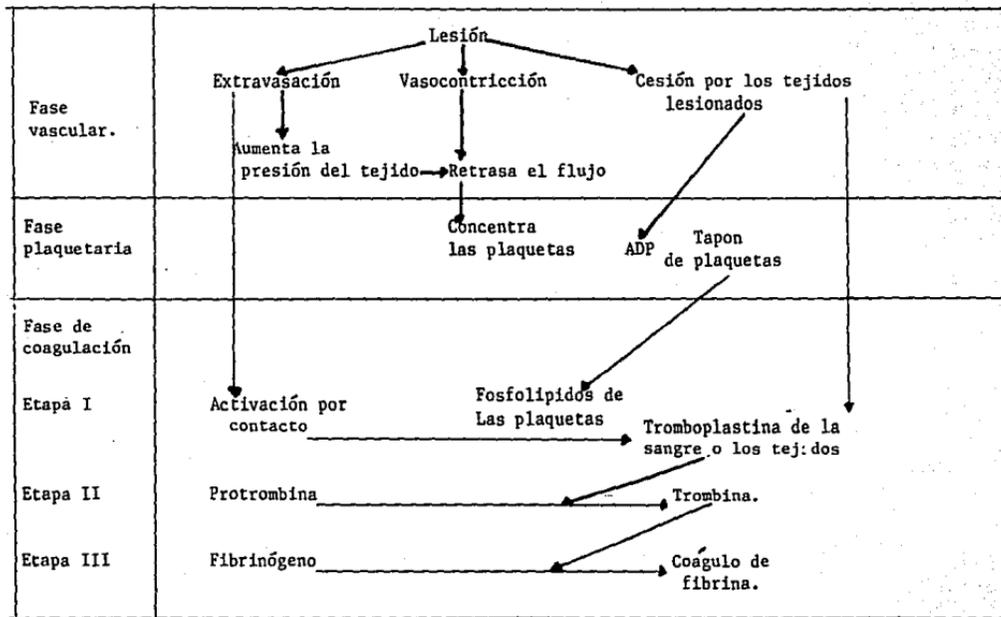
La transformación de fibrina soluble en fibrina insoluble requiere la presencia del factor XIII o factor estabilizador de la fibrina (FSF).

Este factor se encuentra en forma inactiva en el plasma y plaquetas y es activado por la trombina en presencia del calcio.

El factor XIII activado actúa como una transaminasa, creando enlaces interpeptídicos estables a nivel de las cadenas y , formando dímeros y polímeros.

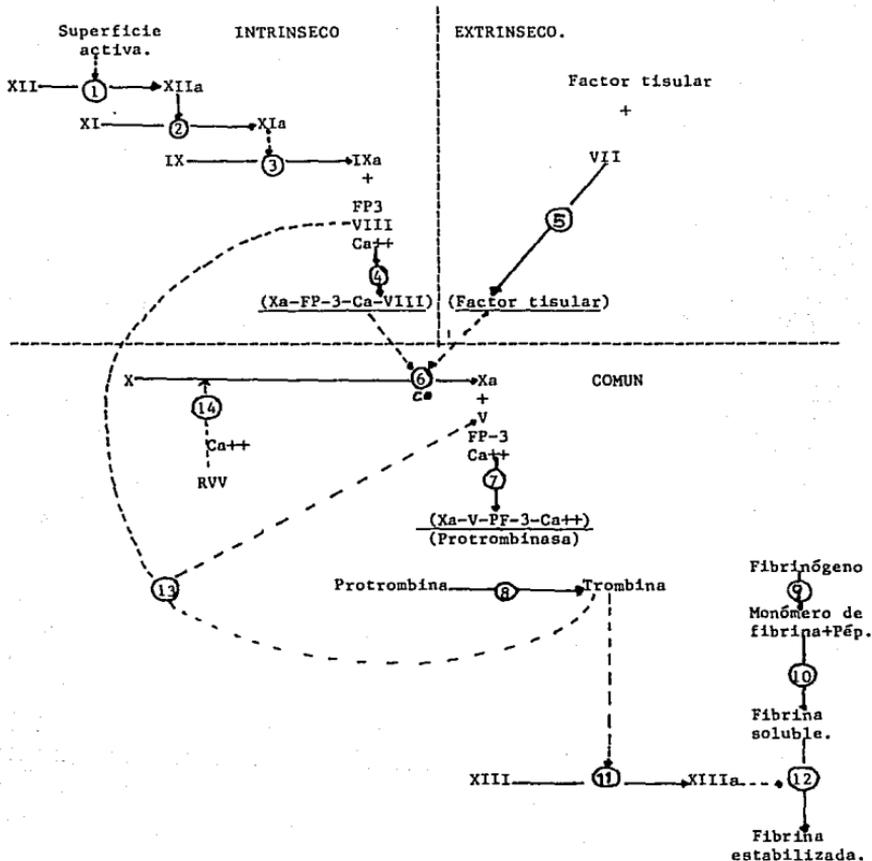
El fibrinógeno es un dímero de peso molecular de 340,000 daltones, formado por seis cadenas p^lipeptídicas simétricas por acción de la trombina se divide en tres fragmentos: un monómero de fibrina y dos peptidos, A y B quedando además restos de carbohidratos.

Los monómeros de fibrina tienen la tendencia de polimerizarse longitudinalmente y por la acción del factor XIIIa se polimerizan transversal-



Esq. 1a. Representación esquemática de la fisiología de la hemostasis.

COAGULACION SANGUINEA.



ESQUEMA #2.

