



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

FACULTAD DE MEDICINA

COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN DE MEDICINA INTERNA

HOSPITAL DR. DOMINGO LUCIANI

CARACTERIZACIÓN DE LAS ENFERMEDADES ASOCIADAS A
PACIENTES CON TIEMPOS DE COAGULACIÓN PROLONGADO

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en
Medicina Interna

Siso Marcano Royfel José

Tutor: José Antonio Parejo Adrián

Caracas, diciembre 2016.

JOSÉ ANTONIO PAREJO ADRIÁN
Tutor

JOSÉ ANTONIO PAREJO ADRIÁN
Director del Programa de Especialización en
Medicina Interna

IVETTE JOSEFINA MONTES DE OCA PEÑA
Coordinadora del Programa de Especialización en
Medicina Interna

APSARA BOADAS
Asesor(a)



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



VEREDICTO

Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el **Trabajo Especial de Grado** presentado por: **SISO MARCANO ROYFEL JOSE**, Cedula de Identidad: V-18.417.316, bajo el título "**CARACTERIZACION DE LAS ENFERMEDADES ASOCIADAS A PACIENTES CON TIEMPOS DE COAGULACIÓN PROLONGADO**", a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de **ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA-HDL**, dejan constancia de lo siguiente:

1.- Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del jurado, se fijó el día 02 de diciembre de 2016, a las 9:00 am, para que el autor lo defendiera en forma pública, lo que este hizo en el hospital Dr. Domingo Luciani, final Av. Rio de Janeiro. El Llanito. Piso 2. Aula Escalonada, mediante un resumen oral de su contenido, luego de lo cual respondió satisfactoriamente a las preguntas que le fueron formuladas por el jurado, todo ello conforme con lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

2.- Finalizada la defensa del trabajo, el jurado decidió **aprobarlo**, por considerar, sin hacerse solidario con la ideas expuestas por el autor, que cumple a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

3.- El jurado por unanimidad decidió otorgar la calificación de **EXCELENTE** al presente trabajo por considerarlo de excepcional calidad.

En fe de lo cual se levanta la presente ACTA, a los 02 días del mes de diciembre del año 2016, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como Coordinador del Jurado José Antonio Parejo Adrián.

Ivette J. Montes de Oca Peña/ C.I 7.105.314
Hospital General del Este Dr. Domingo
Luciani

Enrique Ramón Vera León / C.I. 8.950.079
Hospital Vargas de Caracas

José Antonio Parejo Adrián/ C.I. 4.353.985
Hospital General del Este Dr. Domingo Luciani
Tutor

IJMOP/ERVL/JAPA/Cointa 2-12-2016



ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	3
MÉTODOS	22
RESULTADOS	23
DISCUSIÓN	26
CONCLUSIONES	30
REFERENCIAS	32
ANEXOS	41

CARACTERIZACIÓN DE LAS ENFERMEDADES ASOCIADAS A PACIENTES CON TIEMPOS DE COAGULACIÓN PROLONGADOS

Royfel José Siso Marcano, C.I: 18.417.326. Sexo: Masculino, E-mail: Roysiso@hotmail.com. Telf.: 0426-596-0298. Dirección: Sector Los Samanes, Conjunto Residencial El Naranjal, torre C, piso 8, apto84. Caracas. Programa de Especialización en Medicina Interna

Tutor: José Antonio Parejo Adrian, C.I: 4.359.85. Sexo: Masculino, E-mail: japarejoa@gmail.com. Telf.: 0412-235-6682. Dirección: Hospital Domingo Luciani, final de Avenida Rio de Janeiro, Municipio Sucre, sector el Llanito, Caracas. Especialista Medicina Interna.

RESUMEN

Objetivo: Caracterizar las enfermedades asociadas a pacientes mayores de 18 años con tiempos de coagulación prolongado referidos al Banco Municipal de Sangre durante el año 2014. **Métodos:** se revisaron las historias clínicas de pacientes referidos al Banco Municipal de Sangre con tiempos de coagulación prolongado en el año 2014. **Resultados:** Se revisaron 144 historias observando: edad promedio de 35 años, con predominio del género femenino (68,75%). La mayoría de los pacientes fueron referidos de centros privados (87,5%), los pacientes en estudio negaban antecedentes médicos (67,36%), el 17,36% tenían antecedentes de hipertensión, el 4,17% de diabetes, el 3,47% de hipertensión y diabetes. El 86,11% se le diagnosticó coagulopatía congénita y un 13,89% quedó sin diagnóstico; con respecto al tratamiento el 75,69% no ameritó al momento de la consulta. **Conclusiones:** Predominó el género femenino, los pacientes fueron referidos a la consulta en su mayoría por médicos hematólogos de centros privados. La mayoría de los pacientes no presentaron antecedentes patológicos, el 13,89% de los pacientes valorados en la consulta, no obtuvieron diagnóstico final. La mayoría de los pacientes no recibió tratamiento para eventos hemorrágicos.

PALABRAS CLAVE: *Tiempos de coagulación prolongados, enfermedades asociadas, Banco Municipal de Sangre.*

*CHARACTERIZATION OF DISEASES ASSOCIATED TO PATIENTS
WITH PROLONGED CLOTTING TIMES*

ABSTRACT

Objective: characterize diseases associated with patients over 18 years with prolonged clotting times referred to the Municipal Blood Bank in 2014. **Methods:** will be reviewed medical records of patients referred to the Municipal Blood Bank with prolonged clotting times. **Results:** We reviewed 144 stories, observing average age of 35 years, with a predominance of females (68.75%). Most patients were referred from private medical center (87.5%) patients denied previous medical record (67.36%), 17.36% had a history of hypertension, diabetes 4,17%, 3.47% of both, 86.11% were diagnosed congenital coagulopathy, and patient with no diagnosis was 13.89%; regarding treatment the 75.69% not warranted at the time of the query. **Conclusions:** Predominant female gender, patients were referred to the consultation mostly by private medical centers hematologists. Most patients had no pathological history, the 13.89% of the patients evaluated in the query, did not get final diagnosis. Most patients was not treated for bleeding events.

KEY WORDS: Prolonged clotting times, coagulopathies, Municipal Blood Bank of DC

INTRODUCCIÓN

Hipócrates, Aristóteles, Celsus y Galeno tenían conocimiento que la sangre fresca se coagulaba en pocos minutos, ellos describieron en detalles varios sangrados internos y superficiales, pero no tenían conocimiento de la asociación entre coagulación y hemostasia. En 1720 Jean-Louis Petit, un cirujano francés, reportó la formación de coágulos en los vasos sanguíneos en una amputación de un miembro, siendo la primera vez que se reportaba la relación entre coagulación y hemostasia. ⁽¹⁾

En 1920, Gram desarrolló una prueba de tiempo de coagulación del plasma separado a partir de sangre anticoagulada con citrato. Al plasma se le añadía una solución de cloruro de calcio, tras lo cual se incubaba a 37 °C hasta que se formaba un coágulo. En 1953, Langdell *et al.* Propusieron una nueva prueba de coagulación del plasma en la cual de una sola vez se añadían un activador de la coagulación y cloruro cálcico. Lo llaman tiempo de tromboplastina parcial (PTT) y es parcial porque escogen un activador de la coagulación que es la cefalina. En 1961, Proctor y Rapaport obvian el problema de la reproducibilidad de resultados, para diferenciarlo de la prueba anterior, añadieron el calificativo de activado al PTT. ⁽²⁾

En 1905 Paul Morawitz publicó una serie de trabajos sobre la coagulación de la sangre, en la nueva teoría reunió los cuatro factores descubiertos hasta esa época: fibrinógeno, protrombina, calcio y factor de los tejidos. La nueva teoría, fue la base del enorme desarrollo que experimentó el conocimiento sobre la fisiología de la coagulación durante el siglo XX, durando más de 40 años. ⁽³⁾

A mediados de la década de 1930, Armand Quick desarrolló un método de laboratorio para reproducir la teoría de la coagulación de Morawitz. En esa prueba añadía extractos de tejidos al plasma en presencia de calcio para convertir la protrombina a trombina y esta a su vez transforme el fibrinógeno en fibrina. Como solo se conocían cuatro factores, se pensaba que el proceso se iniciaba al activar la protrombina, lo que explica el nombre con el que aún se conoce esta prueba con el nombre de tiempo de protrombina (PT). La nueva prueba permitió entender la función de la vitamina K y las enfermedades hemorrágicas en que esta disminuye, así como vigilar el tratamiento con los anticoagulantes orales recién descubiertos. Hasta la actualidad, el PT es la prueba de coagulación que se realiza con más frecuencia. ⁽⁴⁾

El tiempo de trombina (TT) se utiliza para evaluar las deficiencias o disfunciones del fibrinógeno y la presencia de un inhibidor de la trombina (Factor IIa). La causa más común para TT prolongados es la terapia anticoagulante de drogas (por ejemplo, heparina o un inhibidor directo de la trombina). Otras causas incluyen anomalías cuantitativas o cualitativas del fibrinógeno y el aumento de los productos de ruptura del coágulo de fibrina (por ejemplo, producto de degradación en la coagulación intravascular diseminada).⁽⁵⁾

Las coagulopatías pueden ser congénitas y adquiridas. Dentro de las coagulopatías congénitas se destacan la enfermedad de von Willebrand y la hemofilia A, le siguen coagulopatías congénitas infrecuentes como la hipotrombinemia y el déficit de los factores V, VII, deficiencia combinada de V y VIII, X, XI y XII. De los trastornos adquiridos, encontramos el déficit de vitamina K por su frecuencia, las hepatopatías, inhibidores adquiridos de la coagulación y la coagulación intravascular diseminada por su trascendencia clínica.⁽⁶⁻⁷⁾

Planteamiento y delimitación del problema

Para la realización del presente trabajo se realiza la siguiente interrogante. ¿Cuáles son las enfermedades asociadas a pacientes con tiempo de coagulación prolongado? Para llegar a dicha interrogante, se estudiarán las historias de los pacientes que fueron referidos al Banco Municipal de Sangre del Distrito Capital, en el año 2014, referidos de centros hospitalarios a nivel nacional.

Se realizará una revisión exhaustiva de la literatura del tema, publicaciones realizadas en nuestro país y a nivel internacional, para comparar datos epidemiológicos. Al final del proyecto se espera tener resultados que nos orienten a nuestra pregunta original.

