

4 Capítulo

Evaluación del paciente con diátesis hemorrágica

José Antonio Páramo Fernández

PUNTOS CLAVE

- Una historia clínica detallada debería incluir el momento de inicio del cuadro, historia familiar de hemorragia y medicaciones previas.
- El empleo de índices de valoración de hemorragia puede ayudar a distinguir la normal de la patológica.
- La clínica hemorrágica (mucosa, articular, etc.) puede guiar el estudio de laboratorio.
- TP, TTPa y recuento y función plaquetar se pueden emplear en el cribado de pacientes con historia hemorrágica e índice positivo.

HISTORIA HEMORRÁGICA

Es frecuente que se solicite consulta hematológica de un paciente que presenta un trastorno hemorrágico, en el contexto de una hemorragia inexplicada, ya sea espontánea o ante mínimos traumatismos. La historia hemorrágica va a ser el factor más importante para determinar el riesgo del paciente (1,2).

La evaluación clínica debe comenzar con un análisis detallado de episodios hemorrágicos, incluyendo historia familiar,

que es crítica para una correcta valoración de la diátesis hemorrágica. El carácter espontáneo o provocado puede orientar hacia un trastorno congénito o adquirido. La hemorragia en músculos y articulaciones es característica de un defecto de factores de coagulación, mientras que la hemorragia cutáneomucosa traduce alteraciones de la hemostasia primaria (1,3) (Figura 1).

Las principales causas adquiridas de hemorragia se muestran en la tabla I.

La historia clínica para evaluar la posible existencia de alteraciones en la hemostasia debería incluir las siguientes cuestiones:

- ¿Hemorragia digestiva?
- ¿Hemorragia tras extracción dental o intervenciones quirúrgicas?
- ¿Hematuria?
- ¿Historia de enfermedad hepática o renal?
- ¿Hemorragia tras pequeños traumatismos?
- ¿Hemorragia nasal (epistaxis)?
- ¿Hemorragias menstruales?
- ¿Hematomas espontáneos?
- ¿Hemorragia articular?
- ¿Presencia de sangre en heces?