Los tres mecanismos están separados por líneas de puntos. Las flechas enteras indican transformación; las flechas de puntos denotan acción. Los complejos están subrayados y encerrados entre paréntesis, por ejem. (Xa-V-PF-3-Ca). Los números de la reacción, dentro de las flechas, se refieren a los del texto. Las acciones autocatalíticas de trombina (reacción 13) se indican con líneas de puntos, RVV es la abreviatura de veneno de víbora de Russel (reacción 14).

mente, convirtiéndose en una fibrina insoluble a la acción de la urea. De acuerdo a esto se considera que la formación del coágulo se lleva a cabo debido a una sucesión de reacciones enzimáticas (cascada enzimática) en la cual todas las proteínas coagulantes con excepción del fibrinógeno se transforman en una forma activa con actividad enzimática. En la activación de cada factor tiene lugar una sucesión de fases, en las cuales la enzima recién formada reacciona con su sustrato específico. En la fig. 1 se muestra la cascada de coagulación.

Mecanismo Fibrinolítico.

Tanto en la salud como en la enfermedad, se producen frecuentemente depósitos de fibrina intra y extravascularmente. La resolución de estos depósitos se lleva a cabo, in vivo, por medio de un mecanismo de reparación que comporta la disolución enzimática de los polímeros de fibrina insoluble, fenómeno llamado fibrinólisis. Este fenómeno es controlado y regulado, en su mayor parte, por la actividad de un sistema enzimático proteolítico del plasma normal, denominado sistema plasmina-plasminógeno.

Hasta el momento no se tiene una clara explicación del mecanismo por el cual se genera la plasmina que provoca la lisis del coágulo de fibrina in vivo. Hay diversas teorías al respecto, que se pueden resumir en lo siguiente.

a).- El plasminógeno tiene marcada afinidad por el fibrinógeno y la fibrina, siendo ambos elementos constituyentes habituales de todo coágulo (se le conoce como Euglobulinas).

El plasminógeno endógeno del coágulo puede ser activado por el activador

que penetra en la malla de fibrina dada su afinidad para hacerlo, actuando en esa forma libre de los inhibidores y generando la plasmina dentro del propio coágulo.

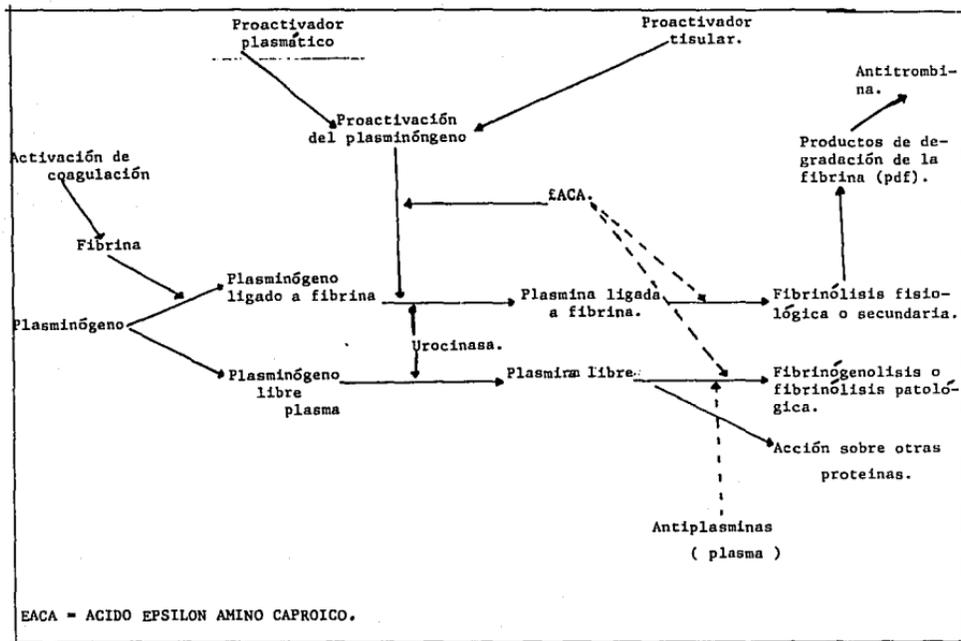
b).- La plasmina generada en el plasma, a pesar de ser bloqueada por los inhibidores puede ejercer su acción debido a su capacidad de disociarse de dichos inhibidores a nivel o en contacto con la malla de fibrina. por un fenómeno de competición entre esta y los inhibidores y por mayor afinidad que tiene la plasmina con la fibrina.

c).- Los activadores del plasminógeno tienen gran afinidad y capacidad de fijarse a la malla de fibrina y ahí activar el fibrinógeno endógeno del coágulo y también al plasminógeno circulante en el plasma en contacto con el coágulo.

A su vez la plasmina generada en la superficie del coágulo estaría protegida de las antiplasminas por la unión con la alfa 2M, que sería capaz de resguardar cierta actividad fibrinolítica residual. De todas las teorías esta última es la más aceptable.

En el esquema # 2 se muestra el mecanismo de la fibrinólisis.

Fibrinólisis.



ESQUEMA 2a.

Factor	Sinonimo	Sitio de formación	Función principal
I	Fibrinógeno	Hígado	Dímero de alto peso molecular que por acción de la trombina se degrada y polimeriza para convertir en fibrina.
II	Protrombina	Hígado	Alfa-glucoproteína que por su acción de la tromboplastina activa se convierte en trombina.
III	Tromboplastina tisular.	Hígado	Es un fosfolípido que se extrae de los tejidos en general y sirve como medio de activación de los factores VII, X y II.
IV	Calcio	Origen externo	Mecanismo de acción desconocido sin embargo su participación como catalizador es bien conocido.
V	Proacelerina	Hígado	Actúa como factor acelerador. No existe en el suero y desaparece rápidamente a temperatura ambiente.
VII	Convertina	Hígado	Se une a la tromboplastina tisular para activar al factor X.
VIII	Antihemofílico A	Tejido linfático, SRE endotelio.	Es un cofactor necesario para la obtención de protrombinasa.
IX	Antihemofílico B.	Hígado	Actúa con el factor VIII, los fosfolípidos plaquetarios y el calcio para formar el factor Xa.

