

1. Coagulopatías congénitas y adquiridas

Alba María Rodrigo Valero

Licenciada en Farmacia. Castilla-La Mancha

1. RESUMEN

Las coagulopatías son un grupo heterogéneo de enfermedades hemorrágicas que afectan los diferentes mecanismos de la coagulación. Se dividen en coagulopatías congénitas, si se adquieren con el nacimiento, y adquiridas, si las contraemos a lo largo de nuestra vida.

En este trabajo desarrollamos las coagulopatías más comunes hablando de la herencia, la incidencia, las manifestaciones clínicas, los datos de laboratorio que resultan alterados como consecuencia de la enfermedad, las pautas para un correcto diagnóstico y su tratamiento.

2. INTRODUCCIÓN

Las alteraciones de la coagulación y las situaciones clínicas derivadas de estos procesos suponen en muchas ocasiones un problema de difícil diagnóstico, fundamentalmente por la urgencia que crea tanto en el paciente como en el médico la existencia de manifestaciones hemorrágicas.

En condiciones fisiológicas, la sangre se mantiene en estado líquido y circula por un amplio sistema tubular conocido como sistema vascular. A la prevención de una hemorragia espontánea y al control de una hemorragia de origen traumático se los denomina hemostasia.

El mecanismo hemostático se define como un sistema primario de defensa del organismo, que tiene como principal función mantener la integridad vascular y al mismo tiempo evitar la pérdida de sangre al exterior. Este mecanismo puede desencadenarse por una serie de circunstancias diferentes que tienen en común la generación de trombina y la formación de un coágulo estable e insoluble. Consta de cinco fases: vascular, plaquetaria, plasmática (mecanismo de coagulación), fibrinolítica (o sistema fibrinolítico) y fase de control, que se encuentran estrechamente relacionadas y que, en condiciones fisiológicas, son prácticamente invisibles; sin embargo para una mayor comprensión de su complejidad, se presentan separadas.

La finalidad de la hemostasia es la producción de trombina, la cual convierte el fibrinógeno en fibrina; este proceso se realiza en dos etapas bien diferenciadas, aunque imbricadas:

1. *Fase celular*: comprende la fase vascular y la plaquetaria y en ella intervienen las células de la sangre, sobre todo las plaquetas y los elementos estructurales de la pared de los vasos.

2. *Fase plasmática*: abarca el resto de las fases y en ella participan las proteínas transportadoras por el plasma, que habitualmente se las conoce como factores de la coagulación.

La primera fase o fase celular es rápida, en tanto que la plasmática o de coagulación es lenta.

Las alteraciones de la fase plasmática de la hemostasia o coagulación propiamente dicha se denominan coagulopatías. Éstas pueden ser congénitas o adquiridas. Las coagulopatías congénitas, por lo general, afectan a un solo factor de la coagulación y, según sea la magnitud de la afectación, pueden aparecer en la infancia, la adolescencia o incluso en la madurez. En ocasiones sólo se pueden detectar por un análisis de laboratorio. Las coagulopatías adquiridas, en general, afectan a varios factores de la coagulación en forma simultánea y además pueden alterar también la fase celular de la hemostasia (trombocitopatía o trombocitopenia).

3. COAGULOPATÍAS CONGÉNITAS

Las coagulopatías congénitas se caracterizan por afectar a los factores de la coagulación, normalmente a uno. Esta anomalía puede ocurrir en la cantidad de proteína circulante o la función de ésta. A continuación desarrollamos las coagulopatías congénitas más frecuentes.

3.1. Hemofilia A y B

Definición

A la deficiencia de factor VIII (FVIII:C) se la denomina hemofilia A, en tanto que a la de factor IX (FIX:C) se la conoce como hemofilia B o enfermedad de Christmas. Hay similitudes entre ambos tipos de hemofilia; aunque clínicamente son indistinguibles, la gravedad del cuadro clínico es mayor en la hemofilia A que en la B. La distinción entre ambas no tan sólo tiene un interés académico, sino que es importante por su tratamiento, debido a las diferencias existentes entre las moléculas de los factores VIII y IX. Se sintetizan en el mismo lugar, el hepatocito, pero tienen semividas diferentes (15 h para el factor VIII y 24 h para el IX), y poseen unas características de estabilidad distintas (el factor VIII es lábil, en tanto que el IX es estable en conservación a 4 °C).

El cuadro clínico varía de acuerdo con la concentración plasmática del factor deficiente; se define una hemofilia como grave cuando la concentración de este factor es inferior a 1%, moderada cuando se halla entre 1 y 5%, y leve cuando tal concentración es de 5 a 30%. El tipo de hemofilia (A o B), junto con la concentración del factor, hace que el pronóstico sea muy variable de un caso a otro.¹

Herencia

La hemofilia A o B tiene una herencia recesiva ligada al cromosoma X (más concretamente en el brazo largo de dicho cromosoma, Xq28 el gen F8 y Xq27 el gen F9), es decir, que las mujeres portan la enfermedad y los hombres la manifiestan. Esto significa que los hijos de una

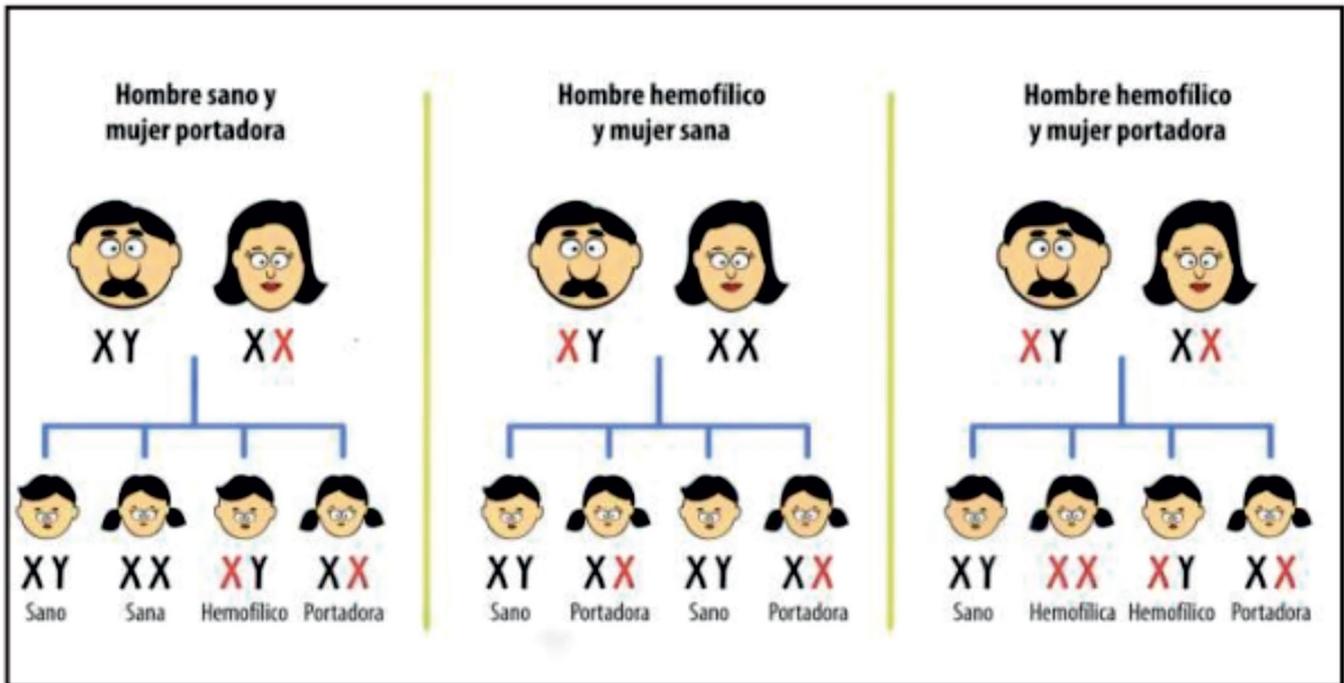


Figura 3. Patrón clásico de herencia ligada al sexo, para enfermedades ligadas al cromosoma X. El varón afectado de Hemofilia tiene alterado el cromosoma X (X^hY); la mujer portadora tiene sólo uno de los 2 cromosomas X alterado (X^hX). (Tomado de Ref. nº 35)

Figura 1. Patrón clásico de herencia ligada al sexo, para enfermedades ligadas al cromosoma X. El varón afectado de Hemofilia tiene alterado el cromosoma X; la mujer portadora tiene sólo uno de los dos cromosomas X alterado.³

mujer portadora tienen 50% de probabilidades de tener el gen anormal. Aproximadamente entre el 70 y el 75% de los hemofílicos tienen antecedentes familiares de la enfermedad, lo cual significa que entre el 25 y 30% de los casos presentan una mutación de novo. De acuerdo a su forma de herencia, se puede concluir que: 1) todas las hijas de un hemofílico son portadoras obligadas; 2) todos los hijos de un hemofílico son normales; 3) aproximadamente la mitad de las hermanas de un hemofílico son portadoras; 4) alrededor de la mitad de los hijos de una portadora serán hemofílicos y 5) cerca de la mitad de las hijas de una portadora serán portadoras.

Por otro lado, la presencia de hemofilia en las mujeres solo se presenta en los siguientes casos: a) ionización extrema al azar, b) hija de padre hemofílico y madre portadora y c) asociación de la enfermedad con síndrome de Turner.²

Incidencia

La incidencia mundial de la hemofilia se ha estimado en 1:10.000 habitantes hombres y en el caso de la hemofilia B en 1:40.000 varones. De acuerdo a la Federación Mundial de Hemofilia, actualmente existen registrados más de 116.000 pacientes hemofílicos en 77 países; sin embargo, se estima que hay 400.000 hemofílicos en todo el mundo.²

Cuadro clínico

Los datos clínicos de los dos tipos de hemofilia son sustancialmente idénticos y varían solo en relación al grado de la deficiencia. El síntoma por excelencia de la hemofilia es la hemorragia y la intensidad de esta dependerá de diversos

factores, a saber: nivel circulante del factor deficiente, presencia de inhibidores, traumatismos, tipo de actividad física cotidiana y deportiva, entre otros. Esto significa que un hemofílico con una deficiencia grave puede presentar hemorragias al mínimo traumatismo, e incluso con el desarrollo diario de una actividad física intensa como la deambulación continua y persistente, así como subir escaleras, etcétera.

La mayor parte de la sintomatología del paciente hemofílico se debe a secuelas y complicaciones del síndrome hemorrágico. No siempre se puede encontrar el factor desencadenante de la aparición de la hemorragia (hemorragias espontáneas), pero en general suele obedecer a causas mínimas que en un sujeto normal pueden pasar inadvertidas. Las hemofilias A y B, por ser defectos primarios que involucran a la hemostasia secundaria, clínicamente se manifiestan por hemorragias profundas, como pueden ser:

Hemartrosis

La hemorragia intraarticular es la manifestación clínica más frecuente y característica de la enfermedad, y en las formas graves representa el principal problema de tratamiento. Durante la hemartrosis, la articulación afectada se encuentra aumentada de tamaño, caliente, dolorosa y el paciente asume la posición antiálgica que permite la máxima capacidad y la menor distensión de la cápsula intraarticular. Las articulaciones más afectadas son rodillas, tobillos y codos.



Figura 2. Hemartrosis en rodilla derecha.⁴

Hematomas musculares

Los músculos más frecuentemente afectados son: psoas, ilíaco, glúteos, gemelos, cuádriceps, bíceps y grandes dorsales; estos hematomas se presentan con frecuencia después de traumatismos. Generalmente las hemorragias se manifiestan por tumefacción dolorosa, que puede ocasionar serias consecuencias según el sitio de localización, como isquemias distales por compromiso circulatorio (síndrome compartamental), contracturas y trastornos neurotróficos debidos a la compresión que ejerce el hematoma.



