



# Alteraciones de la coagulación: coagulopatías congénitas y adquiridas

M.S. Noya Pereira, M.F. López Fernández y J. Batlle Fonrodona<sup>a</sup>

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. La Coruña. <sup>a</sup>Departamento de Medicina. Universidad de Santiago de Compostela.

## Concepto, etiopatogenia y clasificación

Cuando se rompe el equilibrio hemostasia-fibrinólisis favoreciendo la predisposición al sangrado, se produce la diátesis hemorrágica. Las coagulopatías constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades que cursan con diátesis hemorrágica, y que son producidas por alteraciones cuantitativas o cualitativas de las proteínas plasmáticas<sup>1</sup> que participan en la coagulación sanguínea en cualquiera de sus fases (hemostasia primaria, coagulación o fibrinólisis).

Se clasifican en congénitas o hereditarias<sup>1,2</sup>, y adquiridas (tabla 1), aunque pueden coexistir ambos tipos en un mismo paciente (por ejemplo un paciente con una hemofilia A y una hepatopatía, o bien con un inhibidor). Muchas veces es una manifestación común de una gran variedad de entidades nosológicas. El déficit puede ser de una proteína procoagulante, lo que se traduce en diátesis hemorrágica (déficit de FVIII, por ejemplo), o bien de un anticoagulante natural (como la proteína C), lo que se traduce en trombofilia, tema que será abordado en otros capítulos de esta revisión. Asimismo, un paciente puede tener un déficit selectivo o combinado de varios factores. La incidencia es muy variable, siendo más frecuentes, en general, los trastornos adquiridos.

Dentro de las coagulopatías congénitas merecen especial atención la enfermedad de von Willebrand (EVW) que afecta al 1%-3% de la población y la hemofilia A, con una frecuencia menor (1/10.000 varones). Se producen por una alteración en el gen codificante de uno o más factores de la coagulación. La mayoría se encuentran en cromosomas

### PUNTOS CLAVE

**Concepto y etiopatogenia.** Grupo heterogéneo de enfermedades que cursan con diátesis hemorrágica, producidas por alteraciones cuantitativas o cualitativas de las proteínas de la coagulación sanguínea. Se clasifican en congénitas y adquiridas. Dentro de las coagulopatías congénitas destacaremos la enfermedad de von Willebrand (EVW) y la hemofilia A. Se producen por una alteración en el gen codificante de uno o más factores de la coagulación, con herencia ligada al sexo la hemofilia, y autosómica dominante o recesiva la EVW. De los trastornos adquiridos, destacaremos el déficit de vitamina K por su frecuencia, la hepatopatía y la coagulación intravascular diseminada (sepsis, problemas obstétricos...) por su trascendencia clínica, ya que sigue teniendo una elevada mortalidad.

**Diagnóstico y diagnóstico diferencial.** El diagnóstico se basa en: la clínica hemorrágica, las pruebas de laboratorio y la historia familiar. Las hemorragias articulares y musculares orientan más a una coagulopatía tipo hemofilia. En la EVW predominan los sangrados por mucosas. En los trastornos adquiridos aparecen unidos a los síntomas y signos de la enfermedad de base. Las pruebas de coagulación diagnósticas pueden ser de cribado, o específicas, que se realizarán si las pruebas de cribado son patológicas o si hay alta sospecha clínica de un defecto en concreto.

**Tratamiento.** Las armas terapéuticas disponibles pueden ser farmacológicas: el DDAVP (de utilidad en la EVW, hemofilia A moderada y leve, así como en otras coagulopatías leves). El DDAVP no es igual de eficaz en todos los pacientes, y es conveniente realizar una prueba de respuesta al mismo en el momento del diagnóstico. Otros fármacos son los antifibrinolíticos, vitamina K, y estrógenos de síntesis. El tratamiento sustitutivo con concentrados de factor, tanto plasmáticos como recombinantes, intenta reponer el nivel de factor deficitario de modo que se corrija la coagulopatía. En algunas patologías se producen autoanticuerpos que remedan las coagulopatías congénitas.

TABLA 1

**Coagulopatías: clasificación**

Congénitas	Adquiridas
Enfermedad de von Willebrand (EVW)	Déficit vitamina K Coagulopatía del recién nacido
Hemofilia A y B	Enfermedad hepatoceleular
Otras deficiencias (menos frecuentes): Déficit FVII, fibrinógeno, FV, FX, XI, XIII, protrombina....	Inhibidores adquiridos de los factores Específicos: FVIII (hemofilia adquirida), FVW (EVW adquirida), otros Inespecíficos: anticoagulantes circulantes tipo lupus
Déficits combinados Déficit FV-FVIII Otros	Coagulación intravascular diseminada Asociada a fármacos: anticoagulantes orales, heparina, fibrinolíticos, etc.
	Miscelánea Hiperfibrinólisis primaria Amiloidosis Síndromes de hiperconsumo localizado <i>By-pass</i> cardiopulmonar Transfusión masiva

F: factor; FVW: factor de von Willebrand.

autosómicos y siguen las leyes de Mendel. En otras como las hemofilias A y B la alteración se encuentra en el cromosoma X y se comportan como enfermedad ligada al sexo. De los trastornos adquiridos, destacaremos el déficit de vitamina K por su frecuencia y la coagulación intravascular diseminada (CID) por su trascendencia clínica.

## Diagnóstico

Se asienta en tres pilares fundamentales: la clínica hemorrágica, las pruebas de laboratorio y la historia familiar.

## Clínica hemorrágica

Una adecuada historia clínica y exploración física son fundamentales, ya que las pruebas de laboratorio por sí solas pueden inducir a error<sup>3</sup>: así, podemos encontrarnos con resultados patológicos (déficit de FXII, prekalicreína, etc.) sin diátesis hemorrágica y, viceversa, resultados normales con diátesis (EVW, déficit FXIII...). Deberemos indagar acerca de la historia previa de sangrado (si fue espontáneo o tras cirugía, extracción dentaria, parto, traumatismos, etc.), edad de aparición (los defectos graves suelen manifestarse tempranamente: sangrado por cordón umbilical, cefalohematoma), cuantía, duración del sangrado, tratamientos específicos para su control, medicamentos (antiagregantes, anticoagulantes), patologías asociadas (uremia, hepatopatía). La localización y tipo de manifestación hemorrágica también pueden orientar el diagnóstico (fig. 1); así, las hemorragias de predominio cutáneo o mucoso sugieren defecto de hemostasia primaria (petequias, púrpura, gingivorragias, metrorragias, epistaxis), mientras que las hemorragias articulares, viscerales o musculares profundas



Fig. 1. Hemorragia por mucosas. Bullas hemorrágicas en mucosa oral. Batlle J, et al.

orientan a un defecto de la coagulación sanguínea<sup>1-3</sup> como la hemofilia.

Por último es imprescindible averiguar antecedentes familiares de sangrado, teniendo en cuenta los diferentes patrones de transmisión genética de los defectos.

## Pruebas de laboratorio

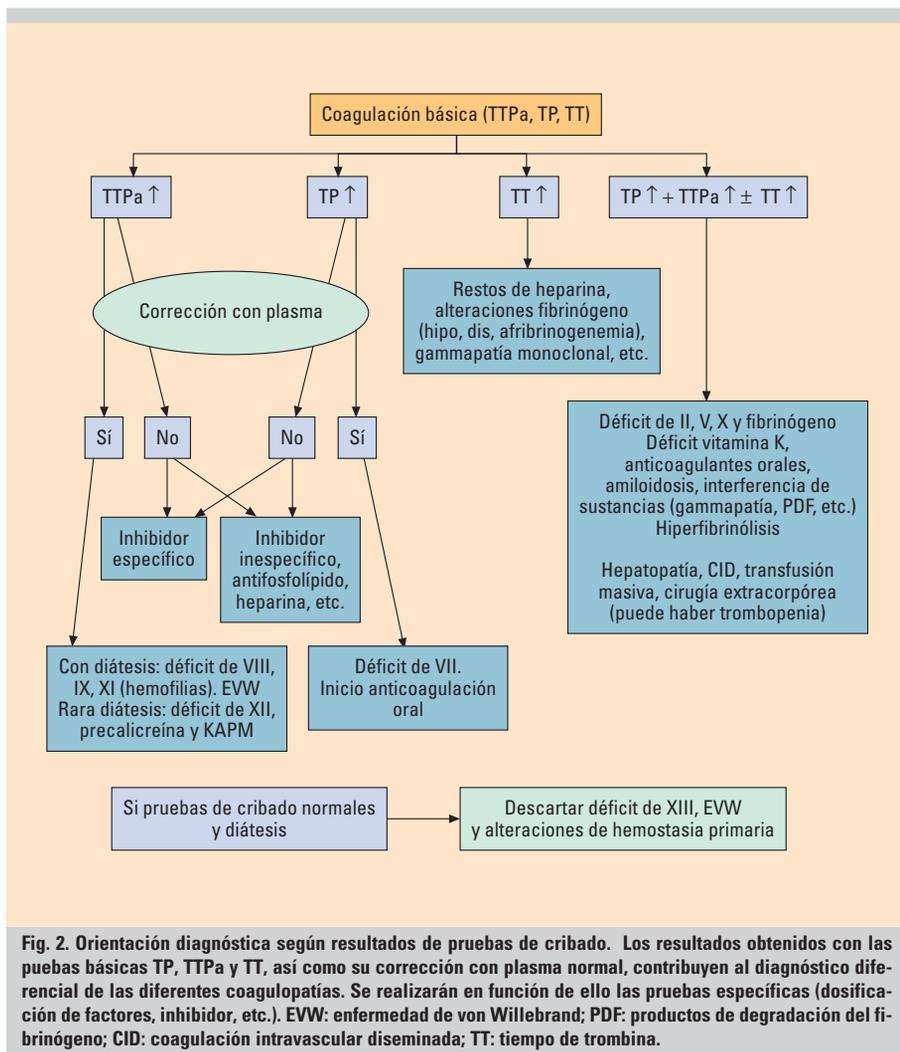
Se pueden clasificar en pruebas básicas o de cribado<sup>3,4</sup> (analizan varios factores o componentes a la vez), y otras específicas, como la cuantificación individual de los distintos factores.