Justificación e importancia

El Banco Municipal de Sangre del DC (BMS) fue creado en 1945, su ubicación está en la esquina de Pirineos, San José, detrás del Hospital José María Vargas, Caracas. Es el centro de referencia nacional de trastornos de la coagulación.⁽⁸⁾ En el Laboratorio de Hemostasia y Trombosis del BMS se realizan la rutina de coagulación, determinación de factores de la coagulación, detección de inhibidores y pruebas globales especiales (tromboelastografía, generación de trombina), entre otros estudios. La rutina de coagulación comprende:

hematología con recuento y estudio cuantitativo y de la morfología plaquetaria, tiempo de sangría, tiempo de protrombina (PT), tiempo de trombina (TT), tiempo de tromboplastina parcial activado (PTTa), solubilidad y retracción del coágulo. En el caso de prolongación de PT, TT o PTTa se realizan correcciones con mezclas al 50% del plasma del propósito con plasma control normal y de acuerdo a los resultados se hacen determinaciones de los factores involucrados o detección de inhibidores.

Procesos infecciosos, inmunológicos, toxicológicos, oncológicos y otros pueden alterar las pruebas de coagulación de manera temporal, volviendo estas pruebas a la normalidad al corregirse la patología. Este proyecto nace de la inquietud por conocer las pruebas y el destino de la mayoría de pacientes con alteraciones de los tiempos de coagulación que son referidos al BMS. Es necesario saber las condiciones clínicas o patologías que pueden cursar con alteración de las pruebas de coagulación. Debe hacerse seguimiento a los pacientes que son referidos al BMS con el fin de ampliar el conocimiento en el área de la hemostasia, lo cual redundará en el mejor manejo diagnóstico y terapéutico de esos pacientes por parte del médico internista.

Antecedentes

En 2014, en el Hospital Docente de Calabar ubicado en Nigeria, se estudiaron un total de 81 pacientes, 42 de los pacientes eran hipertensos con edades comprendidas entre 30 - 80 años. Treinta y nueve de los pacientes eran normotensos, se les realizó toma muestra de sangre para evaluar el PT y PTT utilizando el método de Quick rápido. Los resultados de este estudio muestran un aumento significativo en el tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial activada de los pacientes hipertensos cuando se compara con los pacientes normotensos. Este aumento podría ser debido al daño endotelial, como resultado de la aterosclerosis causado por la hipertensión en estos pacientes ($P < 0,05$). Hubo una correlación positiva entre la presión sistólica y el PTT en pacientes hipertensos que podría ser debido a los factores de riesgo asociados con la hipertensión, por ejemplo, la aterosclerosis, la disfunción endotelial y fármacos antihipertensivos. Los resultados de PT y PTT prolongado eran comunes con los sujetos hipertensos de edad avanzada; se podría especular que este fenómeno se debe a la síntesis de prostaciclina disminuido y/o liberación por las células endoteliales durante la vejez.⁽⁹⁾

En 2012, en el Hospital Universitario Usmanu Danfodiyo de Sokoto ubicado en Nigeria, estudiaron 150 pacientes de los cuales 50 eran diabéticos controlados, 50 diabéticos no controlados y 50 personas sanas. En el estudio existieron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes diabéticos no tratados y los tratados, así como entre los pacientes diabéticos no tratados y los no diabéticos ($p < 0,05$). Observaron que los pacientes no diabéticos y los diabéticos tratados tienen un valor de PT dentro del rango de referencia de 10-16 frente a un valor de 20.620 ± 2.849 visto en los diabéticos no tratados. En los pacientes diabéticos se plantea alteraciones en la hemostasia, disfunción de plaquetas y disminución de la actividad de sistema fibrinolítico. Todos ellos pueden acelerar la aterogénesis en pacientes diabéticos. Un aumento en el factor tisular (FT) y la posterior conversión del factor VII inactivo a factor VII activado pudiera conducir a una prolongación del PT. En el estudio se evidenció una elevación significativa del PTT en los pacientes diabéticos no tratados en comparación con los diabéticos tratados. El mecanismo patogénico de la activación de la coagulación en la diabetes no está completamente claro.⁽¹⁰⁾

En 2014, la Asociación de Anestesiología británica e irlandesa estudió el efecto de la hiperglicemia en la homeostasis de pacientes no diabéticos. Estudiaron si las mezclas de las muestras con soluciones glucosadas, pudieran afectar el PT, PTT y fibrinógeno. Evaluaron 12 pacientes sanos, a los cuales se extrajeron 4 muestras sanguíneas que fueron sometidas a diferentes grados de mezclas con solución de glucosa (0%, 5%, 10%, 20%). Evidenciaron que con el aumento de la concentración de glucosa, se alteraba el PT y el PTT. La prolongación de los tiempos de coagulación se correlacionó con la concentración de las soluciones glucosadas.

Una posible explicación de este resultado es el efecto teórico de la glucosa sobre la precalicreína, una serina multifuncional proteasa implicada en la fase de activación de la vía intrínseca de la coagulación de la sangre.⁽¹¹⁾

Marco Teórico

El endotelio intacto mantiene la sangre en estado líquido por diversos mecanismos. Posterior a una lesión, la hemostasia detiene la hemorragia en dos fases. La hemostasia primaria controla la hemorragia por vasoconstricción y activación plaquetaria y es temporal. A la formación de fibrina se le llama hemostasia secundaria. La formación del coágulo plaquetario requiere de diversos pasos comprendidos en la fisiología plaquetaria incluyendo la

adhesión plaquetaria, su conversión en esferas con pseudópodos y la secreción de agonistas que permiten la agregación. La hemostasia requiere de una red de fibrina para fortificar al coágulo plaquetario.⁽¹²⁾

El fibrinógeno (factor I) consiste en tres cadenas de polipéptidos alfa, beta y gamma, se convierte en fibrina (factor Ia) por la trombina (factor IIa). La Protrombina (factor II), es vitamina K dependiente, se activa enzimáticamente en trombina por el factor X activado (FXa), la trombina convierte el fibrinógeno soluble en fibrina insoluble, también activa a los factores V, VIII, XI y XII. El factor tisular funciona como un receptor de alta afinidad para el factor VII. El Factor V también se conoce como factor lábil, es enzimáticamente inactivo y actúa como un cofactor para la proteasa de serina FXa, que en presencia de iones de calcio y una superficie de membrana de fosfolípido adecuado aumenta la activación de la protrombina en trombina. El factor VII es dependiente de vitamina K, inicia la coagulación activando los factores IX y X simultáneamente con el factor tisular. El factor VIII también se conoce como factor antihemofílico, es un cofactor en la activación del factor Xa, que es catalizada por el factor IXa en presencia de calcio y fosfolípidos. El factor IX es una proteasa de serina que en presencia de calcio activa el factor X. El factor X se activa (FXa) gracias a los factores IXyVII, el FXa convierte la protrombina en trombina. El factor XI es un zimógeno de la serina proteasa, que activa al factor XIa por el factor XII. El factor XII es una proteína de plasma, también conocido como factor Hageman, es la forma zimógeno del factor XIIa, que activa el factor XI. El factor XIII se compone de dos subunidades alfa, se activa por la trombina y el factor XIIIa en presencia de calcio.⁽¹³⁾

En la década de 1960 se propone el modelo "cascada de la coagulación", por McFarlane, Davie y Ratnoff, ampliado por las teorías de Morawitz. El modelo de cascada consiste en una secuencia de pasos a partir de proenzimas que se activan para generar la siguiente enzima en la cascada. La mayoría de los pasos de la cascada se produce en las superficies de membranas de fosfolípidos y requieren calcio. El modelo se divide en las vías intrínsecas y extrínsecas. El sistema extrínseco se localizó fuera la sangre, y consistió en la activación del factor tisular (FT) y del factor VIIa. El sistema intrínseco se localiza dentro de la sangre y se inicia a través de la activación por contacto de FVIII en superficies cargadas negativamente, que posteriormente activan otros componentes de contacto. El modelo de

cascada era extremadamente útil en la comprensión de cómo la coagulación iniciaba con pasos enzimáticos que ocurren en el plasma basado en la coagulación in vitro.⁽¹⁴⁾

Durante las tres décadas siguientes han tenido lugar múltiples investigaciones, que se resumen en 1994 en las publicaciones casi simultáneas de investigadores de Houston (Schafer et al) y de Carolina del Norte (Monroe et al). Ambos grupos coinciden para presentar un nuevo mecanismo que ha sido aceptado internacionalmente. El modelo celular, más acorde con los mecanismos que tienen lugar in vivo, contempla el papel crucial de las plaquetas y de otros elementos celulares que, de forma coordinada, favorecen la generación de trombina a nivel de la superficie lesionada y la formación de suficientes cantidades de trombina para estabilizar el coágulo y detener la hemorragia. Se propone que la coagulación no se presenta como una "cascada", sino en tres fases superpuestas.⁽¹⁵⁻¹⁶⁾

Fase de iniciación

El factor tisular (FT), antes llamado tromboplastina tisular o factor III, es una glicoproteína transmembranal de 47KDa, normalmente ausente de la circulación y el endotelio sano, pero abundante en células perivasculares como fibroblastos, monocitos y el endotelio lesionado. Funciona como receptor de procesos de inflamación y apoptosis, pero también se considera el iniciador de la coagulación al ser expuesto al plasma por una lesión vascular, y viene a desempeñarse como cofactor de la acción del factor VIIa.⁽¹⁷⁾

Cuando se produce una lesión en la pared vascular, las células subendoteliales que contienen FT entran en contacto con el plasma y se inicia el proceso de generación de trombina al unirse al factor VII creando el complejo FT/VIIa. Este complejo a su vez activa más VII, y también actúa sobre el factor IX y X. El factor Xa se combina en la superficie celular con el factor Va, este complejo transforma pequeñas cantidades de protrombina (Factor II) en trombina; cantidades demasiado pequeñas para completar el proceso de formación de coágulos.⁽¹⁸⁻¹⁹⁾

Fase de amplificación

Como resultado de daños en los vasos, los componentes del sistema hemostático que normalmente son incapaces de salir de la vasculatura debido a su gran tamaño son ahora

capaces de hacerlo. Los más importantes de estos elementos son las plaquetas, el factor VIII y el factor de von Willebrand (FvW). Al salir del sistema vascular, entran en contacto con la trombina que se está generando en la superficie de la célula FT. Las plaquetas se adhieren al sitio de la lesión, formando un tapón en la pared del vaso dañado, las cuales son activadas por la trombina. Esta misma trombina también es muy importante en la activación de los factores de coagulación. Se completa la activación del factor de von Willebrand, que se libera de las plaquetas activadas, y es responsable de la división y la posterior activación de FVIII a partir del factor FvW. Los estudios han demostrado que la trombina también puede activar al FXI, que se une a los sitios de alta afinidad en la superficie de las plaquetas activadas. Esto puede explicar por qué FXII y otros factores no son necesarios para iniciar la coagulación. Al final de la fase de amplificación, las plaquetas activadas por la trombina están revestidas de cofactores y el FXa, este proceso de la hemostasia se da lugar en la fase de propagación.⁽²⁰⁾