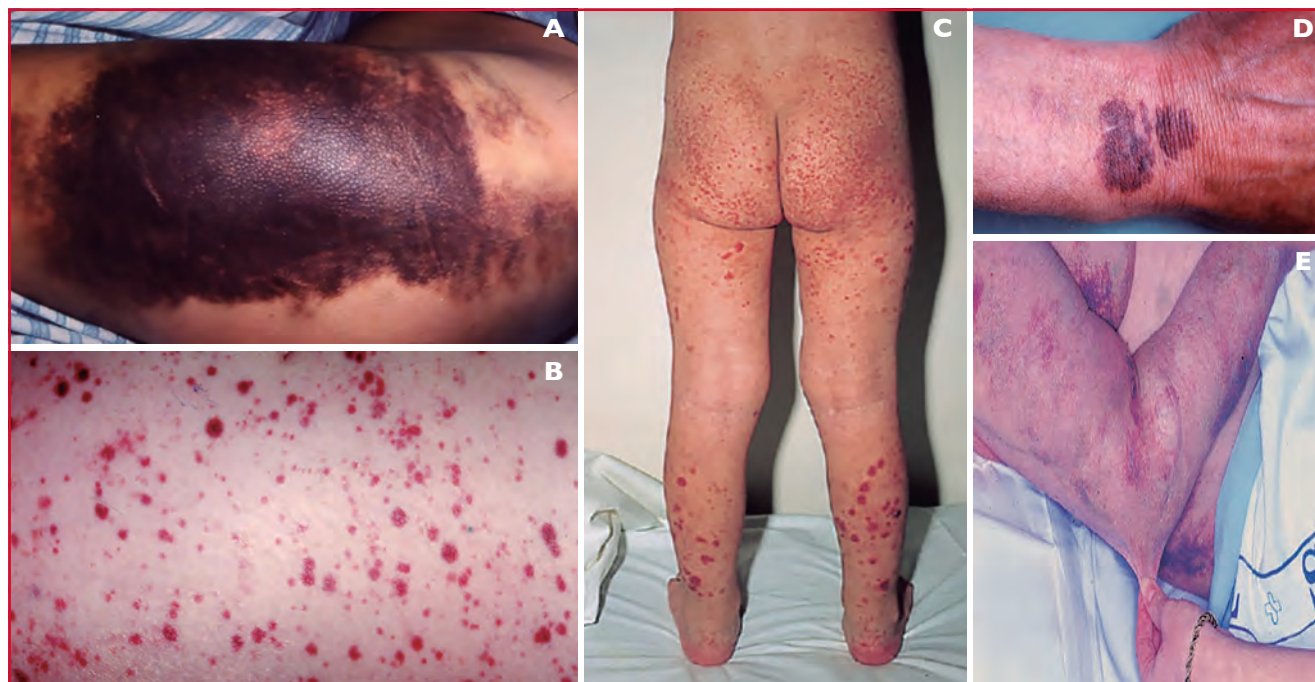


Figura 1. Manifestaciones clínicas de diátesis hemorrágicas. A. Hematoma muscular. B. Púrpura petequeial. C. Púrpura de Schönlein-Henoch. D. Púrpura senil de Bateman. E. Síndrome de Ehlers-Danlos.

Tabla I
Causas adquiridas de hemorragia

Alteración de la hemostasia primaria	Alteración de la coagulación	Alteración de la fibrinólisis	Púrpura cutánea
Trombocitopenias PTI Descenso de producción Secuestro Consumo (CID, PTT)	Anticoagulantes CID Hepatopatía Déficit de vitamina K Inhibidores Paraproteinemia Amiloidosis Hipotiroidismo Transfusión masiva Venenos	Trombolíticos CID Hepatopatía avanzada Cirugía o patología prostática Leucemia aguda promielocítica Venenos	Senil Corticoidea Tejido conectivo Rendu-Osler
Trombocitopatías Fármacos y suplementos Paraproteinemia Procesos mieloproliferativos Uremia			

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

- ¿Recibe el paciente algún tratamiento farmacológico, herbicida o suplementos dietéticos?

A partir de una historia detallada el clínico puede tener idea de: a) el trastorno está presente, b) es congénito o adquirido, c) predomina la hemorragia cutáneomucosa, y d) el cuadro se ve potenciado por otras comorbilidades, medicación o suplementos dietéticos.

ÍNDICES DE RIESGO HEMORRÁGICO

El objetivo de evaluar la hemorragia es distinguir entre normal y patológica para determinar si el paciente va a requerir estudios analíticos. Para ello se han desarrollado herramientas como el BAT (*bleeding assessment tool*), que cuantifica los síntomas y la severidad mediante una puntuación (Tabla II). Una puntuación > 3 es sugestiva de un

trastorno hemorrágico que precisa una detallada investigación analítica, mientras que un índice ≤ 3 tiene un valor predictivo negativo de 99,2 % en la exclusión de un trastorno hemorrágico congénito. En un estudio multicéntrico un índice > 3 en varones o > 5 en mujeres mostró una sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la enfermedad

de von Willebrand (EvW) de 64,2 y 99,1 %, respectivamente. No obstante, su principal utilidad reside en la exclusión de pacientes que no precisan estudios adicionales debido a su alto valor predictivo negativo. Asimismo, puede ser de utilidad en la predicción de episodios hemorrágicos futuros (4,5).

Tabla II
Cuestionario de la ISTH para valoración de hemorragia

Herramienta de valoración de hemorragias					
Síntomas (hasta el momento del diagnóstico)	Puntuación				
	0	I	2	3	4
<i>Epistaxis</i>	No/leve	– $>$ de 5/año, o – Más de 10 minutos	Solo consulta	Taponamiento o cauterización o antifibrinolítico	Transfusión sanguínea o tratamiento sustitutivo (uso de hemostáticos, hemoderivados y rFVIIa) o desmopresina
<i>Cutánea</i>	No/leve	5 o más hematomas ($>$ 1 cm) en áreas expuestas	Solo consulta	Extenso	Hematoma espontáneo que precisa transfusión sanguínea
<i>Sangrado de pequeñas heridas</i>	No/leve	– $>$ de 5/año, o – Más de 10 minutos	Solo consulta o vendaje	Hemostasia quirúrgica	Transfusión sanguínea, tratamiento sustitutivo o desmopresina
<i>Cavidad oral</i>	No/leve	Presente	Solo consulta	Hemostasia quirúrgica o antifibrinolítico	Transfusión sanguínea, tratamiento sustitutivo o desmopresina
<i>Hemorragia gastrointestinal</i>	No/leve	Presente (no asociada con úlcera, hipertensión portal, hemorroides, angiodisplasia)	Solo consulta	Hemostasia quirúrgica, antifibrinolítico	Transfusión sanguínea, tratamiento sustitutivo o desmopresina
<i>Hematuria</i>	No/leve	Presente (macroscópica)	Solo consulta	Hemostasia quirúrgica, tratamiento con hierro	Transfusión sanguínea, tratamiento sustitutivo o desmopresina
<i>Extracción dental</i>	No/leve	Registrada en \leq 25 % de todos los procedimientos sin intervención	Registrada en $>$ 25 % de todos los procedimientos sin intervención	Resutura o taponamiento	Transfusión sanguínea, tratamiento sustitutivo o desmopresina
<i>Cirugía</i>	No/leve	Registrada en \leq 25 % de todos los procedimientos sin intervención	Registrada en $>$ 25 % de todos los procedimientos sin intervención	Hemostasia quirúrgica o antifibrinolítico	Transfusión sanguínea, tratamiento sustitutivo o desmopresina

