



Carrera: Medicina

Tercer Ciclo: Diagnóstico, Tratamiento y Recuperación

Área: Clínica Médica 5to año



UNIDAD TEMÁTICA 47: SÍNDROMES HEMORRAGÍPAROS. HIPERTIROIDISMO.

Autor: Julieta Palma¹

¹Clínica Médica – UDA Hospitales Municipales

OBJETIVOS:

- Adquirir conocimiento de la fisiología del sistema de coagulación.
- Aprender a identificar las distintas manifestaciones clínicas por las que puede consultar un paciente que presenta una enfermedad de la hemostasia.
- Manejar las pruebas básicas de laboratorio con las que puede estudiarse a un paciente con una presunta coagulopatía.
- Adquirir conocimiento sobre las patologías que más frecuentemente afectan la hemostasia.
- Integrar los aspectos psicológicos y sociales frente a un paciente que sangra.
- Conocer las manifestaciones del hipertiroidismo, etiologías, diagnóstico y tratamiento.

Contenidos a recuperar: Fisiología de la hemostasia (Injuria) El valor de la historia clínica y el examen físico para distinguir las alteraciones de la hemostasia (Semiología - Injuria y Defensa) Hemograma normal. Coagulograma normal. Fisiología del Sistema Endocrino (Crecimiento y Desarrollo). Eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (SGyR) Estrés (Trabajo y Tiempo Libre). Autoinmunidad - enfermedad de Graves (Defensa)

Caso clínico 1:

Enfermedad actual

Maite de 28 años con antecedentes de diagnóstico reciente de trombosis venosa profunda (TVP), asociada a síndrome antifosfolípídico (SAF), enfermedad celíaca y anemia ferropénica secundaria a malabsorción, consulta por cuadro caracterizado por metrorragia de 72 horas de evolución.

Refiere historial de hipermenorrea, pero aclara que al comenzar la dieta libre de gluten logró entrar en rango terapéutico de anticoagulación en 3 controles, había remitido su hipermenorrea y también su deficiencia de hierro.

Le preocupa que estas manifestaciones hemorrágicas sean secundarias a dosis supra óptima del tratamiento anticoagulante por lo que decidió suspenderlo, ayer por la noche omitió su toma habitual. Actualmente realiza acenocumarol 2 mg día trisemanal y el resto 1 mg día.

Además, refiere al interrogatorio dirigido no haber aumentado de peso como esperaba tras la instauración de la dieta libre de gluten, se siente intranquila y le está costando conciliar el sueño. Antes consideraba que se trataba de estrés, pero no está atravesando ninguna dificultad en particular en este momento.

Examen físico

Lúcida. Impresiona enferma. Presenta palidez generalizada. Inquieta, con hiperactividad motora. Parámetros antropométricos actuales: Peso: 50 kg. Talla: 165 cm.

Exoftalmos leve bilateral. Se palpa en cuello bocio difuso, blando, indoloro, se ausculta soplo tiroideo.

Signos vitales: TA 160/60 mmHg FC 130 lpm FR 16 rpm T 37.9 Sat. O₂ 99% (0.21)

Ritmo cardíaco regular, taquicardia sinusal. Buena entrada de aire bilateral, sin ruidos agregados. Abdomen blando, depresible, indoloro, ruidos hidroaéreos levemente aumentados. Se observan algunos hematomas aislados en miembros inferiores.

Se realiza examen ginecológico: Se visualiza cérvix uterino con sangrado activo de aspecto rojo brillante proveniente del canal endocervical y del orificio externo. No se identifican lesiones exofíticas ni ulceraciones cervicales. La mucosa vaginal presenta sangre fresca y coágulos adheridos, con leve eritema difuso. No se evidencian pólipos cervicales ni lesiones sospechosas en vagina.

PREGUNTAS GUÍA:

- ✓ ¿Sospecha alguna otra patología o considera que es atribuible a hemorragia secundaria a dicumarínicos? ¿Qué exámenes complementarios considera útiles para confirmar o descartar el diagnóstico?
- ✓ ¿Qué patología tiroidea sospecha y por qué? ¿Presume origen autoinmune?
- ✓ ¿Tomaría alguna conducta terapéutica mientras aguarda el laboratorio?

Exámenes complementarios

- Laboratorio:

Hemoglobina (g/dL)	10	Urea (mg/dl)	45
Hematocrito (%)	30	Creatinina (mg/dl)	0.90
VCM (fl)	88	TSH (μ U/mL)	<0.01
HCM (pg)	36	T4 libre (ng/dL)	3.2
RDW (%)	14	VES (mm/1° hora)	60
Glóbulos blancos (/mm)	15000	PCR (mg/L)	52
Neutrófilos (%)	70	TP (seg)	120
Eosinófilos (%)	7	APTT (seg)	40
Basófilos (%)	0	RIN	9
Linfocitos (%)	20	Bilirrubina (mg/dL)	3.6
Monocitos (%)	3	AST (UI/L)	140
Plaquetas (/mm)	140.000	ALT (UI/L)	165
Glicemia (mg/dl)	102	Fosfatasa alcalina (UI/L)	320

- TRAb (anticuerpos contra el receptor de TSH): 12 UI/L (VN < 1,75)
Anti-TPO (anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea): 850 UI/mL (VN < 35)
Anti-Tiroglobulina (Anti-Tg): 320 UI/mL (VN < 40)
- Ecografía transvaginal: Útero aumentado de tamaño, con contornos irregulares. Se identifican múltiples imágenes hiperecogénicas bien delimitadas en miometrio, compatibles con miomas uterinos; el mayor se localiza en región submucosa y mide aproximadamente 4 cm. Endometrio de grosor normal, sin imágenes intracavitarias claramente definidas. Ovarios de aspecto normal, sin masas anexiales. No se observa líquido libre en FSD. Hallazgos compatibles con miomatosis uterina.