Figura 3. Hematoma muscular en pierna derecha.²

Hematuria

Es frecuente en los pacientes hemofílicos graves y se puede acompañar de dolor lumbar irradiado hacia la pelvis, que se explica por la formación de pequeños coágulos que, al ser eliminados, estimulan la contracción dolorosa de los uréteres.

Hemorragias gastrointestinales

Las hemorragias gastrointestinales son poco frecuentes y casi siempre ligadas a alteraciones orgánicas del tubo digestivo (úlceras pépticas, gastritis, angiodisplasia intestinal, hemorroides etc.).

Hemorragia del sistema nervioso central

Esta hemorragia constituye una de las más graves manifestaciones de la enfermedad, y algunas veces es mortal. Según su intensidad, puede provocar datos focales o de mayor extensión.

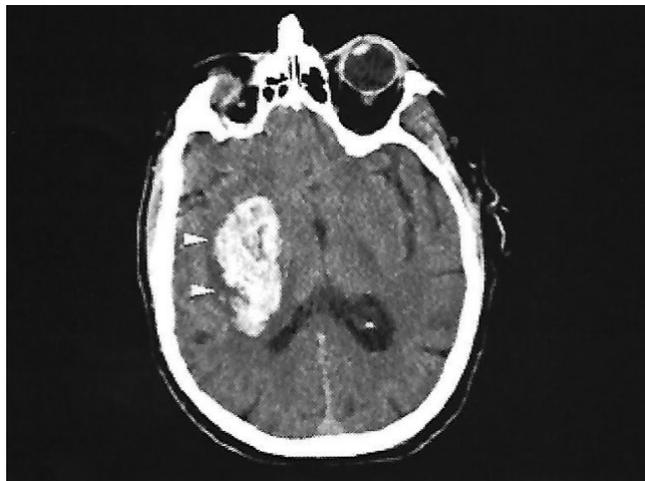


Figura 4. Hemorragia cerebral.²

Hemorragia posoperatoria

Se presenta cuando el paciente ha sido intervenido quirúrgicamente sin la adecuada preparación con terapia sustitutiva, esto debido a: 1) desconocimiento médico de la enfermedad, 2) paciente hemofílico leve sin diagnóstico previo; o 3) presencia de inhibidores.

Hemorragias bucales

La buena higiene es particularmente importante para los pacientes con hemofilia, sobre todo para prevenir la necesidad de extracciones dentales. En caso de extracciones dentales y otro tipo de procedimientos, tradicionalmente se emplea terapia sustitutiva y la aplicación local de anti-fibrinolíticos.



Figura 5. Hemorragia bucal.²

Diagnóstico

Datos de laboratorio

El laboratorio muestra un tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) prolongado, con un tiempo de protrombina (TP) normal. En muy raras ocasiones, y sobre

todo en los pacientes con enfermedad leve o moderada, el TTPA puede ser normal, lo cual se explicaría por un aumento compensador en otros factores procoagulantes.

Los resultados de laboratorio característicos de la hemofilia son¹:

- Recuento de plaquetas y morfología plaquetaria normales.
- Tiempo de sangrado normal.
- Tiempo de coagulación normal o levemente prolongado.
- Tiempo de trombotoplastina parcial activado prolongado.
- Tiempo de trombotoplastina parcial diferencial anormal: con suero envejecido cuando es deficiencia de factor VIII y plasma normal adsorbido cuando es deficiencia de factor IX.
- Tiempo de protrombina normal
- Las pruebas específicas (VIII y IX) son diagnósticas de la enfermedad.

Para determinar que se trata de la deficiencia de factores de la coagulación, se procede a realizar correcciones a este TTPA prolongado, mediante la mezcla de plasma normal obtenido de individuos sanos en una proporción de 1:1. Si el TTPA se corrige a su valor normal, indica que el plasma normal adicionado aportó el factor deficiente, y este efecto corrector constituye la base de muchos estudios presuntivos simples utilizados en la hemofilia.

De no corregir, se sospecha la presencia de un inhibidor dirigido contra algún factor que interviene en la vía intrínseca. Para descartar tal situación, antes de orientar el estudio hacia la búsqueda del inhibidor (diluciones TTPA), se recomienda que la mezcla del plasma del paciente con el plasma normal para determinar el TTPA sea incubado por 1 a 2 horas a 37 °C.

Cuantificación de factores

Las proteínas de FVIII:C y FIX:C se determinan mediante ensayos inmunológicos del antígeno (Ag) del FVIII y FIX (ELISA). Tienen la capacidad de detectar moléculas normales o anormales del factor afectado. Si el nivel de Ag del factor es normal y la actividad coagulante está disminuida, el paciente tiene una molécula de factor disfuncional (hemofilia Ag-positiva), o lo que también se ha denominado *material de reacción cruzada positiva* (MRC positiva). Para otros pacientes, tanto el Ag como la actividad son indetectables, y se denomina hemofilia Ag negativo o bien MRC negativo.

Por último, la búsqueda de inhibidores contra el factor afectado se lleva a cabo por el método de las unidades Bethesda, descrito por Kasper.²

Pronóstico

El pronóstico de un accidente hemorrágico en la hemofilia depende de su localización. Es curioso observar que el dolor que acompaña a las hemartrosis cede al desaparecer la hemorragia.

El pronóstico a largo plazo de la hemofilia guarda relación con la frecuencia de accidentes hemorrágicos que se producen, lo que produce sus secuelas y la cantidad de factor que se repone. El pronóstico se complica con la aparición en el paciente de enfermedades transmitidas por la sangre, como la hepatitis (B o C) o el VIH/SIDA y la aparición de anticuerpos inhibidores.

Tratamiento

En el tratamiento de la hemofilia deben tenerse en cuenta cinco circunstancias¹:

1. *Tipo de hemofilia*: el factor a reponer depende del tipo de hemofilia, A o B (factor VIII en el primer caso o IX en el segundo).
2. *Semivida del factor administrado*: los factores de la coagulación poseen distintos tiempos de desaparición del torrente circulatorio. El factor VIII presenta una primera fase de estabilización y una segunda de aclaramiento progresivo que dura 12h, en tanto que en el caso del factor IX esta etapa dura 24h. Este hecho condiciona la frecuencia de reposición del factor del factor deficiente, cada 12h en la hemofilia A y cada 24h en la B.
3. *Gravedad en la hemofilia*: la cantidad de factor que se administra depende de la concentración previa de los factores VIII o IX que posee el enfermo.
4. *Efecto esperado*: una unidad de factor VIII o IX equivale a la cantidad de factor VIII o IX existente en 1 ml de plasma de individuos normales. Cuando se administra una unidad de factor VIII por kilogramo de peso, aumenta en 2% su actividad, mientras que una unidad de factor IX la incrementa en sólo 1%. Para que un enfermo que posee 0% de factor VIII convierta su concentración en 100%, es necesario administrar 50 unidades/kg de peso por dosis. En consecuencia, en caso de infundir plasma, para un enfermo de 70 kg de peso se necesitarían 3500 unidades (50 U × 70 Kg), es decir, 3500 ml de plasma normal (3,5 L de plasma), y como la semivida del factor VIII es de 12h deben administrarse cada 12h, algo imposible de realizar. Por ello se utilizan concentrados de factor VIII.

Los tratamientos disponibles actualmente son²:

- *Concentrados purificados de factor VIII y XI* para la hemofilia A y B respectivamente.
- *Desmopresina para pacientes con hemofilia leve*. Es un análogo sintético de la hormona antidiurética, cuya acción consiste en liberar FVIII:C y FvW de los sitios donde se almacenan, permitiendo su paso a la circulación sanguínea.
- *Antifibrinolíticos* los cuales inhiben la activación del plasminógeno y la actividad de la plasmina; por lo tanto, previenen la lisis del coágulo. Los antifibrinolíticos pueden administrarse en forma sistémica o local; entre ellos se encuentran el ácido aminocaproico y el ácido tranexámico.
- *Hemostáticos locales* como son las fibrinas adhesivas, alginato, lápiz estíptico, bismuto, cementos, colágena,

antifibrinolíticos, esponjas, celulosa oxidada, veneno de la víbora de Russell y trombina tóxica, entre otros.

3.2. Enfermedad de von Willebrand

Definición

La enfermedad de von Willebrand (VWD) se transmite en forma autosómica dominante; es el desorden hemorrágico heredado más común. Es causado por la disminución en la cantidad del factor de von Willebrand (VWF) o por la presencia de un VWF cualitativamente anormal en la circulación. De forma poco común, la enfermedad de von Willebrand puede ser un trastorno adquirido.

Las manifestaciones de la enfermedad son sangrados cutáneos mucosos (epistaxis, sangrado de las encías, sangrado de otras mucosas, equimosis, sangrado en procedimientos dentales, etc.).

Su diagnóstico depende por completo de las pruebas en el laboratorio de coagulación y su clasificación exige estudios especiales (como la determinación de los multímeros del VWF). Es importante clasificar el tipo ya que esto tiene importancia para elegir el tratamiento.

El tratamiento en la mayoría de las veces es con desmopresina, solo en los casos más severos se reemplaza el factor.

Prevalencia

Causa sangrado significativo en aproximadamente 1 de cada 1000 sujetos aunque su prevalencia ha sido estimada entre 1% hasta 1 en 1000. Afecta a ambos sexos por igual pero hay más mujeres diagnosticadas probablemente por el sangrado excesivo en la población femenina en edad reproductiva. No muestra preferencias por ninguna raza o zona geográfica específica.

La enfermedad de von Willebrand tipo 1, con una disminución leve a moderada de un VWF normal, constituye el 65 al 80% de los casos; el tipo 2 que agrupa a aquellos con VWF funcionalmente anormal, se presenta en el 20 al 35% de los casos y el tipo 3, con ausencia completa del VWF, afecta alrededor de 1 por millón de habitantes.⁵

Factor de von Willebrand

El gen del VWF se localiza en el brazo corto del cromosoma 12 y está formado por 52 exones. Existe un pseudogen con replicación parcial en el cromosoma 22, que entorpece el análisis molecular. El exón 28 codifica sitios esenciales y es la región que presenta más mutaciones.

El gen del VWF codifica la síntesis de un pre-pro-VWF de 2813 aminoácidos. Esta proteína sufre importantes modificaciones postraduccionales. Primero la remoción del péptido señal, de 22 aminoácidos, luego la dimerización del pro-VWF a través de puentes disulfuro. Los dímeros son transportados desde el retículo endoplásmico al aparato de Golgi donde se forman los multímeros. El propéptido (VWFpp) es liberado dando lugar al VWF maduro. Tanto el VWF como el VWFpp son liberados al plasma en relación 1:1. Después de la multimerización, el VWF es almacenado en los cuerpos de Weibel Palade de las células endoteliales y en los gránulos alfa de las plaquetas, de donde puede ser liberado por diversos estímulos.

El VWF almacenado, así como el recién liberado, tienen formas multiméricas extragrandes que son muy reactivas y se unen a la Gplb. El VWF liberado es clivado por una metaloproteasa, ADMTS13, en el dominio A2. Hay dos tipos de secreción del VWF desde las células endoteliales: 1) constitutiva y 2) regulada. Cuando aumenta el nivel del VWF plasmático, también aumenta el factor VIII pero no se sabe si esta asociación se produce dentro o fuera de la célula endotelial.

El VWF tiene una vida media de 8 a 12 horas y el propéptido 2 a 3 horas. El grupo sanguíneo 0 favorecería la depuración del VWF; los portadores del grupo 0 tienen niveles 20 a 30% menores de VWF.