(Continúa en la página siguiente)

Tabla II
Cuestionario de la ISTH para valoración de hemorragia (continuación)

Herramienta de valoración de hemorragias					
Síntomas (hasta el momento del diagnóstico)	Puntuación				
	0	I	2	3	4
<i>Menorragias</i>	No/leve	Solo consulta o: – Cambio de tampones cada 2 horas, o – Coágulos y pérdidas, o – Puntuación PBAC > 100	– Ausencia del trabajo/escuela > 2/año, o – Necesidad de tratamiento con antifibrinolíticos, hormonas o hierro	– Necesidad de tratamiento combinado con antifibrinolíticos y tratamiento hormonal, o – Presente desde la menarquia y > 12 meses	– Menorragia aguda que necesita ingreso hospitalario y tratamiento de urgencia o necesita transfusión sanguínea, tratamiento de sustitución, desmopresina, o – Necesita dilatación y curetaje o ablación endometrial o histerectomía
<i>Hemorragia posparto</i>	No/leve o sin partos	Solo consulta, o: – Uso de sintocina, o – Lochia > 6 semanas	– Tratamiento con hierro, o – Antifibrinolíticos	Precisa transfusión sanguínea, tratamiento de reemplazo, desmopresina o necesita examen bajo anestesia y/o uso de balón uterino/ taponamiento para taponar el útero	Cualquier intervención que requiera cuidados intensivos o intervención quirúrgica (por ejemplo, histerectomía, ligadura de la arteria iliaca interna, embolización de la arteria uterina, sutura de tracción uterina)
<i>Hematomas musculares</i>	Nunca	Postrauumatismo, no terapia	Espontáneo, no tratamiento	Espontáneo o traumático, precisa desmopresina o tratamiento de sustitución	Espontánea o traumática, necesita intervención quirúrgica o transfusión sanguínea
<i>Hemartrosis</i>	Nunca	Postrauumatismo, no terapia	Espontáneo, no tratamiento	Espontáneo o traumático, precisa desmopresina o tratamiento de sustitución	Espontánea o traumática, necesita intervención quirúrgica o transfusión sanguínea
<i>Hemorragia en el SNC</i>	Nunca			Subdural, cualquier intervención	Intracerebral, cualquier intervención
<i>Otras hemorragias</i>	No/leve	Solo consulta	Espontáneo, no tratamiento	Hemostasia quirúrgica, antifibrinolíticos	Transfusión sanguínea o tratamiento sustitutivo o desmopresina

PBAC: pictorial blood assessment chart; SNC: sistema nervioso central.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Es parte integral de la valoración diagnóstica y puede proporcionar datos sobre la etiología del cuadro hemorrágico. Los signos y síntomas clínicos se dividen arbitrariamente en dos grupos: aquellos característicos de las alteraciones vasculares o plaquetarias y los más comúnmente relacionados con anomalías de la coagulación. Las petequias y equimosis son características del primer grupo, mientras que las hemorragias musculares e intraarticulares (hemartrosis) denotan alteración de la coagulación (hemofilia). La hematuria, la hematemesis y las melenas pueden presentarse en los dos grupos de pacientes. La menorragia puede ser el único síntoma en mujeres con EvW o trombocitopenia moderada, mientras que las hemorragias en cavidades y en la zona de la fascia interna implicarían una alteración congénita de la coagulación.

