

Interpretación médica de las pruebas de coagulación

Global interpretation of coagulation tests

Ceresetto JM

Servicio de Hematología del Hospital Británico de Buenos Aires.

jceresetto@intramed.net



ARTÍCULO
DE REVISIÓN

HEMATOLOGÍA
Volumen 21 N° Extraordinario: 69-76
Fisiología de la hemostasia normal
Agosto 2017

Palabras claves: pruebas de coagulación, interpretación.

Keywords: coagulation tests, interpretation.

Para corregir un sangrado o para evitar un evento trombótico debemos saber leer los estudios de hemostasia, debemos tener presente qué parámetros son normales y cuáles patológicos, pero especialmente debemos reconocer qué estudios pedir para guiar nuestra conducta. Interpretar correctamente las diferentes pruebas que miden la coagulación es posiblemente una de las tareas más difíciles que tiene el hematólogo.

La fisiología de la hemostasia y sus alteraciones ocurren en un paciente que tiene un cuadro clínico determinado. Pero lo que ocurre en el laboratorio con las pruebas que miden la coagulación en un ambiente “controlado” está muy lejos de representar, en forma completa, lo que ocurre en este paciente que tiene una serie de variables no medidas con las pruebas de hemostasia *in vitro*.

Por otro lado, los clásicos estudios disponibles en el laboratorio de urgencia como el tiempo de protrombina (TP) o tiempo de Quick, el tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT) y el recuento de plaquetas, sólo evalúan una pequeña parte en la hemostasia. Estas pruebas, mal denominadas “estudio basal de coagulación”, no son útiles para mostrarnos lo que ocurre en el endotelio, no nos dicen cómo funcionan las plaquetas o si está activado o no el sistema fibrinolítico. Para interpretar un poco mejor lo que está ocurriendo en la hemostasia “en tiempo real”, contamos hoy con otros estudios que no suelen estar disponibles en la mayoría de las instituciones, como el tromboelastograma y la tromboelastografía. Estas pruebas se realizan con sangre entera del paciente y evalúan el sistema de coagulación, el funcionamiento de las plaquetas, el nivel de

fibrinógeno y la fibrinólisis. Sin embargo, aún con este estudio, sólo podremos ver una pequeña parte de los complejos cambios en la hemostasia que está teniendo el paciente.

Existen una serie de consideraciones que afectan a la interpretación de las simples pruebas de coagulación y que debemos tener en cuenta, junto con los resultados de las pruebas del laboratorio de hemostasia, para entender qué está pasando en el paciente. Reconocer estos conceptos nos permitirá tomar una mejor decisión médica sobre cómo actuar ante un sangrado o una trombosis.

1) Debemos contar con un laboratorio de hemostasia confiable con controles de calidad internos y externos adecuados. Existen normas que establecen el manejo de la muestra para realizar los estudios de hemostasia. Además, no muchos laboratorios pueden hacer todas las pruebas especiales para medir los componentes de la coagulación. El simple hecho de derivar una muestra para un estudio de coagulación, introduce otra variable como fuente de potenciales errores en el resultado. Esto, que parece una obviedad, es causa de innumerables problemas en la interpretación de los estudios de coagulación. Se sabe que alrededor del 50 % de los errores en los laboratorios de hemostasia se deben a problemas en la calidad de la muestra. Y en esta especialidad no se puede construir un diagnóstico si las herramientas no funcionan bien. Deberíamos asegurarnos de que nuestro laboratorio local participe de alguno de los programas de evaluación externa de calidad.

2) Algunas de las pruebas que miden la hemostasia no han sido estandarizadas, o su metodología contiene tantas variables que difícilmente podremos sacar una conclusión válida con su resultado. Por ejemplo, la prueba de lisis de euglobulinas pre y post isquemia se podría utilizar para medir una respuesta fibrinolítica inadecuada. Sin embargo, existen tantos factores que pueden influir en el resultado (ejercicio, estrés, inflamación), que su estudio se considera hoy como un parámetro poco útil debido al gran coeficiente de variación entre los diferentes laboratorios.