Cuadro clínico

Los síntomas más frecuentes son sangrado mucocutáneo excesivo, como epistaxis, equimosis fáciles, sangrado post extracción dentaria o post cirugías y menorragia en las mujeres. Los desafíos quirúrgicos más importantes que ponen de manifiesto la tendencia hemorrágica son la amigdalectomía, adenoidectomía, cirugía de nariz, ci-

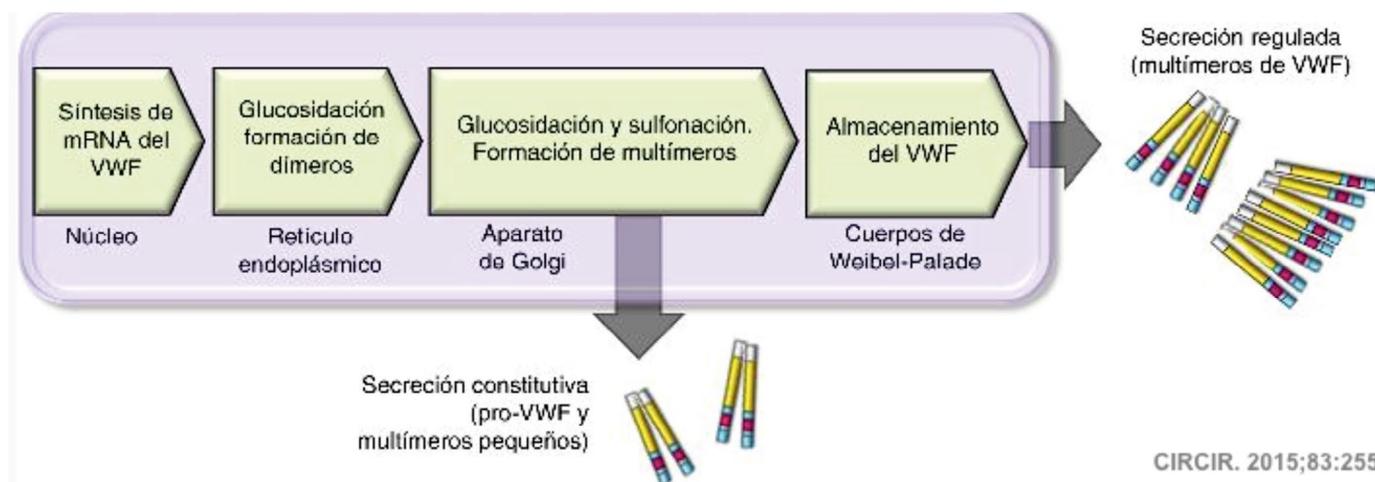


Figura 6. Representación del gen, el transcrito y la proteína del factor de von Willebrand.⁶

rugía de mama, de cuello uterino y las cesáreas. El sangrado puede ser inmediato pero a veces es demorado, como en los trastornos fibrinolíticos. Las hemartrosis son excepcionales, salvo en el VWD tipo 3.

El sangrado es generalmente leve a moderado en el VWD tipo 1 y suele ser más severo en los 2A, 2B y 2M. No hay una correlación clara entre los síntomas y los niveles del VWF.

Existen tres tipos diferentes: VWD1, VWD2, VWD3. La VWD2 a su vez se divide en cuatro subtipos lo que hace un total de seis tipos de la enfermedad de von Willebrand. La VWD1 y VWD3 presentan deficiencias cuantitativas ya sea parcial (tipo 1) o total (tipo 3) y la VWD2A, 2B, 2M y 2N presentan deficiencias cualitativas.^{5,6}

Enfermedad de von Willebrand tipo 1 (VWD1)

Esta es la forma más común de la enfermedad de von Willebrand y representa cerca del 80% de todos los casos. Se trata de un defecto cuantitativo. Su transmisión es autosómica dominante con expresión variable y penetración incompleta (defecto heterocigoto). Se caracteriza por una reducción de leve a moderada (0.45-0.05 U/ml) en los niveles plasmáticos de la concentración del antígeno del FVW (VWF: Ag) y del cofactor ristocetina (VWF:RCo). El VWF es normal desde el punto de vista funcional, al igual que el rango de multímeros de VWF plasmático, mientras que el nivel plasmático de FVIII:C se reduce en proporción al nivel de VWF.

Los síntomas varían de manera considerable en las familias e incluso en el mismo paciente con el tiempo. Los problemas hemorrágicos más frecuentes son epistaxis (60%), formación fácil de equimosis y hematomas (40%), menorragia (35%), hemorragia gingival (35%) y hemorragia gastrointestinal (10%).

Durante el embarazo, los niveles de actividad del factor VIII y el cofactor de ristocetina suelen elevarse por encima del 50%.

Los estudios moleculares indican que además de las mutaciones en el gen del VWF y del grupo sanguíneo ABO, alteraciones en otros genes pueden influir en la disminución leve del VWF, como los involucrados en la regulación de los niveles plasmáticos del VWF y del FVIII. Si bien parece haber muchas mutaciones diferentes causantes de la enfermedad tipo 1, por lo menos una, la mutación que origina la sustitución de tirosina por cisteína en el codón 1584, se encuentra en el 10-20% de los pacientes en EE. UU. y Europa.

Enfermedad de von Willebrand tipo 2 (VWD2)

La actual clasificación de la enfermedad de von Willebrand reconoce 4 formas cualitativas distintas del padecimiento: los subtipos 2A, 2B, 2M, y 2N.

Enfermedad de von Willebrand tipo 2A

Este padecimiento se caracteriza por pérdida de la función del VWF dependiente de las plaquetas debido a la ausencia de formas con alto peso molecular de la proteína. Existe ya sea por una incapacidad biosintética para producir estos multímeros o porque estos producidos, segregados y sub-

siguientemente degradados de manera prematura en el plasma.

La característica típica de la enfermedad tipo 2A es una relación entre el VWF:RCo y el VWF:Ag (< 0.6), con ausencia de multímeros de VWF de alto peso molecular y afectación de la capacidad de aglutinación plaquetaria inducida por la RIPA (agregación plaquetaria inducida por ristocetina). Las mutaciones sustitutivas que causan la enfermedad tipo 2A se han ubicado en los dominios D2, D3, A1, A2 y C terminal del gen del VWF.

Enfermedad de von Willebrand tipo 2B

Este subtipo de la enfermedad de von Willebrand representa un clásico rasgo genético de ganancia de función. El trastorno es el resultado de una variedad de mutaciones sustitutivas dominantes en la región de unión de la Gplb en el dominio A1 del VWF. Estas mutaciones incrementan la capacidad de adherencia del VWF a este receptor plaquetario y producen interacciones espontáneas entre VWF y las plaquetas en el torrente sanguíneo, un fenómeno que no ocurre con el VWF normal. En las muestras de sangre, esta interacción puede observarse como acumulación de las plaquetas y esta misma anomalía con frecuencia produce trombocitopenia crónica leve. En otras pruebas, la relación entre VWF:RCo y VWF:Ag a menudo será < 0.6 , con un déficit de multímeros de VWF de alto peso molecular en el plasma porque estos se han ligado a las plaquetas. Otra prueba importante para confirmar la presencia del tipo 2B de la enfermedad es la demostración del incremento en la capacidad de aglutinación plaquetaria inducida por la RIPA; se detecta por la agregación plaquetaria a bajas concentraciones de ristocetina < 0.6 mg/ml.

Este conjunto de hallazgos clínicos y de laboratorio también pueden observarse en un trastorno plaquetario hereditario poco común, la pseudoenfermedad de von Willebrand o enfermedad de von Willebrand tipo plaquetario. En este rasgo hereditario dominante, las mutaciones sustitutivas de ganancia de función se encuentran en el gen de la GP plaquetaria Ib y causan incremento en la afinidad de adhesión al dominio A1 del VWF. Para diferenciar el tipo 2B de la enfermedad de von Willebrand del tipo plaquetario de la misma se necesitan pruebas de aglutinación inducida por ristocetina a plaquetas lavadas del paciente y mezcladas con plasma normal (que mostrará una mayor reactividad en el caso de enfermedad de von Willebrand tipo plaquetario, pero no en el tipo 2B), o realizar el análisis de los genes del VWF y de la Gplb.

Enfermedad de von Willebrand tipo 2M

Este subtipo se caracteriza por la pérdida de función, equivalente al tipo 2B de la enfermedad. La mayoría de las mutaciones sustitutivas que causan el tipo 2M de la enfermedad de von Willebrand también han sido localizadas en el dominio A1 del VWF. En la enfermedad tipo 2M, la relación entre el VWF:RCo y el VWF:Ag también es < 0.6 , pero las características que la diferencian del tipo 2B incluyen la ausencia de acumulación de plaquetas (y por ende de trombocitopenia) y la presencia de un patrón normal de multímeros en el plasma.

Enfermedad de von Willebrand tipo 2N

Esta última forma mutante cualitativa de la enfermedad de von Willebrand es diferente de todas las anteriores en varios aspectos. Su patrón de herencia es autosómico recesivo y frecuentemente la única anormalidad de laboratorio es un nivel plasmático reducido de FVIII (por lo general entre 0.10 y 0.40 U/ml). La enfermedad de von Willebrand tipo 2N constituye uno de los diagnósticos diferenciales de un nivel aislado, de leve a moderadamente bajo de FVIII.

Los pacientes pueden ser homocigotos para mutaciones de sustitución o heterocigotos compuestos para 2 mutaciones diferentes. También pueden tener mutaciones en el sitio de unión o una mutación nula. Cerca de 20 mutaciones han sido descritas. La mayoría de ellas se localizan entre los exones 18 y 20, que afectan el dominio de unión al FVIII. Se han descrito otras mutaciones en los exones 17 y del 21 al 27 que están fuera del sitio de unión al FVIII, y también son responsables de la disminución de la capacidad de unión entre VWF y FVIII. La mutación R854Q es la más frecuentemente reportada.

Enfermedad de von Willebrand tipo 3

El trastorno es autosómico recesivo y la mayoría de los padres de pacientes con enfermedad tipo 3 muestran pocos, si no es que nulos, síntomas hemorrágicos; sin embargo, en los individuos afectados es la forma más severa de la enfermedad.

En la enfermedad tipo 3, los niveles de VWF:Ag y de VWF:RCo siempre son < 0.05 U/ml, y con frecuencia indetectables. El nivel plasmático de FVIII:C se reduce a entre 0.01 y 0.10 U/ml. Por lo general no hay multímeros plasmáticos. Estos pacientes manifiestan hemorragias mucocutáneas recurrentes graves, así como hemorragias frecuentes musculoesqueléticas, y en tejidos blandos. Con el transcurso del tiempo, si el tratamiento no es adecuado, se presenta daño musculoesquelético crónico y los pacientes de edad mediana podrían requerir cirugía de reemplazo articular.

Diagnóstico clínico

Según Federici⁷ se necesitan tres criterios para realizar un diagnóstico correcto de VWD:

1. Historia personal de sangrado desde la infancia
2. Disminución de la actividad del VWF en plasma
3. Historia familiar de sangrado, para poder establecer si la herencia es dominante o recesiva.