El examen de la piel puede revelar petequias, sugestivas de trombocitopenia, o equimosis características de la púrpura senil. La presencia de telangiectasias en labios y dedos de las manos es característica de la telangiectasia hemorrágica hereditaria (enfermedad de Rendu-Osler) (Figuras 1 y 2).

La coexistencia de cuadro purpúrico y albinismo oculocutáneo es sugestiva de alteraciones plaquetarias, incluyendo los síndromes de Hermansky-Pudlak y Chediak-Higashi.

La esplenomegalia puede asociarse con trombocitopenia e indicar una hepatopatía crónica. Otros signos tales como angiomas, ginecomastia, asterixis e ictericia hablarían a favor de una coagulopatía de origen hepático. La hiperelasticidad articular y cutánea se encuentra en el síndrome de Ehler-Danlos. La presencia de hematoma periorbitario y síndrome del túnel carpiano hablaría a favor de amiloidosis, mientras que una estenosis aórtica severa puede causar una EvW adquirida, que se asocia con hemorragias gastrointestinales y angiodisplasias (síndrome de Heyde) (1,6).

PRUEBAS DE LABORATORIO

Si bien la historia clínica y el examen físico permiten sospechar la presencia de un trastorno hemorrágico, se requiere confirmación con pruebas de laboratorio para establecer un diagnóstico preciso y un tratamiento adecuado. Es importante



Figura 2. Telangiectasia hemorrágica hereditaria (enfermedad de Rendu-Osler).

considerar las variables preanalíticas que pueden influir en los resultados de las pruebas. La mayoría de estudios se realiza en muestras de plasma anticoaguladas con citrato, evitando líneas heparinizadas y procesadas lo antes posible.

No existe una prueba única de coagulación que pueda considerarse de utilidad para el cribado general de un paciente con hemorragia. El tiempo de hemorragia no es un buen predictor y las pruebas globales de hemostasia pueden evidenciar que se trata de un defecto en la hemostasia primaria o secundaria, pero sin especificar dicho defecto. Es importante una buena selección inicial, no indiscriminada, de las pruebas a realizar y tener presente que los tests de coagulación no predicen con exactitud la hemorragia posoperatoria, a diferencia de una historia personal o familiar de hemorragia, que es de mayor utilidad en la práctica clínica (7-10).

La evaluación analítica inicial de un trastorno de la hemostasia requiere una batería de pruebas que debe reunir las características de simplicidad y rapidez en la obtención de resultados:

- Recuento de plaquetas y morfología plaquetaria.
- Tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa): diseñado para determinar la integridad de la vía intrínseca.
- Tiempo de protrombina (TP): diseñado para determinar la integridad de la vía extrínseca.
- Determinación de fibrinógeno.

Dependiendo del resultado de estas pruebas se procederá a estudios ulteriores que incluyan:

- Tiempo de trombina y reptilase.
- Dosificación individual de factores de coagulación. Experimentos mezcla con plasma normal.
- Determinación de inhibidores de la coagulación.
- Determinación del factor von Willebrand (funcional e inmunológico).
- Estudios de función plaquetar: PFA-100, agregación plaquetar.
- Estudios de fibrinólisis: euglobulinas, dímero D, inhibidores.
- Determinación del factor XIII.
- Tromboelastografía (TEG, ROTEM). Es una prueba global de hemostasia basada en test viscoelásticos que se emplea en la monitorización de pacientes sometidos a cirugía cardíaca y hepática, trasplante hepático y trauma.

INTEGRACIÓN DE DATOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO

La aproximación al paciente con hemorragia difiere dependiendo del escenario clínico. Los pacientes con hemorragia activa requieren una valoración inmediata con pruebas de hemostasia globales que ofrezcan una información rápida y fiable. Algunos pacientes requieren estudios por haberse de-

tectado alteraciones en pruebas preoperatorias y el clínico debe determinar si la anomalía correlaciona con la tendencia hemorrágica. Otros pacientes consultan por historia familiar de hemorragia y en este caso la evaluación debe ser más dirigida hacia el defecto concreto, si este es conocido.

Se puede establecer el diagnóstico de alteraciones hemostáticas combinando los hallazgos clínicos y pruebas de cribado de coagulación (1,7,8).

Pacientes con hemorragia, TP y TTPa prolongados

La tabla III muestra las principales causas de hemorragia asociadas con alargamiento de TP y TTPa.