Fase de propagación

Durante esta fase el factor IXa formado en la fase inicial se une con el factor VIIIa, este complejo a su vez conduce a la formación del factor Xa. Este factor Xa junto con el factor Va activa la protrombina a trombina que a su vez convierte el fibrinógeno en fibrina. Si esta fase de propagación no se controla puede conducir a procesos de trombosis total, por lo tanto, para mantener un control sobre este proceso tenemos la fase de terminación es decir, el papel de los anticoagulantes naturales. Por ello, el modelo celular pone énfasis en el control celular de la coagulación, y posteriormente es capaz de explicar algunos aspectos clínicos de la homeostasis que la cascada clásica no permitía realizar. Permite una comprensión más profunda de cómo funciona el proceso de coagulación, y proporciona un mayor grado de coherencia con las observaciones clínicas de diversos trastornos de la coagulación.⁽²⁰⁻²¹⁾

Las pruebas básicas para evaluar la hemostasis son: hematología con recuento y estudio cuantitativo y de la morfología plaquetaria (frotis de sangre periférica y en preparación de azul brillante de cresil), tiempo de sangría, tiempo de protrombina, tiempo de trombina, tiempo de tromboplastina parcial activado, solubilidad y retracción del coágulo. Debe tenerse en cuenta que la manera de tomar la muestra, factores fisiológicos como embarazo, ejercicio, stress, pueden alterar las pruebas de coagulación, además de los insumos usados para la toma y manejo de las muestras (tubos, reactivos, tipo de torniquete aplicado, entre otras). Es

importante tener en cuenta que algunas de estas pruebas dan resultados falsos como en la coagulación intravascular diseminada, enfermedad hepática, enfermedad renal, y en aquellos que reciben anticoagulantes.⁽²²⁻²³⁾

El PT mide la formación del coágulo plasmático, en presencia de un exceso de extractos tisulares (FT), es más sensible a los defectos de factores VII, X y V, que a la deficiencia de protrombina (FII); no detecta disminuciones moderadas de fibrinógeno pero si está muy bajo se obtendrá un PT prolongado. El valor normal es entre 12 y 14 segundos (con tromboplastina humana o de conejo), según la actividad de la tromboplastina. Los duplicados no deben diferir en más de 0,5 segundos, con tiempos cortos y no más de 2-3 segundos, en tiempos mayores de 30 segundos. Los resultados deben expresarse relacionando el PT del plasma del paciente/PT del plasma control= razón. Una razón (r) mayor 1,1 ó 1,2 (dependiendo de si la tromboplastina es de cerebro de conejo o humano, respectivamente) sugiere un defecto individual o combinado de los factores I, II, V, VII, X o la presencia de un inhibidor. La corrección de un tiempo alargado con la mezcla con plasma normal, indica que existe déficit cuantitativo o cualitativo de factores antes mencionados y su falta de corrección la presencia de un inhibidor.⁽²⁴⁾

El PTT valora globalmente los factores VIII, IX, XI y XII, calicreínas y quininógenos de alto peso molecular, la deficiencia de estos factores prolonga el PTT. Para realizar la prueba se mezcla plasma del paciente con calcio y fosfolípido, como resultado se forma fibrina, el tiempo que tarda en comenzar la formación del coágulo de fibrina será el PTT. Los valores normales deben ser determinados por cada laboratorio, pues varían según equipos y reactivos, oscilando entre 25 y 30 segundos respectivamente. Se considera alargamiento cuando el valor supera 5 segundos el valor de referencia del laboratorio que dependerá del reactivo utilizado. Se realiza una mezcla de un pool de plasmas normales con plasma del paciente y se observa si corrige el alargamiento del PTT o no, si corrige se sospecha de deficiencia de los factores ya mencionados, si no corrige se debe sospechar la presencia de un inhibidor, como se observa con la presencia del anticoagulante lúpico.⁽²⁵⁾

El tiempo de trombina es una prueba de detección de coagulación diseñado para evaluarla formación de fibrina a partir de fibrinógeno del plasma. El rango de referencia para el tiempo de trombina es por lo general menos de 20segundos(es decir, de 15-19segundos),

pero esto depende del kit de prueba y de la instrumentación utilizada en el laboratorio. Un tiempo de trombina prolongado indica una anormalidad del fibrinógeno, el deterioro de la formación de fibrina, y / o un efecto de un inhibidor de la trombina. Se debe mezclar con plasma normal, si corrige se sospecha la deficiencia del factor I, si no corrige se sospecha la presencia de un inhibidor.⁽²⁶⁾

Las coagulopatías son un grupo heterogéneo de enfermedades que cursan con diátesis hemorrágica, producida por alteraciones cuantitativas o cualitativas de las proteínas de la coagulación sanguínea. Se clasifican en congénitas y adquiridas. Muchas veces es una manifestación común de una gran variedad de entidades nosológicas.⁽⁶⁾

Coagulopatias congénitas:

Enfermedad de von Willebrand

El profesor Erik von Willebrand hace más de 87 años, describe la aparición de una enfermedad grave que se caracterizaba por hemorragia mucocutánea, en varias familias que viven en el archipiélago de Aland. La enfermedad de von Willebrand es una patología heredada, el gen se encuentra cerca de la punta del brazo corto del cromosoma 12, es heterogénea, causada por una deficiencia o disfunción del FvW. En consecuencia, el FvW defectuoso interactúa entre las plaquetas y la pared del vaso afectando la hemostasia primaria. Afecta aproximadamente a 125 personas por millón de habitantes, la enfermedad tipo 3 afecta aproximadamente a 0,5-5 personas por millón de habitantes.⁽²⁷⁻²⁸⁾

La clasificación de la enfermedad de von Willebrand según las directrices de la Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis (ISTH por sus siglas en inglés) 2006 son:

- Tipo 1: Deficiencia leve/moderada de FvW normal desde el punto de vista cuantitativo.
- Tipo 2 Mutaciones cualitativas, se subdivide en:
 - 2A: disminución de la función dependiente de las plaquetas, con multímetros anormales.
 - 2B: incremento de la afinidad para la fijación plaquetaria.

- 2M: disminución de la función dependiente de las plaquetas, con multímetros normales.

- 2N: disminución de la fijación al FVIII.

- Tipo 3: Deficiencia cuantitativa severa del FvW.

Las manifestaciones clínicas más características son las hemorragias mucocutáneas (menorragias, epistaxis, etc.) Las hemorragias gastrointestinales se producen hasta en el 10%, los sangrados tras extracción dentaria o postparto pueden ser la primera manifestación.⁽²⁹⁾

El diagnóstico suele realizarse mediante la revisión de los historiales personales y familiares de sangrado del paciente, complementados con pruebas de laboratorio. La evaluación puede ser utilizada para determinar el riesgo de sangrado antes de la cirugía y otros procedimientos invasivos. El tiempo de protrombina y el tiempo parcial de tromboplastina no son pruebas fiables de detección para el diagnóstico, aunque el tiempo de tromboplastina parcia I puede prolongarse. Se requieren niveles de FvW de 30 UI/dL o menos para el diagnóstico definitivo de la enfermedad de von Willebrand hereditaria. Las personas con niveles de 30 a 50 UI/dl pueden no tener la enfermedad, pero pueden necesitarlas para aumentar los niveles de FvW durante los procedimientos invasivos o el parto.⁽³⁰⁻³¹⁾

En la enfermedad de von Willebrand, como en la hemofilia, la base del tratamiento es la sustitución de la proteína deficiente en el momento del sangrado espontáneo o antes que se lleve a cabo un procedimiento invasivo. Los pilares de la terapia son la desmopresina, que induce la secreción de factor VIII autólogo y el FvW en el plasma, y concentrados de FVIII con FvW. Los inhibidores de la fibrinólisis, concentrados de plaquetas, preparaciones de estrógenos y progestágenos orales se administran como tratamientos adyuvantes.⁽³²⁾

Hemofilia

La hemofilia es una enfermedad de origen genético, recesiva y ligada al cromosoma X, en la cual se encuentran los genes que codifican los factores hemostáticos VIII (FVIII) y IX (FIX). Algunas alteraciones estructurales o moleculares de dichos genes condicionan una deficiencia cuantitativa o funcional del FVIII en la hemofilia A, llamada también hemofilia clásica, y del FIX en la Hemofilia B o enfermedad de Christmas. La enfermedad es heredada en el 70% de los casos; en el otro 30% es consecuencia de una mutación de novo ligada al

cromosoma X. Se manifiesta clínicamente solo en los varones, las mujeres son las portadoras.⁽³³⁾

La mutación más común en pacientes con una forma grave de la hemofilia A (aproximadamente 45% de los casos) es la translocación de los exones 1-22 (incluyendo intrones) como consecuencia de la recombinación homóloga entre el gen F8A en el intrón 22 y una de las copias F8 presentes fuera del gen del factor VIII de la coagulación. Esta mutación se produce casi exclusivamente en las células germinales masculinas. Otras mutaciones que causan la hemofilia son mutaciones puntuales (85% de las mutaciones con sentido y 15% de las mutaciones sin sentido), 5% de las cuales son inserciones grandes o pequeñas, así como la inversión en el intrón 1. Las mutaciones genéticas dan como resultado la síntesis de FVIII el cual se puede encontrar ausente, disminuido o como expresión anormal de la proteína.⁽³⁴⁾

La hemofilia A tiene una frecuencia estimada de aproximadamente 1 caso por cada 5.000 varones. Según las estimaciones que surgen de las encuestas mundiales que realiza la Federación Mundial de Hemofilia (FMH) cada año, la cantidad de personas con hemofilia en el mundo es de aproximadamente 400.000 individuos. La hemofilia A es más frecuente que la hemofilia B y representa entre el 80 y el 85% de la población total de personas con hemofilia.⁽³⁵⁾