Se consideran pruebas básicas: el tiempo de protrombina (TP), el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) y el tiempo de trombina (exploran la hemostasia secundaria), así como el recuento plaquetar y el tiempo de hemorragia (TH). El TH es una prueba de cribado de hemostasia primaria a realizar sólo si existe sospecha clínica, o si el resto de las exploraciones son normales y hay diátesis. Últimamente tiende a sustituirse por el PFA 100 (análisis de función plaquetar global en sangre total). Un alargamiento de algunas de estas pruebas puede ser debida al déficit de un factor de la coagulación, pero también a la presencia de un anticuerpo

## Coagulopatías congénitas

### Enfermedad de von Willebrand

La EVW es la diátesis hemorrágica congénita más frecuente, con una prevalencia estimada del 1%-3% de la población, y unos 125 casos clínicamente relevantes por millón de habitantes. Está causada por una anomalía cualitativa y/o cuantitativa del factor von Willebrand (FVW) que se transmite con carácter autosómico dominante o, menos frecuentemente, recesivo<sup>5-7</sup>. Su característica diferenciadora es que afecta a ambos sexos, y que predominan los sangrados por mucosas. El gen del FVW se encuentra en el brazo corto del cromosoma 12, existiendo un pseudogén no funcional en el cromosoma 22. El FVW es una glucoproteína de gran tamaño, formada por multímeros de distinto peso molecular. Se sintetiza en las células endoteliales y megacariocitos, existiendo un *pool* plaquetar. Su misión es proteger al FVIII de la degradación proteolítica, participando también en la adhesión plaquetaria al endotelio lesionado al interactuar con glucoproteínas de la membrana plaquetar (GPIb y GPIIb/IIIa).



**Fig. 2. Orientación diagnóstica según resultados de pruebas de cribado. Los resultados obtenidos con las pruebas básicas TP, TTPa y TT, así como su corrección con plasma normal, contribuyen al diagnóstico diferencial de las diferentes coagulopatías. Se realizarán en función de ello las pruebas específicas (dosificación de factores, inhibidor, etc.). EVW: enfermedad de von Willebrand; PDF: productos de degradación del fibrinógeno; CID: coagulación intravascular diseminada; TT: tiempo de trombina.**

inhibidor de un factor. Para diferenciarlas, mezclaremos la muestra del paciente con plasma normal, y si el resultado es normal, se trata de una deficiencia. En caso contrario, estaremos ante un inhibidor o anticoagulante circulante (fig. 2).

Las pruebas específicas<sup>4</sup> permiten la cuantificación de factores individuales. Se realizan cuando las pruebas básicas están alteradas, o cuando, a pesar de ser normales, existe sospecha clínica de una coagulopatía sistémica (tabla 2). Pueden ser funcionales o inmunológicas. Dentro de los ensayos funcionales hay métodos coagulativos (utilizan plasmas deficientes en el factor a analizar) y amidolíticos (emplean sustratos cromogénicos). Los métodos inmunológicos valoran la concentración del antígeno de la proteína (no su función) y para ello utilizan anticuerpos y diversos procedimientos (ELISA, Laurell, etc.). El sistema fibrinolítico se analiza también a través de métodos globales (lisis de las euglobulinas), o métodos específicos que permiten la cuantificación funcional o inmunológica del plasminógeno, de sus activadores o inhibidores. Valoración indirecta ofrecen los productos de degradación del fibrinógeno (PDF) y los dímeros D (DD).

A continuación se exponen las características de las diferentes coagulopatías.

#### Clínica

La EVW constituye un grupo heterogéneo con una gran variabilidad fenotípica, lo que justifica diferentes grados de intensidad hemorrágica, predominando las formas leves. Las hemorragias graves suelen producirse después de cirugía o traumatismo. Las manifestaciones más características son las hemorragias mucosas<sup>5-7</sup> (menorragias, epistaxis, etc.). Las hemorragias gastrointestinales se producen hasta en el 10% asociadas a angiodisplasia. Los sangrados tras extracción dentaria o parto pueden ser la primera manifestación. Los hematomas de partes blandas, así como las hemartrosis son raras y se presentan en los casos graves como consecuencia del déficit de FVIII (si FVIII < 5%).

#### Diagnóstico

Viene dificultado por la variabilidad fenotípica antes referida, a lo que hay que añadir que el FVW es un reactante de fase aguda (aumenta en el embarazo, infecciones, edad, etc.) y que los pacientes con grupo sanguíneo 0 tienen niveles más bajos. Sólo descartaremos la EVW si los resultados analíticos son normales tras varias repeticiones, del mismo modo que la ausencia de historia de sangrado no descarta la EVW en

TABLA 2

**Pruebas específicas de coagulación**

<b>Hemostasia primaria</b>	
Análisis de función plaquetaria (PFA)	Puede incluirse también entre las pruebas básicas. Está sustituyendo al TH. Alterado en trombopenias. Trombopatías, EVW, etc.
Agregación plaquetaria, RIPA	Alterada en trombopatías, EVW
Factor von Willebrand: FVW:Ag FVW:Rco. Multímeros	Mide el antígeno del FVW y uno de los aspectos funcionales del mismo como cofactor de la ristocetina. Los multímeros contribuyen al diagnóstico y clasificación de la EVW
Capacidad de unión del FVW al FVIII	Alterado en EVW tipo 2N
<b>Hemostasia secundaria</b>	
Mezcla con plasma normal	Si corrige, se trata de un déficit de factor
Tiempo de reptilase	Alargado en alteraciones del fibrinógeno
Fibrinógeno	
Cuantificación de factores	Métodos coagulativos, cromogénicos, funcionales
FXIII	Imprescindible su determinación si existe diátesis y las demás pruebas son normales
Determinación inhibidor específico	Inhiben factores específicos de la coagulación. El más frecuente es el inhibidor del FVIII
Detección de anticoagulante circulante	Prueba de Russell, anticuerpos anticardiolipina, etc.
<b>Fibrinólisis</b>	
Dímeros D, marcadores de activación	Aumentados en CID. Inespecíficos
Alfa 2 antiplasmina	El déficit congénito presenta diátesis
t-PA, PAI	Tratamiento fibrinolítico, cirugía, neoplasia, etc.
Tiempo de lisis de euglobulinas, del coágulo, TAFI, etc.	
<b>Estudio genético</b>	
Confirmar el diagnóstico en coagulopatías congénitas. Identifican portadores del defecto	
TH: tiempo de hemorragia; EVW: enfermedad von Willebrand; FVW:Ag: antígeno del factor von Willebrand; FVW:Rco: cofactor ristocetina; t-PA: activador plasminógeno; PAI: inhibidor del activador del plasminógeno; TAFI: inhibidor factor tisular; CID: coagulación intravascular diseminada.	

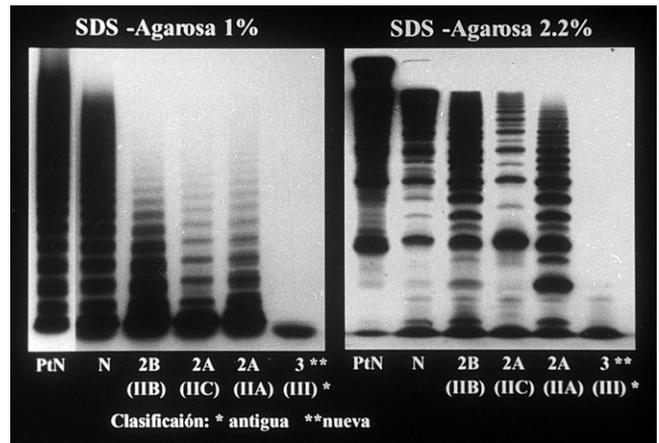
sus formas leves (tipo 1). Dentro de una misma familia existe una gran variación en la intensidad de la clínica hemorrágica. La última clasificación revisada de la EVW<sup>8</sup> pretende reflejar las diferencias en la fisiopatología de los diferentes

TABLA 3

**Clasificación de la enfermedad de von Willebrand<sup>8</sup> y tratamiento de elección**

Subtipo	Definición	Frecuencia	Tratamiento de elección*
Tipo 1	Deficiencia parcial cuantitativa del FVW	70%-80%	DDAVP (la mayoría responden)
Tipo 2	Deficiencia cualitativa del FVW		
2 A	Disminución de la función del FVW, plaquetar dependiente, asociada a ausencia de los multímeros de mayor tamaño del FVW	10%-15%	Concentrados de FVIII/FVW
2 B	Aumento de la afinidad del FVW por la GPIb plaquetar	< 5%	Concentrados de FVIII/FVW
2 M	Disminución de la función del FVW, plaquetar dependiente, sin ausencia de multímeros de mayor tamaño del FVW	Raro	DDAVP (respuesta variable) Concentrados de FVIII/FVW
2 N	Disminución de la afinidad del FVW por el FVIII	Raro	DDAVP (respuesta poco duradera) Concentrados de FVIII/FVW
Tipo 3	Deficiencia virtualmente completa del FVW	1-5/10 <sup>6</sup> habitantes	Concentrados de FVIII/FVW

\*Siempre se podrá utilizar tratamiento adyuvante con antifibrinolíticos y/o estrógenos. FVW: factor von Willebrand.