Tabla III Paciente con hemorragia, TP y TTPa prolongados	
<i>Congénita</i>	<ul style="list-style-type: none"> – Deficiencia de factores I, II, V o X y combinadas – Disfibrinogenemia*
<i>Adquirida</i>	<ul style="list-style-type: none"> – Inhibidores específicos de factores II, V o X – CID – Hepatopatía crónica – Deficiencia de vitamina K – Paraproteinemias – Amiloidosis – Terapia con heparina**
<small>*Tiempo de trombina y reptilase prolongados. **Afecta TTPa más que TP. CID: coagulación intravascular diseminada; TP: tiempo de protrombina; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado.</small>	

Congénitas

Se producen en deficiencias de la vía común de la coagulación y afectan los factores II, V, X y fibrinógeno. Se trata de alteraciones infrecuentes, con carácter autosómico recesivo. La deficiencia de factor V produce un trastorno hemorrágico de menor intensidad que la hemofilia. El tiempo de hemorragia también puede estar prolongado debido a la disminución de factor V plaquetar. Se trata con plasma fresco congelado.

La deficiencia de factor X, puede ser leve, moderada o grave, y esta última presenta un fenotipo hemorrágico similar a la hemofilia. Los pacientes con hemorragia pueden tratarse con concentrado de factores del complejo protrombínico (CCP), sin que sea necesario normalizar los niveles de factor para evitar complicaciones tromboembólicas. La deficiencia congénita de factor II es muy infrecuente y se trata con CCP.

Las mutaciones en el gen del fibrinógeno pueden producir ausencia de la molécula (afibrinogenemia) o defecto molecular (disfibrinogenemia). La afibrinogenemia es una rara entidad, con fenotipo hemorrágico severo que se manifiesta como hemorragia tras traumatismos y puede disecar tejidos profundos; también es frecuente la hemorragia umbilical. El tiempo de hemorragia suele estar prolongado debido a la ausencia de fibrinógeno en los gránulos alfa de las plaquetas. El tratamiento consiste en la administración de crioprecipitado o concentrados de fibrinógeno para mantener niveles en torno a 100 mg/dl. La mayoría de los pacientes con disfibrinogenemia son heterocigotos y en el 50 % no existen manifestaciones hemorrágicas ni trombóticas. El tratamiento se basa en la sustitución de los niveles de factor:

Existen deficiencias combinadas de factores, siendo las más frecuentes las de V y VIII, así como la de factores vitamino-K dependientes (II, VII, IX y X) (I I, I2). Se sabe que la deficiencia combinada de V y VIII está relacionada con defectos en los genes *LMAN1* y *MCDF2* y produce un trastorno hemorrágico moderado con niveles de factores entre 5 y 30 % del valor normal. El tratamiento se basa en reemplazar el factor VIII con concentrados y el factor V con plasma. La deficiencia combinada de factores vitamino-K dependientes se debe, en general, a defectos en los genes que codifican para la vitamina K-decarboxilasa o la vitamina K epóxido reductasa. Es un trastorno autosómico recesivo que se asocia con un fenotipo hemorrágico de moderado a severo, dependiendo de la intensidad de la deficiencia, que suele corregirse mediante administración de vitamina K, si bien algunos pacientes requieren CCP.

Adquiridas

Se han observado inhibidores del factor V en pacientes sometidos a cirugía en la que se ha empleado trombina bovina, que desencadena la producción de anticuerpos que reaccionan con el factor V humano. Suele ser un proceso autolimitado que responde a la transfusión de plaquetas, ya que el factor V presente en estas es menos susceptible a la acción de inhibidores. Se han descrito inhibidores contra el factor II en pacientes con anticoagulante lúpico, que no suelen cursar con hemorragias importantes, y de factor X en relación con amiloidosis, porque el factor X es adsorbido en la proteína amiloide, y puede cursar con hemorragias de carácter moderado o severo.

Otras situaciones que prolongan el TP y el TTPa son las deficiencias de vitamina K, la coagulación intravascular diseminada (CID) y la cirrosis hepática.

Diversos anticoagulantes como heparina, cumarínicos e inhibidores directos de la trombina, como argatroban y lepirudina, también pueden prolongar el TP y el TTPa.

Pacientes con hemorragia, TP prolongado y TTPa normal

La tabla IV muestra las principales causas de hemorragia asociadas con alargamiento del TP.