Tabla 1 Factores de coagulación.

Factor	Sinonimo	Sitio de formación	Función principal.
X	Stuart- Prower.	Hígado	Juega un papel importante en la conversión de la protombina en trombina.
XI	Antihemofílico C.	No determinado.	Forma con el factor XIIIa el factor de contacto , relaciona la coagulación con los procesos inflamatorios e inmunes.
XII	Hageman	No determinado.	Se activa con los sitios de lesión y desencadena el proceso intrínseco de la coagulación, participa en proceso inflamatorio y fibrinolítico.
XIII	Estabilizador de la fibrina	50% plaquetas	Estabiliza el coagulo de fibrina.

Continuación de tabla 1

1.4.- Transtornos humorales de la coagulación congénitos y adquiridos.

1. - Causados por anomalías de los factores del plasma involucrados - en la formación de la fibrina.

a).- Síntesis deficiente de factores específicos.

Fibrinógeno (factor I).

Protrombina (factor II).

Factor V y factor VII al XIII.

b).- Síntesis de factores inmunológicamente reactivos, pero fundamentalmente inactivos.

Factores VII, VIII, IX y X.

c).- Síntesis de factores fundamentalmente anormales.

Fibrinógeno (factor I).

Factores IX y X.

2.- Causados por anomalías de los factores del plasma involucrados en - la función plaquetaria y en la formación de la fibrina (enfermedad de Von Wuillebrand.)

Afibrinogenia congénita.

Las anomalías congénitas del fibrinógeno pueden ser cualitativas -- (o disfibrinogenemias) y cuantitativas: que comprenden tanto la ausencia de la proteína: afibrinogenemia, como su disminución: hipofibrinogenemia. Al parecer resulta de deficiente biosíntesis del fibrinógeno. En la sangre de los pacientes con esta afección no se identifica fibrinógeno por medio de los métodos electroforéticos o por precipitación - por calor o agentes químicos. El fibrinógeno asociado a las plaquetas también es deficiente.

Riesgos clínicos.

Hay tendencia a sangrar desde el nacimiento y la hemorragia del cordón umbilical o la posterior a la circuncisión puede ser profusa. otras manifestaciones comunes incluyen hemorragias subcutáneas, epistaxis y sangrado excesivo durante la erupción y caída de los dientes temporarios.

Deficiencia congénita de la protrombina (factor II).

La deficiencia congénita de la protrombina es un trastorno extremadamente raro que se hereda con caracter autosómico recesivo, y se han descrito dos tipos de deficiencia de protrombina. Uno de estos tipos se caracteriza por menor concentración plasmática de procoagulante y de material antigénico, indicativa de menor síntesis del factor II. El segundo grupo se reconoce por una menor actividad de procoagulante con concentraciones antigénicas normales de protrombina, estos datos sugieren que en algunos casos se sintetiza una molécula anormal de protrombina. Los individuos homocigotos suelen tener un nivel funcional de protrombina del 10% o menor respecto al valor normal. Las manifestaciones hemorrágicas de estos pacientes incluyen epistaxis, facilidad de equimosis hemorragia de gingivas y hemorragias después de las extracciones dentales.

Los heterocigotos tienen una actividad biológica del factor II que oscila entre el 40 y 60% de lo normal y son asintomáticos.

Los estudios de laboratorio pueden revelar tiempo de protrombina y de tromboplastina parcial alargados.

Deficiencia congénita del factor V (parshemofilia).

La deficiencia congénita del factor V se produce en menos de uno por millón de individuos y se hereda en carácter autosómico dominante con expresividad incompleta o como rasgo autosómico recesivo.

La parahemofilia puede ser debida a una biosíntesis deficiente de pro-teínas del factor V, puesto que no se ha detectado material antigénico en el plasma de los individuos afectados.

Deficiencia congénita del factor VII.

La deficiencia del factor VII es un trastorno raro. Aproximadamente se ha descrito entre 40 y 70 casos de este tipo de deficiencia. El -- trastorno se hereda con carácter autosómico recesivo.

Las manifestaciones clínicas más comunes de este trastorno incluyen -- epistaxis, equimosis, menorragia y hemorragia posparto y posquirúrgica.

Deficiencia congénita del factor VIII (Hemofilia A).

La hemofilia se hereda como un rasgo recesivo ligado al sexo y se produce en un individuo de cada 10,000. El trastorno es el resultado de la síntesis de una molécula disfuncional.

Aproximadamente un 10% del plasma hemofílico se detecta antígeno de -- factor VIII mediante un anticuerpo humano.

La hemofilia A es la más común de todas las alteraciones de la coagula-ción. Como en la hemofilia clásica leve, las hemorragias debidas a le-siones traumáticas o posteriores a padecimientos quirúrgicos constitu-yen un riesgo significativo. Las petequias son raras pero las hemorra-gias son particularmente frecuentes.

La anormalidad del tiempo de tromboplastina parcial refleja una reducción leve o moderada del factor VIII, los niveles plasmáticos del factor VIII varían mucho. El tiempo de coagulación y los resultados de la prueba de consumo de protrombina son normales. A menos que el déficit del factor VIII sea infrecuentemente severo.

Es importante identificar a los pacientes hemofílicos con anticuerpos circulantes contra una globulina antihemofílica, ya que el título alto es causa de que el paciente sea refractario a la terapia con crioprecipitados o concentrados del factor VIII.

Deficiencia del factor IX (hemofilia B).

La hemofilia B se hereda como un rasgo recesivo ligado al sexo y se presenta aproximadamente en un individuo por cada 76 000 a 85 000. Las manifestaciones clínicas de esta enfermedad son idénticas a las de la hemofilia A. La hemofilia B es provocada por cualquiera de diversas variantes anormales de la molécula del factor IX.

El diagnóstico del laboratorio de la hemofilia B involucra el mismo enfoque y los mismos métodos que para la hemofilia A.