La medición del tiempo de sangría es otro estudio muy operador dependiente. Es una prueba que nos puede aportar valiosa información sobre la hemostasia primaria y el funcionamiento de

las plaquetas. A pesar de esto, ha perdido mucho del crédito que supo tener y hoy ha pasado a ser una prueba muy cuestionada. No sólo porque en muchos laboratorios se realiza mediante la punción del lóbulo de la oreja, un método perimido e inexacto, sino porque aun si lo realizamos con el método Ivy (Template con la lanceta en el antebrazo), existen otras variables que afectan mucho el resultado. Aun en el caso de una patología de la función de las plaquetas, como es la enfermedad de von Willebrand, el tiempo de sangría puede ser normal y, por el contrario, variables como un hematocrito bajo o el sexo femenino, pueden producir un tiempo de sangría prolongado sin que el paciente tenga una falla en la hemostasia primaria.

3) El sistema de coagulación trabaja a mayor concentración que la necesaria para poder obtener el máximo rédito posible cuando falla alguno de sus componentes. Así, los valores “normales” considerados como fisiológicos para la mayoría de los factores involucrados en la hemostasia están lejos del valor mínimo requerido para que funcione adecuadamente el proceso de formación de un trombo. Por ejemplo, si bien el tiempo de protrombina normal se ubica en valores de 100%, con apenas el 50% de la concentración del sistema se obtiene una hemostasia adecuada para la mayoría de las situaciones clínicas. Lo mismo ocurre con los factores de la coagulación donde una concentración fisiológica media es un valor de 100% del factor pero para la mayoría de ellos basta con el 20 al 40% para evitar hemorragias espontáneas. Incluso el factor XIII requiere apenas una concentración del 5% para funcionar adecuadamente estabilizando la malla de fibrina. El valor del fibrinógeno medido por un método funcional normalmente es superior a 150 mg/dl, pero en muchas de las situaciones clínicas sólo se considera riesgoso tener menos de 100 mg/dl. Por el contrario, en pacientes con un sangrado masivo, en el embarazo o en pacientes con una infección severa, valores de fibrinógeno de 150 mg/dl podrían resultar insuficientes para corregir un sangrado.

Otro ejemplo es el número de plaquetas, un recuento entre 150.000/mm³ y 350.000/mm³ es normal. Pero para que se desequilibre el sistema

debemos tener mucho menos de 20.000/mm³. Por esto es clave interpretar un resultado dentro de un contexto clínico adecuado.

- 4) Los valores que se indican como en el “rango de lo normal” en la población general tienen una distribución típica en forma de campana de Gauss y pueden cambiar con diversas situaciones fisiológicas durante el transcurso del día (ritmo circadiano) o durante la vida del individuo. Por ejemplo, para medir parámetros del sistema fibrinolítico es conveniente estandarizar el horario de extracción entre las 8-10 horas en la mañana, pues el tPA aumenta por la tarde y PAI disminuye a lo largo del día.

En algunos casos los niveles considerados como “normales” de alguno de los componentes de la hemostasia se superponen con valores patológicos o insuficientes. Así, por ejemplo, en un estudio de trombofilia la concentración de proteína S (partícipe del sistema inhibidor de la proteína C) de 50 % puede ser interpretada como en el límite inferior de lo normal, si nos situamos considerando el extremo izquierdo de la campana normal. Pero también puede ser considerado como patológico, en el extremo superior de un paciente deficitario del inhibidor, si consideramos el extremo derecho en la curva de un paciente con trombofilia (**Figura 1**).