Ante la sospecha clínica, se deben solicitar las pruebas de laboratorio que nos van a permitir arribar a un diagnóstico. En primer lugar llevaremos a cabo pruebas básicas que incluyen el recuento de plaquetas, el tiempo de sangrado, el tiempo de protrombina, el tiempo de tromboplastina parcial activada y el tiempo de trombina. En segundo lugar llevaremos a cabo pruebas específicas que a su vez las podemos dividir en pruebas de primer nivel y de segundo nivel:

Pruebas de primer nivel

- Factor VIII: en pacientes con VWD 2A, 2B y 2M el factor VIII suele ser normal. El VWF es el transportador y estabilizador del factor VIII.
- VWF:Ag (antígeno plasmático): se utilizan anticuerpos anti-VWF. Originalmente se utilizaba el método de Laurén pero actualmente se prefiere el ensayo inmunoenzimático (ELISA) de mayor sensibilidad. También se puede utilizar un método inmunoturbidimétrico (LIA) menos sensible.
- VWF:RCo (cofactor de ristocetina): el cofactor de ristocetina es el método estándar para medir la actividad del VWF. Se basa en la propiedad de un antibiótico, la ristocetina, de aglutinar plaquetas frescas o fijadas en presencia del VWF que interacciona con la Gplb plaquetaria. El método no es muy sensible y no resulta confiable por debajo de 15U/dl. Es poco reproducible con

Tabla 1. Pruebas de laboratorio químico hematológico y herencia de los tipos de la enfermedad de von Willebrand. Leyenda: APM: multímeros de alto peso molecular. PMI: multímeros de peso molecular intermedio. RIPA: aglutinación de plasma rico en plaquetas con ristocetina.

Tipo	Herencia	Actividad factor VIII	VWF:Ag	VWF:RCo	VWF:RCo/VWF:Ag	RIPA	Multímeros
1	Dominante	Disminuido	Disminuido	Disminuido	> 0,6	Disminuido o normal	Normales
2A	Dominante	Disminuido a normal	Disminuido	Ligeramente disminuido	< 0,6	Disminuido	APM ausentes y PMI disminuidos
2B	Dominante	Disminuido a normal	Disminuido	Ligeramente disminuido	< 0,6	Aumentado	APM ausentes
2M	Dominante	Disminuido de manera variable	Disminuido	Ligeramente disminuido	< 0,6	Disminuido	Presentes
2N	Recesiva	Disminuido	Disminuido o normal	Disminuido o normal	> 0,6	Normal	Presentes
3	Recesiva	Muy disminuido	Muy disminuido	Ligeramente disminuido	—	Ausente	Ausentes

un coeficiente de variación del 8 al 15%. También puede utilizarse un ELISA con Gplb derivada del plasma o recombinante con mayor sensibilidad y menor coeficiente de variación.

- RIPA (agregación con ristocetina): se utilizan en principio dos concentraciones de ristocetina, 1,2 mg/dl y 0,7 mg/dl. Evalúa el VWF plasmático y la función de la Gplb. La agregación con dosis bajas de ristocetina (0,8 mg/dl) se utiliza para la detección del VWD2B que presenta hiperrespuesta por ganancia de función del VWF. Debemos tener en cuenta que la hiperagregación no debe ser global sino exclusiva con ristocetina.

Pruebas de segundo nivel

- Estudio de multímeros: la estructura multimérica puede ser analizada por electroforesis en gel de agarosa de baja o alta resolución. El estudio de los multímeros es útil para el diagnóstico de los tipos 2A, 2BY 2M pero no sirven para hacer diagnóstico de VWD que no se haya realizado previamente con las determinaciones clásicas.
- Unión al colágeno (VWF:CB): es un ensayo sensible a la ausencia de los multímeros grandes. Puede resultar una alternativa para distinguir entre VWD2A y 2M utilizando el cociente VWF:CB/Ag en reemplazo del estudio multimérico.
- Unión al factor VIII (VWF: FVIII): permite el diagnóstico del VWD2N para diferenciarlo de la hemofilia A. La técnica presenta dificultades, es poco reproducible.
- Propéptido (VWFpp): el VWFpp y el VWF unidos en forma no covalente están depositados en los gránulos alfa de las plaquetas y megacariocitos y en los cuerpos de Weibel-Palade de las células endoteliales. En plasma se disocian y circulan en forma independiente, con distinta vida media. El cociente VWFpp/VWF:Ag >1 permitiría identificar pacientes VWD1 con sobrevida acortada y también sería útil para el diagnóstico de VWD adquirido⁸.
- Respuesta a la desmopresina: desde el lado clínico es importante verificar que el paciente responde adecuadamente a la desmopresina, que corrige fundamentalmente el valor del factor VIII y del VWF:RCo y que esta corrección dura al menos dos horas, que es la duración promedio de las cirugías habituales. En general los VWD1 responden pero puede haber respuesta transitoria en aquellos con depuración acelerada. En el VWD2A el VWF:RCo suele no aumentar y en el VWD2B puede empeorar la trombocitopenia, pero se aconseja hacer la prueba igual antes de descartar el beneficio de la desmopresina. En el VWD2N la respuesta es variable y el VWD3 no responde.
- Estudio genético: la utilidad del diagnóstico genético es manifiesta sobre todo en los VWD tipo 2, especialmente cuando el fenotipo es confuso. Niveles de actividad del VWF < 30 U/dl se ha relacionado con la presencia de mutaciones en el gen VWF.
- Anti-VWF: existen anticuerpos que inhiben el VWF y pueden detectarse en pruebas de mezcla con plasma normal. Son de utilidad en aquellos pacientes en tratamiento pro-

filáctico con concentrados de FVIII/VWF con respuesta clínicamente adecuada.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento consisten en corregir la deficiencia de VWF y acortar o corregir el tiempo de sangrado.

Existen recomendaciones estándar para guiar el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand aunque el tratamiento depende del tipo de VWD.

Los tratamientos actuales son:

1. Desmopresina (DDAVP)

Es un análogo sintético de la vasopresina que incrementa, de 2 a 5 veces, la liberación por parte de las células endoteliales de FVW, aumento de los niveles de FVIII y la actividad del cofactor de ristocetina. Su efecto es de corta duración, estimándose entre 6-8 horas.

Se puede administrar por vía intravenosa o intranasal siendo la dosis usual 0,3 µg/kg en 100 ml de solución salina durante 30 a 45 minutos en el primer caso o entre 150-300 µg en función del peso en el segundo caso. El control de la respuesta a la desmopresina se realiza a través de VWF:RCo y FVIII a la hora de su administración.⁹

Casi el 80% de los pacientes de VWD1 presentan excelentes respuestas a la desmopresina pero pocos pacientes del tipo 2 y casi ninguno del tipo 3 responden de manera adecuada. Por ello, la desmopresina se utiliza de manera regular en pacientes con VWD1 para tratar hemorragias de leves a moderadas y profilaxis antes de cirugía.

Los efectos adversos incluyen vasodilatación cutánea leve, que conduce a enrojecimiento facial, hormigueo, calor y cefaleas, hiponatremia dilucional, sobre todo en niños y trombosis arterial.

2. Terapia sustitutiva

A los pacientes que no responden a la desmopresina, VWD3 y VWD2B se les puede tratar con concentrados de factor VIII que contienen VWF, con virus inactivados. Se prefieren los preparados cuya ratio en VWF/VIII es aproximadamente uno.

En esencia, el tratamiento de reemplazo es empírico, y tiene el objetivo inicial de normalizar las concentraciones de factor VIII y acortar o normalizar el tiempo de sangrado. En caso de que la hemorragia clínica continúe, se debe administrar reemplazo adicional y se debe evaluar al paciente en busca de otras causas de sangrado.

Son el tratamiento de elección en la profilaxis de la cirugía mayor en enfermos moderados y graves y en casos de hemorragia intensa. Las dosis recomendadas son¹⁰:

- *Episodios de sangrado espontáneo*: dosis única de 20-60 IU/Kg de VWF para mantener unos niveles de FVIII: C > 30 U/dL hasta que el sangrado remita (2-4 días normalmente).

- *Profilaxis cirugía mayor*: Dosis diaria recomendada de 50-60 IU/Kg de VWF para mantener unos niveles preoperatorios de FVIII:C y VWF:RCo de 80-100 U/dL hasta pasadas 36 horas tras la intervención y después 50 U/dL durante los siguientes 5 a 10 días.
- *Profilaxis cirugía menor*: dosis diaria de 30-60 IU/Kg de VWF para mantener niveles del FVIII: C >30 U/dL hasta remisión.
- *Extracciones dentales*: dosis única de 30 IU/Kg de VWF para mantener niveles de FVIII: C >50 U/dL durante 12 horas.

Los efectos secundarios que pueden producir los concentrados de factor son eventos tromboembólicos, producción de aloanticuerpos contra VWF (normalmente en la VWD3) y la transmisión de virus y priones.

Por último destacar, que en los últimos dos años se ha empezado a utilizar el concentrado de VWF_r (recombinante) que se administra junto con FVIII en proporción 1,3:1. Ha demostrado excelentes resultados tanto en eficacia como en seguridad.

3. Otros

- *Antifibrinolíticos*: ácido ϵ aminocaproico y ácido tranexámico administrados por vía oral, intravenosa o tópica. Se utilizan solos, para formas leves de sangrado nasal, menorragia o extracciones dentales, o en combinación con los tratamientos anteriores para cirugía mayor. La dosis usual de ácido tranexámico es de 10-15 mg/kg 3 o 4 veces al día y la del ácido ϵ aminocaproico es de 50-60 mg/kg cada 4-6 horas.
- *Anticonceptivos orales conteniendo estrógenos y progestágenos o progestágenos intrauterinos*: se utilizan para reducir la gravedad de la menorragia en mujeres con VWD.
- *Concentrados de plaquetas*: utilizados en aquellos casos en los que el sangrado continúa aun habiendo utilizado la terapia de reposición. Dicho tratamiento contiene plaquetas con un contenido normal en VWF.

3.3. Deficiencias hereditarias de los factores de la coagulación

3.3.1. Deficiencia de los factores dependientes de vitamina K

3.3.1.1. Deficiencia del factor II

Definición

La protrombina o factor II de la coagulación es un factor de síntesis hepática y dependiente de vitamina K.

La deficiencia congénita de la protrombina es un trastorno raro de la coagulación, su prevalencia oscila en 1:2.000.000. Se hereda de manera autosómica recesiva y el gen responsable de su codificación se encuentra en el cromosoma 11. Según Lancellotti treinta y nueve mutaciones diferentes se han descrito hasta la fecha.

Se distinguen dos fenotipos diferentes: hipoprotrombinemia, caracterizada por niveles muy bajos de protrombina, y

disprotrombinemia caracterizada por niveles normales o próximos a la normalidad.¹¹

La deficiencia adquirida del factor II puede producirse por deficiencias de vitamina K, enfermedad hepática o consumo de ciertos fármacos como son los anticoagulantes.

Clínica

Los signos típicos incluyen epistaxis, menorragia, hemorragia en la cavidad bucal, sangrado en los tejidos blandos, fácil aparición de hematomas, sangrado de las mucosas, sangrado prolongado después de una extracción dental, trauma o cirugía y hemartrosis.

La gravedad de las manifestaciones hemorrágicas está correlacionada con el nivel de protrombina.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en el alargamiento del TTPA y el TP y en la disminución de los niveles de protrombina funcional. El TT es normal.

Tanto los ensayos funcionales como los antigénicos son necesarios para identificar a disprotrombinemia. Los estudios inmunoelectroforéticos pueden demostrar algunas formas de disprotrombinemia.

El diagnóstico diferencial incluye la deficiencia hereditaria de los factores V o X, la deficiencia adquirida de los factores dependientes de vitamina K o el anticoagulante lúpico.

Tratamiento

El tratamiento se basa en la transfusión de concentrados complejos con protrombina o de plasma fresco congelado. La vida media biológica de la protrombina es de 3 días, y un solo tratamiento para un episodio de sangrado puede resultar suficiente.