**Fig. 3.** Análisis multimérico en la enfermedad de von Willebrand. Autorradiografía de análisis multimérico del factor von Willebrand normal y en la enfermedad de von Willebrand en geles de baja (izquierda) y alta (derecha) capacidad de resolución: lisado plaquetar (Pt) y plasma de sujeto normal (N) y de pacientes con EVW tipos 2A (formas IIA y IIC de la clasificación antigua), 2B y 3. Se aprecia la ausencia de multímeros de alto peso y reducción o ausencia de los de tamaño intermedio en las formas tipo 2, así como ausencia total de FVW en el tipo 3. El patrón de bandaje del tipo 2 es diferente al normal, y varía con los diferentes subtipos. Batlle J et al.

fenotipos de la EVW. Se basa en la cantidad y calidad del FVW en el plasma y plaquetas (tabla 3 y fig. 3). Se están llevando a cabo estudios multicéntricos que permitan diagnosticar y tipificar las formas más leves (EVW 1). Se acepta que estamos ante una EVW tipo 1 confirmado si se cumplen: historia familiar junto a historia personal de sangrado y pruebas de laboratorio compatibles. Si falla alguno de los puntos anteriores, sólo podremos afirmar que es un tipo 1 posible<sup>5,7</sup>.

**Pruebas de laboratorio.** El TH está alargado en todos los casos, salvo en el tipo 2N y en raros casos de tipo 1 muy leves. El TTPa está prolongado siempre que el FVIII esté disminuido. La presencia de trombopenia y/o agregados plaquetares orienta a la forma 2B. El PFA suele estar alargado, siendo muy sensible pero poco específico. Dentro de las pruebas específicas destacan una aglutinación plaquetaria inducida por ristocetina alterada (RIPA), una disminución del antígeno y del cofactor de ristocetina (tabla 2), así como un patrón multimérico característico<sup>5,7,9</sup> (fig. 3).

**Diagnóstico diferencial**

Se debe establecer con el síndrome de von Willebrand (EVW adquirida, asociada a neoplasias, procesos hematológicos, etc.), con la hemofilia A (el FVW es normal, la EVW 2N presenta sólo disminución del FVIII, pero tiene alterado el dominio de unión al FVW); trombopenias (diferenciarlo del tipo 2B), y trombopatías (pseudo-EVW y Bernard Soulier).

## Tratamiento

Debe enfocarse a corregir, por una parte, el déficit de FVIII y, por otra, la alteración en la adhesión plaquetaria. Las opciones terapéuticas<sup>6,7,9</sup> son: a) farmacológicas: el DDAVP, que es el tratamiento de elección en la EVW tipo 1; antifibrinolíticos; estrógenos de síntesis, y b) tratamiento sustitutivo con concentrados de FVIII ricos en FVW (nivel IIb de evidencia)<sup>10</sup>. Los diferentes tratamientos no son independientes, y se pueden administrar solos o conjuntamente, dependiendo de la magnitud y tipo de sangrado, así como de la respuesta obtenida previamente con el DDAVP (tabla 4).

**Acetato de desmopresina (DDAVP)**<sup>6,11</sup>. El DDAVP produce un incremento plasmático de FVIII y FVW variable según el subtipo de EVW. Así, en el tipo 3 es ineficaz como tratamiento aislado, y en el tipo 2 es de valor limitado, dado que se aumenta la producción de un FVW anormal (tabla 3). Por ello, es imprescindible realizar una prueba de respuesta al DDAVP en todos los pacientes y valorar la duración de la misma, ya que hasta un 25% de los pacientes no responden o tienen una respuesta menor. La dosis por vía intravenosa es de 0,3 µg/kg en 50-100 cc salino en 20-30 minutos. Se puede administrar también por vía subcutánea o intranasal. Se puede administrar cada 12-24 horas, pero si se acortan los intervalos de infusión, o se mantiene durante días, la respuesta se va agotando (taquifilaxia), por lo que, si se prevé un riesgo hemorrágico prolongado no será suficiente como único tratamiento. Sí es el tratamiento de elección para aquellos pacientes que responden, y para procedimientos menores. Los efectos secundarios más frecuentes son enrojecimiento facial, cefalea, hipotensión y taquicardia, que se corrigen al hacer más lenta la infusión. Se considera contraindicado en pacientes con EVW 2B (produce trombopenia), niños menores de 3 años, antecedentes de convulsiones, patología cardiovascular y polidipsia<sup>6,11</sup>.

**Agentes antifibrinolíticos.** Son especialmente útiles en las hemorragias por mucosas<sup>5-7</sup>. Los más utilizados son el ácido épsilon amino caproico (EACA) y el ácido tranexámico (AMCHA). Pueden administrarse por vía tópica, oral o endovenosa. Los enjuagues con antifibrinolítico en la zona de

extracción dentaria facilitan una alta concentración local del agente hemostático. El EACA se usa a dosis de 75-100 mg/kg/día, cada 4-6 horas. El AMCHA a dosis de 10 mg/kg/día, cada 8 horas. Como efectos secundarios debemos señalar la aparición de náuseas y vómitos y, raras veces, exantema cutáneo o subfusión conjuntival. Contraindicaciones: a) hemorragias de tracto urinario por la producción de coágulos al inhibir la urocinasa y b) en pacientes con factores de riesgo trombotico deben usarse con precaución.

**Estrógenos de síntesis.** Tardan de una a tres semanas en incrementar la síntesis del FVW. Puede ser un recurso complementario de los anteriores<sup>5,6</sup>. Son útiles en las menorragias los estrógenos aislados, como los de síntesis a dosis 0,6 mg/kg/día, o bien asociado a un progestágeno (anticonceptivo).

**Agentes hemostáticos locales.** Trombina local, colágena micronizada en tiras para taponamiento nasal, goma de fibrina, etc.

**Tratamiento sustitutivo con hemoderivados.** Son eficaces en todos los subtipos de EVW, pero, debido al riesgo residual de enfermedades transmisibles y su elevado coste, deben reservarse a los pacientes no candidatos al tratamiento farmacológico (sin respuesta al DDAVP, taquifilaxia, etc.). Existen varios concentrados comerciales inactivados víricamente<sup>10,12,13</sup>. Parece importante que sean ricos en FVW con multímeros de alto peso molecular, lo que suele correlacionarse con una mejor actividad de FVW. Deben ser concentrados de FVIII ricos en FVW. Antigüamente se utilizaba el crioprecipitado, que no ofrece garantía transfusional. En la tabla 4 se indican las dosis y esquemas terapéuticos. En algunos casos, si persiste el sangrado es necesario recurrir a concentrados plaquetarios, que aportan FVW plaquetar. Algunos pacientes tipo 3 pueden llegar a presentar aloanticuerpos inhibidores del FVW, debiendo recurrir al intercambio plasmático, inmunoadsorción, etc., para retirar dicho anticuerpo, así como infusión de altísimas dosis de FVIII recombinante, o bien el FVII activado recombinante (rFVIIa) para cohibir la hemorragia, utilizado con éxito en varios pacientes.

Como planteamientos futuros están la terapia génica, el FVW recombinante, trasplante hepático, etc.

En resumen, si el paciente responde al DDAVP ésta es la primera elección. Se puede asociar al mismo antifibrinolíticos y otras medidas coadyuvantes. Si persiste el sangrado, o no responde, se deben infundir concentrados de FVIII ricos en FVW (nivel IIb de evidencia). Si persiste el sangrado, se pueden administrar concentrados de plaquetas. En aquellos pacientes con aloanticuerpos, se puede utilizar el rFVIIa recombinante.

TABLA 4

### Manifestaciones clínicas más frecuentes y tratamiento en la enfermedad de von Willebrand

Clínica	Frecuencia	Tratamiento
Epistaxis y gingivorragias	60%	Medidas locales + antifibrinolíticos
Menorragia	30%	Antifibrinolíticos, DDAVP, estrógenos de síntesis asociado o no a progestágeno
Extracción dentaria	40%	Antifibrinolíticos. Una dosis de DDAVP previa si responde, si no una dosis de concentrado FVIII/FVW
Hematomas leves	14%	Medidas locales + DDAVP. Si no mejora, o no hay respuesta, concentrado FVIII/FVW (en pacientes graves)
Hemorragia posparto	15%	DDAVP posparto si responde. Si no, concentrados FVIII/FVW. Asociar antifibrinolíticos
Hemorragia gastrointestinal	8%	Concentrados FVIII/FVW + antifibrinolíticos. Estrógenos. Si se presenta angiodisplasia, plantear profilaxis
Cirugía menor		Mantener niveles >30 U/dl de FVIII y FVW:Rco hasta curación. A veces es suficiente con DDAVP si responde bien. Si no, concentrados FVIII/FVW
Cirugía mayor		Mantener niveles >50 U/dl de FVIII y FVW:Rco hasta curación. Concentrados FVIII/FVW

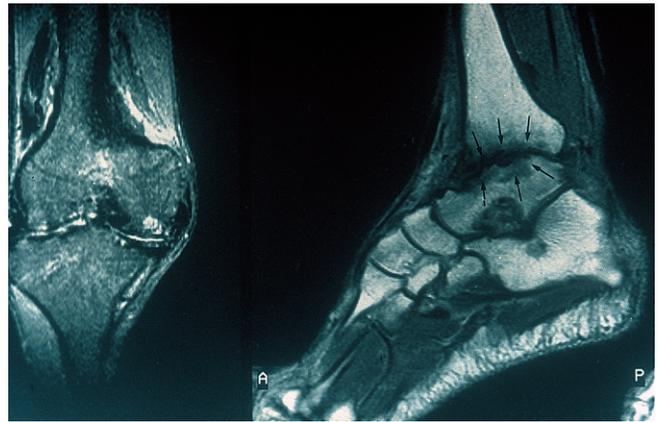
La infusión de 1 UI/kg de FVW:Rco aumenta 2 UI/dl el nivel plasmático. FVW: factor de von Willebrand.