PREGUNTAS GUÍA:

- ✓ Con los resultados obtenidos, ¿cuál es ahora su principal sospecha diagnóstica?
- ✓ Considera que se trata de una urgencia o emergencia médica.
- ✓ ¿Qué grado de severidad representa la metrorragia como manifestación hemorrágica? ¿Es sólo atribuible al RIN supra óptimo?
- ✓ ¿Por qué considera que Maite, que previamente se encontraba en rango terapéutico, tiene ahora RIN de 9? ¿Cómo se confirma que la prolongación de los tiempos de coagulación obedece a AVK? ¿Si los suspendió la noche anterior, puede persistir el efecto?
- ✓ ¿Qué score conoce para valorar la actividad en la patología tiroidea?
- ✓ ¿Cuál es el tratamiento de elección frente a las manifestaciones de Maite?
- ✓ En cuanto a la hemorragia, ¿Solicitaría Ud. en este escenario transfusión de plaquetas? ¿Qué tratamiento considera más oportuno?
- ✓ Reflexione sobre las asociaciones entre la enfermedad celíaca y la patología tiroidea.
- ✓ ¿Puede continuar el tratamiento con acenocumarol? ¿Indicaría cambio a otro anticoagulante en este escenario clínico de hemorragias y paciente con riesgo protrombótico?

Caso clínico 2:

Enfermedad actual

Rodolfo, que tiene como antecedente de jerarquía cirrosis hepática Child C comienza hace 2 semanas con epistaxis. Inicialmente los episodios se autolimitan, pero el último episodio requirió colocación de taponamiento posterior a cargo de un especialista en otorrinolaringología. Le sugieren en esa instancia realizar un laboratorio para valorar su hemostasia.

- **Laboratorio:**

Hemoglobinemia 9.7 g/dl, Hematocrito 28 % (VCM 90 / HCM 31.2) Plaquetas 29000/mm³, Leucocitos 2790/mm³ (NS 80% L 10% M 10%)
Tiempo de protrombina (TP) 13.3 segundos
Tasa de protrombina 63% corrige con plasma normal
Tiempo de trombina 15 segundos
Tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT) 24 segundos
Lisis de euglobulinas >120 minutos
Fibrinógeno 200 mg/dL (150-350)
Factor V 31% (50-100)

PREGUNTAS GUÍA:

- ✓ *¿Cuál es la etiología más probable de la trombocitopenia? ¿Cómo se confirma dicho diagnóstico?*
- ✓ *¿Qué rol tiene el síndrome anémico en la hemostasia? ¿Cómo podría corregirse?*
- ✓ *¿Qué significa "corrige con plasma normal"? ¿Qué diagnósticos descarta este hallazgo?*
- ✓ *En caso de repetirse el episodio de sangrado ¿Qué conducta terapéutica adoptaría? ¿Qué hemoderivados utilizaría y con qué objetivo fisiopatológico?*
- ✓ *¿Cuál es la importancia del factor V?*

Caso clínico 3:

Enfermedad actual

Ma. del Pilar de 54 años, con diagnóstico reciente de cáncer de colon, recibiendo tratamiento de 1era línea con fluorouracilo y leucovorina, concurre a la guardia por aparición reciente de sangrados espontáneos. Desde hace 3 semanas presenta hematomas en las extremidades, posteriormente agrega epistaxis y menorragia que no ceden con tratamiento.

De 48 horas de evolución refiere hematuria franca y gingivorragia. No refiere antecedentes de hemorragias previas, ni antecedentes familiares compatibles. Tampoco tiene antecedentes de trauma físico ni consumo de medicamentos anticoagulantes ni antiagregantes.

Al **examen físico** evidencia mal estado general, presenta hematomas difusos y generalizados en miembros y tronco. Además, se observan lesiones mucosas y gingivorragia activa. Signos vitales: TA

100/60 mmHg / FC 110x' / FR 16 x' / Afebril / Sat O₂ 98% (FiO₂ 0.21). El abdomen se encuentra a tensión, y se realiza ecografía fast que evidencia líquido libre en FSD.



PREGUNTAS GUÍA:

- ✓ ¿Qué trastorno sospecha en esta paciente conociendo los antecedentes mencionados?
- ✓ ¿Considera que se tratan de sangrados severos?
- ✓ ¿Qué estudios solicitaría?

Exámenes complementarios

- **Laboratorio:**

Hemoglobinemia 8 g/dl, Hematocrito 24% (VCM 90), Plaquetas: 110000/mm³, Leucocitos: 10.000/mm³ (fórmula conservada)

Tiempo de Protrombina (TP): normal.

Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (aPTT): Prolongado (58 segundos; rango de referencia: 25-35 segundos). No corrige con plasma normal.

Fibrinógeno: Normal (220 mg/dl).

Factor VIII: 3% (se encuentra disminuido)

Prueba de inhibidores: inhibidores positivos para factor VIII (confirmado por ensayo de Bethesda).

PREGUNTAS GUÍA:

- ✓ ¿Cuáles son los mecanismos inmunológicos que explican la formación de inhibidores en la hemofilia adquirida? ¿Cuál es la clínica característica?
- ✓ ¿Por qué el aPTT no se corrige con plasma normal?
- ✓ ¿Qué diferencias existen entre los inhibidores "verdaderos" y los "falsos" en el contexto de la hemofilia adquirida?
- ✓ ¿Cómo se maneja la hemofilia adquirida en el contexto de neoplasias sólidas? ¿Qué complicaciones hemorrágicas pueden ser más graves en hemofilia adquirida y cómo se identifican clínicamente?
- ✓ ¿Cuál es la relación entre el tratamiento antineoplásico y la remisión del inhibidor?
- ✓ ¿Qué parámetros de laboratorio controlar para evaluar la respuesta al tratamiento?