La hemofilia A se distingue de la hemofilia B por medio de la prueba de generación de tromboplastina; en esta última enfermedad es aparente el defecto.

Deficiencia del factor X.

Este trastorno se transmite como un rasgo autosómico recesivo y se produce aproximadamente 1xm de individuos. Los pacientes homocigotos deficientes pueden experimentar frecuentes epistaxis y una hemorragia mayor

después de cualquier traumatismo o intervención quirúrgica. En varios pacientes se han descrito casos de hemorragias prolongadas después de una extracción dental. Los heterocigotos suelen ser asintomáticos.

El tiempo de sangrado y el de trombina son normales, el tiempo de trombolastina parcial y el de protrombina aumentan y pueden corregirse por mezcla de plasma y suero normales, pero no con plasma adsorbido.

Deficiencia del factor XI.

Es un trastorno hemorrágico infrecuente la deficiencia del factor XI se hereda como rasgo autosómico recesivo. Los individuos homocigotos tienen un defecto importante mientras que los heterocigotos tienen una deficiencia leve.

En general la diátesis hemorrágica que se observa en pacientes con deficiencia del factor XI resulta más leve que la que se observa en pacientes con deficiencia de los factores VIII o IX.

En las deficiencias graves el tiempo de coagulación y el tiempo de trombolastina parcial son prolongados y en las deficiencias leves son normales.

Deficiencia del factor XII

Se hereda como rasgo autosómico recesivo el trastorno se debe probablemente a una biosíntesis deficiente del factor XII.

La deficiencia del factor XII no se asocia con síntomas hemorrágicos, incluso después de una intervención quirúrgica o parto.

El tiempo de protrombina y el de trombina son normales y el tiempo de trombolastina parcial es prolongado.

Deficiencia del factor XIII.

La deficiencia del factor XIII es un trastorno poco común. En la mayoría de las familias se hereda como rasgo autosómico recesivo en estas familias existe una alta frecuencia de consanguinidad.

Los pacientes con este trastorno suelen diagnosticarse a menudo durante el periodo neonatal a consecuencia de la hemorragia del cordón umbilical. Se observa una frecuencia alta de hematomas, equimosis y hemorragias después de traumatismos leves.

En las personas con deficiencia del factor XIII todas las pruebas usuales de coagulación dan resultados normales. La alteración se demuestra fácilmente por las pruebas de solubilidad del coágulo.

Trastornos adquiridos de la coagulación..

- 1.- Deficiencia de vitamina K.
- 2.- Hepatopatía.
- 3.- Amiloidosis.
- 4.- Anticoagulantes circulantes.
- 5.- Síndrome de desfibrinación.
 - a).- Coagulación intravascular diseminada.
 - b).- Fibrinólisis anormal primaria.

1.- Deficiencia de vitamina K.

La protrombina y los factores VII, IX y X se sintetizan en el hígado por un proceso que depende de la vitamina K.

En diversas alteraciones en las que se produce ingesta o absorción deficiente de vitamina K y en las enfermedades que deterioran la capacidad biosintética del hígado, pueden desarrollarse deficiencia de estos factores. Las drogas anticoagulantes de los grupos cumarina e indandiona antagonizan la acción de la vitamina K. Los estados marcados por una deficiencia de vitamina K se asocian con una diversidad de trastornos: la enfermedad hemorrágica del recién nacido que es una enfermedad que ocurre en recién nacidos de 3 a 5 días de nacidos. El trastorno se caracteriza por hemorragias del tubo gastrointestinal, muñón umbilical y piel, en estos casos no tratados la tasa de mortalidad varía del 5 al 30%. El trastorno puede evitarse con la administración de 0.1 y 1 mg. de vitamina K hidrosoluble. Sin embargo las dosis elevadas de vitamina K sintética pueden producir una anemia hemolítica.

El deficit de los factores vitamina K-dependientes presente en el momento de nacer, así como la lentitud con que se alcanzan los valores del adulto resultan presumiblemente de la inmadurez hepática intrínseca, ninguno de estos hechos se afecta por la administración de vitamina K.

Los factores que disminuyen más la cantidad de vitamina K disponible en ese momento y aquellos que deterioran más la capacidad sintética del hígado, predisponen a la enfermedad hemorrágica del recién nacido. Estos son :

- 1.) premadurez.
- 2.) ingesta dietética inadecuada.
- 3.) colonización intestinal retrasada.
- 4.) deficit materno de vitamina K.
- 5.) diversas complicaciones obstétricas y perinatales.

Otras causas de deficit de vitamina K.

La obstrucción de la vía biliar intrahepática o extrahepática produce deficit de vitamina K a causa de la ausencia de sales biliares en el intestino.

La mayoría de los síndromes de malabsorción y otras enfermedades gastro-intestinales crónicas también producen deficit de vitamina K.

2.- Enfermedad hepática.

En los pacientes con enfermedad hepática severa, pueden estar determinadas practicamente todas las funciones hemostáticas.

Esto resulta de deficiencias en las funciones biosintéticas y depuradoras del hígado. La fisiopatología de algunas de estas anomalías se describen más adelante: trombocitopenia, fibrinogenólisis y efectos de los productos del catabolismo del fibrinógeno sobre las plaquetas y sobre el mecanismo de coagulación.

En la enfermedad hepática, el déficit de protrombina y factores VII, IX y X resulta principalmente, de la incompetencia de síntesis de las células hepáticas. Además en algunos casos puede haber también un déficit de vitamina K por una dieta pobre o una mala absorción leve ocasionada por una producción insuficiente de sales biliares o una insuficiencia pancreática exocrina. El fibrinógeno y el factor V también se sintetizan en el hígado, pero ninguno de los dos es vitamina K-dependiente; en la enfermedad hepática severa puede haber un déficit de ambos. Además, es probable que en algunos pacientes con enfermedad hepática severa, la hipervolemia o el catabolismo acelerado contribuyan al déficit de los factores de coagulación. En algunos enfermos la pérdida del fibrinógeno en el líquido ascítico puede ser significativa.