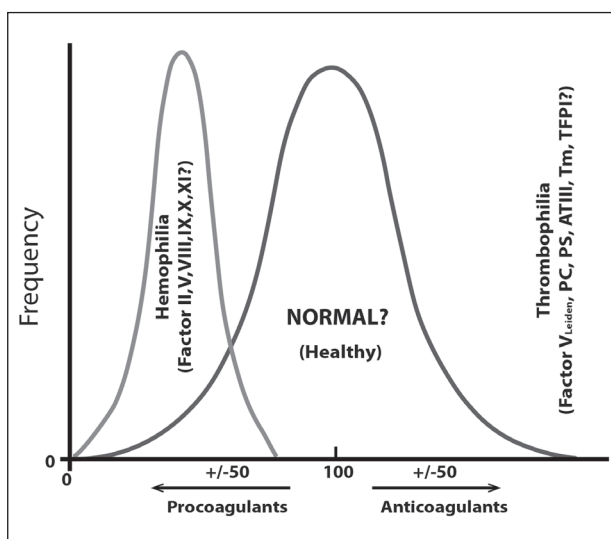


Figura 1. Curvas de distribución normal y patológica de la concentración de un factor o de un inhibidor de la coagulación. Tomado de *Haemostasis, Physiology, Pathology, Diagnostics*. Hans-Jurgen Kolde 2nd ed 2004 Pentapharm.

La edad del paciente es otra variable fisiológica importante a la hora de considerar un estudio de hemostasia. Los valores del tiempo de protrombina, de los factores e inhibidores de coagulación cambian constantemente en la vida de un individuo. Así un neonato que presenta un TP de 50% y niveles de factores de 50% o de proteína C y S de 30-40% no debería sorprendernos.

De igual modo, los valores fisiológicos de dímero-D aumentan con la edad. Por ejemplo, se ha postulado que el valor de corte patológico de dímero-D debería ajustarse con las décadas de vida del paciente. Aunque todavía no ha sido validado, para un paciente de 70 años, el resultado cuantitativo de dímero-D sería anormal sólo si es mayor a 700 ng/ml FEU (se multiplica x 10 cada década de vida sumada).

El recuento “normal” de plaquetas cambia fisiológicamente con la edad y con el sexo. Un paciente varón de 70 años puede tener un recuento de plaquetas de 130.000/mm³ y esto es normal para su edad, ya que el número total de plaquetas es menor en varones adultos y desciende con los años. En las mujeres en edad fértil, por el contrario, los valores de plaquetas están ligeramente aumentados comparado con los hombres de igual edad y esto se debería a un mecanismo compensador por la pérdida mensual que ocurre en el ciclo menstrual y la ferropenia concomitante. Se consideran valores fisiológicos hasta los 15 años en ambos sexos entre 176-452.000 plaquetas/mm³, en el adulto hombre entre 141-362.000/mm³ y en la mujer entre 156-405.000/mm³. Para el anciano (>65 años) en el hombre es normal entre 122-350.000 plaquetas/mm³ y en la mujer entre 140-380.000/mm³ (aproximadamente un 30% menor que en el adulto).

El nivel del factor de von Willebrand está influenciado por el grupo sanguíneo del paciente. Así, un paciente de grupo sanguíneo “cero” puede tener valores fisiológicos de antígeno de von Willebrand de 50% y esto no debe considerarse como una patología. El factor v.W. también aumenta su concentración en forma normal con la edad, con el ejercicio y el estrés.

Otra situación donde la hemostasia normal altera sus parámetros es en el embarazo. En este período hay un cambio fisiológico hacia un estado protrombótico donde aumentan los niveles de

los factores de coagulación como el FVIII, el fibrinógeno y el factor von Willebrand, y también hay un aumento de niveles de dímero-D. Pero por otro lado hay un descenso de alguno de los inhibidores naturales de la coagulación, como la proteína S, y existe una condición de hipofibrinólisis a expensas de un aumento de los niveles de PAI.

- 5) No siempre una prueba de hemostasia “alterada” significa que el paciente está en riesgo de un evento clínico, ya sea hemorrágico o trombótico. El ejemplo más típico es tener un aPTT muy prolongado que habitualmente se interpreta como marcador de riesgo de sangrado. Si bien esta prueba puede indicarnos la falta de alguno de los factores de la vía intrínseca, como en la hemofilia A o B, también puede estar provocado por un inhibidor de interferencia “in vitro” como el inhibidor lúpico. Y el paciente que presenta un inhibidor lúpico positivo no tendrá riesgo de hemorragias sino de trombosis.