## Hemofilia

Fue la primera coagulopatía congénita conocida. Es una enfermedad hereditaria<sup>1,2,9</sup> producida por la deficiencia de actividad del FVIII (hemofilia A o clásica) o bien del FIX (hemofilia B o enfermedad de Christmas). La prevalencia estimada es de 1/5-10.000 varones en la hemofilia A y de 1/30.000 en la B. Se transmiten como un rasgo recesivo ligado al cromosoma X (herencia ligada al sexo). Por ello, las mujeres transmiten el defecto pero no la padecen (salvo situaciones raras de homocigocia o doble heterocigocia). Todas las hijas de un varón hemofílico son portadoras obligadas, así como las que tienen más de un hijo hemofílico, o bien un hijo hemofílico e historia familiar en la línea materna. El FVIII se sintetiza en los sinusoides hepáticos y el FIX es un factor vitamina K dependiente sintetizado en el hepatocito. Las hemofilias A y B son indistinguibles clínicamente.

### Clínica

La gravedad e intensidad de la clínica hemorrágica se corresponde con el nivel del factor deficitario<sup>1,2,9</sup>. Así, en la hemofilia grave el nivel del factor es < 0,01 UI/ml (< 1%), con sangrado espontáneo y generalmente antes de los 6 meses, o bien al comenzar a andar; en la moderada el nivel de factor está entre 0,01-0,05 UI/ml (1%-5%), con sangrado tras cirugía o traumatismos mínimos, y se presenta alrededor de los 2 años; y en la leve es > 0,05 UI/ml (> 5%), con hemorragia postcirugía mayor o traumatismos intensos. El número de episodios hemorrágicos es variable en cada paciente. La afectación más frecuente es la del aparato locomotor, siendo característico el sangrado articular, o hemartrosis, que se produce ya en la temprana infancia, y que si no se trata adecuadamente, acaba provocando deformidades invalidantes (tabla 5). Supone el 65%-90% de los sangrados, siendo los de rodillas los más frecuentes, seguidos



**Fig. 4. Artropatía hemofílica en un paciente con una hemofilia A grave. Izquierda: resonancia magnética (RM) en plano coronal que demuestra pérdida del espacio articular femorotibial por destrucción de meniscos y de cartilago articular. Alteraciones en la cortical ósea subcondral por erosiones y quistes óseos subcondrales (flechas). Derecha: RM de tobillo que muestra la destrucción completa del cartilago articular tibio-astragalino y de las superficies óseas por erosiones generalizadas (flechas). Soler et al.**

de codos, tobillos, hombros y muñecas. Se caracterizan por dolor, tumefacción e impotencia funcional de la articulación. En los hemartros de repetición, y si no se tratan bien y precozmente, la sinovial se va hipertrofiando, se destruye el cartilago, lo que unido a la atrofia muscular va produciendo deformidad ósea y anquilosis; artropatía hemofílica (fig. 4). A veces se forman quistes óseos y pseudotumores hemofílicos. Las hemorragias musculares representan el 30% de los sangrados. Suelen ser espontáneas y muy extensas. Pueden producir atrofia muscular, contracturas y parálisis nerviosas, con consecuencias como el pie equino en los hematomas de gemelos, isquemia de Volkmann en los del antebrazo, etc. La rehabilitación desempeña aquí un papel determinante. También es fundamental diferenciar el hematoma del psoas ilíaco de una apendicitis aguda, ya que,

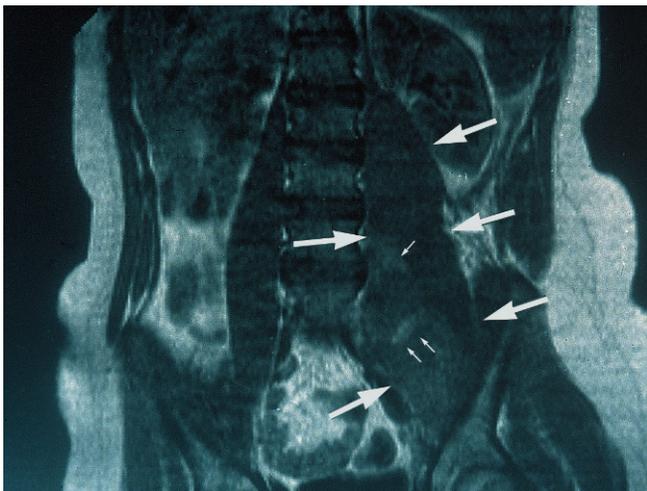
de no recibir un tratamiento adecuado, se puede producir isquemia del nervio cural, compresión de órganos adyacentes y hasta shock hipovolémico (fig. 5). Las pruebas complementarias como ecografía, tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética (RM) permiten valorar estos casos, así como la gravedad de la artropatía, y la respuesta al tratamiento. La hemorragia intracraneal con una incidencia estimada del 2%-13% según diferentes series es todavía hoy una causa frecuente de mortalidad. La mayoría son espontáneas, y a pesar de un adecuado manejo pueden quedar secuelas neurológicas. Muchas de estas hemorragias intracraneales se producen en el momento del parto, de ahí que esté contraindi-

**TABLA 5**  
**Tratamiento sustitutivo con concentrados de FVIII en hemofilia A grave**

Tipo de hemorragia	Nivel de FVIII deseado	Tratamiento
Hemartros agudo	30%-50%	Reposo, hielo local. Una o dos dosis. Fisioterapia en algunos casos
Intramuscular	30%-50%	Reposo + factor + rehabilitación
Sistema nervioso central	100%	Ante la sospecha, primero tratar. Si se confirma, ingreso, concentrados en infusión continua hasta resolución
Retrofaringea	50%-70%	Vigilancia. Antifibrinolíticos
Gastrointestinal	50%-100%	Ingreso, concentrados en infusión continua hasta resolución. Antifibrinolíticos
Hematuria	Si no cede: nivel de 50%	Inicialmente reposo, líquidos y corticoides. Los antifibrinolíticos están contraindicados. Si no cede, tratamiento sustitutivo
Cutáneo-mucosas	30%-40%	Medidas locales + antifibrinolíticos. Si no cede, tratamiento sustitutivo
Retroperitoneal	100%	Ingreso, concentrados en infusión continua hasta resolución (mínimo 2 semanas)
Traumatismo o cirugía	100% inicial. 50% hasta curación herida y 30% hasta curación total	Concentrados en bolos o infusión continua
Extracción dentaria	1 dosis única cuando es necesaria	Antifibrinolíticos + DDAVP. Suele ser suficiente en la mayoría

Dosis orientativas, que se deben adaptar a cada paciente y a cada situación. Se calcula con la siguiente fórmula:

$$\text{Dosis} = \frac{\text{peso en kg} \times \% \text{ de nivel de FVIII deseado}}{2}$$



**Fig. 5.** Hematoma del psoas iliaco en hemofilia A grave. Resonancia magnética (RM) en plano coronal que demuestra aumento del tamaño del músculo psoas iliaco izquierdo (flechas grandes) por hematoma, con áreas hiperintensas centrales (flechas pequeñas) que corresponden a zonas en el hematoma con metahemoglobina por sangrado subagudo. Soler et al.

cado el uso del fórceps cuando se sospecha el nacimiento de un niño hemofílico. Otras manifestaciones hemorrágicas son: la hematuria, que suele ser microscópica, aunque a veces los coágulos pueden obstruir los uréteres y originar cólicos nefríticos; el sangrado orofaríngeo (durante la dentición o tras extracciones dentarias), incluida la hemorragia retrofaríngea que puede llegar a obstruir la vía aérea; y la hemorragia gastrointestinal (más frecuente si está asociada a hepatopatía).

### Diagnóstico

Se basa en la clínica hemorrágica personal y/o familiar unida a un TTPa prolongado que se corrige con plasma normal, así como la titulación del factor deficitario<sup>3,4</sup>, o del inhibidor si lo hay. El FVW es normal, así como el TH. Es imprescindible realizar un estudio genético<sup>14</sup> (informativo en el 99,9% de los casos de hemofilia A, y en el 95% de la hemofilia B grave-moderada). Permite detectar deleciones, inserciones, mutaciones, así como la inversión del intrón 22 (en el 50% de las hemofilias A graves, asociado al desarrollo de inhibidor), etc. Es imprescindible un estudio familiar, así como un adecuado diagnóstico de mujeres portadoras: se estudia el defecto conocido en la familia, bien por análisis de los fragmentos de restricción del ADN longitudinal o bien de una mutación ya conocida. El correcto diagnóstico prenatal también es posible en la actualidad por biopsia de las vellosidades coriónicas o amniocentesis<sup>15</sup>.