El concentrado tiene como inconveniente el riesgo de transmisión de virus no inactivados por el tratamiento con solvente detergente, nanofiltración o ambos e inducción de coagulación intravascular.

El plasma fresco y congelado también porta un riesgo de transmisión de agentes infecciosos. El tratamiento con solvente detergente del plasma en reserva disminuye este riesgo, sin embargo, los virus que no son inactivados en el origen del plasma de reserva pueden aún llegar a transmitirse¹² (libro Williams 617-618).

3.3.1.2. Deficiencia del factor VII

Introducción

El déficit del factor VII es una enfermedad hemorrágica rara, provocada por la disminución o ausencia de este factor de la coagulación. Dicho factor es una glicoproteína de síntesis hepática y dependiente de la vitamina K.

Se transmite de manera autosómica recesiva y la prevalencia se estima alrededor de 1/300 000. El gen responsable de su codificación se encuentra en el cromosoma 13.

La deficiencia del factor VII también puede deberse a otra afección o al uso de ciertos medicamentos llamándose entonces deficiencia del factor VII adquirida. Las causas son la falta de vitamina K, enfermedad hepática grave o el uso de medicamentos que impiden la coagulación como es por ejemplo la warfarina.¹³

Clínica

La expresión clínica es muy variable y no se ha encontrado ninguna relación consistente entre la gravedad del síndrome hemorrágico y los niveles residuales de la actividad del FVII. El cuadro clínico puede ser muy grave con la aparición temprana de hemorragias intracerebrales o de hemartrosis de repetición; o por el contrario, moderado con hemorragias cutaneomucosas (epistaxis, menorragias) o hemorragias provocadas por intervenciones quirúrgicas. Existen también muchos pacientes totalmente asintomáticos, a pesar de presentar un nivel muy bajo de FVII.

Diagnóstico

El diagnóstico se confirma cuando los niveles de FVII circulante se encuentran por debajo de lo normal (valores de referencia entre 70 y 140%). Además el TP se encuentra alargado y el TTPA y tiempo de hemorragia son normales.

El diagnóstico diferencial incluye insuficiencia hepatocelular, hipo o avitaminosis K, déficit de FVIII adquirido asociado a sepsis grave y raramente, a la presencia de autoanticuerpos anti-FVII.

Tratamiento

Los tratamientos disponibles para la deficiencia de factor VII incluyen concentrado de factor VIIa recombinante (FVIIa), concentrado de factor VII, concentrado de complejo de protrombina (CCP) que contenga factor VII y plasma fresco congelado (PFC).

Los periodos menstruales abundantes en mujeres con deficiencia de factor VII pueden controlarse con anticonceptivos hormonales, dispositivos intrauterinos (DIU), o fármacos antifibrinolíticos.¹⁴

3.3.1.3. Deficiencia del factor X

Introducción

El factor X de la coagulación es de síntesis hepática y dependiente de vitamina K. Interviene tanto en la vía intrínseca como en la vía extrínseca de la coagulación y es la primera enzima de la vía común.

El déficit congénito del factor X es debido a una reducción de la actividad y/o del antígeno del factor X. Se transmite de manera autosómica recesiva por lo que afecta por igual a mujeres y hombres y el gen responsable se encuentra en el brazo largo del cromosoma 13. La prevalencia se estima en 1/500.000.

La deficiencia del factor X también puede deberse a otra afección o al uso de medicamentos, llamándose entonces deficiencia del factor X adquirida. Puede ser causada por enfermedad hepática grave, amiloidosis, falta de vitamina K o uso de fármacos anticoagulantes.

Clínica

Cuanto menor sea la concentración de factor X en la sangre, mayor será la frecuencia y/o gravedad de los síntomas.

Los pacientes pueden experimentar hemorragias graves del cordón umbilical, epistaxis recurrentes, hemorragias de los tejidos blandos, menorragia, hematuria, fácil aparición de moratones, hemartrosis y sangrado excesivo durante o después de una cirugía, parto o trauma.

Según Karabel los síntomas más frecuentes son la facilidad para la aparición de moratones (53%) y la epistaxis (53%).¹⁵

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la prolongación de TP, TTPA y el tiempo en presencia del veneno de la víbora Russell (TVVR). Además presentan una disminución en el nivel de FX.

El diagnóstico diferencial incluye los déficits de factores II, V, VII, VIII, IX, XI, XIII o los déficits adquiridos de FX.

Tratamiento

Los tratamientos disponibles para la deficiencia de factor X incluyen concentrado de complejo de protrombina (CCP) que contenga factor X y plasma fresco congelado (PFC).

Los periodos menstruales abundantes en mujeres con deficiencia de factor X pueden controlarse con anticonceptivos hormonales, dispositivos intrauterinos (DIU) o fármacos antifibrinolíticos.¹⁶

3.3.1.4. Deficiencia combinada de factores de la coagulación dependientes de vitamina K

Introducción

Es un trastorno autosómico recesivo poco frecuente en el que existe deficiencia de protrombina (factor II) y de los factores VII, IX y X. También puede haber deficiencias de las proteínas C y S.

Se cree que dicho trastorno se produce por mutaciones en los genes que codifican para la gamma-glutamil carboxilasa o para el complejo vitamina K 2,3 epóxido reductasa. Dichas proteínas son necesarias para la gamma-carboxilación, necesaria para que las proteínas hemostáticas desarrollen su función.

Clínica

Los síntomas varían de leves a graves, iniciándose la sintomatología en los casos más graves en el periodo neonatal. Los síntomas hemorrágicos afectan a piel y mucosas y

se pueden producir tanto tras una intervención quirúrgica como de manera espontánea. Habitualmente también presentan anomalías esqueléticas y del desarrollo.

Diagnóstico

El diagnóstico es complicado y sólo debe considerarse tras excluir las formas adquiridas de la enfermedad como son una malabsorción intestinal de vitamina K, cirrosis hepática, presencia de autoanticuerpos (hemofilia adquirida, autoanticuerpos contra el factor VII) o déficit aislados de los factores de coagulación II, VII, IX o X.

El diagnóstico debe sospecharse en el contexto de una paciente con sangrado excesivo en comparación con la magnitud de la disminución de los distintos factores de la coagulación, y se confirma con análisis molecular.

Tratamiento

El tratamiento se basa en la administración de vitamina K (oral o intravenosa). En casos de sangrado graves o en intervenciones quirúrgicas puede llegar a necesitarse terapia de reemplazo con plasma fresco congelado.¹²

3.3.2. Deficiencia del factor de la coagulación V

Introducción

La deficiencia congénita del factor V es una coagulopatía que se transmite de manera autosómica recesiva y cuya prevalencia es de 1:1.000.000. Los heterocigotos para esta enfermedad suelen ser asintomáticos. El gen responsable está en el brazo largo del cromosoma 1.

La mayor parte del FV circula libre en plasma, sin embargo el 20-25% se almacena en los gránulos alfa de las plaquetas. Dicho factor se sintetiza en el hígado (fracción presente en plasma) o en los megacariocitos (almacena en los gránulos alfa).¹⁷

Clínica

Los síntomas de la deficiencia de factor V son generalmente leves. Algunas personas podrían no presentar ningún síntoma. No obstante, los niños con una deficiencia grave de factor V pueden presentar hemorragias a una edad muy temprana. Algunos pacientes han presentado hemorragias en el sistema nervioso central (cerebro y médula espinal) en una fase muy temprana de la vida.¹⁸

Los síntomas más comunes incluyen epistaxis (hemorragia nasal), hematomas, menorragia, hemorragias tras cirugía, parto o trauma.

Otros síntomas menos comunes incluyen hemorragias gastrointestinales, musculares, hemartrosis y hemorragias en el sistema nervioso central (cerebro y médula espinal).

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la prolongación de los tiempos de protrombina (TP) y tromboplastina parcial activada (TTPA)

y en el nivel bajo de FV. En ocasiones el tiempo de hemorragia puede estar prolongado.

El diagnóstico diferencial incluye el déficit de factor VIII, el déficit combinado de factores V y VIII, la ausencia de otras enfermedades que disminuyan los niveles de FV como son la coagulación intravascular diseminada (CID) o enfermedades hepáticas y por último la ausencia de anticuerpos frente al FV.

Tratamiento

El tratamiento más habitual en aquellas personas con sintomatología por deficiencia del FV es la administración de plasma fresco congelado (PFC) para mantener temporalmente los niveles de FV, ya que no existe un concentrado que contenga exclusivamente FV. En primer lugar se administraría una dosis de carga de 15-20 ml/kg y en segundo lugar dosis diarias de 3-6 ml/kg.

Otra opción son las transfusiones de plaquetas, que contienen el factor V, pero deben reservarse para casos de hemorragias graves o presencia de anticuerpos anti factor V.

3.3.3. Deficiencia combinada de factores de la coagulación V y VIII

Introducción

Trastorno hemorrágico hereditario provocado por niveles bajos de factor V y VIII. Se hereda de manera autosómica recesiva y su prevalencia se estima entre 1:100.000 y 1:1.000.000.

Se produce en la gran mayoría de los casos por defectos en las vías de secreción de los factores de coagulación V y VIII, las cuales son LAMN1 y MCFD2. LAMN1 codifica para ERGIC-53, una lectina transmembrana, mientras que MCFD2 codifica para una proteína EF-hand.¹⁹

Clínica

Los síntomas son en general leves. Se han descrito epistaxis, menorragia, hemorragias cutáneas, hemorragias postquirúrgicas o postparto, hemartrosis y hematomas musculares.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la medida de los factores V y VIII (disminución entre 5-20%) y en la detección del alargamiento del TTPA y TP. El tiempo de hemorragia y el recuento de plaquetas son normales.

El diagnóstico diferencial incluye la hemofilia A leve y el déficit parcial del factor V.

Tratamiento

En los casos de deficiencia de los factores V y VIII el tratamiento profiláctico normalmente no es necesario, sin embargo, si que sería necesario en casos de hematoma y hemartrosis recurrente.

El tratamiento consiste en la reposición de ambos factores. Mientras que para la reposición del factor V se utiliza plasma fresco congelado, para el factor VIII se utiliza concentrados de dicho factor. También puede utilizarse la desmopresina en casos de sangrado medio.¹⁹

3.3.4. Deficiencia del factor de la coagulación XI

Introducción

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 FXI que también se conoce como hemofilia C.

Se transmite de modo autosómico recesivo y afecta a mujeres y hombres por igual. El gen responsable de su síntesis se encuentra en el brazo largo del cromosoma 4.

Según Arguelles y Delgado, ésta enfermedad ocurre principalmente en judíos asquenazí descendientes de Europa del Este. En Israel, entre el 6 y el 13% de estos judíos son heterocigotos para la deficiencia de FXI, y del 0,1 al 0,3% son homocigotos. En la población en general se ha estimado una incidencia de deficiencia del FXI en 1:100 000 habitantes.²

Clínica

La mayoría de las personas presenta poca sintomatología. La relación entre la cantidad de FXI en la sangre de una persona tiene poca relación con la gravedad de sus síntomas.

La sintomatología es muy variada siendo los síntomas más comunes las hemorragias anormales durante o después de lesiones, cirugías o parto, epistaxis y menorragia en mujeres. A diferencia de la hemofilia A y B, no son comunes las hemorragias en articulaciones y músculos.²⁰

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en un TTPA alargado y en la reducción del nivel de FXI. El nivel de FXI es inferior a 20 IU/dL en caso de déficit grave y varía entre 20-60 IU/dL en caso de déficit parcial.

El diagnóstico diferencial incluye los déficits de los factores II, V, VII, X, VIII, IX, XIII, déficit combinado de factor V y VII, enfermedad de Von Willebrand y trastornos de la función plaquetaria.