Otra prueba “alterada” se ve con algunas mutaciones de polimorfismos genéticos consideradas por algunos como parte del estudio de trombofilia y que no tienen en realidad una mayor incidencia de trombosis. Por ejemplo la mutación de la me-

tilen tetrahidrofolato-reductasa o la mutación del gen del PAI-1 4G/4G. Ambos polimorfismos se encuentran presentes en un alto porcentaje de la población normal (cerca al 50%), pero no deben considerarse como patológicos dado que no se ha demostrado que se asocien con trombosis. Un ejemplo de alteraciones en las pruebas de coagulación pero donde se logra un nuevo equilibrio en la hemostasia es el del hepatópata con cirrosis. Este paciente, a pesar de tener un recuento de plaquetas de 60.000/mm³, tiempo de protrombina de 30% y niveles bajos de los factores de coagulación fundamentales en la hemostasia como la protrombina, factor V y factor VII, no sangrará espontáneamente. Y esto se debe a que otros protagonistas de la hemostasia que habitualmente no medimos con las pruebas basales, también estarán alterados como inhibidores de la coagulación..

Así tendremos en el paciente con cirrosis un aumento del factor von Willebrand, aumento del factor VIII de hasta 250% y un descenso simultáneo de los inhibidores fisiológicos (sintetizados en el hígado) como la antitrombina y la proteína C. Estos cambios formarán un nuevo equilibrio hemostático a pesar de las pruebas anormales (Figura 2).

Plaquetas / endotelio en el hepatópata	Coagulación en el hepatópata	Fibrinólisis en el hepatópata
<p>Pro hemorrágico: ↓ Recuento plaquetas Disfunción plaquetas ↑ Oxido nítrico ↑ prostaciclina</p> <p>Pro trombótico: ↑ Factor VW ↓ ADAMTS 13</p>	<p>Pro hemorrágico: ↓ factores pro-coagulantes (Factores II-V-X-XI y factores K dependientes) Disfibrinogenemia</p> <p>Pro trombótico: ↓ inhibidores (PC,PS,AT TFPI y cofactor II heparina) Disfibrinogenemia ↑ FVIII</p>	<p>Pro hemorrágico: ↓ TAFI ↓ FXIII ↓ α₂antiplasmina</p> <p>Pro trombótico: ↓ t-PA ↓ plasminógeno ↑ PAI-1</p>
Hemostasia primaria normal si plaquetas >60.000/mm ³	Equilibrio en el balance pro-anti coagulante	Tendencia muy leve a la hiperfibrinólisis

Figura 2. Alteraciones de la hemostasia en el paciente con hepatopatía.

- 6) En otras oportunidades una única patología puede afectar a diversos mecanismos de la coagulación y no bastará con corregir sólo a uno de ellos. El paciente con sepsis puede presentar trombocitopenia por freno medular, consumo o

déficit agudo de folatos/B12. Pero también puede tener hipofibrinólisis, déficit de factores K dependientes en el caso de una colangitis o asociado a antibióticos, y hasta puede presentar una coagulación intravascular diseminada (CID) que

afectará a otros canales de la hemostasia.

Un paciente con politraumatismo puede tener daño mecánico de la pared vascular, consumo de factores por sangrado, acidosis, hipotermia, una CID asociada al trauma y, por el tratamiento expansor intensivo con coloides, trombocitopatía y coagulopatía dilucional. Cada uno de estos factores alterará diferentes componentes de la hemostasia y para controlar un sangrado debemos actuar sobre todos ellos en forma simultánea.