### Diagnóstico diferencial

Con la EVW (en el tipo 2N existe alteración del dominio) o con la hemofilia adquirida (inhibidor adquirido contra el FVIII) asociada frecuentemente a conectivopatías, posparto y síndromes linfoproliferativos. También deberemos descartar déficits combinados de varios factores, en cuyo caso puede alargarse también el TP (déficit de FV, vitamina K, etc.) (fig. 2).

### Tratamiento

En caso de sangrado, se debe instaurar lo antes posible, ya que acorta la duración del tratamiento y limita las lesiones residuales, además de mejorar clínicamente. Para el dolor se puede utilizar paracetamol o metamizol. En artropatía hemofílica avanzada, puede llegar a utilizarse ibuprofeno, indometacina o prednisona. Se pueden utilizar varios recursos (tabla 5):

**Farmacológicos.** Hemostáticos locales, antifibrinolíticos, como adyuvantes y DDAVP para sangrados leves y hemofilia leve-moderada. Las dosis son las mismas que para la EVW y se debe realizar siempre una prueba de respuesta al DDAVP en pacientes con hemofilia A moderada o leve, ya que podremos evitar la administración de concentrados.

**Tratamiento sustitutivo.** De elección son los concentrados recombinantes<sup>9,10,16</sup> de FVIII para la hemofilia A, y de FIX para la hemofilia B. Si no están disponibles, se utilizarán concentrados plasmáticos de muy alta pureza, inactivados víricamente (nivel IV, grado C), intentando evitar en el déficit de FIX los CCP (nivel Ib). Existen múltiples preparados comerciales. El concentrado que se escoja ha de reunir condiciones de eficacia y seguridad (vírica, inhibidores). El nivel de factor a alcanzar se puede visualizar en la tabla 5. El tratamiento sustitutivo puede ser:

**A demanda.** Administración de factor en situaciones de hemorragia de modo precoz, con inmovilización, analgesia y rehabilitación, si son necesarios.

**Profilaxis domiciliaria.** El paciente dispone de concentrados de factor y se lo administra 2-3 veces a la semana, convirtiendo la hemofilia A grave en una moderada, intentando así prevenir la artropatía hemofílica y otras hemorragias. Esta profilaxis puede ser primaria (en edad temprana, o a partir de la primera hemartrosis), o bien secundaria (tras la aparición de varios hemartros), que tiene la ventaja de mejores accesos venosos en los pacientes. Asimismo, se puede considerar una profilaxis secundaria corta, realizada tras cirugías, pruebas cruentas, etc. Ambos tipos de profilaxis son imprescindibles para una adecuada inserción social del paciente hemofílico y contribuyen a la disminución de las secuelas de la enfermedad.

### Tratamiento ortopédico-rehabilitador

#### La terapia génica todavía está en fase experimental

#### Consejo genético y detección de portadoras

**Complicaciones del tratamiento sustitutivo con concentrados.** **Infecciones.** Hepatitis, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y parvovirus: teóricamente erradicados en productos recombinantes. Otros: priones, nuevos virus, etc. Estos pacientes deben estar adecuadamente vacunados para la hepatitis A y B, recibidas por vía subcutánea (nivel IIb de evidencia), al igual que en todas las demás coagulopatías.

**Aloanticuerpos contra el FVIII o IX infundido.** Se producen hasta en un 20%-30% de los pacientes en la hemofilia A y en un 5% en la B. Pueden ser de baja respuesta (la exposición al factor produce mínimo aumento del título del inhibidor) o de alta respuesta (se produce un rápido incremento del título del inhibidor). Su erradicación plantea siempre dificultades de manejo<sup>10,17</sup>. La inmunotolerancia, que consiste en administrar grandes dosis de factor, asociado o no a inmunosupresión, produce diferentes grados de respuesta. Si hay fracaso terapéutico, o en situaciones de sangrado grave, se pueden administrar concentrados de complejo protrombínico activado (CCPa), o bien el rFVIIa.

**Reacciones alérgicas a algún componente del concentrado hemostático**

## Otras coagulopatías congénitas

### Concepto y clasificación

Existen déficits congénitos de los restantes factores implicados en la coagulación<sup>1-3,11</sup>. Son poco frecuentes y su herencia es generalmente autosómica recesiva. El nivel hemostático es diferente para cada uno de ellos. Se manifiestan como sangrados espontáneos de diferente consideración o postraumáticos, siendo muy raros los hemartros. Los problemas hemorrágicos suelen presentarse en los homocigotos, pero hay que tener especial cuidado con los heterocigotos ante situaciones como la cirugía. No hay estudios clínicos comparativos por su baja prevalencia, y las recomendaciones se basan en la experiencia clínica y las opiniones de expertos (nivel IV de evidencia)<sup>10,18</sup>. Se describen a continuación las más frecuentes.

### Déficit de FXI (también llamada hemofilia C)

Su prevalencia es mayor en la raza judía de origen Ashkenazi. Las hemorragias son más infrecuentes que en las otras hemofilias y menos graves, por lo que en ocasiones pueden ser manejadas con antifibrinolíticos. En caso necesario (normalmente con niveles < 15 U/dl) se dispone de concentrado plasmático de FXI, que se debe utilizar con cuidado por el riesgo de eventos trombóticos asociados (nivel IV). Si existe alto riesgo cardiovascular, algunos autores recomiendan plasma fresco congelado (PFC) (20-30 U/kg).

### Déficit de FXII, precalicreína y cininógenos de alto peso molecular

No se acompañan de diátesis hemorrágica, por lo que no precisan tratamiento. Suelen ser un hallazgo analítico. El déficit de FXII, en cambio, se ha asociado a fenómenos trombóticos.

### Déficit de FII (protrombina)

Muy raro. El tratamiento se realiza con PFC, o CCP a dosis de 20-30 U/kg para mantener niveles de 20-30 U/dl.

### Déficit de FV

Sólo sangran las formas homocigotas, con niveles inferiores a 10-15 U/dl. El tratamiento consiste en PFC. A veces es necesario el uso de concentrados de plaquetas.

### Déficit de FVII

Es el más frecuente de los defectos congénitos raros<sup>19</sup>. Existe gran heterogeneidad molecular, con gran variabilidad clínica, que no se correlaciona demasiado con los niveles de factor. En las deficiencias graves (nivel < 1%), los sangrados pueden ser intensos, sobre todo por mucosas (epistaxis y menorragias) y con elevado número de hemorragias cerebrales. Se han descrito casos asociados a trombosis, por mecanismos no bien explicados. Existe concentrado recombinante de FVII (a dosis de 20 µg/kg), y también plasmático. El nivel hemostático es de 10-15 U/dl. En último caso también se puede usar el plasma fresco.

### Déficit de FX

Elevada heterogeneidad molecular: los homocigotos son los que suelen presentar clínica hemorrágica. Para el tratamiento se emplea CCP o PFC para mantener niveles de 10-15 U/dl.

### Déficit de FXIII

Debe sospecharse cuando existe clínica hemorrágica, historia familiar y las pruebas coagulativas son normales. Debe confirmarse con otras pruebas como la solubilidad del coágulo en urea. Los pacientes homocigotos presentan sangrados moderado-graves, que se pueden manifestar al nacer (cordón umbilical). También presentan cicatrización retardada de las heridas, infertilidad y abortos de repetición. Dada la relativa frecuencia de hemorragia en el sistema nervioso central (SNC), algunos aconsejan profilaxis mensual con concentrado de FXIII (a dosis de 10-20 U/kg) o bien plasma fresco, para mantener niveles superiores a 3-5 U/dl.

### Déficit de $\alpha$ 2 antiplasmina

Se produce una hiperfibrinólisis de modo que el tapón hemostático se lisa prematuramente. Los homocigotos son los que pueden presentar hemorragias graves, siendo característico también el sangrado por el cordón umbilical. Se trata con antifibrinolíticos.

### Alteraciones del fibrinógeno

Afibrinogenemia, hipofibrinogenemia y disfibrinogenemias. La afibrinogenemia congénita es muy rara, pero tiene manifestaciones hemorrágicas en ocasiones muy graves, siendo característico el sangrado por el cordón umbilical, y por mucosas. No se detecta coágulo en las diferentes pruebas. Disponemos de concentrados de fibrinógeno (Haemocompletan®).

Las disfibrinogenemias son más frecuentes y se producen por mutaciones puntuales en la secuencia de cualquiera de sus tres cadenas. Se manifiestan a veces con clínica hemorrágica leve-moderada y, algunas, con fenómenos trombóticos. Está alterada la estructura molecular del fibrinógeno, y existe una discrepancia entre el fibrinógeno cuantificado con métodos funcionales e inmunológicos. A veces la disfibrinogenemia es adquirida, asociada a hepatopatía, síndrome linfoproliferativo, etc.

### Déficits combinados

Se producen por transmisión genética de un defecto conjunto, o por asociación casual de varios defectos. El más frecuente es el déficit de FV y FVIII, aunque existen otros mu-

chos. Son infrecuentes las hemorragias espontáneas. Se deben reponer ambos factores.