Tabla IV Paciente con hemorragia, TP prolongado y TTPa normal	
<i>Congénita</i>	<ul style="list-style-type: none"> – Deficiencia factor VII* – Disfibrinogenemia**
<i>Adquirida</i>	<ul style="list-style-type: none"> – Terapia con antivitaminas K – Hepatopatía*** – Deficiencia vitamina K*** – Disfibrinogenemia debida a hepatopatía*** – Paraproteinemias – Inhibidor específico del factor VII
<p><small>*Hemorragia con niveles < 15 %. **Tiempo de trombina y reptilasa prolongados. ***El TTPa generalmente prolongado en pacientes con hemorragia. TP: tiempo de protrombina; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado.</small></p>	

Congénitas

La prolongación del TP con TTPa normal sugiere una deficiencia de factor VII. Se trata de un trastorno autosómico recesivo con manifestaciones variables, dependiendo de los niveles de factor. Se considera que una tasa de factor VII de 10 % sería suficiente para mantener la hemostasia. Se ha aprobado el factor VII activo recombinante para el tratamiento de las deficiencias congénitas.

Adquiridas

Otras situaciones que prolongan el TP son la CID, hepatopatías, deficiencia de vitamina K e ingesta de fármacos antivitaminas K (ejemplo, Sintrom®).

Pacientes con hemorragia, TTPa prolongado y TP normal

La tabla V muestra las principales causas de hemorragia asociadas con alargamiento de TTPa.

Tabla V

Paciente con hemorragia, TTPa prolongado y TP normal

<i>Congénita</i>	<ul style="list-style-type: none"> – Deficiencia de factores VIII, IX o XI – Enfermedad de von Willebrand*
<i>Adquirida</i>	<ul style="list-style-type: none"> – Inhibidores específicos de factores VIII, IX, XI y FvW – Discrasias plasmocelulares – Terapia con heparina
<p>*Con niveles bajos de factor VIII. FvW: factor von Willebrand; TP: tiempo de protrombina; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado.</p>	

Congénitas

Deficiencias en la vía intrínseca de la coagulación asociadas con hemorragia incluyen los factores VIII, IX y XI. La deficiencia de factores VIII y IX produce hemofilia A y B, respectivamente. Se trata de desórdenes recesivos ligados al cromosoma X y presentan una gran variabilidad clínica; existen formas leves, moderadas y graves. En las formas graves son características las hemartrosis recurrentes que puede producir la artropatía hemofílica, si no se realiza una profilaxis adecuada. El tratamiento es sustitutivo con concentrados de factor VIII plasmáticos o recombinantes, mientras que la desmopresina (DDAVP) es de utilidad en las formas leves. La deficiencia congénita de factor XI es un trastorno autosómico recesivo que se presenta con frecuencia en judíos ashkenazi. Produce una alteración hemorrágica de carácter leve o moderado y no son infrecuentes las hemorragias cutaneomucosas. La severidad de la hemorragia no suele guardar relación con los niveles plasmáticos de factor. La deficiencia de factor XI se trata con plasma o concentrado purificado de factor.

La EvW, el trastorno hemorrágico congénito más común, también puede cursar con prolongación del TTPa. El factor von Willebrand (FvW) protege al factor VIII de su degradación y los valores bajos de VIII pueden prolongar la prueba. Ello ocurre en la variante de tipo 2N, que puede ser confundida con la hemofilia leve. La EvW puede producir hemorragias cutaneomucosas, menorragia y hemorragias posparto. Se emplea DDAVP en los cuadros leves e infusión de concentrado de factor VIII que contiene FvW en las formas graves.

Adquiridas

El principal desorden adquirido que causa prolongación aislada de TTPa es la presencia de un inhibidor contra el factor

VIII, que condiciona una hemofilia adquirida y puede asociarse con posparto, cáncer o enfermedades autoinmunes, siendo de carácter idiopático en el 50 % de los casos (13). Los pacientes no refieren historia previa de hemorragia, pero cuando esta se presenta suele ser de carácter grave. A diferencia de la hemofilia congénita, la hemorragia tiende a ser mucocutánea y multifocal, y es rara la aparición de hemartrosis. Las pruebas de mezcla con plasma normal no corrigen el alargamiento del TTPa y la caracterización del inhibidor en unidades Bethesda permite su titulación. El tratamiento de los episodios hemorrágicos agudos con altos títulos de inhibidor requiere un agente *bypass* (ejemplo, FEIBA®); el factor VIII porcino es otra opción terapéutica. El tratamiento debe completarse con inmunosupresión para eliminar el inhibidor. La EvW adquirida es una rara entidad asociada con procesos linfoproliferativos, así como enfermedades autoinmunes y estenosis aórtica importante. Los pacientes presentan TTPa prolongado y alargamiento del tiempo de obturación con PFA-100.