Caso clínico 4:

Enfermedad actual

Milagros, mujer de 23 años, con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES) desde los 19 años, consulta a Guardia por orina rojiza de inicio súbito, acompañada de dolor lumbar derecho tipo cólico, irradiado a región inguinal.

En los días previos refiere aparición de petequias en miembros inferiores y sangrado gingival leve, sin otros sangrados espontáneos. Niega fiebre, diarrea previa, vómitos, infecciones recientes o consumo de AINEs. No refiere edemas, ni disminución del volumen urinario.

Examen físico

Lúcida. Regular estado general. Signos vitales: TA 110/70 mmHg, FC 92 lpm, afebril, FR 16x', T° 36.7°C. Sangrado gingival leve. Piel y mucosas: petequias en miembros inferiores. Abdomen: blando, depresible, dolor a la palpación profunda en flanco derecho. Neurológico: sin foco motor ni sensitivo.

PREGUNTAS GUÍA:

- ✓ ¿Cómo interpreta la asociación de orina roja, dolor lumbar tipo cólico y sangrados mucocutáneos?
- ✓ ¿Qué mecanismos podrían explicar los sangrados cutáneo-mucosos en una paciente con LES?
- ✓ ¿Qué estudios complementarios solicitaría de primera línea?
- ✓ ¿Qué hallazgos clínicos lo harían sospechar una emergencia hematológica?

Exámenes complementarios

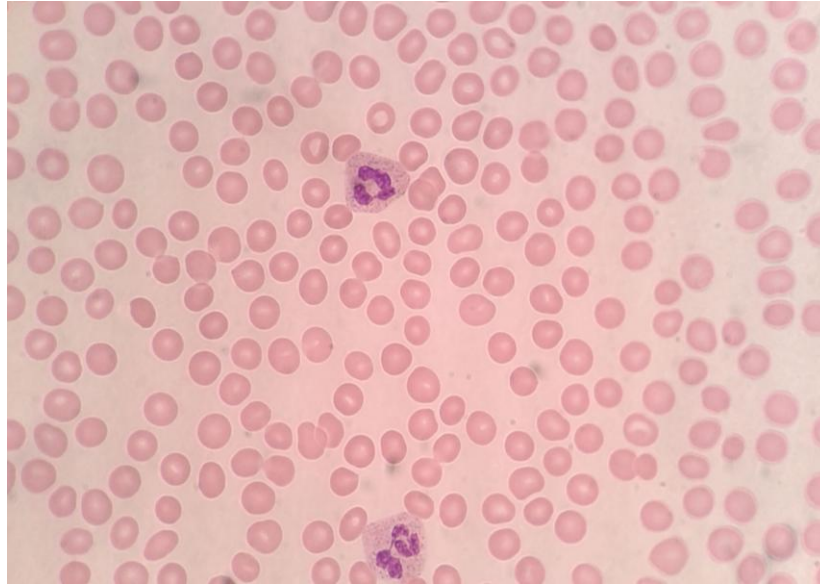
- Laboratorio:

Hemoglobina (g/dL)	11	Monocitos (%)	2
Hematocrito (%)	34	Plaquetas (/mm ³)	8000
VCM (fl)	90	Glicemia (mg/dl)	70
HCM (pg)	35	Urea (mg/dl)	60
RDW (%)	14	Creatinina (mg/dl)	1.4
Glóbulos blancos (/mm ³)	6100	VES (mm/1° hora)	80
Neutrófilos (%)	54	LDH (U/L)	320
Eosinófilos (%)	2	TP (seg)	12
Basófilos (%)	2	APTT (seg)	30
Linfocitos (%)	40	Bilirrubina (mg/dL)	1

- **Orina completa:** Color rojo. Hematíes abundantes, morfología conservada. Cilindros hemáticos: negativos. Proteinuria: negativa.
- **Actividad de complemento: C3:** 55 mg/dL (*rango de referencia: 90–180 mg/dL*) **C4:** 6 mg/dL (*rango de referencia: 10–40 mg/dL*)
- **Ecografía abdominal:** Riñones de tamaño y morfología conservados, con adecuada diferenciación córtico-medular. En proyección del uréter derecho se observa imagen hiperecogénica de pequeño tamaño, no claramente caracterizable, sin dilatación

significativa del sistema pielocalicial. Vejiga parcialmente distendida, sin imágenes endoluminales evidentes. Hallazgos inespecíficos; no se descartan causas obstructivas incipientes.

- **Frotis de sangre periférica:** Normocitosis, normocromía, *sin esquistocitos*. Trombocitopenia: plaquetas 12.000/mm³. Presencia de macroplaquetas.



PREGUNTA GUÍA:

- ✓ ¿Los hallazgos urinarios orientan a hematuria glomerular o extraglomerular? ¿Por qué?
- ✓ ¿Qué datos del laboratorio permiten descartar hemólisis activa?
- ✓ Ante la presencia de citopenias en una paciente con LES, ¿por qué puede surgir como diagnóstico diferencial el síndrome de Evans?
- ✓ ¿Qué elementos del caso van en contra del síndrome de Evans?
- ✓ ¿Qué hallazgos del frotis descartan una microangiopatía trombótica?
- ✓ ¿Qué es la trombocitopenia inmune (TI)?
- ✓ ¿Cómo se integran los hallazgos clínicos, urinarios y hematológicos en un diagnóstico final?

HEMOSTASIA: UN VIAJE GUIADO

JULIETA PALMA

*“Nel mezzo del cammin di nostra vita
mi ritrovai per una selva oscura,
ché la diritta via era smarrita.”*

*“A mitad del camino de la vida,
en una selva oscura me encontraba
porque mi ruta había extraviado”*

Dante Alighieri (La Divina Comedia - (Infierno, I)

Adentrarse en las profundidades de la fisiología de la hemostasia se asemeja un poco a una selva oscura ¿qué ocurre primero? ¿dónde?, así que para quienes se encuentren extraviados como Dante les propongo una breve lectura para adentrarse sin miedo en esta “selva”, conocerla y finalmente, si es posible: **comprenderla**.