## Coagulopatías adquiridas

Las alteraciones adquiridas<sup>1-3,5,20</sup> de la coagulación aparecen en individuos sin historia previa personal ni familiar, bien coincidiendo con el uso de fármacos, una enfermedad o un acto quirúrgico (tabla 1). Las manifestaciones hemorrágicas se pueden ver agravadas con los signos y síntomas de la enfermedad de base, mostrando, en ocasiones, poca correlación con las pruebas de coagulación. Como siempre, se debe realizar una adecuada historia y exploración que nos ayuden a encauzar las pruebas analíticas y complementarias (fig. 2 y tabla 2). Se analizan a continuación las causas adquiridas más relevantes, que pueden ser, en líneas generales, por defecto de síntesis de factores, por aumento de consumo de los mismos, o por inhibidores de estos factores.

### Déficit de vitamina K

La vitamina K es indispensable para carboxilar los residuos glutámicos presentes en los precursores de los factores II, VII, IX y X y proteínas C y S. Si existe un déficit de vitamina K los factores son inactivos. Es la coagulopatía adquirida más frecuente<sup>1,2</sup>.

#### Causas

Puede ser debida a una falta de aporte de vitamina K (bien porque falla la ingesta, o porque no se sintetiza adecuadamente), así como una mala absorción de la misma, o un fallo en el transporte (tabla 6).

#### Clínica

Las manifestaciones hemorrágicas son variables y dependen de la gravedad del déficit.

#### Diagnóstico

Historia clínica sumada a pruebas de laboratorio compatibles: TP prolongado y en ocasiones también el TTPa alargados (fig. 2) que corrigen. Se confirma con la cuantificación de los factores, así como la normalización a las pocas horas de la administración de vitamina K<sub>1</sub> (en la hepatopatía se corrige muy parcialmente).

#### Tratamiento

Administración de vitamina K<sub>1</sub>, bien por vía oral (ineficaz si hay malabsorción), subcutánea o intravenosa (riesgo de anafilaxia). Por el riesgo de hematomas intramusculares, se debe evitar la vía intramuscular en déficits graves. Las dosis son: para el recién nacido, dosis única de 0,5-1 mg intramuscular (previene la enfermedad hemorrágica del recién nacido); para el adulto, 5-10 mg oral o subcutánea diario durante tres días. En pacientes desnutridos se debe administrar al menos una dosis semanal profiláctica. Sólo en situaciones extremas, de hemorragia vital, se puede administrar PFC, o bien CCP, sin olvidar el potencial riesgo infeccioso.

TABLA 6

### Causas de déficit de vitamina K

<b>Falta de aporte</b>	
Dieta deficiente	Una dieta normal aporta la vitamina K necesaria (1 mg diario)
Posoperados	
Pacientes a dieta absoluta	
Disminución de síntesis por flora saprofitas intestinal	Tratamiento antibiótico de amplio espectro, enfermedades intestinales
Recién nacido (enfermedad hemorrágica del recién nacido: sangrado en zonas de punción, melenas, SNC, etc.)	Déficit aporte + inmadurez hepática + incapacidad de síntesis intestinal. Leche materna pobre en vitamina K
<b>Falta de absorción</b>	
Malabsorción intestinal	Esprue, esteatorrea idiopática, celiaca, colitis ulcerosa, enteritis regional, ascariis, resección intestinal, tratamiento con colestiramina
Déficit de sales biliares	Obstrucción biliar
<b>Falta de transporte</b>	
Hipertensión portal	
<b>Enfermedad hepática</b>	
	Disminuye síntesis factores, asociado a otras alteraciones (excepto FVIII)
<b>Fármacos</b>	
Antagonistas vitamina K: acenocumarol, warfarina. Envenenamiento con raticidas	Impiden la utilización de la vitamina K
Antibióticos de amplio espectro	Impiden la síntesis por la flora saprofitas intestinal: sulfamidas
SNC: sistema nervioso central.	

### Enfermedad hepática

La diátesis hemorrágica es multifactorial<sup>1,21</sup>:

1. Defecto de síntesis de factores (todos menos FVIII, incluyendo antitrombina y proteínas C y S).
2. Defecto de aclaramiento de factores activados (se produce un consumo crónico, lo que incrementa aún más la fibrinólisis).
3. Incremento de fibrinólisis: por déficit de plasminógeno y  $\alpha_2$  antiplasmina.
4. Trombopenia-trombopatía asociada (por hiperesplenismo, déficit de fólculo, etc.).
5. Pérdida de factores en el líquido ascítico.
6. Si se asocia a colestasis, concurre un déficit de vitamina K.

#### Causas

Hepatitis (infecciosa, tóxica), cirrosis, colestasis (aguda o crónica), metástasis, etc.

#### Clínica

Sangrado variable, tras pruebas cruentas, cirugía, o bien por factores locales (varices esofágicas, hemorroides, angiomas, otros).

#### Pruebas diagnósticas

Quedan reflejadas en la figura 2. Tiempo de protrombina prolongado y a veces también TTPa y trombopenia en ocasiones. Se deben cuantificar factores hepáticos (FV disminuido en hepatopatías graves y lo diferencia del déficit de vi-

tamina K). Es difícil, a veces, el diagnóstico diferencial con la CID.

### Tratamiento

Antifibrinolíticos, eficaces en sangrados por mucosas o leves. En algunos casos puede ser de ayuda la administración de DDAVP, así como parece prudente administrar vitamina K, por si hubiese déficit de vitamina K asociado. Si hay hemorragia grave o procedimientos invasivos, se deberán usar hemoderivados: plasma fresco congelado, CCP (potencial trombogénico), y r-FVIIa (caro), etc.

## Inhibidores adquiridos de los factores de la coagulación

Pueden ser específicos contra un factor en concreto, o inespecíficos (anticoagulante tipo lupus).

### Inhibidores específicos, adquiridos

También llamados anticoagulantes circulantes. Son anticuerpos que inhiben directamente los factores de la coagulación o sus reacciones. Se producen como consecuencia de la transfusión de factores de la coagulación en pacientes deficientes, o pueden aparecer *de novo* en pacientes no hemofílicos. Los más frecuentes son los dirigidos contra el FVIII. La hemofilia adquirida es una patología poco frecuente, un caso por cada millón al año<sup>20,21</sup>, grave, caracterizada por la aparición espontánea de autoanticuerpos que inhiben o neutralizan parcial o completamente los factores de la coagulación. Estos autoanticuerpos se dirigen generalmente contra epítopos de los dominios A2 y C2 del FVIII. Se deben distinguir de los aloanticuerpos contra el FVIII infundido en pacientes con hemofilia A, por ejemplo, que se denominaría hemofilia A con inhibidor, complicación más importante hoy en día del tratamiento de la hemofilia A y mencionado con anterioridad (20%-30% de los pacientes tratados). La edad de aparición más frecuente es entre 60-80 años. No hay diferencias entre sexos, salvo entre los 20-30 años, en que aumenta en mujeres en relación con embarazo y puerperio.

**Causas.** Idiopática, enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico [LES], artritis reumatoide), neoplasias (síndromes linfoproliferativos, Waldstrom, neoplasia de próstata, pulmón, etc.), enfermedades dermatológicas (pénfigo), infecciones, fármacos (penicilina, sulfamidas, interferón), posparto (contra FVIII y FIX), cirugías, etc.

**Clínica.** Hemorragias de distinta gravedad, más frecuentes las graves en los inhibidores del FVIII (el 80% comprometen la vida). A veces pueden ser incluso asintomáticos (hallazgo de laboratorio). Predominan las hemorragias cutáneas, intramusculares, hematuria, hemorragia digestiva, en posparto o tras cirugía, así como las producidas por técnicas cruentas.

**Diagnóstico.** Tiempo de protrombina o TTPa alargado que no se corrige con plasma control (fig. 2). Se debe identificar y titular el inhibidor.

**Tratamiento**<sup>22</sup>. *Detener la hemorragia.* Si el título de inhibidor es bajo, puede ser suficiente con administrar un concentrado del factor inhibido a dosis elevadas<sup>20</sup>. Si es contra el FVIII, administrar FVIII plasmático o recombinante, también porcino (evitamos la reacción cruzada), o bien productos que utilicen otra vía de la coagulación como el rFVIIa (de elección en hemorragias graves o cirugías). Si el título es alto, rFVIIa o bien CCPa.

*Erradicación del inhibidor.* Es fundamental el tratamiento de la enfermedad de base. En casos de título bajo del inhibidor y ausencia de sangrado, es prudente esperar la posible remisión espontánea, que se produce hasta en un 36% (posparto, drogas, curación de enfermedad de base). Si no hay remisión se pueden utilizar protocolos de inmunotolerancia (administración continuada del factor), y otros protocolos<sup>22</sup> como gammaglobulina a altas dosis o diferentes esquemas terapéuticos con inmunosupresores: corticoides, ciclofosfamida, azatioprina, etc., que consiguen hasta un 90% de respuestas.