Normalmente los activadores endógenos del plasminógeno son removidos de la circulación por el hígado. En consecuencia, en los pacientes con enfermedad hepática severa, estos activadores pueden circular durante un tiempo anormalmente largo y producir un estado de fibrinogenólisis crónico o intermitente.

Este puede ser un importante factor contribuyente en la patogenia de la hipofibrinogenia. En estos pacientes, los procedimientos quirúrgicos los traumatismos, ciertas drogas o el electroshock, pueden inducir una fibrinogenólisis aguda.

Hay cierta evidencia de que el hígado cirrótico produce un activador anormal del plasminógeno y que en los pacientes con cirrosis, los niveles de antiplasminas circulantes pueden ser subnormales, como consecuencia de una síntesis hepática deficiente. Estos procesos tienen una importancia incierta en la fisiopatología de la fibrinólisis en la enfermedad hepática.

La consecuencia más significativa de la fibrinólisis en la enfermedad hepática es la producción de grandes cantidades de productos de degradación del fibrinógeno (PDF) que pueden persistir en la circulación por períodos anormalmente largos, a causa de la depuración hepática deficiente. Presumiblemente, los efectos de tales productos de degradación del fibrinógeno son la base de las anomalías de la función plaquetaria registrada en algunos pacientes con enfermedad hepática.

En la enfermedad hepática terminal, es común la azotemia; esta anomalía también deteriora la función plaquetaria.

Teóricamente por su asociación a la depuración hepática deficiente de sustancias activadoras y de productos de la coagulación, la enfermedad hepática predispone el desarrollo de coagulación intravascular diseminada. A menudo, en la cirrosis el catabolismo del fibrinógeno está acelerado y en algunos pacientes se normaliza después de la administración de heparina. No obstante, la administración de heparina rara vez disminuye la duración o la severidad de la hemorragia en los pacientes con enfermedad hepática severa. Además, en los pacientes con obstrucción extrahepática de la vena porta, en los que no se produce hemorragia anormal, el catabolismo del fibrinógeno puede estar acelerado.

Aunque la cuestión no esta decidida, la evidencia actual sugiere que la coagulación intravascular diseminada rara vez es responsable de la hemorragia de los pacientes con enfermedad hepática severa en ausencia de otras factores etiológicos tales como sepsis, shock o cancer.

Cuadro clinico.

En vista de las numerosas anormalidades hemostáticas que pueden encontrarse es sorprendente que muchos pacientes con enfermedad hepática severa no sangran en forma anormal. La manifestación sangrante más común es la hemorragia gastrointestinal, pero casi siempre se origina de una lesión local, como por ejemplo várices esofágicas, úlcera péptica o gastritis. El grado en que las anormalidades hemostaticas contribuyen a este sangrado es incierto. Es una serie grande, la hemorragia gastrointestinal no fue significativamente más severa o prolongada en presencia de anormalidades de la coagulación; pero en otro estudio, solamente se produjeron hemorragias serias en los pacientes con tiempos de protrombina prolongados y deficit significativo de factor IX.

Las manifestaciones hemorragicas generalizadas moderadas, tales como la equimosis y epistaxis recurrentes, no son raras y la hemorragia generalizada severa puede complicar los procedimientos quirúrgicos, incluyendo biopsias y otras intervenciones menores. En estos pacientes, el factor fisiopatologico más importante puede ser la fibrinogenólisis aguda, que es particularmente peligrosa e imprevisible., ya que puede desarrollarse a pesar de contar con pruebas de coagulación normales.

Diagnóstico de laboratorio.

En la enfermedad hepática, los hallazgos de laboratorio varían con la

causa y la severidad de la alteración de base y van desde una ligera prolongación de TTP en la hepatitis hasta el cuadro que se resume, que se ve en la cirrosis severa descompensada. En la cirrosis, las anormalidades de la coagulación se correlacionan con la presencia de enfermedad activa y no con la presencia de hipertensión portal. A pesar de que la cirrosis inactiva, las anormalidades de la coagulación pueden ser mínimas, no es raro encontrar solo una trombocitopenia, asociada a hipertensión portal.

La fibrinogenólisis es significativamente más común en la cirrosis que en la enfermedad hepatocelular aguda, como la hepatitis, por ejemplo.

En la enfermedad hepática, los niveles plasmáticos del factor VIII pueden estar aumentados y en presencia de una necrosis hepatocelular aguda pueden muy altos. En la cirrosis biliar, las anormalidades de la coagulación rara vez son acentuadas y en la enfermedad hepática metastásica, son raras las anormalidades hemostáticas de cualquier tipo. En varios pacientes con hepatomas, se ha descrito la presencia de un fibrinógeno cualitativamente anormal (disfibrinogenia adquirida).

3.- AMILOIDOSIS.

La amiloidosis, enfermedad resultante de infiltración de los órganos por material amiloide. La proteína principal amiloide es una microfibra que posee propiedades diferentes de las de cualquier otra proteína conocida de los mamíferos.

4.- Anticoagulantes circulantes.

Los inhibidores patológicos de la coagulación o los anticoagulantes circulantes se definen como "componentes sanguíneos anormales" que inhiben la coagulación de la sangre normal y pueden actuar en cualquier etapa -- del proceso de coagulación.

Comunmente, los anticuerpos contra factores específicos de la coagulación actúan como inhibidores específicos: es decir inactivan a un factor único. Producen un cuadro clínico que se asemeja a una alteración hereditaria de la coagulación.

Anticuerpos contra el factor VIII.

Son los inhibidores específicos más comunes, se han comprobado de un 5 a un 21% de los pacientes con hemofilia A.