También pueden prolongar el TTPa inhibidores de los factores IX y XI asociados con otros procesos autoinmunes.

La terapia con heparina y discrasias plasmocelulares, que producen sustancias de tipo heparina, prolongan el TTPa.

Pacientes con hemorragia y normalidad en TP y TTPa

La tabla VI muestra las principales causas de hemorragia en pacientes con estudio normal de coagulación.

Tabla VI

Paciente con hemorragia, TTPa y TP normales

<i>Congénita</i>	<ul style="list-style-type: none"> – Trombocitopatías – Enfermedad de von Willebrand – Deficiencia de factor XIII – Deficiencia de alfa-2-antiplasmina – Deficiencia de PAI-I – Púrpuras vasculares
<i>Adquirida</i>	<ul style="list-style-type: none"> – Fármacos antiplaquetares – Fármacos trombolíticos* – Von Willebrand adquirido – Procesos mieloproliferativos – Uremia – Amiloidosis

*Si lisis intensa, prolongación de TP, TTPa y tiempo de trombina.
TP: tiempo de protrombina; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado.

Congénitas

La deficiencia de factor XIII es una anomalía hemostática infrecuente, de carácter autosómico y fenotipo hemorrágico severo, siendo comunes la hemorragia umbilical y la hemorragia intracraneal espontánea. El tratamiento se basa en la administración de crioprecipitado o concentrados purificados de factor XIII.

Las trombopatías congénitas incluyen trombocitopenias, alteraciones de glicoproteínas de membrana y de las vías de señalización y defectos de secreción. Estos trastornos prolongan el tiempo de hemorragia y el PFA-100.

Las deficiencias congénitas de inhibidores fibrinolíticos como alfa-2 antiplasmina e inhibidor de los activadores del plasminógeno (PAI-1) pueden cursar con hemorragia de carácter moderado, y su comienzo retardado es característico cuando se producen en un contexto quirúrgico.

La EvW puede cursar con valores normales de TTPa, sobre todo si la actividad del factor VIII es superior al 50 %.

La telangiectasia hemorrágica hereditaria (enfermedad de Rendu-Osler) es un cuadro autosómico dominante asociado con malformaciones arteriovenosas en pequeños vasos de la piel, orofaringe, tracto gastrointestinal y otros tejidos. Se sospecha por la aparición de epistaxis recurrentes, hemorragias gastrointestinales, telangiectasias en los labios y región subungueal y anemia ferropénica acompañante (Figura 2).

El síndrome de Ehler-Danlos se caracteriza por hemorragias como consecuencia de la fragilidad vascular debida a un defecto en el gen *COL3A1* del colágeno de tipo III. Se acompaña de hiperelasticidad ligamentosa y produce un cuadro purpúrico en la piel, sin que resulte en hemorragia importante (Figura 1).

Adquiridas

Numerosos fármacos y productos de herboristería pueden causar disfunción plaquetar, con hemorragia y normalidad de las pruebas de coagulación. Asimismo, la uremia, procesos mieloproliferativos y *bypass* cardiopulmonar pueden causar trombocitopatía. Finalmente, la amiloidosis se ha asociado con deficiencias adquiridas de inhibidores fibrinolíticos, sin alteraciones relevantes de las pruebas de cribado de hemostasia.

Pacientes sin hemorragia y pruebas de coagulación alteradas

La tabla VII muestra las principales causas de alargamiento de las pruebas de coagulación no asociadas con clínica hemorrágica.

Tabla VII
Paciente sin hemorragia con TTPa y/o TP prolongados

<i>Congénita</i>	<ul style="list-style-type: none"> – Deficiencias de factor XI*, XII, precalicreína o cininógeno – Disfibrinogenemia – Deficiencia moderada de factor VII
<i>Adquirida</i>	<ul style="list-style-type: none"> – Anticoagulante lúpico – Terapia con heparina – Terapia con antivitaminas K o deficiencia vitamina K** – Hepatopatía** – Disfibrinogenemia – Inhibidor específico del factor V
<p>*Síntomas hemorrágicos variables. **TP más prolongado que TTPa. TP: tiempo de protrombina; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado.</p>	

No es infrecuente al realizar una valoración preoperatoria encontrar pacientes sin historia hemorrágica, pero con alteración de las pruebas de coagulación. En estos casos aún cobra más relevancia un examen clínico cuidadoso que descarte síntomas leves que pudieran haber pasado desapercibidos.