En un paciente con lupus eritematoso sistémico (LES) podemos encontrarnos con un inhibidor lúpico que prolongará el aPTT, con trombocitopenia de origen inmune o con déficit de factores si hay hepatopatía. Pero también podemos ver un tiempo de protrombina prolongado por anticuerpos del inhibidor de interferencia contra la protrombina o tener un inhibidor específico del factor VIII (hemofilia adquirida) con sangrado severo.

En la variedad de leucemia mieloblástica aguda promielocítica (M3), además de la trombocitopenia típica por infiltración medular o por infección y sepsis-CID, frecuentemente se puede diagnosticar una coagulopatía severa por liberación de elastasas e hiperfibrinólisis.

En el paciente con cirugía cardíaca que requiere de una bomba de circulación extracorpórea con un sangrado se puede ver la trombocitopatía típica por activación de las plaquetas en la bomba, pero también puede haber daño mecánico en el lecho vascular, efecto persistente de la heparina que se usa como anticoagulante en la cirugía y hasta una coagulopatía por consumo. Todos mecanismos diferentes de sangrado que requieren de un tratamiento específico y que debemos diferenciar en nuestro paciente.

- 7) Jamás una única prueba de la hemostasia alterada debe generar un diagnóstico definitivo. Siempre se debe repetir la medición en otra muestra independiente e interpretar en el contexto clínico del paciente.
- 8) El sistema fibrinolítico y el endotelio rara vez son tenidos en cuenta como causa de coagulopatía y las pruebas globales de coagulación como TP, aPTT y recuento de plaquetas no los pueden evaluar. Para el sistema fibrinolítico otras pruebas como la lisis de euglobulinas o la “lisis del

coágulo” son muy inespecíficas o tardías. Y la medición de los componentes del sistema fibrinolítico sólo nos ayuda en casos muy especiales. Existen métodos, como tromboelastometría o tromboelastografía, que pueden darnos información en forma dinámica sobre la fibrinólisis.

En el caso del endotelio sólo contamos con algunos marcadores indirectos que muestran que el endotelio está “activado” o en una condición pro trombótica. Sin embargo, estos marcadores, como la e-selectina, son productos que rescataremos en la sangre, pero que no nos permiten sacar conclusiones sobre la región del endotelio que se encuentra alterada o activada. Por otro lado, se ha propuesto el concepto de heterogeneidad endotelial, que señala que el rol que cumple el endotelio pulmonar es muy diferente al del endotelio en el cerebro, como si se tratara de dos órganos completamente diferentes.

- 9) Existen otras variables que pueden alterar la hemostasia y que no se evalúan en las pruebas de rutina del laboratorio de coagulación.
 - a) ANEMIA SEVERA. Por un fenómeno reológico las plaquetas normalmente circulan en la sangre en la periferia del flujo en el vaso sanguíneo. Los glóbulos rojos, que son más pesados, por el contrario ocupan el centro del vaso formando una masa celular muy compacta (*jet* vascular). Esto permite a las plaquetas situarse en el lugar donde deben actuar, que es en la proximidad del endotelio. Cuando el paciente está hemodiluido en una resucitación con agentes expansores, o cuando tiene anemia severa (hematocrito $\leq 20\%$), este fenómeno reológico que ocurre *in vivo* provocado por la masa de GR central desaparece. Las plaquetas se distribuyen ocupando todo el interior del lecho vascular al faltar el “*core*” globular, y esto hace que el número de plaquetas disponibles para interactuar con el endotelio sea menor. Desde el punto de vista funcional, a pesar de tener un recuento normal de plaquetas, este paciente con anemia severa se comportará como si tuviera un número reducido de plaquetas (alrededor de 50.000/mm³) (**Figura 3**).
 - b) ACIDOSIS. Las enzimas (serino proteasas) que participan de la hemostasia necesitan un pH de 7.4 para actuar. Cuando el pH desciende,

su actividad enzimática disminuye y esto no lo podemos ver en las pruebas del laboratorio de coagulación, ya que artificialmente corregimos el pH del sistema. Así, por ejemplo, un paciente con un pH de 7.0 *in vivo* tendrá una actividad muy disminuida en sangre de los factores de coagulación. Por ejemplo se considera que la actividad de la protrombina será apenas de 30% con ese pH.