En pocas palabras: el corazón genera la fuerza que define el volumen minuto cardíaco, que se traduce en un flujo constante de sangre que, en movimiento, llega a cada uno de los tejidos para perfundirlos. La sangre fluye *sin pausa* para mantenernos vivos, y no casualmente, discurren en ese torrente las células que son ahora de nuestro interés: plaquetas, glóbulos rojos y leucocitos.

Si bien la función de las plaquetas en la hemostasia es ampliamente conocida, los glóbulos rojos y los leucocitos cumplen un rol menos evidente *pero no menos relevante*. Las variaciones en su número alteran las propiedades reológicas de la sangre y la dinámica celular intravascular, con consecuencias directas sobre la perfusión, la respuesta inflamatoria y el equilibrio hemostático.

Los glóbulos rojos **son determinantes** en la **organización del flujo sanguíneo**, en condiciones normales, su adecuada concentración permite la formación del jet central eritrocitario, desplazando a las plaquetas hacia la periferia del vaso y facilitando su interacción con el endotelio ante una injuria. En la anemia, la disminución de glóbulos rojos altera este patrón de flujo, reduciendo la marginación plaquetaria y **afectando la hemostasia primaria**. Por el contrario, el aumento excesivo de la masa eritrocitaria incrementa la viscosidad sanguínea, enlentece el flujo y favorece fenómenos trombóticos, como se observa en los síndromes de hiperviscosidad.

Los neutrófilos, además de su rol en la respuesta inmune, participan en la regulación de la hemostasia a través de su activación intravascular y su interacción con el endotelio, las plaquetas y los factores de la coagulación. En situaciones de activación sistémica sostenida, la liberación de citoquinas proinflamatorias y la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) favorecen la activación de la coagulación, **la inhibición de los mecanismos anticoagulantes naturales y la disminución de la fibrinólisis**. Este proceso conduce a la formación de microtrombos con consumo de factores de coagulación y plaquetas, lo que explica que, en los cuadros más severos, **la activación hemostática se asocie paradójicamente a una marcada tendencia al sangrado**.

Hemostasia primaria

“lo non so ben ridir com’i’ v’intraì...” (Infierno, I)

"Yo no sé decir bien cómo entré allí"

Las plaquetas tampoco saben, **adhieren, activan, se agregan. No planifican: responden.** En condiciones normales circulan en estado de reposo sin interactuar con el endotelio porque éste mantiene una superficie antitrombótica que inhibe su activación.

*En circulación, la superficie endotelial está recubierta de **prostaciclina (PGI₂)** y **óxido nítrico (NO)**, moléculas que mantienen a las plaquetas en reposo al inhibir la activación de sus receptores y la liberación de sus gránulos. La lesión vascular expone **colágeno tipo I y III** y **factor de von Willebrand (vWF)** en la matriz subendotelial, y la disminución local de PGI₂/NO elimina esas señales inhibitorias.*

Ante una lesión vascular, la exposición del colágeno y del factor de von Willebrand subendotelial cambia ese ambiente: las plaquetas se adhieren al lugar de lesión mediante receptores específicos que reconocen esas proteínas expuestas y se fijan al sitio dañado.

*El primer contacto químico crítico se da cuando el dominio A1 del vWF se une al complejo receptor **GP1b-IX-V** en la membrana plaquetaria, “anclando” la plaqueta al sitio de daño. La interacción con colágeno se estabiliza a través de **GPVI** y de la integrina **α₂β₁**, lo que desencadena cascadas de señalización intracelular dependientes de **tromboxano A₂ (TXA₂)**, **ADP** y calcio libre. Estos mediadores promueven el cambio conformacional de la integrina **GP1Ib/IIIa (α1Ibβ₃)** hacia su forma de alta afinidad.*

Esa adhesión inicial es seguida de un cambio en su forma y de la liberación de mediadores desde sus gránulos que amplifican la respuesta y reclutan plaquetas vecinas, lo que permite que las células “pegadas” entre sí, mediante integrinas activadas, formen un tapón plaquetario primario que limita la pérdida de sangre.

*La activación de **GP1Ib/IIIa** es un punto de inflexión químico: esta integrina ahora puede unirse a **fibrinógeno** y a **vWF** entre plaquetas adyacentes, estableciendo puentes moleculares que permiten la agregación. Simultáneamente, la secreción de **ADP** desde los gránulos densos potencia la activación de otras plaquetas a través de sus receptores **P2Y₁₂** y **P2Y₁**, amplificando la respuesta local. El resultado de estas interacciones químicas —adhesión inicial, activación de receptores, liberación de mediadores y agregación mediada por fibrinógeno/vWF— es la formación del **tapón plaquetario primario**.*

Esta interacción entre plaquetas y pared vascular, con adhesión, activación y agregación rápida en el sitio de lesión, constituye la hemostasia primaria, un proceso esencial y altamente dependiente de las propiedades del endotelio y de las plaquetas activadas.

Hemostasia secundaria

*“Le cose tutte quante
hanno ordine tra loro.”
(Paraíso, I)*

“Todas las cosas tienen orden entre sí”

La cascada de coagulación no es un *checklist*, sino una **coreografía de activaciones enzimáticas**: los distintos factores de la sangre se activan uno tras otro de manera secuencial y coordinada.