La hemofilia puede ser leve, moderada o grave, según la cantidad de factor de coagulación que haya en la sangre. En la hemofilia leve el nivel de FVIII o FIX se encuentra entre el 5-40 %, en la moderada entre 1-5 % y en la severa menos del 1%. Los valores normales del FVIII y FIX se encuentran entre el 50-150%. La sintomatología está ligada al nivel de severidad de la deficiencia y viene dada por hemartrosis, hematomas musculares profundos y hemorragias cerebrales, aunque pueden afectar cualquier parte del cuerpo. Las hemorragias más frecuentes son las hemartrosis (en las articulaciones de carga: rodillas, tobillos y codos), y le siguen los hematomas musculares superficiales y profundos, el sangrado en las articulaciones puede presentarse sin que haya una lesión obvia en los casos de deficiencia severa.^(33,36)

El diagnóstico preciso de la hemofilia es esencial, se debe sospechar en pacientes con antecedentes de hematomas con facilidad en la infancia, hemorragia espontánea, sobre todo en las articulaciones, los músculos y los tejidos blandos, sangrado excesivo después de un trauma

o cirugía, con PTT prolongado, y con una historia familiar de hemofilia en aproximadamente dos tercios de todos los pacientes. El diagnóstico definitivo se realiza al demostrar la deficiencia de FVIII o FIX.⁽³⁷⁾

La complicación más grave de la terapia es el desarrollo de anticuerpos inhibidores contra el FVIII en la hemofilia A y el FIX en la hemofilia B. Estos inhibidores se desarrollan en aproximadamente el 25-30% de los pacientes graves de la hemofilia A y en sólo el 3-5% de los pacientes con hemofilia B.⁽³⁸⁻³⁹⁾

Coagulopatías poco frecuentes

Se definen como trastornos de la coagulación poco comunes, las deficiencias sintomáticas de factores de la coagulación se observan con un prevalencia de 1 a 2 casos por millón, estas se caracterizan por gran variedad clínica, de laboratorio y a nivel molecular. No en todos los casos de deficiencia de factores existe una correlación entre el grado de deficiencia y los síntomas de sangrado.⁽⁴⁰⁾

La deficiencia o ausencia de fibrinógeno (FI), FII, FV, FVII, FX, FXI, deficiencia combinada de FV y FVIII o del FXIII son enfermedades hemorrágicas. La clínica de estos trastornos son sangrados espontáneos tiposangrado menstrual abundante, epistaxis, equimosis, gingivorragia, hematoma muscular, hemartrosis, hemorragia gastrointestinales, hematuria y sangrados quirúrgicos. Las Hipo o Afibrinogenemia presentan PT, PTT y TT alargados. Se debe determinar el fibrinógeno y su funcionalismo debido a que los niveles pueden ser indetectables, en vista que la molécula se puede encontrar normal pero con mal funcionamiento. En las deficiencias de los FII, FV, FX, y la deficiencia combinada del FV y VIII se presentan PT alargado, PTT alargado y TT normal. La prueba específica es la determinación de estos factores. En la deficiencia del FVII se presenta PT alargado, PTT y TT normales. La prueba específica es la determinación del factor VII. Las deficiencias de: FVIII, FIX, FXI, FXII, QAPM, precalicreinas (PC) presentan PTT alargado con TT y PT normal. Se deben determinar estos factores.⁽⁴¹⁾

Deficiencia de fibrinógeno

El fibrinógeno juega un papel fundamental en la hemostasia normal, mediante la formación del coágulo, la agregación de plaquetas y la fibrinólisis. Los defectos hereditarios de fibrinógeno pueden afectar tanto a la cantidad (hipofibrinogenemia y afibrinogenemia) como a la calidad (disfibrinogenemia). En la afibrinogenemia la hemorragia se presenta típicamente en el período neonatal, el sangrado puede ocurrir en la piel, tejidos blandos, músculos, articulaciones, tracto gastrointestinal o el tracto genitourinario y hemorragia intracraneal. En la disfibrinogenemia y la hipofibrinogenemia suelen experimentar episodios de hemorragia menos frecuentes y menos graves, pero corren el riesgo de hemorragia relacionada con el embarazo y la cirugía. El tratamiento consiste en el reemplazo con plasma fresco congelado, crioprecipitado, o concentrado de fibrinógeno.⁽⁴²⁾

Déficit del factor II

Descrita por Quiz en 1947, la herencia es autosómica recesiva. Tiene una prevalencia de 1:2.000.000 habitantes. El gen para el factor II se encuentra en el cromosoma 11 (p11-p12). Epistaxis, hemorragias gastrointestinales, enodoncias, hematomas, equimosis, metrorragias, hemorragia postparto, se encuentran entre las manifestaciones clínicas más comunes. El tratamiento es a base de concentrados de complejo de protrombina (contienen FII, FVII, FIX y FX).⁽⁴³⁾

Deficiencia del factor V

La deficiencia del factor V es un trastorno de la coagulación poco frecuente, con una incidencia de 1 en 1.000.000 habitantes. El gen para el factor V se encuentra en el cromosoma 1, los síntomas del sangrado varían de intensidad, la hemorragia mucocutánea y hematomas son los síntomas más comunes. Es común en pacientes con coagulación intravascular diseminada o enfermedades del hígado, pero por lo general se asocia con la deficiencia de otros factores. El tratamiento consiste en la infusión de plasma fresco congelado, la hemostasis normal se puede lograr con niveles por encima del 25%.⁽⁴⁴⁾

Deficiencia del factor VII

El factor VII es una glucoproteína dependiente de la vitamina K y está formada por 406 aminoácidos con un peso molecular de 50 kDa. El déficit de factor VII es el más frecuente

de los defectos congénitos raros (1:500.000), es hereditaria y se produce por el déficit o la ausencia de este factor. Existe una gran variabilidad clínica, que no se correlaciona demasiado con los niveles de factor. En las deficiencias graves (nivel < 1%), los sangrados pueden ser intensos, sobre todo por mucosas (epistaxis y menorragias), hemartrosis y hemorragias cerebrales, con alteración del PT. Existe concentrado recombinante de FVII y también plasmático.⁽⁴⁵⁾

Deficiencia del factor X

Descrita por Stuart y Power 1956-57, la herencia es autosómica recesiva. Su prevalencia es de 1:1.000.000 habitantes, el gen para el factor X se encuentra en el cromosoma 13 (q34). Sus manifestaciones clínicas son: hemartrosis recurrentes, hematuria y epistaxis. El tratamiento es con derivados del factor X y concentrados de complejo de protrombina.⁽⁴⁶⁾

Deficiencia del factor XI

El déficit congénito de factor XI es un trastorno hereditario de la coagulación, caracterizado por una reducción del nivel y/o de la actividad del factor XI (FXI). La prevalencia de las formas homocigotas se estima en 1/1.000.000. El gen del factor XI es en el cromosoma 4. La enfermedad es más frecuente en la población judía azkhenazi, afecta a hombres y mujeres por igual y se manifiesta a cualquier edad. Los sangrados ocurren después de la circuncisión, extracciones dentales, trauma o cirugía, las hemorragias son habitualmente moderadas. Su diagnóstico se hace en pacientes que presenten PTT prolongado, con la reducción del nivel de FXI. El tratamiento es con concentrados del factor XI. Los antifibrinolíticos también se utilizan para prevenir la hiperfibrinólisis, que puede conllevar el déficit de factor FXI. El pronóstico es favorable, las hemorragias son por lo general moderadas.⁽⁴⁷⁾

Deficiencia del factor XIII

La deficiencia del factor XIII puede deberse a defectos en cualquiera de los genes del factor XIII-A (también conocido como defecto tipo 2) o los genes del factor XIII-B (defecto tipo1). Es un trastorno hemorrágico, que resulta de la mutación del gen de la subunidad BFXIII, se produce con poca frecuencia en <5%. La incidencia es de 1 cada 3-5 millones de personas y se hereda en un patrón autosómico recesivo, se asocia con hemorragia severa, hemorragias

intracraneales espontáneas, mala cicatrización de heridas y abortos espontáneos. Los resultados de las pruebas de coagulación de laboratorio estándar, tales como el tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada, el nivel de fibrinógeno, recuento de plaquetas y tiempo de sangrado, arrojan resultados normales en estos pacientes, se desarrolló una prueba fluométrica que analiza los niveles del factor XIII, los valores normales van desde 50 hasta 220%, niveles entre 5 y 30 %, son suficientes para producir la clínica antes descrita. El tratamiento tradicional incluye la administración de crioprecipitados y plasma fresco congelado. El tratamiento actual es con concentrados del FXIII derivado de plasma.⁽⁴⁸⁾

Deficiencia combinada de FV y FVIII

La deficiencia combinada del FV y FVIII, es un trastorno de la coagulación autosómica recesiva caracterizada por una pérdida simultánea de ambos factores de coagulación. Los síntomas comunes incluyen sangrado espontáneo tipo epistaxis, sangrado de las encías, hematomas, y menorragia. Menos frecuentemente aparecen hemartrosis, sangrado gastrointestinal, hematuria y hemorragia intracraneal. El diagnóstico se realiza en los hallazgos de laboratorio PT y PTT prolongados con disminución de los niveles de FV y FVIII en plasma, por lo general en el rango del 5 a 30% de lo normal. La terapia recomendada incluye plasma fresco congelado, que proporciona FV, y el concentrado del FVIII, que compensa la vida media más corta de FVIII en plasma.⁽⁴⁹⁾

Coagulopatías adquiridas

Los trastornos adquiridos de la coagulación pueden estar asociados a enfermedades sistémicas o a la presencia de anticuerpos y fármacos que inhiben los factores de coagulación. Los cuadros clínicos más importantes son: coagulación intravascular diseminada (CID), deficiencia de vitamina K, alteraciones hemostáticas asociadas a enfermedades hepáticas e inhibidores adquiridos de la coagulación.⁽⁷⁾

Coagulación intravascular diseminada

La coagulación intravascular diseminada (CID) es un proceso patológico que se produce como resultado de la activación y estimulación excesiva del sistema de la coagulación y que ocasiona microangiopatía trombótica por depósito de fibrina en la microcirculación y fibrinólisis secundaria. En la CID la estimulación continuada del sistema hemostático

desborda la capacidad de control del organismo, lo que lleva a la generación de cantidades masivas de trombina y plasmina, causales de las manifestaciones clínicas fundamentales del síndrome: trombosis, hemorragia o ambas.⁽⁵⁰⁾

La clasificación más práctica de la CID tiene en cuenta la forma como se instaura y la evolución del cuadro clínico; se propone dividir los casos de CID en agudos (alto grado) o subagudos (bajo grado).⁽⁵¹⁾