Tratamiento

Los tratamientos disponibles son los concentrados purificados de factor XI, plasma fresco congelado (PFC) y fármacos antifibrinolíticos.

3.3.5. Deficiencia del factor de la coagulación XIII

Introducción

El factor XIII, también conocido como estabilizador de la fibrina, es importante en el proceso de la coagulación. Así, es el encargado de transformar la red de fibrina soluble en

una malla insoluble que resiste la acción de las enzimas proteolíticas, de manera que se evita su disolución prematura.

El FXIII es de síntesis hepática y se encuentra en forma de tetramero: dos cadenas A (responsables de la actividad catalítica) y dos cadenas B (responsables del transporte de la A). El gen que codifica la subunidad A se encuentra en el brazo corto del cromosoma 6 y el responsable de la subunidad B e el brazo largo del cromosoma 1. Según Schwartz, la deficiencia del FXIII se debe principalmente a defectos en la subunidad A del factor, con más de cien mutaciones descritas.²¹

La deficiencia del FXIII es un trastorno hemorrágico autosómico recesivo, de manera que afecta por igual a hombres que a mujeres. La prevalencia de las formas homocigotas se estima en alrededor de 1:2.000.000.

Se han descrito formas adquiridas de la enfermedad asociadas a insuficiencia hepática, enfermedad inflamatoria intestinal y leucemia mieloide.

Clínica

Los síntomas más frecuentes son la hemorragia del cordón umbilical (80%), hemorragia intracraneal (25-30%), hemartrosis (20%), abortos espontáneos recurrentes, hematomas, hemorragia en tejidos blandos, retardo en la cicatrización y epistaxis.²²

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la medida cuantitativa de la actividad o del antígeno del FXIII ya que los TTPA, TP, TT y tiempo de hemorragia son normales. Esto es debido a que no hay un defecto en la formación del coágulo, sino en la estabilidad del mismo.

Por ello, otra prueba útil para el diagnóstico es la prueba de solubilidad del coágulo. Cuando existe un déficit de FXIII, la solubilidad del coágulo está aumentada, con disolución del coágulo incluso en minutos, mientras que en un plasma normal el coágulo es estable hasta 24 horas después.

El diagnóstico diferencial incluye principalmente los otros déficits congénitos de factores de la coagulación: fibrinógeno, factores II, V, VII, X, XI, VIII y IX.

Tratamiento

El tratamiento de las hemorragias incluye concentrados de factor XIII o plasma fresco congelado (PFC).

La terapia profiláctica con concentrados de FXIII está indicada para prevenir hemorragias recurrentes y graves, como son las hemorragias intracraneales.

3.4. Trastorno hereditario del fibrinógeno

El fibrinógeno o factor I de la coagulación es una glicoproteína presente en el plasma y de síntesis hepática. Su con-

centración plasmática oscila entre 150-350 mg/dL y puede aumentar como reactante de fase aguda.

En cuanto a su modo de acción, el fibrinógeno se transforma en fibrina por acción de la trombina. Por último, la fibrina polimeriza y se estabiliza finalmente por la acción del factor XIII y calcio.

El déficit congénito de fibrinógeno puede ser de tipo cualitativo o cuantitativo. La afibrinogenemia (ausencia total de fibrinógeno) y la hipofibrinogenemia (bajas concentraciones de fibrinógeno) son de tipo cuantitativo, es decir, que la cantidad de fibrinógeno en sangre es anormal. La disfibrinogenemia es un defecto cualitativo en el que el fibrinógeno no funciona de la manera que debiera. Con frecuencia la hipo- y la disfibrinogenemia están combinadas (hipodisfibrinogenemia).

3.4.1. Afibrinogenemia e hipofibrinogenemia

Introducción

Son trastornos cuantitativos que, dependiendo de la gravedad, puede tratarse de afibrinogenemia o hipofibrinogenemia. En la afibrinogenemia la concentración de fibrinógeno es menor de 20 mg/dL y en la hipofibrinogenemia el nivel es menor de lo normal.¹²

Clínica

La afibrinogenemia congénita es un trastorno muy poco frecuente con una incidencia estimada en 1:1.000.000. Se hereda como rasgo autosómico recesivo y suele manifestarse de forma temprana en la infancia, frecuentemente en el período neonatal. Los déficits congénitos del fibrinógeno están causados por mutaciones en los genes FGA, FGB o FGG.

Los síntomas frecuentes incluyen sangrado del cordón umbilical, epistaxis, sangrado gastrointestinal, hemartrosis, menorragia, sangrados traumáticos y quirúrgicos, hemorragia intracraneal y abortos espontáneos recurrentes en mujeres.

La hipofibrinogenemia se hereda como rasgo autosómico dominante. Suelen ser asintomáticos, sin embargo, pueden sufrir episodios hemorrágicos leves después de un trauma o cirugía.²³

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en el alargamiento de TP, TTPA y TT, con niveles variables de fibrinógeno de acuerdo al defecto involucrado, medidos por métodos funcionales e inmunológicos. Además algunos enfermos pueden presentar TH prolongado debido a un defecto e la agregación plaquetaria primaria.

El diagnóstico diferencial incluye otros déficits de factores de la coagulación y el déficit adquirido del fibrinógeno (coagulopatía de consumo, insuficiencia hepática). Es posible realizar un diagnóstico prenatal de la afibrinogenemia si las mutaciones causales se han identificado en la familia.

Tratamiento

El tratamiento de la afibrinogenemia e hipofibrinogenemia se basa en la terapia de reemplazo con crioprecipitado o de concentrado de fibrinógeno. También se pueden utilizar como tratamiento profiláctico en pacientes con afibrinogenemia y durante el embarazo a fin de prevenir el aborto espontáneo o el parto prematuro.

El crioprecipitado contiene 300 mg de fibrinógeno por unidad. Aproximadamente 50 a 70% del fibrinógeno administrado circula postransfusión, y su vida media biológica es de 3 a 5 días. La dosis inicial recomendada es de 1 unidad de crioprecipitado (300 mg de fibrinógeno) por 5 kg de peso corporal para alcanzar niveles hemostáticos de fibrinógeno.

El concentrado de fibrinógeno se ha de administrar para aumentar las concentraciones plasmáticas en al menos 150 mg/dL. Un gramo de concentrado de fibrinógeno eleva el nivel de fibrinógeno en el plasma en 20 mg/dL.¹² (pp. 614).

En ambos casos, los pacientes han de recibir un tercio de la dosis de carga inicial diariamente el tiempo que sea necesario para mantener el nivel de fibrinógeno.

3.4.2. Disfibrinogenemia

Introducción

La disfibrinogenemia hereditaria es el producto de moléculas de fibrinógeno estructuralmente anormales con propiedades funcionales alteradas.

Las anomalías de fibrinógeno con frecuencia afectan una o más fases de la formación de fibrina¹² (pp. 615):

- Liberación alterada del fibrinopéptido
- Polimerización defectuosa de la fibrina
- Defectos en los enlaces cruzados con el factor XIIIa.

Clínica

La disfibrinogenemia se hereda como un rasgo autosómico dominante. La mayoría de los pacientes son heterocigotos pero hay algunos homocigotos. La prevalencia es difícil de establecer por el gran número de casos asintomáticos que hay, pero si que se sabe que es el tipo más frecuente de las alteraciones del fibrinógeno congénitas.

La mayoría de los pacientes son asintomáticos (60%). El resto pueden presentar síntomas hemorrágicos (28%) o eventos de trombosis (20%).

El sangrado con frecuencia no es grave, pudiéndose observar epistaxis, menorragia o hemorragia postoperatoria de leve a moderada. Sin embargo, también pueden producirse abortos espontáneos, amiloidosis renal y trombofilia ocasionada por la disfibrinogenemia.

Diagnóstico

El diagnóstico de la disfibrinogenemia es muy laborioso. Con frecuencia el TTPA, TP y TT están alargados, siendo los más sensibles para su diagnóstico el TT y el tiempo de reptilasa alargados.

Es esencial comparar las concentraciones de fibrinógeno determinadas por métodos diferentes: funcional, inmunitario y químico. El diagnóstico se basa en un nivel anormalmente bajo de fibrinógeno funcional, con un nivel normal por métodos inmunitarios o químicos.

Tratamiento

Los pacientes con sangrado o que se someten a cirugía pueden requerir terapia de reemplazo con crioprecipitado o con concentrado de fibrinógeno, al igual que para la afibrinogenemia.

En el caso de tromboembolia, debemos tratar con anticoagulantes. En pacientes con enfermedad tromboembólica que pone en riesgo la vida y que se han de someter a la cirugía, el intercambio de plasma ha mostrado ser eficaz.¹² (pp. 615-616).

4. COAGULOPATÍAS ADQUIRIDAS

Las coagulopatías adquiridas se caracterizan por afectar a varios factores de la coagulación, y algunas veces también a la hemostasia primaria. Son secundarias a otras enfermedades, las cuales pueden manifestarse o bien ser la hemorragia la primera manifestación de la enfermedad subyacente. A continuación desarrollamos las coagulopatías adquiridas más frecuentes.

4.1. Coagulación intravascular diseminada (CID)

Introducción

La coagulación intravascular diseminada o coagulopatía por consumo se define como una alteración secundaria a un proceso subyacente, que puede ser aguda o crónica y que se caracteriza por una activación anormal del mecanismo de coagulación, generación de trombina a nivel de la microcirculación, consumo de plaquetas y factores de la coagulación y activación del mecanismo de fibrinólisis que llevan al paciente a un estado crítico en el que coexisten trombosis microvascular y hemorragia clínica.

Puesto que la CID es una alteración siempre secundaria, existe una gran variedad de causas por las que se desencadena. Algunas de ellas son:

- **Infecciones:** las más frecuentes son las causadas por los gérmenes gramnegativos, en especial los de origen intestinal (*E.coli*, *Salmonella*, *Klebsiella*, *Proteus* etc.). Éstos abarcan el 70% de los casos.
- **Accidentes obstétricos:** placenta previa, feto muerto retenido, desprendimiento prematuro de placenta, embolia de líquido amniótico.
- **Cáncer:** cualquier tipo de cáncer es capaz de generar una CID, sin embargo, los más comunes son los del tubo di-

gestivo, las leucemias, en especial la leucemia promielocítica aguda y algunos tumores del sistema nervioso central.

- **Anomalías vasculares:** síndrome de Kasabach-Merritt, malformaciones vasculares y aneurisma de la aorta.
- **Otros:** desequilibrio ácido base, quemaduras, hemólisis graves, reacciones alérgicas/ tóxicas (mordedura de serpiente), reacciones inmunitarias graves (reacción transfusional) etc.

El inicio de la CID se puede desencadenar mediante tres mecanismos diferente según sea el sitio del mecanismo hemostático:

1. **Activación de la vía intrínseca:** el sistema activador de la vía intrínseca son sustancias cargadas negativamente como son las bacterias, en especial las gramnegativas, virus, desequilibrios ácido básicos, el estado de choque y otros.
2. **Activación de la vía extrínseca:** la entrada de sustancias tromboplásticas, el factor tisular o la tromboplastina tisular a la circulación activa de manera inmediata el mecanismo de la coagulación a través de la vía extrínseca. En este mecanismo se incluyen los accidentes obstétricos, cáncer, leucemias, quemaduras y hemólisis.
3. **Activación del factor II (protrombina):** los venenos de las serpientes, picaduras de insectos, hemólisis grave intravascular, y en general cualquier situación en la que haya un incremento marcado de la concentración de fosfolípidos en la sangre son capaces de activar de manera directa la protrombina para convertirla en trombina.