*Los factores plasmáticos circulan como zimógenos inactivos hasta que un sitio dañado expone **Factor Tisular (TF)**, que se une a Factor VIIa, iniciando la vía extrínseca. Este complejo activa Factor X a Xa, generando una pequeña cantidad de trombina. Esta "chispa" inicial también activa, en paralelo, la vía intrínseca a través de Factor XII, XI y IX, **amplificando** potentemente la señal sobre el Factor X.*

Primero, se reconoce la lesión y se inicia la activación enzimática que genera trombina, la molécula clave que convierte el fibrinógeno en fibrina, reforzando el tapón plaquetario inicial. Al mismo tiempo, se activan retroalimentaciones que aceleran y amplifican la respuesta, y mecanismos inhibidores que evitan que la coagulación se extienda más allá del sitio de lesión.

*El resultado es la generación de una gran cantidad de **trombina** a partir de protrombina (Factor II). Esta serina-proteasa central convierte el fibrinógeno soluble en **fibrina insoluble**, que empieza a formar una malla para reforzar el tapón plaquetario primario. La trombina también activa los Factores V, VIII y XIII, estableciendo retroalimentación positiva y permitiendo la formación de enlaces covalentes de fibrina que estabilizan la matriz del coágulo, haciendo el entramado aún más fuerte.*

El resultado es un coágulo firme, estable y localizado, que detiene la pérdida de sangre, pero permite que la circulación siga funcionando. **El flujo no se detiene...** Cada proteína, cada enzima, cada cofactor cumple su papel exacto, manteniendo la integridad vascular y preparando la vía para la resolución y remodelación final del coágulo.

*Todo ocurre en tiempos precisos y localizados; los inhibidores fisiológicos, como **antitrombina III, proteína C y proteína S**, limitan la extensión de la coagulación, asegurando que la sangre no se coagule más allá del sitio de lesión. No se detiene la circulación: se le enseña cómo quedarse.*

Estabilización del coágulo

*"Per correr miglior acque alza le vele
omai la navicella del mio ingegno..."*

(Purgatorio, I)

*"Para correr por mejores aguas alza ya las velas
la pequeña barca de mi ingenio"*

Tras la fase de propagación y la generación explosiva de trombina sobre la superficie de las plaquetas activadas, el coágulo inicia su transición hacia la estabilidad mecánica. Este proceso no es una simple solidificación, sino una reconfiguración dinámica mediada por interacciones moleculares precisas.

*La arquitectura del coágulo se consolida mediante la acción del **Factor XIIIa** (transglutaminasa activada por trombina), que establece enlaces covalentes cruzados entre las cadenas alfa y gamma de los monómeros de fibrina. Esta polimerización definitiva dota a la red de una resistencia superior frente a la lisis mecánica y enzimática. Simultáneamente, se produce la **retracción del coágulo**: un fenómeno dependiente de la energía donde el citoesqueleto de actomiosina de las plaquetas, anclado a la fibrina a través del receptor **GPIIb/IIIa**, ejerce una fuerza centrípeta.*

Este "ajuste de las velas" compacta el tapón, reduce su volumen para no ocluir la luz vascular y exprime el suero, concentrando los factores de coagulación en el foco de la lesión.

Este proceso representa una adaptación crítica del sistema vivo. La sangre sigue circulando; la formación de un coágulo firme ocurre sin comprometer la perfusión distal. Entender la hemostasia en esta etapa es comprender que el organismo no busca la estasis, sino la **integridad compartimentada**: organiza sus componentes para navegar el flujo sin pérdida de continuidad, como la nave de Dante que, tras superar el abismo, ajusta su embarcación para surcar aguas más seguras y avanzar en su viaje hacia la reparación tisular.

Fibrinólisis

*“E come questa imagine rompeo
sé per sé stessa, a guisa d’una bulla
cui manca l’acqua sotto qual si feo”
(Purgatorio, Canto XVII)*

*“Y como si aquella imagen se rompiera
por sí misma, a manera de una burbuja
a la que le falta el agua bajo la cual se formó.”*

Una vez consolidada la reparación del endotelio, el sistema debe disolver el andamiaje que ya no es necesario. La **fibrinólisis** es el mecanismo de limpieza que impide que el coágulo se convierta en un trombo patológico.

La fibrina que antes reforzaba el tapón ahora es progresivamente degradada, permitiendo que la sangre recupere completamente su flujo normal, restaurando la circulación y la perfusión tisular sin comprometer la reparación del vaso. La fibrinólisis es, en este sentido, una forma de inteligencia del sistema: elimina lo que ya cumplió su función sin dañar lo que sigue vivo.

El **activador tisular del plasminógeno (t-PA)** y el **activador tipo uroquinasa (u-PA)** convierten el plasminógeno adsorbido en la fibrina en su forma activa: la **plasmina**. Esta serina-proteasa corta los enlaces de la red de fibrina, generando los **productos de degradación de la fibrina (PDF)**, entre ellos el **Dímero D**.

La fibrina que refuerza el tapón se degrada cuando ya no es necesaria. Como la burbuja de Dante, **se deshace por sí misma al faltar lo que la sostenía**: los enlaces de fibrina y los factores que la mantenían estable. La plasmina rompe la red, el coágulo desaparece y el flujo sanguíneo vuelve a la normalidad, sin dañar el vaso.

Alteraciones de la hemostasia

*“O voi ch’avete li ‘ntelletti sani, / mirate la via che vi conduce.”
(Paradiso, XXVI, adaptado)*

“Oh vosotros de entendimiento sano, mirad la vía que os conduce.”

Un vaso sano y un sistema de coagulación equilibrado permiten que la sangre fluya de manera ordenada y segura. Cuando alguno de los pilares hemostáticos falla —plaquetas, factores de coagulación o fibrinólisis— el flujo se ve comprometido y aparecen **los trastornos hemorrágicos**.