La mayoría de los anticuerpos contra el factor VIII son inmunoglobulinas de tipo IgG.

Las manifestaciones hemorrágicas que resultan de lo anticuerpos contra el factor VIII son idénticas a las que se ven en la hemofilia A.

Los hallazgos de laboratorio se semejan a los que se observan en las -- personas con hemofilia A. Las pruebas específicas para anticuerpos involucran la demostración de inactivación progresiva y tiempo-dependiente del factor VIII in vitro por el plasma o suero del paciente. Las -- pruebas son: tiempo de recalcificación del plasma, tiempo parcial de -- tromboplastina y tiempo de coagulación.

Inhibidores del factor IX.

Aproximadamente el 7% de los pacientes con enfermedad del factor IX desarrolla inhibidor contra dicho factor estos niveles se han descrito co

mo inmunoglobulinas IgG. El desarrollo de anticuerpo contra el factor IX se relaciona con la exposición intravenosa de este factor en pacientes con enfermedad del factor IX grave. Después de la transfusión del factor IX puede aumentar el título de anticuerpo.

Inhibidores del factor V.

Los inhibidores adquiridos del factor V son infrecuentes en los pacientes que no presentan ninguna historia previa de diátesis hemorrágicas -- los síntomas pueden variar de leves a graves, los efectos clínicos son -- de corta duración y el desarrollo de un inhibidor del factor V se asocia con una exposición a la estreptomina.

Otros inhibidores específicos.

Se encuentran inhibidores específicos del factor XIII después de las --- transfusiones en pacientes con deficiencia hereditarias de esta proenzima y en personas previamente normales.

Se han descrito inhibidores adquiridos que tienen especificidad contra -- el fibrinógeno y los factores X, XI, XII y XIII. Los trastornos de base incluyen el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad de colágeno vascular mal definida, los trastornos infecciosos y los tumores.

Las determinaciones de laboratorio demuestran un tiempo de tromboplastina parcial prolongado y muchas veces un tiempo de protrombina ligeramente alargado.

5.- Síndromes de desfibrinación.

a).- Coagulación intravascular diseminada.

La coagulación intravascular diseminada es un síndrome hemorrágico que -- se produce después de la activación incontrolada de procoagulantes y enzimas fibrinolíticas en la microvasculatura. En este trastorno se depo-

sita fibrina en los vasos pequeños, lo cual provoca una lesión histica o necrosis. El proceso de coagulación consume plaquetas y procoagulantes reduciendo sus niveles en la sangre.

Este trastorno se complica todavía más por la presencia de plasmina que es una potente enzima proteolítica. Esta enzima digiere el fibrinógeno y los caóglulos de fibrina liberando productos de degradación del fibrinógeno / fibrina, los cuales inhiben la polimerización de la fibrina.

La coagulación intravascular diseminada puede ser aguda o crónica, en - el caso agudo el paciente tiene manifestaciones clínicas severa y suele presentar un síndorme trombo-hemorrágico, en los casos crónicos, la dí tesis hemorrágica es menos inensa y la enfermedad presenta un cruso más largo.

Causas de la coagulación intravascular diseminada.

I.- Complicaciones obstétricas (aborto séptico, embolia de líquido amniótico, muerte fetal intrauterina, fallo hepatorenal inducido por tetraciclinas).

II.- Infecciones.

a). - Virales (herpes, viruela, diversas fiebres hemorrágicas epidémicas.)

B). - Rickettsiales (fiebre moteada de las montañas rocosas.)

c). - Bacterianas (meningococemia, septicemia principalmente debida a organismos gram negativos.

d). - Micóticas (histoplasmosis, aspergillosis).

e). - Protozoáricas (paludismo y tripanosomiasis).

III.- Neoplasias.

a). - Carcinomas (próstata, páncreas, mama, ovario y muchos otros.)

b). - Varias (carcinoide metastásico, neuroblastoma.)

IV.- Alteraciones del sistema hematopoyético.

a). - Leucemia aguda, (promielocítica y otros tipos).

b). - Hemólisis intravascular (transfusión de sangre incompatible hemoglobinuria paroxística nocturna).

V.- Alteraciones vasculares,

a). - Malformaciones (hemangiomas gigantes), aneurismas de la aorta y otros

b). - Alteraciones vasculares (vasculitis aguda, poliarteritis).

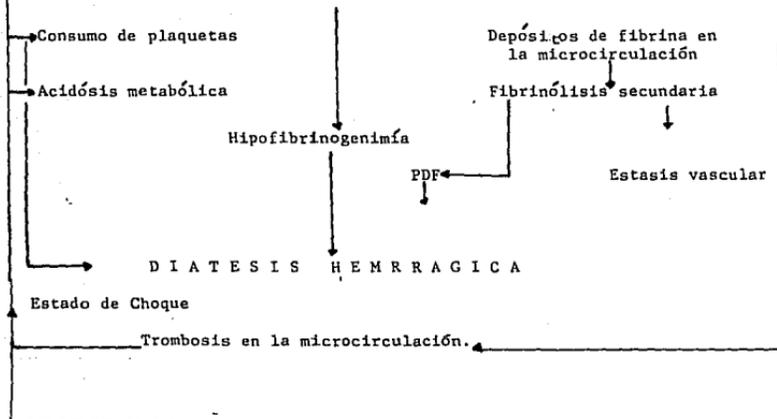
FISIOPATOLOGIA DE LA C.I.D.

Activación de la hemostasia en la coagulación.

Coagulación intravascular diseminada.

Consumo de factores.

I, II, V, VIII, y IX



ESQUEMA #3

b.- Fibrinólisis primaria patológica.