Existe muchas enfermedades asociadas que producen esta patología como: Infecciones y sepsis: son la principal causa mundial de CID; se sabe que entre 25 y 50% de los pacientes sépticos desarrollan esta condición. Estos pacientes a menudo desarrollan coagulopatías de consumo en ausencia de otros traumatismos o hemorragia, presentan prolongación del PT, PTT y disminución en el recuento de plaquetas. Una vez que los pacientes desarrollan la coagulación intravascular diseminada el pronóstico se vuelve muy pobre.^(50,52)

El diagnóstico se basa preferentemente en el cuadro clínico, considerando la historia clínica y los factores desencadenantes, complementado con las alteraciones en pruebas específicas de laboratorio. Sus manifestaciones clínicas son la hemorragia y la trombosis, sola o en combinación, es frecuente la presencia de petequias y púrpura, que puede progresar a púrpura fulminante, especialmente en la sepsis. La principal medida terapéutica que se debe emplear en pacientes con CID es el control de la enfermedad de base.⁽⁵⁰⁻⁵¹⁾

El pronóstico de los pacientes con sepsis severa y shock séptico está influido por la evolución de la coagulopatía asociada y su magnitud. Es una evidencia que los pacientes que no sobreviven presentan mayor activación de la coagulación y mayor inhibición de la fibrinólisis. Incluso con medidas intensivas y tratando de erradicar la fuente de infección.⁽⁵³⁾

Déficit de vitamina K

La enfermedad hemorrágica por deficiencia de vitamina K (antes llamada enfermedad hemorrágica del recién nacido) se ha definido como todo problema hemorrágico debido a deficiencia de esa vitamina y a la actividad disminuida de los factores II, VII, IX y X. La causa del déficit de vitamina K puede ser la falta de aporte (por ejemplo, enfermedad hemorrágica del recién nacido), alteración de su absorción o interferencia en su metabolismo por acción de antagonistas (por ejemplo, cumarínicos). En presencia de daño hepático se

afectan tanto la hemostasia primaria (descenso de plaquetas y alteración funcional), como la secundaria, con déficit de factores procoagulantes y aumento de fibrinólisis, hecho que se ve amplificado por la deficiencia de vitamina K. El diagnóstico se realiza mediante historia clínica sumada a pruebas de laboratorio compatibles: PT prolongado y en ocasiones también PTT alargados que corrigen. Se confirma con la cuantificación de los factores, así como la normalización a las pocas horas de la administración de vitamina K. ^(6,54)

Enfermedades hepáticas

La diátesis hemorrágica es multifactorial ya sea por defecto de síntesis de factores (todos menos FVIII, incluyendo antitrombina y proteínas C y S). Defecto de aclaramiento de factores activados (se produce un consumo crónico, lo que incrementa aún más la fibrinólisis). Incremento de fibrinólisis: por déficit de plasminógeno y α_2 antiplasmina, trombopenia–trombopatía asociada (por hiperesplenismo, déficit de fólico, etc.). Si se asocia a colestasis, concurre un déficit de vitamina K. Las causas son hepatitis (infecciosa, tóxica), cirrosis, colestasis (aguda o crónica), metástasis, etc. ⁽⁵⁵⁾

Inhibidores adquiridos de la coagulación

Los inhibidores adquiridos contra los factores de la coagulación son una manifestación más del fenómeno de autoinmunidad, proceso causal de una morbilidad y mortalidad considerable. Generalmente se trata de anticuerpos dirigidos contra ciertos determinantes antigénicos de los factores de la coagulación específicos. ⁽⁵⁶⁾

La hemofilia adquirida es una enfermedad rara causada por el desarrollo espontáneo de inhibidores del factor VIII. Esta condición se presenta con mayor frecuencia con múltiples síntomas hemorrágicos, es mucho menos común que la forma hereditaria, y afecta aproximadamente a 2 personas por millón. Al igual que en la forma hereditaria convencional, el trastorno aparece en todos los grupos étnicos y tiene prevalencia a escala mundial. Los hallazgos típicos de la hemofilia adquirida son un tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado y bajas concentraciones de factor VIII, los tiempos de trombina y protrombina son normales, al igual que el conteo y la función de las plaquetas. El diagnóstico se realiza al demostrar la presencia de un inhibidor del factor VIII, los anticuerpos en la hemofilia adquirida están invariablemente dirigidos hacia el factor VIII y no hacia el factor IX. ⁽⁵⁷⁻⁵⁸⁾

El tratamiento consiste en mantener la homeostasis y erradicar el inhibidor del factor VIII. La terapia de primera línea para la hemostasia es el factor VII recombinante activado o complejo de protrombina activado, con agentes tipo “bypass” del factor VIII. El reemplazo del factor VIII se puede utilizar solo o en combinación con desmopresina, lo que aumenta los niveles del factor VIII endógeno.⁽⁵⁹⁾

El síndrome de von Willebrand o enfermedad de von Willebrand adquirida (SVWA) se considera una entidad poco frecuente, se caracteriza por alteraciones del FvW que condicionan una clínica hemorrágica en pacientes sin historia personal previa o familiar de alteración del FvW. Se produce principalmente en pacientes con enfermedades autoinmunes, linfoproliferativas y trastornos mieloproliferativos, que representan el 48-63% de los casos; Sin embargo, también se ha descrito una asociación con tumores sólidos, trastornos cardiovasculares y el hipotiroidismo.⁽⁶⁰⁻⁶¹⁾

El tratamiento está dirigido a controlar los episodios de hemorragia aguda, para prevenir el sangrado cuando un procedimiento invasivo es necesario, y cuando sea posible, para controlar la enfermedad subyacente. La hemorragia aguda se puede tratar con desmopresina y concentrados de factor VII recombinante, los enfoques terapéuticos dirigidos para contrastarlos autoanticuerpos, incluyen altas dosis de inmunoglobulina intravenosa, plasmaféresis, corticosteroides y fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores.⁽⁶²⁾

El factor XIII (FXIII) es una proteína que promueve la estabilización de fibrina mediante la formación de múltiples reticulaciones covalentes entre monómeros de fibrina. La deficiencia adquirida del factor XIII es causada por un inhibidor, es una entidad rara y de patogénesis incierta, la experiencia con las medidas terapéuticas se limita a los datos de los informes de casos. El tratamiento con los fármacos inmunosupresores pueden reducir autoanticuerpos o inhiben el clon de células para generar los anticuerpos, el impacto de este tipo de tratamiento en el pronóstico del paciente es incompletamente conocido.⁽⁶³⁻⁶⁴⁾

En 1950 se publicaron estudios en pacientes con lupus eritematoso sistémico que presentaban un inhibidor que prolongaba las pruebas de coagulación, se denominó anticoagulante lúpico, su clínica se asocia a eventos de trombosis venosas o arteriales. Estos pacientes presentan prolongación del PTT, otras pruebas utilizadas son el tiempo de veneno de víbora de Roussel diluido (dRVVT) y tiempo de tromboplastina diluido (dPT). En unos casos

el tratamiento con warfarina está recomendando, manteniendo un control del cociente internacional normalizado (INR) entre 2-3. En otros casos está indicado tratamiento con antiagregantes plaquetarios (ácido acetilsalicílico).⁽⁶⁵⁾

Objetivos generales y específicos

Objetivo general

Caracterizar las enfermedades asociadas a pacientes mayores de 18 años con tiempos de coagulación prolongados referidos al Banco Municipal de Sangre en el año 2014.

Objetivos específicos

1. Determinar la edad y género de los pacientes.
2. Identificar la procedencia y centro de salud de referencia.
3. Conocer el motivo de consulta y antecedentes familiares
4. Determinar las enfermedades asociadas de los pacientes.
5. Precisar el porcentaje de diagnóstico para las coagulopatías congénitas y adquiridas.
6. Conocer el tratamiento de los pacientes.

Aspectos éticos

Por ser un estudio retrospectivo y descriptivo, sin intervención de ningún tipo, se garantiza el respeto a los cuatro principios bioéticos fundamentales: autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia. Se respetara el secreto médico.

MÉTODOS

Tipo de Investigación.

Debido a las características del estudio, este responde a una investigación tipo retrospectivo, descriptivo y epidemiológico.

Población y muestra

Población: Todos los Pacientes con tiempos de coagulación prolongados referidos al Banco Municipal de Sangre del DC.

Muestra: Pacientes con tiempos de coagulación prolongados que fueron referidos al Banco de Municipal de Sangre del DC que cumplan con el criterio de inclusión.

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años con tiempos de coagulación prolongados que no eran conocidos con alguna coagulopatía de base.

Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 18 años referidos al Banco Municipal de Sangre del DC.
- Pacientes mayores de 18 años con tiempos de coagulación prolongados con alguna coagulopatía de base.

Técnicas de recolección de datos

Se realizará dicha investigación, mediante la revisión de historias clínicas del BMS, de los pacientes con tiempo de coagulación prolongado y se plasmará dicha información en una ficha digital de recolección de datos para posteriormente ser analizada.

Procesamiento, análisis e interpretación de datos.

Los datos obtenidos de las historias clínicas del BMS con tiempos de coagulación prolongados se registraron mediante una ficha digital realizada en Google Drive, donde luego fueron depurados en Microsoft Excel 2013, y finalmente tabulados en el programa estadístico Statgraphics Centurion 15.2.