Tal como indica la frase, **es necesario mirar con atención la vía que conduce la circulación**: reconocer dónde y cómo puede fallar el sistema es fundamental para entender las manifestaciones clínicas de cada trastorno:

Etapa	Trastorno hemorrágico	Comentario clínico / Ejemplo
Hemostasia primaria	Enfermedad de Von Willebrand	Deficiencia/disfunción de vWF; sangrados mucocutáneos, equimosis, epistaxis; estudiada con tiempo de sangrado prolongado y agregometría.
	Trombocitopatías	Agregación plaquetaria anormal; detectables con pruebas funcionales; sangrado mucocutáneo y post-quirúrgico.
	Trombocitopenia	Disminución del número de plaquetas; severidad del sangrado depende del recuento; petequias y equimosis.
Hemostasia secundaria	Hemofilia A	Déficit de factor VIII; hemartrosis y hematomas profundos; aPTT prolongado.
	Hemofilia B	Déficit de factor IX; hemartrosis y hematomas profundos; aPTT prolongado.
	Déficit adquirido de factores	Por anticoagulantes, hepatopatía, u otras causas; sangrado post-traumático o profundo; PT/aPTT alterado según factor afectado.

Fibrinólisis / Hemostasia terciaria	Hiperfibrinólisis	Exceso de degradación de fibrina; sangrado tardío o recurrente; marcadores: D-dímero, plasmina elevada.
	Coagulación intravascular diseminada (CID)	Activación masiva de coagulación y fibrinólisis; sangrado difuso + trombosis microvascular; plaquetas bajas, fibrinógeno reducido, D-dímero elevado.

Cuando la hemostasia primaria se ve alterada, el tapón plaquetario no alcanza a formarse correctamente, y aparecen sangrados mucocutáneos o superficiales, como petequias, equimosis o epistaxis. Si la hemostasia secundaria falla, como ocurre en hemofilia A o B o en déficits adquiridos de factores, los sangrados tienden a ser profundos o articulares, difíciles de controlar. Incluso la fibrinólisis puede desbordarse o resultar insuficiente, dando lugar a sangrados tardíos, recurrentes, o, en los casos más graves, a la coagulación intravascular diseminada (CID).

Al final, como en el viaje de Dante, **no se puede avanzar sin reconocer los peligros del camino**. Cada falla de la espiral nos recuerda que la hemostasia es un sistema vivo y delicado: organizar el flujo, reforzar el tapón y disolverlo en su momento correcto no es trivial, y comprender dónde puede fallar es parte del aprendizaje para ver, finalmente, **de nuevo las estrellas**.

Hemostasia - espiral dinámico

"E quindi uscimmo a riveder le stelle."

(Infierno, XXXIV)

"Y por allí salimos a ver de nuevo las estrellas"

No se niega lo recorrido; se sale con una comprensión global. En la práctica clínica y de laboratorio, entender la hemostasia exige abandonar la idea de una secuencia lineal de pasos aislados. El sistema no es una cadena, sino una **espiral de eventos simultáneos** que se desarrollan sobre superficies celulares específicas, como plaquetas activadas y fibroblastos. La **Iniciación** (Factor Tisular/VIIa), la **Amplificación** (trombina activando cofactores sobre la plaqueta) y la **Propagación** (formación de los complejos tenasa y protrombinasa) no esperan su turno: se solapan en un diálogo constante de retroalimentación. Mientras se forma la fibrina, la fibrinólisis ya empieza a preparar su terreno, y los inhibidores naturales (Antitrombina, Sistema de la Proteína C) delimitan el fuego para que la vida no se consuma en un trombo.

La hemostasia, como Dante, no busca inmovilizar: busca atravesar el desorden, organizarlo y devolver el flujo a la normalidad. Es un equilibrio **preciso entre fluidez y solidez**.

Interpretación de las pruebas de coagulación

Si yo les preguntara en este momento que pruebas solicitarían para evaluar la coagulación de un paciente seguramente responderían: **tp, aptt y plaquetas**. De hecho, esto es lo que incluyen la mayoría de los protocolos prequirúrgicos estandarizados. ***¿Es suficiente? ¿Estas pruebas evalúan la hemostasia en forma global?***

Las pruebas clásicas sólo evalúan una parte limitada del sistema y resultan insuficientes para reflejar la compleja interacción **in vivo** entre endotelio, plaquetas, inhibidores y fibrinólisis. La interpretación de las mismas debe estar siempre anclada al contexto clínico, a la calidad de la muestra y a las limitaciones metodológicas de la prueba.

Para esto es imprescindible conocer la utilidad de las pruebas:

TP - Tiempo de protrombina		
Qué mide: Vía extrínseca y común Factores II, V, VII, X y fibrinógeno	<i>Se adiciona tromboplastina (factor tisular + fosfolípidos) y calcio a plasma citratado y se mide el tiempo de formación de coágulo.</i>	El TP se prolonga con deficiencias de factores vitamina K-dependientes, enfermedad hepática, hipofibrinogenemia severa y presencia de inhibidores específicos.

		Es útil también para monitorizar anticoagulación con dicumarínicos expresado como RIN/INR
--	--	---

Dado que mide cómo la vía extrínseca genera trombina, una prolongación significativa indica incapacidad de generar suficiente trombina in vitro, lo cual suele correlacionar con riesgo de sangrado en déficit de factores o en coagulopatías de consumo (por ej., CID).