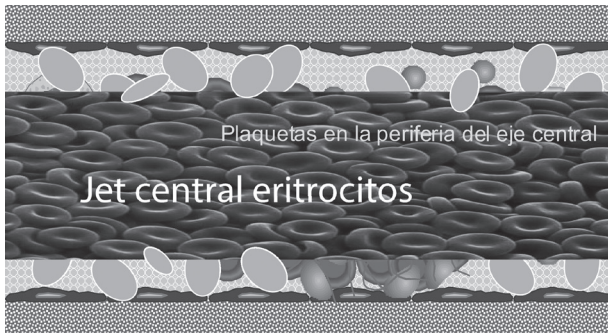


Figura 3. Distribución fisiológica periférica de las plaquetas por efecto de la masa globular central.

- c) **HIPOTERMIA.** La temperatura corporal también juega un rol preponderante en las reacciones enzimáticas que se enlentecen cuando la temperatura es menor a 35 °C. Y por supuesto esto no lo veremos en las mediciones de hemostasia, que siempre se hacen a 37 °C en el laboratorio.
- d) **HIPOCALCEMIA.** En el caso de transfusiones masivas, cuando se reponen grandes volúmenes de concentrados de glóbulos rojos citratados, esto inhibe al calcio iónico del sistema y puede generar un déficit de la hemostasia por falta de calcio.
- e) **EL TIEMPO** que demoramos en obtener el estudio de coagulación mientras se procesa la muestra es otra variable que debemos considerar. Si pensamos que, aun en los casos urgentes, una prueba de laboratorio de hemostasia demora entre 30 y 45 minutos en estar terminada, es posible que para cuando yo tenga mi evaluación lista el paciente se encuentre con una hemostasia completamente diferente, sobre todo en los casos de sangrado exsanguinante. Por esto es que los métodos de evaluación "bedside" o ultrarrápidos, que utilizan directamente sangre entera del paciente y obtienen el resultado casi inmediatamente al lado del

quirófano, cada vez tienen mayor interés en los pacientes con alto riesgo de sangrado. Por ejemplo, el tromboelastómetro o tromboelastógrafo que se utiliza para la cirugía cardíaca, para el trasplante hepático o para el sangrado masivo.

- f) **EL FLUJO SANGUÍNEO Y LA VISCOSIDAD** de la sangre son capaces de alterar la hemostasia activando a las plaquetas y al endotelio. En el caso del sistema venoso, el bajo flujo puede predisponer a un estado protrombótico.

En la aproximación al paciente que tiene un trastorno en la hemostasia es clave el interrogatorio y la historia personal y familiar.

Algunas formas de sangrado nos orientarán clínicamente hacia ciertos trastornos de la hemostasia. Por ejemplo, la presencia de petequias se relaciona a patología de la hemostasia primaria y, por el contrario, la hemartrosis o los sangrados musculares se suele relacionar con un problema en la hemostasia secundaria. El sangrado inmediato en el lecho quirúrgico en forma de un babeo constante suele asociarse a alteraciones de la hemostasia primaria. En cambio un sangrado tardío puede relacionarse a un trastorno del factor XIII o del fibrinógeno.

Los antecedentes personales pueden indicarnos cómo se comporta el sistema de la coagulación en un paciente. Así, para evaluar un déficit significativo de un factor de coagulación, será muy importante si éste tiene un fenotipo o comportamiento "no sangrador", ya que en ellos rara vez se requiere terapia sustitutiva con concentrados de factores o con plasma. Esto ocurre, por ejemplo, con los deficitarios de factor VII y de factor IX, donde valores de laboratorio muy por debajo de lo normal, como una concentración de 20% en algunas mutaciones, no se correlaciona con cuadros hemorrágicos. Por el contrario, hay pacientes con fenotipo "sangrador" que, a pesar de tener concentraciones hemostáticas de los mismos factores cercanas al 30-40%, tienen episodios de sangrado clínico y deben recibir tratamiento de remplazo.