RESULTADOS

Se revisaron 144 historias en donde se evidencia que de los pacientes en estudio el 68,75% son de género femenino y el 31,25% restante de género masculino. (Anexo 2)

Se observa que el año de nacimiento promedio de los pacientes en estudio es de 1979 (45 años), estando la mayor parte de nacimientos en años comprendidos entre 1970 y 1990 (26 y 46 años). (Anexo 3)

Se evidencia que de los pacientes en estudio el 37,5% proceden del Distrito Capital, el 24,31% del Estado Miranda, 5,56 % de Carabobo, 4,86 % de Anzoátegui, 4,17 % de Sucre y el resto en menor porcentaje de otros Estados. (Anexo 4)

Se verifica que de los pacientes en estudio un 76,39% son mestizos, un 15,97% no están precisados y un 7,64% son caucásicos. (Anexo 5)

Se evidencia que la mayoría de los pacientes en estudio son estudiantes lo que representa un 24,31%. (Anexo 6)

La mayoría de los pacientes que fueron referidos al BMS están referidos de un centro privado lo que representa un 87,5%, seguido por el Hospital Universitario de Caracas con un 3,47%. (Anexo 7)

En los pacientes que fueron referidos al BMS, prevaleció la clínica de sangrado y pruebas de coagulación alteradas en un 55,56 %, el 40,97% fueron por pruebas de coagulación alteradas sin clínica de sangrado, el 2,08% por sangrado, y el 1,39% por trombosis y pruebas de coagulación alteradas. (Anexo 8)

En cuanto a los datos correspondientes a los antecedentes médicos, se evidencia que un 67,36% niegan tener antecedentes médicos, el 17,36% tienen antecedentes de hipertensión, el 4,17% de diabetes, el 3,47% de hipertensión y diabetes, y en porcentajes menores hipotiroidismo. (Anexo 9)

Se evidencia que el 97,92% de los pacientes niegan tener antecedentes infecciosos, el 2,08% han tenido antecedentes virales. (Anexo 10)

En la tabla 11, se evidencia que el 7,64% tiene antecedentes de tumores sólidos y el 2,08% malignidades hematológicas, el resto (90,28%) de los pacientes niega tener antecedentes neoplásicos. (Anexo 11)

Con respecto a los antecedentes gineco-obstetricos el 72,92% niegan patologías, el 24,31% ha tenido sangrado abundante, el 1,39% aborto y sangrado abundante, y en un 0,69% sangrados post-parto. (Anexo 12)

Los datos referentes a los medicamentos de los pacientes 60,42% no toma medicamentos, el 14,58% toma antihipertensivos, el 4,86% toma hipoglicemiantes, y en porcentajes menores combinaciones de los anteriores mencionados. (Anexo 13)

Se observa que la mayoría de los pacientes niega tener antecedentes inmunológicos, sólo un pequeño porcentaje declara artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico. (Anexo 14)

Se verifica que el 43,06% de los pacientes en estudio afirman no tener hábitos psicobiológicos, el 13,19% tiene hábitos alcohólicos, el 9,03% tiene hábitos tabáquicos, y se encuentra un 31,94% no precisado. (Anexo 15)

Se observa que el 86,81% niega tener antecedentes familiares de trastorno de la coagulación, el 8,33% afirma tener antecedentes familiares positivos para enfermedades hemorrágicas. (Anexo 16)

Los datos correspondientes a las manifestaciones clínicas el 38,19% niega haber tenido alguna expresión clínica de hemorragia, el 35,42% sangrados mucocutáneos, el 14,58% gineco-obstétricos, y en un porcentaje menor musculoesqueleticos y del sistema nervioso central. (Anexo 17)

Al momento de acudir a la consulta del BMS se evidencia que el 83,33% de los pacientes en estudio tienen un examen físico normal, el 8,33% presentó hematomas. (Anexo 18)

En las tablas 20,21 y 22 (Anexo 19-21) se evidencia los resultados de las pruebas de coagulación de los pacientes que acudieron al BMS. El 79,17% presentaron PTT prolongado corregido, el 17,36% prolongado no corregido y el 3,47% normal; sin embargo el 85,42% tiene un PT normal y el 63,89% tiene un TT Normal.

Se hicieron determinaciones de factores de la coagulación donde el 77,78% se le solicitó el factor VIII, al 75% el factor vWAg, al 47,92% el factor IX, al 45,14% el factor XI, al 43,75% el factor XII, al 35,42% el factor vWRCOF. Los factores menos solicitados fueron Factor V, II y I. (Anexo 22)

Al 86,11% se les diagnosticó coagulopatías congénitas, y en un 13,89% no se logró precisar el diagnóstico. (Anexo 23)

Se observa que de los pacientes en estudio el 75,69% no tuvieron ningún tratamiento, con un 2,08% quedaron representados cada uno de los siguientes tratamientos concentrados de factores de la coagulación, ácido Tranexámico, ácido acetil salicílico, también un 2,08% quedó en seguimiento y un 9,72% quedó no precisado. (Anexo 24)

DISCUSIÓN

La mayoría de los pacientes del estudio fueron del género femenino (68,75%); lo cual es lógico de pensar en vista que tienen mayor riesgo de sangrado en la esfera gineco-obstétrica, expresado principalmente en menstruaciones abundantes por tiempo prolongado y complicaciones obstétricas.

En cuanto a la edad mayormente estaba comprendida entre 26 y 46 años, sin embargo, es importante mencionar que el presente trabajo abarcó pacientes mayores de 18 años, lo cual limita gran cantidad de pacientes, en vista que las coagulopatias congénitas se manifiestan generalmente en la infancia.

En relación a la procedencia el 61,8 % provenían de Distrito Capital y el Estado Miranda, lo cual era de esperar en vista que el BMS se encuentra en el Distrito Capital. Es importante mencionar que Estados centrales (Carabobo y Lara) y Estados del oriente (Anzoátegui y Sucre) presentaron mayor porcentaje de pacientes referidos que el resto país.

Es importante mencionar que gran parte de los pacientes referidos al BMS (87,5 %), fueron enviados de centros privados, el resto de los hospitales de la Gran Caracas, en su mayoría por el Hospital Universitario de Caracas, la mayor parte de las referencias provenían de médicos hematólogos.

Se observa que el 86,81% niega tener antecedentes familiares relacionados a trastornos de la coagulación, sólo el 8,33% afirma tener sangrados en sus antecedentes familiares, lo cual es importante a la hora de diagnosticar coagulopatias congénitas. Barbara y cols. Menciona la importancia de los antecedentes familiares en la orientación del diagnóstico, acompañado de la clínica de sangrado, tanto en los pacientes con enfermedad de von Willebrand como en las otras coagulopatias congénitas. ⁽³⁰⁾

La mayoría de los pacientes acudió por haber presentado las pruebas de coagulación alteradas y manifestaciones de sangrado (55,56 %). El PTT se encontró prolongado en mayor cantidad que el TT y PT, representado por un 79,17%. La mayoría de los pacientes fueron referidos al BMS por manifestaciones de sangrado mucocutaneas y prolongación del PTT. En un estudio publicado por Noya y cols. Refiere que los pacientes con coagulopatias en su

mayoría acuden a centros hospitalarios por presentar sangrado y posteriormente se evidencia alteración de las pruebas de coagulación. ⁽⁶⁾

Para el diagnóstico de los trastornos hemorrágicos es imperativo la revisión de los antecedentes personales y familiares de sangrado del paciente, complementados con pruebas de laboratorio. El tiempo de protrombina y el tiempo de tromboplastina parcial no son pruebas fiables de detección para el diagnóstico, aunque el tiempo de tromboplastina parcial puede prolongarse en la mayoría de los pacientes, lo cual se relaciona con el resultado del estudio, es de esperarse que la prolongación del PTT sea la causa más frecuente de referencia, en vista que trastornos como la EVW, Hemofilia A y B, así como deficiencia del factor XI son las coagulopatías congénitas más frecuentes. ^(31,37)

Se evidencia que de los pacientes en estudio el 67,36% niegan tener antecedentes médicos, lo cual es concorde con la literatura, la Sociedad Canadiense de Hemofilia menciona que generalmente los pacientes con coagulopatías no presentan antecedentes médicos no asociado a sangrados, en su mayoría son diagnosticados con antecedente de hematomas o historia de sangrado familiar. ⁽³⁷⁾

El 17,36% tienen antecedentes de hipertensión, no se precisa si está controlado o no. En Nigeria, en el año 2014 Nnamani y cols. Estudiaron la relación de pacientes hipertensos con tiempos de coagulación prolongado, evaluaron un total de 81 pacientes, 42 de los pacientes eran hipertensos con edades comprendidas entre 30 - 80 años. Treinta y nueve de los pacientes eran normotensos donde evidenciaron una relación en los pacientes no controlados, los cuales presentaban prolongación de tiempos de coagulación. ⁽⁹⁾

El 4,17% presentaron antecedente de diabetes. En Nigeria, en el año 2012, Abdulrahman y cols. Estudiaron 150 pacientes de los cuales 50 eran diabéticos controlados, 50 diabéticos no controlados y 50 personas sanas. Observaron que los pacientes no diabéticos y los diabéticos tratados tienen un valor de PT dentro del rango de referencia de 10-16 frente a un valor de $20,6 \pm 2,84$ visto en los diabéticos no tratados. ⁽¹⁰⁾

Aunque la muestra de pacientes diabéticos fue pequeña, hay otro estudio, donde evalúan la posibilidad de la alteración de la homeostasis por la glicemia. En 2014, la Asociación de Anestesiología británica e irlandesa estudió el efecto de la hiperglicemia en la

homeostasis de pacientes no diabéticos. Estudiaron si las mezclas de las muestras con soluciones glucosadas, pudieran afectar el PT, PTT y fibrinógeno. Evaluaron 12 pacientes sanos, a los cuales se extrajeron 4 muestras sanguíneas que fueron sometidas a diferentes grados de mezclas con solución de glucosa (0%, 5%, 10%, 20%). Evidenciaron que con el aumento de la concentración de glucosa, se alteraba el PT y el PTT. ⁽¹¹⁾

Se evidencia que el 97,92% de los pacientes niegan tener antecedentes infecciosos, el 2,08% han tenido antecedentes virales. Las coagulopatías adquiridas están relacionados con procesos infecciosos, como la CID en donde el antecedente infeccioso es la principal causa mundial de CID. ⁽⁵⁰⁾

El síndrome de von Willebrand o enfermedad de von Willebrand adquirida (SVWA) se considera una entidad poco frecuente, se caracteriza por alteraciones del FvW que condicionan una clínica hemorrágica en pacientes sin historia personal previa o familiar de alteración del FvW. Se produce principalmente en pacientes con enfermedades autoinmunes, linfoproliferativas y trastornos mieloproliferativos, que representan el 48-63% de los casos; Sin embargo, también se ha descrito una asociación con tumores sólidos, trastornos cardiovasculares y el hipotiroidismo. ⁽⁶⁰⁻⁶¹⁾ En el estudio se evidencia que el 90,28% de los pacientes en estudio niega tener antecedentes neoplásicos, el 7,64% tiene antecedentes de tumores sólidos y el 2,08% malignidades hematológicas. De igual forma se observa que la mayoría de los pacientes niega tener antecedentes inmunológicos, sólo un pequeño porcentaje (2 %) refieren artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico.