Una minoría de pacientes con síndrome de desfibrinación sufren fundamentalmente fibrinólisis patológica, que puede presentarse como consecuencia de varios mecanismos . En presencia de grandes cantidades de activador de plasminógeno gran parte de este puede convertirse en plasmina y superar completamente el sistema antiplasmina. Esto puede producirse como consecuencia de la administración inadvertida de cantidades excesivas de activador de plasminógeno exógeno durante el tratamiento de una tromboembolia. Pueden liberarse grandes cantidades de activador endógeno a partir de un tejido neoplásico rico en activador, como el carcinoma metastásico de próstata o la leucemia promielocítica aguda, o en el curso de choque intenso o en una fuerte hipoxia.

Trastornos hemorrágicos y sus anomalías

TRASTORNO	TIEMPO DE SANGRADO	TIEMPO DE COAGULACION	TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA.	TIEMPO DE PROTROMBINA.
Afibrinogenemia	Variable	infinito	infinito	infinito
Hipoprotrombinemia	Normal	Norma a prolongado	Variable	prolongado
Parahemofilia	Normal	prolongado	prolongado	prolongado
Deficiencia del factor VII	Normal	Normal	Normal	Prolongado
Hemofilia A	Normal a prolongado	Normal a prolongado	Prolongado	Normal
Von Willebrand	Prolongado	Variable	Variable	Normal
Hemofilia B	Normal	Normal a prolongado	prolongado	Normal
Deficiencia del factor X	Normal	Normal a prolongado	prolongado	prolongado
Deficiencia del factor XI	Variable	Normal a prolongado	prolongado	Normal
Síndrome de Hageman	Normal	Prolongado	Prolongado	Normal
Deficiencia del factor XIII.	Normal	Normal	Normal	Normal
Coagulación Intra-vascular Diseminada.	Prolongado	Prolongado	Prolongado	Prolongado
Fibrinólisis anormal primaria.	Normal a prolongado	Prolongado	ligeramente prolongado	Prolongado

Tabla #2

Tanto la fisiología como la patología de los mecanismos de la coagulación son susceptibles de sus estudios en el laboratorio, para lo cual se cuenta con pruebas generales y otras específicas para la medición global o particular de la cascada enzimática de la coagulación.

Para medir los mecanismos humorales de la coagulación contamos con las siguientes pruebas:

- II.1.- Tiempos de plasma recalcificado.
- II.2.- Tiempo de tromboplastina parcial.
- II.3.- Tiempo de protrombina.
- II.4.- Tiempo de trombina.
- II.5.- Cuantificación de fibrinógeno.

II.1 .- Tiempo de plasma recalcificado.

Material.

Tubos de 10 X 75 mm.

Pipetas de 0.2 ml

Cronómetro.

Cloruro de calcio 0.0125 M.

Baño a 37°C.

Método.

En tubos de 10 X 75 mm. colocar :

0.1 ml de plasma rico en plaquetas

0.2 ml de cloruro de calcio 0.0125 M

Luego de agregar el cloruro marcar el tiempo en el cronómetro, agitar el tubo e incubar durante 60 segundos después de los cuales, sin detener el cronómetro se ve la formación del coagulo cada 15 segundos. En el momento de su formación detener el cronómetro y anotar el tiempo. Realizar la prueba por duplicado y hacer lo mismo con el plasma testigo normal.

Rango.

DE 90 a 120 segundos.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

II.2 .- Tiempo de tromboplastina parcial.

Fundamento.

Es el tiempo necesario para que el plasma forme un coagulo de fibrina después de la adición del calcio y de un fosfolipido (tromboplastina parcial.) al igual que el tiempo de recalcificación del plasma ambos miden el sistema intrinseco de la coagulación.

Material.

Tubos de 10 X 75 mm.

Pipetas de 0.2 ml. terminales .

Cronómetro.

Tromboplastina parcial activada.

Cloruro de calcio 0.025 M

Baño a 37 °C.

Método.

Colocar en un tubo de 10 X 75 mm. 0.1 ml. de tromboplastina parcial activada, incubar por lo menos 5 minutos. Agregar 0.1 ml. de plasma y al momento de agregarlo, marcar el tiempo en el cronómetro, agitar el tubo e incubarlo 3 minutos a 37°C pasado este tiempo agregar 0.1 ml. de cloruro de calcio 0.025 M. Al momento de agregar el cloruro marcar el tiempo en el cronómetro e incubar 30 seg. a 37 °C después de los cuales y sin detener el cronómetro ver la formación del coagulo y en el momento de su formación

II.3.- Tiempo de protrombina.

Fundamento.

Es el tiempo necesario para que el plasma coagule después de la adición del calcio y factor hístico. El complejo formado entre el factor VII del plasma y el factor hístico, en presencia calcio activa de forma directa el factor X.

Por tanto el tiempo de protrombina determina la integrida del sistema extrínseco de la coagulación.

Es la determinación más usada para el control de pacientes sometidos a tratamiento con anticoagulantes orales.

Material.

Tubos de 10 X 75 mm.

Pipetas de 0.2 terminales.

Cronómetro.

Tromboplastina activada.

Cloruro de calcio 0.025 M.

Baño a 37°C.

Plasma citratado.

Método.

En un tubo de 10 X 75 mm. poner 0.2 ml. de tromboplastina-cloruro de calcio, incubar por lo menos 5 min.a 37°C y agregarle 0.1 ml. de plasma .En el momento de agregar el plasma, marcar el tiempo en el cronómetro agitar e incubar 10 seg.a 37 °C, después de los cuales observar la formación del coágulo al formarse este parar el cronómetro y anotar el tiempo, correr control de plasmas normales.

Rango de 11 a 14 segundos segun testigo.

II.4 .- Tiempo de trombina.

Fundamento.

Es el tiempo requerido para que el plasma coagule cuando se añade la trombina, mide la integridad de la cuarta fase de la coagulación .Si es afectado por la concentración del fibrinógeno por algunas desfibrinógenemias, la concentración de plasmina, la presencia de productos de fibrina separada y la presencia de agentes antitrombóticos .