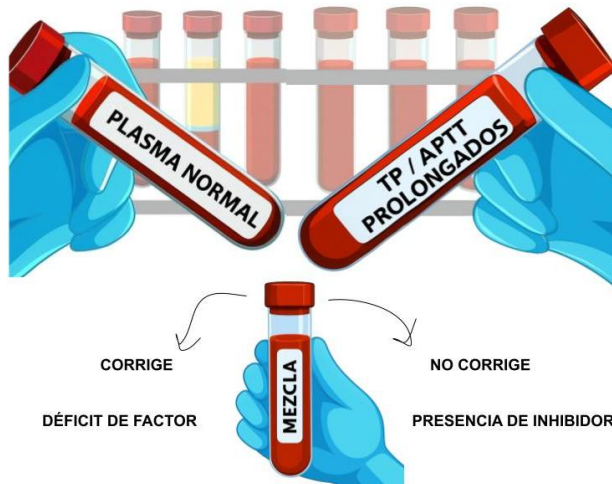
aPTT - Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado

Qué mide:	<i>Se activa la coagulación con tromboplastina parcial + activador de carga negativa y se mide el tiempo hasta coágulo</i>	<i>El aPTT se prolonga en deficiencias de los factores intrínsecos o presencia de inhibidores, anticoagulación con heparina no fraccionada y algunos anticoagulantes directos.</i>
Vía intrínseca y común: factores XII, XI, IX y VIII , más factores comunes y fosfolípidos activados		

Un aPTT prolongado indica baja actividad de al menos uno de los factores intrínsecos, que en forma clínica se asocia a hemorragias (p. ej., hemofilia A/B).

☒ Si se prolonga por inhibidores “in vitro” (como anticoagulante lúpico), **esto puede no traducirse en sangrado sino en fenómenos trombóticos**

En presencia de TP o aPTT prolongados, se mezcla plasma del paciente con plasma normal 1:1 para distinguir si la causa es déficit de factor (corrige) o inhibidor (no corrige)



Escenario 1: **CORRIGE.**

Cuando una prueba de coagulación prolongada corrige al realizarse la mezcla con plasma normal, se interpreta la presencia de un déficit de uno o más factores de la coagulación. En este contexto, resulta fundamental *diferenciar los llamados valores normales de laboratorio de los niveles hemostáticos de los factores*. Desde el punto de vista clínico, la hemostasia puede mantenerse eficaz con concentraciones de factores significativamente inferiores al rango normal, en general del orden del 30–40 % de actividad, e incluso menores para algunos factores. Por este motivo, *déficits leves pueden prolongar las pruebas de coagulación sin traducirse necesariamente en manifestaciones hemorrágicas, mientras que el sangrado clínicamente relevante suele aparecer cuando la actividad del factor desciende por debajo del umbral hemostático*. Esta diferencia explica por qué la correlación entre los resultados de laboratorio y el riesgo de sangrado no es lineal y refuerza la necesidad de interpretar los dosajes de factores en conjunto con la clínica del paciente.

Escenario 2: **NO CORRIGE.**

Cuando una prueba de coagulación prolongada **no corrige tras la mezcla con plasma normal**, el hallazgo sugiere la presencia de un **inhibidor**, capaz de interferir con la reacción aun en presencia de factores normales. *Esta situación puede responder a mecanismos distintos con implicancias clínicas opuestas*. Un ejemplo paradigmático es el **anticoagulante lúpico**, que prolonga el aPTT por interferencia fosfolipídica, no corrige en la mezcla y, de manera paradójica, se asocia a **riesgo trombótico más que hemorrágico**. En contraste, los **inhibidores específicos de factores**, como los autoanticuerpos contra el factor VIII en la **hemofilia adquirida**, impiden la función del factor aportado por el plasma normal, no corrigen la prueba y se manifiestan con **hemorragias severas**, desproporcionadas y de inicio reciente.

Dado que el TP y el aPTT evalúan sólo segmentos aislados de la cascada y en condiciones *in vitro*, existen **pruebas complementarias** que permiten explorar otras etapas del proceso hemostático o integrar la coagulación de manera más global.

Prueba	¿Qué evalúa?	¿Para qué sirve clínicamente?
TT (Tiempo de Trombina)	Conversión de fibrinógeno en fibrina tras agregar trombina	Detecta hipofibrinogenemia, disfibrinogenemia e interferencia por heparina o productos de degradación de fibrina
Fibrinógeno	Concentración funcional del fibrinógeno plasmático	Evalúa sustrato final de la coagulación; útil en sangrados, CID, hepatopatía y estados inflamatorios
Tromboelastografía / ROTEM	Formación, estabilidad y lisis	Visión global y dinámica de la

	del coágulo en sangre total	hemostasia; guía terapéutica en sangrado masivo, cirugía y UTI
Estudio de von Willebrand	Adhesión plaquetaria y transporte del factor VIII	Indicado ante sangrado mucocutáneo con TP y aPTT normales o aPTT discretamente prolongado

☞ El estudio de la enfermedad de von Willebrand resulta especialmente pertinente cuando las pruebas clásicas son normales o poco alteradas, pero el paciente presenta clínica hemorrágica, ya que se trata de un trastorno de la hemostasia primaria que no siempre impacta de forma evidente en TP o aPTT.

Complejidad clínica: más allá del laboratorio

La interpretación de las pruebas de coagulación debe siempre contextualizarse clínicamente. Existen escenarios en los que las alteraciones del laboratorio **no reflejan un estado hemorrágico real**:

Un ejemplo paradigmático es la **púrpura trombocitopénica inmune (PTI)**, en la que el recuento plaquetario puede encontrarse marcadamente disminuido y, sin embargo, el riesgo hemorrágico no siempre es proporcional. De hecho, en determinados contextos, los pacientes con PTI pueden presentar un **estado protrombótico**, vinculado a la activación plaquetaria residual, a la liberación de micropartículas procoagulantes y a la activación endotelial e inflamatoria. Este fenómeno se ve potenciado en situaciones como infecciones, uso de corticoides, inmunoglobulina endovenosa o esplenectomía, y ha sido reconocido en guías y consensos actuales.

De manera análoga, el paciente con **hepatopatía crónica** puede presentar TP prolongado y, aun así, no encontrarse en un estado hemorrágico, sino en un equilibrio hemostático inestable, con riesgo tanto de sangrado como de trombosis. Estos ejemplos ilustran que la hemostasia es un sistema dinámico y que las pruebas convencionales evalúan sólo fragmentos del proceso.