### Inhibidores inespecíficos, adquiridos: síndrome antifosfolípido y anticoagulante lúpico

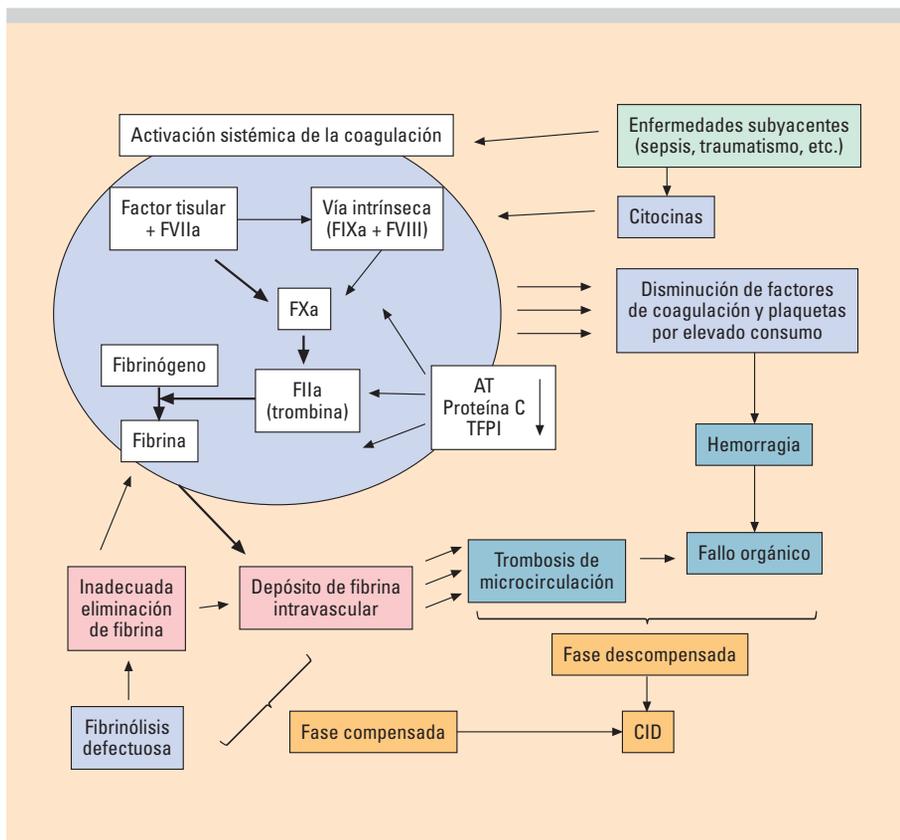
Son aquellos que reaccionan predominantemente con fosfolípidos de carga negativa. Constituyen un grupo heterogéneo detectable *in vitro* por la inhibición de pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos (anticoagulante lúpico), o bien mediante análisis inmunológicos (anticuerpos antifosfolípido, uno de los cuales es el anticuerpo anticardiolipina). Aunque *in vitro* se comportan como anticoagulantes, *in vivo* se manifiestan prioritariamente por fenómenos trombóticos, abortos y trombopenia. Es muy rara la diátesis hemorrágica, y si la hay, suele ir asociada a trombopenia o hipoprotrombinemia. Se tratará en otro capítulo.

### Enfermedad de von Willebrand adquirida<sup>1,2,21</sup>

Se asocia a síndromes linfoproliferativos (48%), mieloproliferativos (15%), neoplasias (5%), trastornos inmunes (2%), enfermedades cardiovasculares, etc. Las manifestaciones clínicas son similares a la forma congénita. Están disminuidos el cofactor de la ristocetina y el antígeno y, en algunos casos, están ausentes los multímeros de alto peso (EVW 2A y 2B). Puede deberse a diferentes mecanismos fisiopatológicos. El tratamiento es el de la enfermedad de base, así como los diferentes preparados utilizados en la EVW: DDAVP, concentrados, así como inmunoglobulinas, inmunosupresores, etc.

## Coagulación intravascular diseminada

Es la consecuencia de la pérdida de control local de la activación intravascular de la coagulación, generándose grandes cantidades de trombina, y plasmina, lo que resulta en la formación de fibrina intravascular, con oclusión trombótica de pequeños y medianos vasos, y activación secundaria de la fibrinólisis<sup>21,23,24</sup>. El consumo y disminución de las plaquetas y diferentes factores de la coagulación puede producir sangrado intenso, que coexiste con la obstrucción del flujo sanguí-



**Fig. 6. Fisiopatología de la coagulación intravascular diseminada.** La activación de la coagulación por mecanismos desencadenantes indirectos de coagulación intravascular diseminada (CID) (endotoxinas, virus, etc.) a través de la vía del factor tisular (desencadenante directo, liberado también en tejido placentario, células neoplásicas, traumatismos, etc.) se ve facilitada por la disregulación simultánea de las vías fisiológicas anticoagulantes (proteína C, antitrombina), y la fibrina así formada es inadecuadamente retirada por un sistema fibrinolítico defectuoso. Todo ello conduce, por una parte, al consumo de factores, y por otra, a trombosis de la microcirculación, que en la fase descompensada conduce a hemorragia y fallo orgánico. AT: antitrombina.

neo a los órganos. La consecuencia final es la necrosis de los mismos, y el fallo orgánico (fig. 6).

### Etiopatogenia

Constituye una complicación muy grave de diferentes procesos (tabla 7).

La formación de fibrina es el resultado de una generación aumentada de trombina, mayoritariamente por la vía del factor tisular, expresado en la superficie de células mononucleares activadas, células endoteliales o tumorales. Ésta se perpetúa porque se activa la vía intrínseca, y fallan los mecanismos fisiológicos de anticoagulación (antitrombina, proteína C e inhibidor de la vía del factor tisular). Adicionalmente, van aumentando superficies fosfolípídicas cargadas negativamente, generándose más trombina y daño celular. Se activa la cascada de la inflamación. La fibrinólisis es defectuosa, con niveles elevados del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), por lo que el desbalance entre la generación y degradación de fibrina produce trombos en la microcirculación. A todo ello contribuyen varias citocinas como la IL-6 y el factor de necrosis tumoral. En ocasiones se produce plasmina por activación secundaria de la fibrinólisis por parte de la trombina, al generarse grandes cantidades de activador de

plasminógeno tisular a partir de las células endoteliales. Cuando esto ocurre, predominan los hallazgos de hiperfibrinólisis en el estudio de coagulación<sup>21,23,24</sup> (fig. 6).

### Clínica

Clínicamente se puede manifestar en un amplio espectro que va desde la hemorragia a la trombosis, sumado a las propias de la enfermedad de base. Aunque el sangrado se considere el signo más frecuente, el fallo orgánico que se va produciendo determina otras manifestaciones y marca la gravedad. La aparición de shock, sin síndrome hemorrágico que lo justifique, también es característico. Tiene una elevada mortalidad. El pronóstico depende de la etiología, edad, estado general y precocidad del tratamiento. Se puede clasificar en crónica o compensada y aguda<sup>1,2</sup>.

Se considera crónica cuando la velocidad de consumo de factores no excede su producción. Los tiempos de coagulación son normales o acortados y existe aumento de PDF y dímero D (DD). No suelen manifestarse como trastorno hemorrágico. El prototipo es el síndrome de Trousseau, con un estado hipertrombótico. También en este grupo se engloban los hemangiomas cavernosos.

En la CID aguda o descompensada la hemorragia es el signo más frecuente (75%), limitada a sitios de lesión o en cualquier localización, con estudios de coagulación alterados. Se debe a: depleción de factores, trombopenia y trombopatía e hiperfibrinólisis. Pero también se produce trombosis por la formación extensa de fibrina y microagregados en pequeños vasos, pudiendo producir una *púrpura fulminans*, en ocasiones con gangrena de dedos o extremidades, infartos hemorrágicos en la piel, hemorragia suprarrenal (síndrome de Waterhouse-Friderichsen) y necrosis cortical renal (frecuentes en sepsis). Aquí desempeñan un papel importantísimo los inhibidores naturales de la coagulación (antitrombina, proteína C). También hay hemorragia cuando predomina la fibrinólisis como en la leucemia aguda promielocítica (LAPM).

### Diagnóstico

Se establece con la evaluación conjunta de la clínica y pruebas de laboratorio alteradas a consecuencia del consumo de factores y de hiperfibrinólisis (fig. 6). Habrá trombopenia o disminución progresiva de sus cifras, tiempos alargados (TP, TTPa, TT), factores disminuidos, incluido el fibrinógeno y el FVIII (diagnóstico diferencial con hepatopatía), así

TABLA 7

**Situaciones clínicas asociadas a coagulación intravascular diseminada****Sepsis o infección grave**

Cualquier microorganismo, desencadenado por endotoxinas o exotoxinas y mediado por citocinas

**Traumatismo grave**

Grandes cantidades de factor tisular, sobre todo en TCE. También tras embolismo graso, quemaduras graves, etc.

**Cáncer**

Tanto sólidos (páncreas, próstata) como hematológicos (LAPM)

**Trastornos obstétricos**

*Abruptio placentae*

Preeclampsia avanzada

Embolismo líquido amniótico

**Trastornos vasculares**

Hemangiomas gigantes (síndrome Kasabach-Merritt)

Aneurisma aórtico gigante

**Anemia hemolítica microangiopática**

Púrpura trombótica trombocitopénica

Síndrome hemolítico urémico

Síndrome HELLP

**Toxinas**

Veneno de serpiente, fármacos, anfetaminas

**Reacciones inmunológicas**

Reacciones alérgicas graves

Incompatibilidad ABO transfusional

Rechazo agudo trasplante

TCE: traumatismo craneoencefálico; LAPM: leucemia aguda promielocítica.

como PDF y DD aumentados. Si predomina la fibrinólisis, los PDF y dímeros están muy aumentados, y los factores que son el sustrato de la plasmina (fibrinógeno, FV y FVIII) están muy disminuidos. El descenso de los niveles de antitrombina, proteína C y plasminógeno puede ayudar a valorar la gravedad de la CID. También pueden aumentar los TAT (complejos trombina-antitrombina) y el fragmento F1+2 de la protrombina. Puede haber también datos de hemólisis microangiopática (esquistocitos). A veces es muy difícil de diferenciar de la hepatopatía (el FVIII suele estar aumentado, los DD pueden ser negativos, y no hay empeoramiento de estudio en horas). En fases iniciales pueden estar los tiempos acortados, por exceso de trombina<sup>21,23,24</sup>.