Esto es útil para establecer que es un defecto de la fase fibrinolítica.

Material.

Tubos de 10 X 75 mm.

Pipetas de 0.2 ml. terminales.

Trombina.

Solución salina.

Cronómetro.

Baño a 37 °C.

Método.

Una ampollita de trombina se diluye en una cantidad tal de solución salina, que al efectuarle un tiempo de trombina con un plasma normal o testigo, resulte entre 18 y 23 segundos. Si al efectuar dicho tiempo éste es más corto que los 18 seg, hay que añadir más solución para diluir más la trombina; y si es más largo de 23 s. se agrega más trombina .Una vez que la solución de trombina tenga las características anteriores que dan el TT la mejor reproducibilidad, se colocan en la forma siguiente.

0.1 ml de trombina lista para utilizarse .

0.1 ml de plasma

En el momento de agregar el plasma ,se marca el tiempo en el cronómetro se agita y se observa la formación del coágulo, en este momento se para el cronómetro y se anota el tiempo .

La prueba se realiza por duplicado .

Rango.

de 18 a 23 segundos según testigo normal.

II.5 .- Cuantificación del fibrinógeno.

Fundamento.

Se añade trombina al plasma diluido en una solución tampón. La variación en la absorbancia de la solución plasmática se registra en un espectrofotómetro. El valor del fibrinógeno se obtiene comparando los valores de absorbancia con los de una curva de calibración previamente determinada.

Reactivos.

Solución de cloruro de sodio 0.85 %.

Solución de hidroxido de sodio al 10 %

Solución de carbonato de sodio al 20 %

Solución de trombina .

Solución de cloruro de calcio.

Procedimiento :

- 1.- Separar el plasma por centrifugación .
- 2.- Colocar 0.5 ml de vidrio molido en un tubo de 15 X 125 .
- 3.- Agregar 10 ml de solución salina .
- 4.- Agregar 0.05 ml de trombina y 1.5 ml de cloruro de calcio .
- 5.- Agregar 0.5 ml de plasma problema .
- 6.- Agitar el tubo en diferentes sentidos ,de modo que las bandas de fibrina que se formen se adhieran a las partículas de vidrio.
- 7.- Centrifugar el tubo a 2000 rpm por 5 min.
- 8.- Decantar el liquido sobrenadante .
- 9.- Agregar 10 ml.de solución salina.

- 10.- Exprimir cuidadosamente el coágulo contra la pared del tubo .
- 11.- Centrifugar nuevamente a 2000 rpm por 5 min.
- 12.- Decantar el líquido sobrenadante .
- 13.- Repetir los pasos 9,10,11 y 12 dos veces más .
- 14.- Agregar al tubo 1 ml. de la solución de hidróxido de sodio al 10 %.
- 15.- Poner en baño de agua hirviendo por 10 min. .
- 16.- Enfriar al chorro de la llave .
- 17.- Agregar 7 ml de agua destilada y agitar.
- 18.- Agregar 3 ml. de solución de carbonato de sodio y agitar.
- 19.- Agregar 1 ml de reactivo de folín ciocalteau y agitar.
- 20.- Dejar reposar 10 min. para que desarrolle el color de la reacción
centrifugar para que se sedimente el vidrio molido.
- 21.- Colocar 2 ml de sobrenadante colorido en un tubo de 15 X 125.
- 22.- Agregar 6 ml de agua destilada.
- 23.- Leer en fotocolorímetro coleman a 650 nm y en celdilla de 19x105 mm
- 24.- Llevar a 100 la aguja del colorímetro con un blanco trabajando en
la misma forma que el problema, solo que sin plasma.
- 25.- Transformar la lectura del problema a mg de fibrinógeno por dl
utilizando la tabla correspondiente.

Rango: de 200 a 400 mg. /dl.

BRIOGRAFIA.

- 1.- Williams. J.W, E. Erslev, A.J y Rundles, R.W.
"Hematología".
Ed. Salvat, Barcelona, España. (1975). 1a. Edición.
- 2.- Harper, H.A.
"Química Fisiológica"
Ed. El Manual Moderno (1974).
- 3.- Dr. Byrd S. Leavell, Dr. Oscar A. Thorup. Jr.
"Hematología Clínica"
Ed. Interamericana. (1980).
- 4.- Q.F.B. María de la Paz Reina F. T.L.C. Leticia Ballesteros.
"Manual de Técnicos de Coagulación"
Ed. Limusa.
- 5.- Wintrobe Maxwell M.
"Hematología Clínica.
Ed. Intermedica (1979).
- 6.- Guyton Arthur C.
"Fisiología Médica".
Ed. Interamericana (1975).
- 7.- Todd Sanford Davidsohn.
"Diagnóstico y Tratamiento Clínico".
Ed. Salvat. (1984).
- 8.- Merck Sharp & Dohme Internacional.
"El Manual Merck"
Ed. Interamericana. (1986).
- 9.- Dr. Raúl Altman, Dr. Carlos Alvarez Amaya, Dra. Carmen L. de P.
Dr. Abel Bello, Dra. Norma B.
"Hemorragia y Trombosis"
Ed. Grupo Cooperativo Latinoamericano. (1988).

- 10.- M.J. Lynch., S.S. Raphael, L.D. Mellor, P.D. Spare, M.J. Inwood.
"Métodos de Laboratorio".
Ed. Interamericana (1987).
- 11.- John B. Miale, M.D.
"Laboratory Medicine Hematology."
Ed. The C.V., Mosby Company (1982).
- 12.- James M. Stangle, Executive Officer-Victor J. Mader, Chairman
No. 3 Vol. 58 "Thombosis and Haemostasis".
Journal of the International Society. (1987).
- 13.- Harrison, Thorn, Adams, Braunwald, Isselbacher, Petersdorf.
"Medicina Interna"
Ed. La prensa Médica S.A.
5a. Edición en Español
Reimpresión 1981.