☞ Entonces...

Las pruebas de coagulación no miden “riesgo de sangrado”, miden reacciones *in vitro*.

El riesgo hemorrágico o trombótico surge de la integración entre laboratorio, fisiopatología y clínica.

RESPUESTAS A LOS CASOS CLÍNICOS:

Caso clínico 1:

La metrorragia de Maite **no es atribuible únicamente a anticoagulación con dicumarínicos**, sino que es el resultado de **varias causas que se superponen**:

1. **RIN elevado (9)** (*el hipertiroidismo acelera el recambio y degradación de factores dependientes de vitamina K (II, VII, IX, X) / aumenta la sensibilidad al acenocumarol*) El efecto del AVK está **potenciado**.
2. **Hipertiroidismo severo** (Graves) altera la síntesis hepática de factores de coagulación, aumenta la fibrinólisis, produce hiperestrogenismo relativo y fragilidad endometrial: favorece hipermenorrea y sangrado uterino
3. **Miomatosis uterina submucosa** como causa estructural de metrorragia.

✦ **Por lo tanto, la hemorragia es multifactorial y no solo por dicumarínicos.**

❓ **¿Hay que corregir los tiempos de coagulación? SI (se podría indicar vitamina K como antídoto o transfusión de PFC) pero, es indispensable tratar el hipertiroidismo, porque es este el que potencia la coagulopatía y el sangrado.**

⚠ **En pacientes con SAF, el riesgo trombotico persiste aunque haya sangrado; por eso, la anticoagulación no debe abandonarse definitivamente: hay que revertir el RIN y tratar el hipertiroidismo, pero planificar una estrategia anticoagulante segura a corto plazo**

Caso clínico 2:

La trombocitopenia de Rodolfo es secundaria a su **cirrosis hepática**, por hiperplasia esplénica y disminución de trombopoyetina. La anemia contribuye al sangrado al reducir la interacción plaqueta-endotelio. El TP prolongado **corrige con plasma normal**, indicando déficit de factores de coagulación (**factor V 31%**) y descartando inhibidores. Ante sangrado repetido, la conducta consiste en administrar **plasma fresco congelado** para restaurar factores y solo transfundir plaquetas si hay sangrado grave o recuento $<10-20.000/\text{mm}^3$.

El factor V es un marcador clave de función hepatocelular y riesgo hemorrágico. En conjunto, el sangrado refleja un **riesgo multifactorial** por trombocitopenia, déficit de factores y anemia.

❓ **Ojo:** en cirróticos, aunque el laboratorio muestre TP prolongado y plaquetas bajas, existe un **equilibrio hemostático reconfigurado**. La hemostasia se mantiene gracias a compensaciones como aumento de factor VIII y Factor Von Willebrand y disminución de anticoagulantes naturales (proteína C y S). Por eso, el riesgo real de sangrado puede ser menor del esperado.

Plaquetas / endotelio en el hepatóata	Coagulación en el hepatóata	Fibrinólisis en el hepatóata
Pro hemorrágico: ↓ Recuento plaquetas Disfunción plaquetas ↑ Oxido nítrico ↑ prostaciclina Pro trombótico: ↑ Factor VW ↓ ADAMTS 13	Pro hemorrágico: ↓ factores pro-coagulantes (Factores II-V-X-XI y factores K dependientes) Disfibrinogenemia Pro trombótico: ↓ inhibidores (PC,PS,AT) TFPI y cofactor II heparina) Disfibrinogenemia ↑ FVIII	Pro hemorrágico: ↓ TAFI ↓ FXIII ↓ α_2 antiplasmina Pro trombótico: ↓ t-PA ↓ plasminógeno ↑ PAI-1
Hemostasia primaria normal si plaquetas >60.000/mm ³	Equilibrio en el balance pro-anti coagulante	Tendencia muy leve a la hiperfibrinólisis

Alteraciones de la hemostasia en el paciente con hepatopatía

Ceresetto, J. M. (2017). Interpretación médica de las pruebas de coagulación. Hematología, 21(Extraordinario), 69–76

Caso clínico 3:

La paciente presenta hemofilia adquirida secundaria a neoplasia, con inhibidor del FVIII. Los sangrados son severos: hay compromiso del estado hemodinámico y líquido libre en FSD.

☒ En pacientes con sangrado espontáneo severo y aPTT prolongado que no corrige: sospechar inhibidores adquiridos (hemofilia adquirida), especialmente en asociación con neoplasias u otras comorbilidades sistémicas.

Este diagnóstico requiere manejo urgente dirigido tanto al control del sangrado como a la erradicación del inhibidor, ya que el retraso se asocia a peor pronóstico.

Caso clínico 4:

La trombocitopenia de Milagros es secundaria a trombocitopenia inmune (TI) asociada a LES. El frotis de sangre periférica sin esquistocitos descarta el diagnóstico de MAT/PTT, y las pruebas básicas de coagulación son normales.

El sedimento muestra hematías abundantes sin cilindros ni proteinuria, lo que corresponde a hematuria extraglomerular. La ecografía es compatible con litiasis ureteral. No hay hallazgos ni datos compatibles con síndrome nefrítico, ni hemólisis ni síndrome de Evans.

☒ En este escenario, la hematuria no es secundaria estrictamente a una alteración de la hemostasia, sino a daño local de la vía urinaria. La fragilidad hemostática secundaria a la trombocitopenia hace que esa lesión tisular sea más evidente.

✦ Nota de nomenclatura: El término "PTI" es antiguo y hoy se evita porque no siempre hay púrpura ni es idiopática. El término correcto es trombocitopenia inmune (TI), que puede ser primaria o secundaria (como en este caso, secundaria a LES). El tratamiento de la TI secundaria es el control de la enfermedad de base