El interrogatorio del hematólogo debe incluir los siguientes parámetros para evaluar la historia personal y familiar de la hemostasia del paciente:

1) ¿Tiene antecedentes familiares de sangrados o de trombosis?	
2) ¿Epistaxis, gingivorragia?	SI/NO
3) ¿Menstruaciones abundantes?	SI/NO
4) ¿Hematomas fáciles?	SI/NO
5) ¿Sangrados asociados a medicación?	SI/NO
6) Sangrado en: - ¿Extracciones dentarias?	SI/NO
- ¿En cirugía?	SI/NO
¿Cuáles? ¿A cuántas horas/días de la operación?	
- ¿En parto, cesárea?	SI/NO
¿Necesitó transfusión de sangre?	SI/NO
7) ¿Medicaciones: anti-inflamatorios – ASPIRINA?	SI/NO
8) ¿Consumo de alcohol?	SI/NO
9) ¿Hepatopatía? ¿Falla renal?:	SI/NO
10) Facilidades para: ¿laxitud de tejidos?	SI/NO
¿laxitud articular?	SI/NO
11) Grupo sanguíneo:	
12) Antecedente de trombosis:	
Venosa	SI/NO
Arterial	SI/NO
Pérdidas fetales o abortos	SI/NO
Patología vascular placentaria	SI/NO

Éstos son algunos ejemplos de interpretación de las pruebas de hemostasia en diferentes casos clínicos:

1) Caso 1. Niño de 2 años de edad con hemartrosis de rodilla derecha espontánea. En la historia familiar se conoce el antecedente del abuelo paterno, que falleció joven y que tenía un problema de hemorragias importantes.

Estudio de hemostasia: TP 103%, aPTT 104 segundos, tiempo de trombina 20 segundos, fibrinógeno 298 mg/dl, tiempo de sangría (Ivy): 4 minutos.

Otros tests: corrección del aPTT con plasma normal: N 34 segundos, P+N 38 segundos (corrige). FVIII 2%, FIX 108%, FXI 78%, FXII 136%, pedir dosaje de FVW por VW tipo III.

Diagnóstico probable: hemofilia A.

2) Caso 2. Mujer de 30 años, sin antecedentes hemorrágicos, embarazada de 28 semanas, con un embarazo detenido y feto muerto retenido que co-

mienza con sangrado mucocutáneo y en sitios de punción venosa.

Estudio de hemostasia: TP 45%, aPTT 58 segundos, fibrinógeno 158 mg/dl, recuento de plaquetas: 40.000/mm³.

Otros estudios: DD 5200 ngFEU/ml, FVII 42%, FV 28%, FVIII 49%.

Diagnóstico probable: CID. Hacer estudio serio para ver la evolución del cuadro.

3) Caso 3. Paciente de 61 años, sexo masculino, con diagnóstico probable de cirrosis alcohólica. Se realizará colangiografía endoscópica retrógrada con papilotomía. Se solicita estudio básico de coagulación con dosaje de factores.

Estudio de hemostasia: recuento de plaquetas: 80.000/mm³, aPTT 70 segundos, TP 50%, FII 43%, FV 62%, FVII 24%, FVIII 152%, FIX 40%, FX: 42%, TT 24 segundos, fibrinógeno 220 mg/dl, dímero-D 340 ngFEU/ml.

Diagnóstico probable: hepatopatía crónica + déficit vitamina K

- 4) **Caso 4.** Hombre de 38 años que tiene antecedentes de un TIA y actualmente con un ACV isquémico. No posee factores de riesgo clásicos de enfermedad arterial. No presenta historia de hemorragias.