El común denominador de los tres mecanismos es la formación en exceso de trombina dentro de los vasos. Esta trombina ataca al fibrinógeno y lo transforma en fibrina, de tal modo que produce el coágulo con el consecuente consumo de factores de la coagulación, el consumo de plaquetas, daño tisular y, al final, la activación del sistema de fibrinólisis.

Al activarse la fibrinólisis, se incrementan los niveles circulantes de plasmina, lo que conlleva una lisis acelerada de los coágulos formados previamente, el incremento de los productos de degradación del fibrinógeno-fibrina y las manifestaciones clínicas secundarias.

Clínica

La manifestación principal es la hemorragia. El sitio más frecuente de sangrado es la piel y se presenta en forma de petequias, equimosis y hematomas superficiales. Algunas veces sólo se manifiestan por tendencia hemorrágica, es decir, por los sitios de venopunción, al aplicar el manguillo del esfigmomanómetro o torniquetes para la toma de exámenes de laboratorio.

Además de la hemorragia se presentan los signos y síntomas de la enfermedad desencadenante y pueden encontrarse signos de choque, acidosis metabólica, insuficiencia renal aguda, alteraciones neurológicas y dificultad respiratoria con insuficiencia.



Figura 7. Petequias en las pantorrillas por infección por *Neisseria meningitidis*.²⁴

El curso de la enfermedad es rápido y el desenlace es casi letal en un plazo muy corto. La causa más frecuente de muerte es hemorragia en órganos vitales, como el cerebro, los pulmones y otros, junto con los signos clínicos de una insuficiencia multiorgánica de inicio súbito.¹

Diagnóstico

El diagnóstico se sustenta en parámetros clínicos y de laboratorio:

- **Parámetros clínicos:** el paciente debe tener una enfermedad subyacente capaz de desencadenar la CID. Junto con la enfermedad subyacente, ha de presentar un cuadro indicativo de CID, es decir hemorragia anormal por dos o más sitios de manera simultánea, signos de disfunción multiorgánica y estado de choque.
- **Parámetros de laboratorio:** dichos parámetros se derivan del mecanismo fisiopatológico en el cual hay consumo de factores, trombosis y fibrinólisis. Se dividen en criterios mayores y menores. Los criterios mayores incluyen TP y TTPA alargados con trombocitopenia e hipofibrinogemia. Los criterios menores incluyen TT alargado, aumento de los productos de degradación del fibrinógeno-fibrina y lises de euglobulinas o incremento del dímero D.

Se requieren tres de los criterios mayores o dos de los mayores más dos de los criterios menores para establecer el diagnóstico de CID.

Además de los criterios de laboratorio mencionados, se pueden encontrar disminución de ATIII, agotamiento de las proteínas C y S, anemia de tipo hemolítico microangiopático, incremento de los fibrinopéptidos A y B y otros de menor importancia.

La *International Society on Thrombosis and Hemostasis* (Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia) ha propuesto un sencillo algoritmo de calificación en el que se emplea cifra de plaquetas, PT, dímero D y nivel de fibrinógeno validado de forma prospectiva.¹²

Algoritmo diagnóstico para el diagnóstico de la CID evidente

1. **Evaluación del riesgo:** ¿El paciente presenta un trastorno subyacente que se sepa asociado con CID evidente?

Si es así proceder, de lo contrario, no usar este algoritmo.

2. **Ordenar pruebas de coagulación globales** (cifra de plaquetas, TP, fibrinógeno, monómeros de fibrina soluble o productos de la degradación de fibrina).

3. **Resultados de la calificación de la prueba de coagulación global:**

- **Cifra de plaquetas:** > 100 = 0, < 100 = 1, < 50 = 2.
- **Marcador relacionado con la fibrina aumentada como son los monómeros de fibrina soluble o productos de degradación de la fibrina:** sin aumento = 0, aumento moderado = 2, gran aumento = 3.
- **PT prolongado:** < 3 seg = 0, > 3 seg pero < 6 seg = 1, > 6 seg = 2.
- **Nivel de fibrinógeno:** > 1 g/L = 0, < 1 g/L = 1.

4. **Calcular calificación.**

5. **Si ≥ 5 :** compatible con CID evidente; repetir diariamente la calificación.

Si < 5: sugerente de CID pero no evidente; repetir en 1 o 2 días.

Tratamiento

El tratamiento debe dirigirse a:

- **Identificar y erradicar** en la medida de lo posible la enfermedad subyacente.
- **Detener la trombosis intravascular:** existen dos teorías para su tratamiento. Una de ellas defiende el uso de anticoagulantes generales como la heparina junto con grandes cantidades de plasma fresco, ya que se ha demostrado que en más de un 75% de los casos existe un consumo de antitrombina III (ATIII) y ésta es el cofactor de la heparina, de tal modo, que al no haber suficientes cantidades de ATIII, la heparina no funciona.

Aquellos que están en contra, sostienen que la simple reposición de los factores que se consumen en la CID es suficiente y sólo en ciertas situaciones especiales, como son LAM o algún otro tipo de cáncer, estaría justificada la heparina de manera profiláctica, dado que se ha demostrado que la CID se desarrolla al inicio del tratamiento.

- **Reposición de factores de la coagulación:** los factores de la coagulación se repondrán con plasma fresco o fresco congelado y a dosis de 20 ml/kg de peso corporal dos veces al día por lo menos.

Las plaquetas deben transfundirse tanto como sea necesario. Las dosis recomendadas son de un concentrado de plaquetas por cada 10 kg de peso corporal y por dosis.

- **Inhibir la fibrinólisis:** se ha considerado que dado que uno de los principales mecanismos anormales en la CID es la fibrinólisis, es conveniente inhibirla con sustancias antifibrinolíticas; sin embargo, la evidencia disponible muestra que la mortalidad es mayor en aquellos pa-

cientes que recibieron estas sustancias, en comparación con los que solo se sometieron a terapia de restitución de factores. Por tal motivo, no es recomendable su uso para el tratamiento de la CID.

4.2. Hemofilia a adquirida

Introducción

La hemofilia A adquirida se manifiesta con un déficit de factor VIII en individuos con hemostasia previamente normal. Es debida a la producción de autoanticuerpos contra el factor VIII. Dichos autoanticuerpos son de naturaleza predominantemente policlonal, de subclase IgG4, aunque también pueden ser de naturaleza monoclonal de tipo IgA e IgM.

La incidencia es de 0,2-1 por un millón de personas al año, aunque debido a la dificultad para su diagnóstico, puede estar infraestimada. La edad de aparición es en torno a los 50 años y afecta a ambos sexos por igual, aunque en un 13% es secundario al embarazo.¹²

Las principales causas que se han identificado son enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal), tras el embarazo y debido a fármacos.

Clínica

Los pacientes con hemofilia A adquirida con frecuencia presentan sangrado espontáneo y sin historia previa de sangrado, que a menudo es grave y pone en riesgo la vida o a una extremidad. Estos pacientes son más propensos a presentar diátesis hemorrágica más grave que los pacientes con hemofilia A y un inhibidor.

Los sitios frecuentes de sangrado son los tejidos blandos y las membranas mucosa. En contraste con los pacientes con hemofilia A congénita, las hemartrosis y los sangrados musculares y del sistema nervioso central son muy poco frecuentes.

Diagnóstico

Los pacientes con hemofilia A adquirida presentan un TTPA prolongado y un TP normal. La presencia de un TTPA prolongado en una mezcla 1:1 entre la del paciente y la de plasma normal establece el diagnóstico de un anticoagulante circulante.

Una vez que la identidad de un inhibidor se ha establecido, su título se determina con el empleo del ensayo Bethesda. El título del inhibidor se define como la dilución del plasma del paciente que produce inhibición de 50% de la actividad del factor VIII y que se expresa como unidades Bethesda por ml (BU/ml). Los inhibidores se clasifican como de título bajo o de título alto cuando los títulos son <5 BU/ml o >5 BU/ml, respectivamente.

Tratamiento

El tratamiento encaminado a detener los episodios hemorrágicos se basa en la administración de concentrados de factor VIII o agentes by-pass.

- **Concentrados de factor VIII:** los pacientes con un título de inhibidor de factor VIII menor de 5 BU/ml se tratan de manera exitosa, sin embargo aquellos con títulos >10 BU/ml generalmente no responden.
- **Agente by-pass:** conducen al mecanismo de la coagulación a través de la vía extrínseca. Se utilizan para el tratamiento de los pacientes con un título alto de un inhibidor. Dos agente son los que se utilizan, el factor VII activado recombinante y el agente bypassing del inhibidor del factor VIII derivado del plasma (FEIBA), también denominado concentrado del complejo de protrombina activada.

El rango de dosis recomendada de rFVIIa es de 70 a 90 µg/kg repetida cada 2 a 3 horas hasta que la hemostasia se alcance.

La dosis recomendada de concentrado de complejo de protrombina activada (FEIBA) depende del tipo de sangrado según Williams¹²:

- » En la hemorragia articular: 50 U/kg a intervalos de 12 horas, que se pueden aumentar a dosis de 100 U/kg.
- » Hemorragia de membranas mucosas: 50 U/kg a intervalos de 6 horas bajo vigilancia. En caso de que la hemorragia no pare, la dosis se puede aumentar a 100 U/kg a intervalos de 6 horas.
- » Hemorragia grave de tejidos blandos, como el sangrado retroperitoneal se recomiendan 100 U/kg a intervalos de 12 horas.
- » Sangrado del sistema nervioso: 100 U/kg a intervalos de 6 a 12 horas.

Por último destacar que, aunque los inhibidores adquiridos puedan remitir de manera espontánea, es recomendable iniciar la terapia inmunosupresora al momento del diagnóstico a fin de erradicar al inhibidor. Se han empleado variedad de agentes inmunosupresores, que incluye la ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina A, inmunoglobulina intravenosa y rituximab. También se ha empleado la plasmaféresis y la inmunoadsorción del anticuerpo inhibidor. Por último la inducción de tolerancia inmunitaria con el empleo de factor VIII humano se ha utilizado con éxito.

4.3. Déficit de vitamina K

Introducción

La vitamina K procede de los alimentos ingeridos (VK1) o bien pueden producirla las bacterias del intestino (VK2). Para su absorción se necesita una mucosa gástrica en perfectas condiciones y sales biliares. Una vez absorbida llega al hígado a través de la porta donde se convierte en el hepatocito en forma de epóxido, forma activa que actúa sobre los factores sintetizados por el hígado y les agrega un segundo ácido glutámico en posición gamma, lo cual hace posible de esta manera su fijación a los fosfolípidos de las membranas activadas.

Los factores dependientes de vitamina K son II, VII, IX y X. La síntesis de estos factores se lleva a cabo en dos pasos:

primero se produce una cadena polipeptídica en el ribosoma del hepatocito, lo cual es independiente de la vitamina K, y segundo, la segunda carboxilación se agrega al ácido glutámico a través de una carboxilasa, lo cual es dependiente de la vitamina; cuando ésta es deficiente se sintetizan análogos afuncionales de los factores de la coagulación.