Las coagulopatías adquiridas tienden a presentar como primera manifestación hemorragias en la esfera ginecológica. En la enfermedad de von Willebrand las manifestaciones clínicas más características son las hemorragias mucocutáneas (menorragias, epistaxis, etc.), las hemorragias gastrointestinales se producen hasta en el 10%, los sangrados tras extracción dentaria o postparto pueden ser la primera manifestación. ⁽²⁹⁾ En el presente trabajo se evidencia que de los pacientes en estudio, el 26,39% ha tenido sangrado mucocutáneo o gineco-obstétrico abundante.

Las coagulopatías congénitas son más frecuentes que las adquiridas, en el registro de pacientes con trastornos de la hemostasia diagnosticado en el BMS en el 2012 se evidencia que la Hemofilia A es la coagulopatía más frecuente, además los trastornos hemorrágicos congénitos constituyen el 97,8 % y el resto lo constituyen las adquiridas. ⁽⁶⁶⁾ Sin embargo se evidencia que de los pacientes en estudio el 86,11% se les diagnosticó coagulopatía congénita, y un 13,89% no se concretó diagnóstico, el cual representa un total de 20 pacientes, de los cuales 14 eran hipertensos, 4 eran diabéticos y 2 tenían tumores sólidos.

Se observa que de los pacientes en estudio el 75,69% no tuvieron ningún tratamiento al momento del diagnóstico. Los pacientes son seguidos en el tiempo, dependiendo de la coagulopatía que presente y la severidad de la misma, son tratados generalmente ante un episodio de sangrado agudo o previo procedimiento invasivo y el tratamiento es acorde a la deficiencia diagnosticada, sin embargo dichos tratamientos no son tema del presente trabajo.

CONCLUSIONES

1. La población del estudio fue predominantemente del género femenino.
2. La procedencia de los pacientes fueron en su mayoría de Distrito Capital y del Estado Miranda.
3. Los pacientes fueron referidos a la consulta, en su mayoría por médicos hematólogos de centros privados, una minoría fueron referidos de hospitales públicos.
4. El motivo de referencia estuvo relacionado a manifestaciones hemorrágicas mucocutánea y prolongación del PTT.
5. Predomino el diagnóstico de coagulopatías congénitas.
6. Pacientes con enfermedades asociadas no obtuvieron diagnóstico final.

LIMITACIONES Y RECOMENDACIONES

La limitación observada en el estudio, se basa en la no especificación en las historias clínicas del BMS a la hora de discriminar tiempo de inicio de los antecedentes personales y tratamiento médico, con fecha de inicio y posología actual.

Es necesario mayor difusión a nivel de los servicios de medicina interna, de los centros hospitalarios, sobre los estudios del BMS que es el centro de referencia nacional de los trastornos de la coagulación, con la finalidad de poder llegar a diagnósticos más acertados, en vista que en muchas ocasiones las coagulopatias tanto congénitas como adquiridas pasan desapercibidas.

Realizar un estudio prospectivo, en donde se pueda obtener una mayor muestra de trabajo, teniendo como fundamento el presente trabajo, y valorar más objetivamente la posibilidad de que los antecedentes personales puedan influir en la prolongación de los tiempos de coagulación.

REFERENCIAS

1. Charles A. Owen. Older Concepts of Blood Coagulation. En: William Nichols, Walter Bowie, eds. A history of blood coagulation. Minnesota: Mayo Foundation Medical and Research Rochester, 2001; p. 7-16.
2. Miguel L, Roberto M. Activated partial thromboplastin time. Elsevier [Internet]. 2007 [citado el 15 de enero 2016]. Vol. 128. Núm. 11. 24. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-tiempotromboplastina-parcial-activado-que-no-activada-13100337>.
3. James P, Riddel Jr, Bradley E. Aouizerat, Christine, David L. Theories of Blood Coagulation. Journal of Pediatric Oncology Nursing [Internet], 2007 [citado el 15 de enero 2016]. Vol. 24. Núm. 3. pp. 123-131. Disponible: http://www.aphon.org/files/public/theories_of_coag.pdf.
4. Notiwiener. Centro de Investigación y Biotecnología – Wiener Laboratorios. [Internet]. Rosario Argentina; septiembre 2015. [Citado 15 enero 2016]. Una breve historia de la coagulación [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://www.notiwiener.net/2015/09/una-breve-historia-de-la-coagulacion/>.
5. Elena B, Rita S. Routine coagulation tests. 2nd ed. Orbcon. March 2013. [Actualizado 15 Mar. 2013; citado el 20 enero 2016]. Disponible en: <http://thepathologyreport.com/2014/02/28/what-is-bloody-easy/>.
6. Noya P, Francisco J, Battle, López F. Alteraciones de la coagulación. Dialnet [Internet]. 2004 [citado el 16 de enero 2016]. Vol. 12. disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=1280426>.
7. J.A. Páramo Fernández, A. Alfonso Piérola, Varea Díaz. Coagulopatías adquiridas: Deficiencias complejas de la hemostasia. Elsevier [Internet]. 2012 [citado el 16 de enero 2016]. Vol. 11(22): pp. 1401-1413. Disponible en: www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541212704638.

8. SVH: Sociedad Venezolana de hematología [Internet]. Caracas:SVH;2015 [citado 21 febrero 2016]. Banco municipal de sangre: 70 años. [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: http://svhweb.org.ve/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=1&Itemid=50&limitstart=15.
9. Nnamani N, Anthony U, Idris A, Emmanuel K. Evaluation of Prothrombin Time and Activated Partial Thromboplastin Time in Hypertensive Patients Attending a Tertiary Hospital in Calabar, Nigeria. *Adv Hematol* [Internet]. 2014 [citado el 18 de enero 2016]; Volume 2014, Article ID 932039, 7 pag. Disponible: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4248403/>.
10. Y. Abdulrahman, M.K. Dallatu. Evaluation of Prothrombin Time and Activated Partial Thromboplastin in Patients with Diabetes Mellitus. *Nigerian Journal of Basic and Applied Science* [Internet]. 2012 [citado el 18 de enero 2016], Vol. 20(1):pp. 60-63. Disponible en: <http://www.ajol.info/index.php/njbas/index>.
11. Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland [Internet]. Great Britain; 2014 [citado el 18 de enero del 2016]. ResearchGate [aprox. 6 pantallas]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/270272094_The_effect_of_hyperglycaemia_on_haemostasis_testing_-_A_volunteer_study
12. Jaime G, Raúl C, Abraham M. Fisiología del sistema de coagulación. *Medigraphic* [Internet]. 2007 [citado el 20 de enero del 2016]. Vol. 143 Supl 1. Disponible en: medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2006/emas062a.pdf.
13. Clotbase.bicnirrh.res.in [Internet]. Mumbai: ClotBase; 2010 [actualizado 14 Feb 2010; citado 30 enero 2016]. Disponible en: <http://www.clotbase.bicnirrh.res.in/index.php#>.
14. Stephanie A. The cell-based model of coagulation. *State-Of-The-Art Review* [Internet]. 2009 [citado el 20 de enero 2016], vol. 43. pp 3–10. Disponible en: <https://www.deepdyve.com/lp/wiley/the-cell-based-model-of-coagulation-SWb2bbXsWT>.

15. Francisco P, Ramón B·La nueva cascada de la coagulación. Rev Esp Cardiol[Internet]. 2007[citado el 20 de enero 2016]; Vol. 60 Núm.12. Disponible en: www.revespcardiol.org/es/pdf/13113924/S300.

16. Hoffman M. Monroe D. A cell-based model of Hemostasis. Thromb Haemost[Internet]. 2001 [citado el 20 de enero 2016]; 85(6):958-65. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/6546329_Coagulation_2006_A_Modern_View_of_Hemostasis.

17. Iván M.Fisiología de la coagulación: nuevos conceptos aplicados al cuidado perioperatorio. Javeriana[Internet]. 2013 [citado el 19 de enero 2016];54 (3): 338-352. Disponible en:med.javeriana.edu.co/publi/vniversitas/serial/v54n3/FISIOLOGIA.pdf.

18. Cláudia N, Marinez O, Luci M, Ana D, Maria G. A cell-based model of coagulation and its implications. Rev. Bras. Hematol. Hemoter[Internet]. 2010[citado el 20 de enero 2016]. vol.32 no.5. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-84842010000500016&script=sci_arttext&tlng=en.

19. Docplayer.es [Internet]. Madrid. Asociación Española de Biopatología Médica 2011. [actualizado diciembre 2011; citado 20 enero 2016]. Disponible en: <http://docplayer.es/125988-Vision-moderna-de-la-hemostasia-nuevo-modelo-de-coagulacion.html>.

20. Hoffman M. A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. Elsevier[Internet]. 2003[citado el 20 de enero 2016]. 17, S1-S5. Disponible en: www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0268960X03900002.

21. Bahuleyan B. Hemostasis: A Cell Based Model. J. Phys. Pharm. Adv.[Internet]. 2015[citado el 21 de enero 2016]; 5(5): 638-642.Disponible en: www.scopemed.org/?mno=186188.

22. Lusher J. Screening and diagnosis of coagulation disorders. Am J Obstet Gynecol.[Internet]. 1996[citado el 21 de enero 2016]; 175(3 Pt 2):778-83. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8828561>.

23. Mackie I, Kitchen S, Machin S, Lowe G. Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. (2003) Guidelines on fibrinogen

- assays. *British Journal of Haematology* [Internet]. 2003 [citado el 21 de enero 2016]; 121, 396– 404. Disponible en: onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijlh.12004/full.
24. Bosch N, Arocha P, Curiel D, Goldstein C. Tiempo de Protrombina. En: Bosch N, Arocha P, Curiel D, Goldstein C, eds. *Técnicas de hemostasia y trombosis*. Argentina: Grupo CLAHT. 1975;p. 1-2.
25. Ana L. Crasis sanguínea. En: Ana O. *Hemostasis y trombosis*. 2ª ed. Montevideo: Arena; 2007. Cap: 7, p.93.
26. emedicine.medscape.com[Internet]. Texas: Medscape [actualizado enero 2014; citado 20 enero 2016]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/2086278-overview#a2>.
27. emedicine.medscape.com[Internet]. Pennsylvania: Medscape [actualizado diciembre 2015; citado 20 enero 2016]. Disponible: <http://emedicine.medscape.com/article/206996-overview#a5>.
28. David L. Translational Medicine Advances in von Willebrand Disease. *J Thromb Haemost.*[Internet]. 2013 [citado el 23 de enero 2016]; 11(0 1): 75–83. Disponible en: onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.12257/full.
29. WFH: Federación Mundial de Hemofilia [Internet]. Montreal. WFH; 2009 [citado 23 enero 2016]. World Federation of Hemophilia [aprox. 14 pantallas]. Disponible en: www1.wfh.org/publication/files/pdf-1205.pdf.
30. Barbara P, William L, Margaret E. Diagnosis and Management of Von Willebrand Disease. *Am Fam Physician.* [Internet]. 2009 [citado el 23 de enero 2016]; 1;80(11):1261-1268. Disponible : www.aafp.org/afp/2009/1201/p1261.pdf.
31. Christopher N, David G. Jorge P. Diagnostic approach to von Willebrand disease. *Blood.* [Internet]. 2015 [citado el 22 de enero 2016]; 125 (13). Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/125/13/2029?sso-checked=true>.