Estudio de hemostasia: TP 95%, aPTT 72 segundos, tiempo de trombina 18 segundos, fibrinógeno 435 mg/dl, recuento de plaquetas: 280.000/mm³, Otros estudios realizados: FVIII 50%, FIX 38%, FXI 28%, FXII 26%, corrección del aPTT con plasma normal (PN) para un normal de 34 segundos, PN+PP 65 segundos, (la mezcla con PN no corrige).

Diagnóstico probable: presencia de inhibidor.

Sugerir su investigación alejado del evento agudo. Los factores de coagulación se encuentran disminuidos por la interferencia *in vitro* del inhibidor. Se deben realizar las pruebas confirmatorias de inhibidor lúpico para descartar si es un inhibidor de neutralización o de interferencia.

- 5) **Caso 5.** Paciente de 27 años con antecedentes de hepatitis a virus B detectada hace 7 días, que evoluciona con pérdida de peso, astenia muy marcada, ascitis, encefalopatía y comienza con evidencias de sangrado en los sitios de punción.

Estudio de hemostasia: TP 8%, aPTT 58 segundos, tiempo de trombina 38 segundos, fibrinógeno 123 mg/dl, recuento de plaquetas: 240000/mm³.

Otros tests: FVII 3%, FV 13%, FVIII >150%.

Diagnóstico probable: hepatitis fulminante.

- 6) **Caso 6.** Paciente de 9 años con epistaxis, hematomas espontáneos, gingivorragia y anemia con requerimiento transfusional. Padre: epistaxis, sangrado post traumatismo que requirió transfusión. Madre: equimosis fáciles. Dos hermanos varones, uno con epistaxis sin transfusiones; dos hermanas mujeres, todas fallecidas (una por epistaxis).

Estudio de hemostasia: tiempo de sangría (simplet)= >10 min, recuento de plaquetas 585.000/mm³, aPTT 40 segundos, FVIII 58%, TP 80%, Ag VW 100%, actividad VW 77%.

Otros estudios: agregación plaquetaria ausente con todos los agonistas.

Diagnóstico probable: trombostenia de Glanzmann.

- 7) **Caso 7.** Paciente de 49 años que consulta por alteración de coagulograma prequirúrgico de histerectomía. Antecedentes personales: hemorragia en apendicectomía en la infancia. Biopsia mamaria con hematoma local. Tres embarazos con parto sin complicaciones.

Estudio de hemostasia: TP 19%, aPTT 38 segundos, recuento de plaquetas 201.000/mm³, fibrinógeno: 280 mg/dl, tiempo de sangría 7 minutos, FVII: 11%, FII 92%, FIX 65%, FX 87%, FVIII 130%. FV= 95%.

Diagnóstico posible: déficit de FVII.

- 8) **Caso 8.** Paciente de sexo femenino de 26 años de edad, sin antecedentes, consulta 6 meses post parto de su primer hijo por hematomas espontáneos y extensos en tronco y muslos ante traumatismos mínimos.

Estudio de hemostasia: plaquetas normales, TP 100%, aPTT 119 segundos, fibrinógeno 230 mg/dl, corrección con plasma normal: 93 segundos (no corrige, normal 30 segundos).

Otros estudios: inhibidor lúpico negativo, collagenograma normal. FVIII 9%, FIX 80%, FXI 105%. El inhibidor es tiempo y temperatura dependiente, evidenciado por aPTT 150 segundos luego de incubar el plasma del paciente a 37° C durante 2 horas.

Diagnóstico posible: hemofilia adquirida.

Bibliografía

1. Trombosis and Hemorrhage. Editors: Joseph Loscalzo and Andrew Schafer. 2nd ed. Williams and Wilkins.
2. Haemostasis, Physiology, Pathology, Diagnostics. Hans-Jürgen Kolde 2nd ed 2004 Pentapharm.
3. Current Concepts of Hemostasis. Implications for Therapy: Roberts H, Monroe D, Escobar MA. Anesthesiology. 2004;100: 722-30.
4. State of the Art 2015. Journal of Thrombosis and Haemostasis. XXV Congress of the ISTH Toronto 2015.