Congénitas

Deficiencias de factor XII, precalicreína y cininógeno de alto peso molecular producen marcada prolongación del TTPa, que no conlleva riesgo hemorrágico aumentado. Algunos pacientes con deficiencia de factor XI y factor VII tampoco cursan con hemorragia. Finalmente, la mayoría de las disfibrinogenemias que pueden prolongar el tiempo de trombina no se asocian con síntomas clínicos.

Adquiridas

El anticoagulante lúpico prolonga el TTPa y, a menos que se asocie con anticuerpos antiprotrombina, no conlleva la aparición de hemorragias. La mayoría de paciente con inhibidores contra el factor V no presentan manifestaciones hemorrágicas. Los pacientes con cirrosis hepática suelen presentar prolongación del TP, pero sus síntomas clínicos son variados o pueden estar ausentes, porque no están “autoanticoagulados”, ya que también presentan deficiencias de proteínas anticoagulantes, lo que se denomina “hemostasia rebalanceada”.

CONCLUSIONES

La evaluación de un paciente con hemorragia requiere una cuidadosa historia clínica y examen físico. Los índices de hemorragia son de utilidad por su elevado valor predictivo negativo. El diagnóstico de laboratorio debe adecuarse a la presentación clínica y la probabilidad de detectar un trastorno hemorrágico subyacente. La combinación apropiada de pruebas sencillas de hemostasia primaria y secundaria permitirá categorizar el cuadro clínico y, con ello, establecer la profilaxis y tratamiento más adecuado del trastorno hemorrágico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Coller BS, Schneiderman PI. Clinical evaluation of hemorrhagic disorders: the bleeding history and differential diagnosis of purpura. In: Hematology. Basic principles and practice. Hoffmann M, et al. (eds). Philadelphia: Churchill Livingstone; 2009; p. 1851-76.
2. Rodeghiero F, Castaman G, Tosetto A, Batlle J, Baudo F, Cappellotti A, et al. The discriminant power of bleeding history for the diagnosis of type I von Willebrand disease: an international, multicenter study. *J Thromb Haemost* 2005;3:2619-26.
3. James AH. More than menorrhagia: a review of the obstetric and gynaecological manifestations of bleeding disorders. *Haemophilia* 2005;11:295-307.
4. Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, Arnold DM, Coller B, James P, et al; ISTH/SSC joint VWF and Perinatal/Pediatric Hemostasis Subcommittees Working Group. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost* 2010;8:2063-5.
5. Tosetto A, Castaman G, Plug I, Rodeghiero F, Eikenboom J. Prospective evaluation of the clinical utility of quantitative bleeding severity assessment in patients referred for hemostatic evaluation. *J Thromb Haemost* 2011;9:1143-8.
6. Sucker C. The Heyde syndrome: proposal for a unifying concept explaining the association of aortic valve stenosis, gastrointestinal angiodysplasia and bleeding. *Int J Cardiol* 2007;115:77-8.
7. Páramo JA, García Frade LJ. Diagnóstico de los trastornos de la hemostasia. *Pregrado Hematología*. 4.ª ed. Madrid: Luzán; 2017. p. 579-90.
8. Ma A, Mazepa M. Evaluation of the bleeding patient. In: Practical Hemostasis and Thrombosis. 3rd ed. Key NS, Makris M, Lillicrap D, editores. New Jersey: Wiley Blackwell; 2017. p. 63-78.
9. Nurden P, Nurden AT. Congenital disorders associated with platelet dysfunction. *Thromb Haemost* 2008;99:253-63.
10. Gresele P, Falcinelli E, Bury L. Inherited platelet function disorders. Diagnostic approach and management. *Haemostaseologie* 2016;36:265-78.
11. O'Brien SH, Ritchey AK, Ragni MV. Combined clotting factor deficiencies: experience at a single hemophilia treatment center. *Haemophilia* 2007;13:26-9.
12. Zhang B, Ginsburg D. Familial multiple coagulation factor deficiencies: new biological insight from genetic bleeding disorders. *J Thromb Haemost* 2004;2:1564-72.
13. Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F, Collins PW, Knoebl P, Leisinger CA, et al. Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. *Am J Hematol* 2017;92:695-705.