32. Alastair J, J. Wood. Treatment of von Willebrand's Disease. *Nejm*. [Internet]. 2004 [citado el 23 de enero2016];351; 7. Disponible en: www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra040403.
33. Jaime G, A, Hemofilia. *Gaceta Médica de México*. [Internet]. 2013 [citado el 22 de enero2016];149:308-21.Disponible en: <https://www.scribd.com/doc/282685440>.
34. Ryan J, Shannon L, John F, Harrison, Ernest T, Christine K, et al. Factor VIII A3 domain substitution N1922S results in hemophilia A due to domain-specific misfolding and hyposecretion of functional protein. *Blood*. [Internet]. 2015 [citado el 10 de febrero2016];Vol.117,num.11.Disponible: https://www.researchgate.net/publication/49739123_Factor_VIII_A3_domain_substitution_N1922S_results_in_hemophilia_A_due_to_domain-specific_misfolding_and_hyposecretion_of_functional_protein.
35. WFH: Federación Mundial de Hemofilia [Internet]. Montreal. WFH; 2012 [citado 24 enero 2016]. World Federation of Hemophilia [aprox. 18 pantallas]. Disponible en: <http://docslide.us/documents/hemophilia-guidelines.html>.
36. Barbara K, Neil J, Shelley N. Hemophilia A. *GeneReviews* [Internet].2014 [citado el 10 de febrero 2016]; Vol.123, Núm. 23: Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1404/>.
37. CHS:CanadianHemophilia.Society[Internet].Montreal.[actualizado enero 2015; citado 20 febrero 2016]. Hemophilia.ca [aprox. 3 pantallas]. Disponible en: <http://www.hemophilia.ca/en/bleeding-disorders/hemophilia-a-and-b/the-diagnosis-of-hemophilia/>.
38. Massimo F, Pier M. Past, present and future of hemophilia: a narrative review . *Orphanet JRD*. [Internet]. 2012 [citado el 12 de febrero 2016]; 7:24. Disponible en: <http://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-7-24>.

39. López M, Altisent R, Álvarez T. Spanish Consensus Guidelines on prophylaxis with bypassing agents in patients with haemophilia and inhibitors. *Thromb Haemost.* [Internet]. 2016 [citado el 23 de febrero 2016];4;115. Disponible en: onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ejh.12730/full.
40. Tuddenham E. Cooper D. The Molecular Genetics of Haemostasis and Its Inherited Disorders. *Nejm* [Internet]. 1994 [citado el 15 de febrero 2016];332(6):402-403. Disponible: https://www.researchgate.net/publication/239952750_Book_Review_Molecular_Genetics_of_Haemostasis_and_Its_Inherited_Disorders_Oxford_Monograph_on_Medical_Genetics_No_25_By_Edward_GD_Tuddenham_and_David_N_Cooper_585_pp.
41. Andrew D, Sam A, Raza A, Louise B, Pratima C, John G. et al. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders. *British Journal of Haematology* [Internet]. 2014 [citado el 15 de febrero 2016]; Volume 167, Issue 3, pages 304–326. Disponible: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.13058/full>.
42. L. Bornikova, F. Peyvandi, G. Allen et al.. Fibrinogen replacement therapy for congenital fibrinogen deficiency. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 1687–704.
43. S. Meek, C. Abshire. Abnormalities of prothrombin: a review of the pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Haemophilia* [Internet]. 2008 [citado el 15 de febrero 2016];14,1159–116. Disponible: <https://www.hemophilia.org/.../files/AbnormalitiesOfProthrombin.pdf>.
44. K. Pavithran. S. Sankar. M. Thomas. Late presentation of congenital factor V deficiency-a case report. *Indian J Med Sci.* [Internet]. 2001 [citado el 17 de febrero 2016];55(5):271-2. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11641920.
45. Angélica Á, Julia M, Jhair V, Vizcaíno V, Martha P, Guzmán C. Déficit de factor VII. *Imbiomed* [Internet]. 2010 [citado el 18 de febrero 2016]; (1): 86-93. Disponible en: http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=62540&id_seccion=1288&id_ejemplar=6288&id_revista=97.
46. Herrman F. Auerswald G. Ruiz-Saez A. et al: Factor X deficiency: Clinical manifestations. *Haemophilia* [Internet]. 2006 [citado el 18 de febrero 2016]; 12:479. Disponible en: <https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/>.

47. FEDER: Federación Española de Enfermedades Raras [Internet]. Madrid: FEDER[citado el 18 de febrero 2016]. Enfermedades-raras.org. [aprox. 1 pantalla]. Disponible:<http://enfermedades-raras.org/index.php/component/content/article?id=852>.
48. L. Hsieh. D. Nugent. Factor XIII deficiency. Haemophilia [Internet]. 2008 [citado el 20 de febrero 2016];(2008),14,1190–1200. Disponible: <https://www.hemophilia.or/document/files/FactorXIIIdeficiency.pdf&>.
49. Zheng C. Zhang B. Combined Deficiency of Coagulation Factors V and VIII. Semin Thromb Hemost. [Internet]. 2013 [citado el 20 de febrero 2016]; 39(6): 613–620. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1895703.
50. José P. Coagulación intravascular diseminada. Elsevier [Internet]. 2006 [citado el 20 de febrero 2016]; Vol.127. Núm. 20. 25. Disponible en: www.elsevier.es/es.coagulacion-intravascular-diseminada-13095816.
51. Marcos B. Coagulación intravascular diseminada. Iatreia [Internet]. 2010 [citado el 20 de febrero 2016]; Vol23. Num.25. Disponible: www.iatreia.udea.edu.co/index.php/iatreia/article/viewArticle/11140.
52. Gulzar G, Chetan W, Rajveer G. Impact of Coagulation Profile on Outcome of Head Injury. J Clin Diagn Res. [Internet]. 2016 [citado el 22 de febrero 2016]; Vol. 10. Disponible en: www.jcdr.net/back_issues.asp?year=2016&month=January.
53. Gutiérrez P, Díez J, García F. Treatment of coagulopathy in severe sepsis. Rev Clin Esp. [Internet]. 2003 [citado el 21 de febrero 2016]; 203:240-1 - Vol. 203 Num.5. Disponible en: www.revclinesp.es/en/tratamiento-coagulopatia-sepsis-severa/.
54. Carlos L, Jorge P, Marisol M, Gildardo. Enfermedad hemorrágica por deficiencia de vitamina K. Acta Pediatría [Internet]. 2006 [citado el 23 de febrero 2016]; 27(1):5-9. Disponible en: www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2006/apm061b.pdf.
55. García B, González M, Moreno O. Cirrosis hepática. Elsevier [Internet]. 2012 [citado el 21 de febrero 2016]; 11(11):625-33. Disponible en: www.elsevierinstituciones.com/ficheros/pdf/62/62v11n11a901351.

56. García Chávez Jaime, García Stivalet Lilia Adela. Inhibidores adquiridos de los factores de la coagulación. Imbiomed [Internet]. 2006 [citado el 22 de febrero 2016]; 7:35-42. Disponible: www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id.
57. WFH: Federación Mundial de Hemofilia [Internet]. Reino Unido. WFH; 2012 [citado 23 febrero 2016]. World Federation of Hemophilia [aprox. 9 pantallas]. Disponible en: www1.wfh.org/publication/files/pdf-1187.pdf.
58. Gregory W, Ross J, Sue R, Gregory G. Acquired hemophilia A: A rare cause of gross hematuria. Can Urol Assoc J [Internet]. 2015 [citado el 23 de febrero 2016]; 9(11-12). Disponible en: journals.sfu.ca/cuaj/index.php/journal/article/view/3306.
59. Janbain M, Leissing C, Kruse R. Acquired hemophilia A: Emerging treatment options. J Blood Med. [Internet]. 2015 [citado el 25 de febrero 2016]; 6:143–50. Disponible en: <https://www.dovepress.com/acquired-hemophilia-a-emerging-treatment>.
60. J. Batlle, A. Pérez, J. Costa, E. Lourés, A. Rodríguez, Lopez F. Avances en el síndrome de von Willebrand o enfermedad de von Willebrand adquirida: aspectos más novedosos. Sehh [Internet]. 2011 [citado el 25 de febrero 2016]; 96. Disponible en: www.sehh.es/2011/Avances-sindrome-de-von-Willebrand.pdf.
61. Goyal J, Reddy V, Marques M. Acquired von Willebrand's disease in myelofibrosis and essential thrombocythemia. Haemophilia. [Internet]. 2013 [citado el 25 de febrero 2016]; 19:256–257. Disponible: onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.12152/abstract.
62. Tiede A. Diagnosis and treatment of acquired von Willebrand syndrome. Elsevier. [Internet]. 2012 [citado el 24 de febrero 2016]; 130(S2):S2–S6. Disponible en: www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0049384813700033.
63. Jia Y, Hu H, Wei B. Acquired coagulation factor XIII deficiency. Blood Coagul. [Internet]. 2015 [citado el 25 de febrero 2016]; Vol. 145. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19141159.

64. Franchini M, Frattini F, Crestani S, Bonfanti C. Acquired FXIII inhibitors: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis*. [Internet]. 2013 [citado el 25 de febrero 2016]; 36(1):109-14. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23065324.
65. David K, Ian M, Gary W. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *British Journal of Haematology*, [Internet]. 2012 [citado el 25 febrero 2016]157,47–58. Disponible: www.acmi.org.co/images/acmi/Guias/Guía_Síndrome_antifosfolipidos.pdf
66. Ruiz de Saez A, Bastardo A, Boadas A, Bosch N, Cardenas A, Echenagucia M y cols. Registro de pacientes y documentación de datos. En: Sociedad Venezolana de Hematología, ed. I Consenso Venezolano sobre hemofilia y otras coagulopatías hereditarias. Venezuela: 2013; 199.