El déficit de vitamina K tiene varias causas¹:

- *Provocadas*: la causa más frecuente de hipovitaminosis K es la administración de fármacos con actividad anticoagulante como son el acenocumarol y la warfarina. Éstos son derivados cumarínicos que se asemejan a la vitamina K y compiten con ella en su absorción, pero en el hígado son incapaces de convertir las moléculas de la coagulación en su forma activa. Por otra parte, ciertos antibióticos como las cefalosporinas pueden reducir la gamma-carboxilación hepática de los factores de la coagulación, ya que inhibe el reciclado de la vitamina K.
- *Hepatopatía*: es posible que no se sinteticen los factores de la coagulación por alteración del hepatocito que no metaboliza la vitamina K.
- *Falta de aporte*: la deficiencia de tipo nutricional es rara, ya que las necesidades son muy pequeñas. Normalmente para que exista un aporte deficitario de vitamina K suelen presentarse otras situaciones como son los cuadros psiquiátricos, pacientes ancianos, trastornos en la alimentación o el alcoholismo.
- *Enfermedad hemorrágica neonatal*: es un cuadro que aparece entre los dos y cinco días de vida y se caracteriza por equimosis, hematomas, sangrado mucoso y típicamente sangrado por el cordón umbilical. Es más común en neonatos sometidos a lactancia materna, ya que la concentración de vitamina K es menor. Otros motivos son el escaso transporte de la vitamina K a través de la placenta y la reducida flora intestinal. En muchas unidades neonatales se hace profilaxis con 1 mg de vitamina K intramuscular.
- *Disminución de la absorción*: en el síndrome de malabsorción producido por alteración de la pared intestinal, enfermedad celíaca o grandes resecciones intestinales, es posible que no se pueda absorber la vitamina K. Además, la existencia de fístulas biliares, ictericia obstructiva, colestasis intrahepática y el tratamiento con colestiramina llevan a la reducción de sales biliares, favoreciendo una absorción deficiente de las vitaminas liposolubles, entre ellas la vitamina K.

Clínica

Clínicamente, la deficiencia de vitamina K se manifiesta por los datos clínicos de la enfermedad causante de la deficiencia (anticoagulación, litiasis vesicular etc.) y por hemorragia cutánea difusa ocasionalmente profusa. En situaciones más graves pueden aparecer equimosis y hematomas subcutáneos y musculares, junto con hemorragias mucosas, siendo más frecuente en los tratos gastrointestinal y genitourinario.

Diagnóstico

El diagnóstico se caracteriza por el alargamiento del TTPA, que se corrige con plasma adsorbido normal, y del TP, que se corrige con suero normal envejecido.

Además los estudios para los factores II, VII, IX y X son diagnósticos.

La morfología y recuento plaquetarios son normales al igual que el tiempo de hemorragia.

Tratamiento

El tratamiento depende de la presencia o no de hemorragia, el lugar donde se produzca y la sospecha de deficiencia.

Si hay hemorragia profusa (que puede provocar un cuadro de anemia aguda), o bien una hemorragia pequeña pero que afecte los órganos vitales, se administrará plasma fresco. Sin embargo, cuando la hemorragia es leve o no afecta a órganos vitales, puede administrarse vitamina K intravenosa, con resolución casi completa del trastorno en las siguientes 6 horas.

Cuando hay deficiencia notable pero no hemorragia, y se requiere normalizar el trastorno, se administra vitamina K oral si no hay trastorno de la absorción o bien parenteral si lo hay. En estos casos, la administración de 10 mg diarios durante 3 días suele ser suficiente.

Por último, cuando se ha producido una sobredosificación de anticoagulantes orales e interesa neutralizar su efecto sin revertir la anticoagulación, pueden administrarse 1 o 2 mg de vitamina K.

4.4. Hepatopatía crónica

Introducción

El hígado es el responsable de la síntesis de la mayoría de los factores de la coagulación excepto III, IV, VIII y XIII, por lo que una disfunción o fracaso hepático dará lugar a una coagulopatía de origen multifactorial.

Las alteraciones más frecuentes son por²⁵:

- Déficit de los factores vitamina K dependientes (II, VII, IX, X), siendo el FVII el que primero desciende. En casos de hepatopatía grave es el FV el más específico.
- Disfibrinogenemia en la insuficiencia hepática, hipofibrinogenemia en casos de cirrosis, de ictericia obstructiva y hematomas.
- Trombopenia que puede ocurrir por sequestro esplénico, consumo y/o disminución de la megacariopoyesis.
- CID muy infrecuente, puede ser secundaria a liberación de sustancias (necrosis hepatocito) activadoras de la coagulación o por efecto viral en células mononucleadas.
- Hiperfibrinólisis primaria por descenso de inhibidores de fibrinólisis y del aclaramiento de los activadores del plasminógeno.

- Disfunción plaquetaria secundaria al incremento de producto de degradación de fibrinógeno (PDF).

Clínica

Los pacientes con enfermedad hepática crónica pueden presentar púrpura, epistaxis, sangrado gingival, menorragia o ambos.

El sangrado no es habitual pero, puede ser posterior a trauma o procedimientos quirúrgicos, en especial en sitios con alta actividad fibrinolítica, como son la vía urogenital o la mucosa oral.

Los pacientes con hepatitis viral aguda o tóxica con frecuencia desarrollan sangrado anormal sólo en el caso en que la enfermedad sea fulminante.

Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad hepática crónica se basa en:

- Descenso de los tiempos de coagulación TP y TTPA debido al déficit de factores de la coagulación. En estadios avanzados se produce hipofibrinogenemia.
- Disminución de la concentración plasmática de proteína C, S y antitrombina III.
- Trombocitopenia y alteración en las pruebas de función plaquetaria.
- Disminución de α_2 -antiplasmina y aumento de dímero D.

La determinación de los niveles plasmáticos de los factores V, VII y VIII puede ayudar a diferenciar entre la enfermedad hepática (niveles normales o aumentados de factor VIII; disminución de factores V y VII), la deficiencia de vitamina K (disminución de factor VII, factores V y VIII normales) y la CID (todos disminuidos)¹² (pp. 627).

Tratamiento

La corrección de la coagulación sólo se requiere en caso de sangrado o cuando se ha de realizar algún procedimiento invasivo. Las opciones terapéuticas son:¹² (pp. 627-8)

- Plasma fresco congelado para el reemplazo de los factores de coagulación deficientes, sin embargo se requieren grandes volúmenes de plasma y se puede presentar sobrecarga. El riesgo de transmisión de agentes infecciosos se puede minimizar con el empleo de plasma tratado con solvente-detergente.
- Concentrados de complejo de protrombina para corregir la deficiencia de los factores dependientes de la vitamina K, pero no contiene al factor V. Estas preparaciones pueden resultar en trombosis, así como transmitir microorganismos contenidos en la sangre.
- Vitamina K para los pacientes con deficiencia de vitamina K. Debido a la resistencia relativa a la vitamina K, se aconseja emplear dosis altas (10 mg).

- Transfusión de plaquetas para corregir la trombocitopenia, pero el secuestro esplénico puede disminuir el logro a niveles ineficaces.

- Agente antifibrinolíticos para prevenir el sangrado en pacientes con hemorragia en mucosas o en quienes requieren extracción dental. Sin embargo, pueden aumentar el riesgo de trombosis en los pacientes con CID.

5. CONCLUSIONES

De acuerdo con los objetivos marcados en el inicio del trabajo, el análisis de investigaciones recientes centradas en coagulopatías congénitas y adquiridas llevado a cabo a lo largo de estas páginas anteriores nos permite establecer las siguientes conclusiones:

Las coagulopatías son un grupo de enfermedades hemorrágicas que afectan a diferentes mecanismos de la coagulación, pudiendo ser hereditarias o adquiridas. Las coagulopatías hereditarias pueden heredarse de manera dominante o recesiva y autosómica o ligada al sexo.

Dentro de las coagulopatías congénitas, la enfermedad de von Willebrand es la más frecuente, seguido de la hemofilia A y B, mientras que de las coagulopatías adquiridas es la CID.

Las manifestaciones clínicas suelen incluir sangrados en diferentes localizaciones. La sintomatología varía en la mayoría de los casos según la gravedad de la enfermedad, sin embargo, algunas coagulopatías son asintomáticas.

El diagnóstico se establece con la ayuda de los datos de laboratorio, la sintomatología y la historia personal y familiar. Los primeros incluyen los tiempos de hemostasia, recuento de plaquetas y hematíes, cuantificación de factores de la coagulación y presencia de inhibidores contra factores entre otros.

Por último, el tratamiento es muy diverso en las diferentes coagulopatías, incluso en personas con la misma enfermedad. El tratamiento varía dependiendo de la gravedad de la enfermedad, el lugar donde se produzca la hemorragia y la respuesta personal a éste.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jaime Pérez J.C, Gómez Almaguer, D. Hematología: la sangre y sus enfermedades. Tercera edición. México: Mc Graw Hill; 2012.
2. Argüelles, R; Delgado, R. Fundamentos de hematología. Quinta edición. México: Editorial Médica Panamericana; 2014.
3. Federación de Hemofilia de la República Mexicana A.C. México. 2015.
4. Hemofilia Rehab. Hemartrosis. 2012.
5. Meschengieser, S.S. Enfoque diagnóstico de la enfermedad de von Willebrand y hemofilia adquirida en nuestro país. Hematología. 2015; 19: 25-31.

6. Hernández Zamora, E; Zavala Hernández, C; Quintana González, S. Reyes-Maldonado, E. Enfermedad de von Willebrand, biología molecular y diagnóstico. Cirugía y cirujanos. 2015; 83.
7. Federici AB. Clinical and laboratory diagnosis of VWD. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2014; 1: 524-30.
8. Eikenboom J, Federici AB, Dirven RJ, et al. VWF propeptide and ratios between VWF, VWF propeptide, and FVIII in the characterization of type 1 von Willebrand disease. Blood. 2013;12:2336-9.
9. American Society of Hematology. Selected recommendations for the management of VWD. Clinical practice guideline on the evaluation and management of von Willebrand Disease (VWD). 2012.
10. Castaman G, Goodeve A, Eikenboom J. Principles of care for the diagnosis and treatment of von Willebrand disease. Haematologica. 2013; 5:667-74.
11. Lancellotti S, Basso M, De Cristofaro R. Congenital prothrombin deficiency: an update. Semin Thromb Hemost. 2013; 6: 596-606.
12. Lichtman, M.A; Kaushansky, K; Kipps, T.J; Prchal, J.T; Levi, M.M. Williams: manual de hematología. Octava edición. México: Mc Graw Hill; 2011.
13. MedlinePlus. Deficiencia del factor VII. 2015.
14. Federación Mundial de Hemofilia. ¿Qué es la deficiencia de factor VII?. 2012.
15. Karabel M, Söker M, Yildirm A.T, et al. The clinical findings and prophylactic treatment in children with factor X deficiency. Pediatr Hematol Oncol. 2013; 8: 717-22.
16. Federación Mundial de Hemofilia. ¿Qué es la deficiencia de factor X?. 2012.
17. Bouchard B.A, Chapin J, Brummel-Ziedins K.E, et al. Platelets and platelet-derived factor Va confer hemostatic competence in complete factor V deficiency. Blood. 2015; 23: 3647-50.
18. Federación Mundial de Hemofilia. ¿Qué es la deficiencia de factor V? 2012.
19. Ates I, Kaplan M, Tokgoz G, Ceran F, Akalm S, Ozet G. Combined factor V and VIII deficiency in a young woman with abundant bleeding after tooth extraction. Blood Res. 2016; 1: 67-8.
20. Federación Mundial de hemofilia. ¿Qué es la deficiencia de factor XI?. 2012.
21. Schwartz R.A. Factor XIII deficiency. Medscape. 2016.
22. Federación Mundial de hemofilia. ¿Qué es la deficiencia de factor XIII?. 2012.
23. Peyvandi F. Epidemiology and treatment of congenital fibrinogen deficiency. Thromb Res. 2012; 130 Suppl 2: S7-S11.
24. MedlinePlus. Meningococemia en las pantorrillas. 2015.
25. Palomo MªA. Coagulopatías adquiridas en pediatría. VII Curso de trombosis y hemostasia. 2012; 1: 84-91.