**Tratamiento**

**Tratamiento de la causa.** En algunos casos puede llegar a ser suficiente (obstétricos, quirúrgicos), pero en otros no (sepsis por gramnegativos y tratamiento antibiótico adecuado), sumado al soporte multiorgánico preciso (aminas vasoactivas, ventilación asistida, diálisis, etc.).

**Tratamiento sustitutivo en el caso de diátesis hemorrágica.** Es importante iniciar tratamiento sustitutivo con plasma fresco congelado y concentrados de plaquetas (eficacia no valorada en estudios aleatorizados). El recuento de plaquetas debe mantenerse por encima de las 50.000/mm<sup>3</sup>.

**Concentrados de proteína C activada recombinante<sup>24,25</sup>.** Se ha visto que reducen la mortalidad en los casos de CID por sepsis (evidencia nivel I). Además de actuar como un anticoagulante, tiene efectos antiinflamatorios y antiapoptóticos. Esto podría explicar por qué otros anticoagulantes como los concentrados de antitrombina y el inhibidor de la vía del factor tisular no tienen tan buenos resultados. Se utiliza en una perfusión de 96 horas, y se debe tener especial cuidado en trombopenias intensas por el riesgo de hemorragia cerebral. En la sepsis meningocócica se ha usado con éxito la proteína C inactivada (zimógeno), nivel IV evidencia.

**Heparina.** Si hay predominio trombótico (*púrpura fulminans*, isquemia acral, formas crónicas) sigue siendo controvertido el uso de heparina por aumentar el riesgo de hemorragia (no se ha llegado a demostrar su eficacia en ensayos controlados). Las dosis suelen ser más bajas que para el tratamiento de la trombosis.

**Antifibrinolíticos.** Se utilizarán cuando hay clara evidencia del predominio de hiperfibrinólisis, como la LAPM, estando contraindicado en el resto de los casos.

**Coagulopatía asociada a fármacos**

Heparina, anticoagulantes orales y fibrinolíticos. Será tratado en el capítulo correspondiente.

Otros fármacos: dextranos y coloides (coagulopatía dilucional), asparraginas (hipofibrinogenemia), antiepilépticos (déficit de vitamina K), etc.

**Hiperfibrinólisis primaria**

Con excepción de la producida por tratamientos fibrinolíticos es muy rara. Se produce en aquellas situaciones que generan mucha plasmina, como: cirugías, lesiones de tejidos ricos en activador del plasminógeno (neo de páncreas, próstata, LAPM), cirrosis hepática. Es muy difícil de diferenciar de la hiperfibrinólisis por CID. Están disminuidos el plasminógeno, la  $\alpha 2$  antiplasmina y el fibrinógeno. Los PDF están muy aumentados con respecto a los dímeros D, y también los complejos plasmina-antiplasmina, no así los TAT. El tratamiento consiste en antifibrinolíticos.

**Amiloidosis**

La coagulopatía se asocia a un déficit de FX debido a la afinidad de estos factores por el amiloide, al que se fija, siendo retirado del plasma. Las manifestaciones hemorrágicas son variadas, desde simples equimosis a hematomas intramusculares o articulares. Pueden responder a la infusión de CCP. En ocasiones se produce un incremento de la fibrinólisis, con hipofibrinogenemia y disminución de  $\alpha 2$  antiplasmina.

## Síndromes de hiperconsumo localizado

Se consumen plaquetas y factores de la coagulación pero de modo localizado, aunque a veces puede ser importante y ocasionar diátesis hemorrágica. Las situaciones más frecuentes son el aneurisma aórtico (cuyo tratamiento es quirúrgico), hemangiomas (se puede resolver mediante embolización), nefropatías (rechazo agudo, asociado a LES, etc.).

## By-pass cardiopulmonar: cirugía extracorpórea

Se produce por trombopenia y trombopatía, así como disminución de los factores de la coagulación, todo ello por consumo y por hemodilución, a lo que hay que sumar exceso de heparina (por escasa neutralización, exceso de protamina, etc.) y también incremento de la fibrinólisis. El tratamiento consiste en una adecuada neutralización de la heparina con protamina, transfusión de concentrados de plaquetas, reposición de factores y, si hay predominio de hiperfibrinólisis, antifibrinolíticos.

## Agradecimientos

Este trabajo ha sido realizado en parte gracias a la ayuda de investigación FIS #03/0408. Expresamos también nuestro agradecimiento a Wyeth Farma y a Bayer por sus ayudas de investigación.

## Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Epidemiología

1. Batlle J, López Fernández MF. Alteraciones plasmáticas de la coagulación. En: Teixidor-Rodés, editores. Tratado de Medicina Interna. Barcelona: Masson, 1999; p. 3050-63.

2. Castillo R, Ordinas A, Reverter JC, Vicente V, Rocha E. Enfermedades de la hemostasia. En: Rozman, editores. Tratado de Medicina Interna. Barcelona: Doyma, 1998; p. 1770-804.
3. Noya MS, Batlle J. Diátesis hemorrágica. En: Sanz, Carreras, editores. Manual Práctico de Hematología Clínica. Barcelona: Antares, 2002; p. 305-12.
4. Dacie and Lewis's Practical Haematology. Lewis SM, Bain B, Bates I, editors. 9.<sup>th</sup> ed. London: Elsevier, 2001; Chap.16:p.361-84.
5. ● **Batlle J, López Fernández MF. Enfermedad de von Willebrand. Hematol Citocinas Inmunoter Ter Cel 1999;2:85-106.**
6. Noya MS, Batlle J. Tratamiento de la Enfermedad de von Willebrand. En: Batlle J, Rocha E, editores. Guía Práctica de coagulopatías congénitas. Madrid: Acción Médica, 2001; p. 181-204.
7. ● **Castaman G, Federici A, Rodeghiero F, Mannucci P. Von Willebrand's disease in the year 2003: towards the complete identification of gene defects for correct diagnosis and treatment. Haematologica 2003;88:94-108.**
8. Sadler JE. A revised classification of von Willebrand disease. Thromb Haemostas 1994;71:520-5.
9. López Fernández MF, Batlle J. Alteraciones congénitas de la coagulación. En: Sanz, Carreras, editores. Manual Práctico de Hematología Clínica. Barcelona: Antares, 2002; p. 345-55.
10. United Kingdom Haemophilia Centre Directors Organisation Executive Committee. Guidelines on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. Haemophilia 2003;9:1-23.
11. Sutor A. Desmopressin in bleeding disorders of childhood. Seminars Thromb Hemostas 1998;24:555-66.
12. Lusher JM. Clinical guidelines for treating von Willebrand disease patients who are not candidates for DDAVP- a survey of european physicians. Haemophilia 1998;4(s3):11-4.
13. ✓ **Manucci PM, Tenconi RM, Castaman G, Rodeghiero F. Comparison of four virus-inactivated plasma concentrates for treatment of severe von Willebrand disease: a cross-over randomized trial. Blood 1992;79:3130-7.**
14. Gallardo D, Vidal F, Altisent C. Diagnóstico molecular. Estudio de portadoras y consejo genético. En: Batlle J, Rocha E, editores. Guía Práctica de coagulopatías congénitas. Madrid: Acción Médica, 2001; p. 35-48.
15. Kulkarni R, Lusher J. Perinatal management of newborns with haemophilia. Br J Haematol 2001;112:264-74.
16. López Fernández MF, Vale A. Tratamiento sustitutivo. Concentrados disponibles. Formas de administración. En: Batlle J, Rocha E, editores. Guía Práctica de coagulopatías congénitas. Madrid: Acción Médica, 2001; p. 61-83.
17. Ingerslev J. Strategies for the treatment of inhibitor patients. Haematologica 2000;85:15-20.
18. Sedano C, Prieto M, Zubizarreta A. Tratamiento de otras coagulopatías congénitas menos frecuentes. En: Batlle J, Rocha E, editores. Guía Práctica de coagulopatías congénitas. Acción Médica, 2001;p.205-12.
19. Perry D. Factor VII deficiency. Br J Haematol 2002;118:689-700.
20. ● **Delgado J, Jiménez-Yuste V, Hernández-Navarro F, Villar A. Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. Br J Haematol 2003;121:21-35.**
21. Marco F, Sedano C. Alteraciones adquiridas de la coagulación. En: Sanz, Carreras, editores. Manual Práctico de Hematología Clínica. Antares, 2002; p. 357-66.
22. López Fernández MF, Ordí J. Tratamiento inmunosupresor en la hemofilia adquirida. En: Marco P, editores Hemofilia Adquirida. Diagnóstico y Tratamiento. Madrid: NovoNordisk, 2001;p.49-57.
23. ● **Levi M, Ten Cate H. Current concepts: disseminated intravascular coagulation. N Engl J Med 1999;341:586-92.**
24. Hock Toh C, Dennis M. Disseminated Intravascular Coagulation: old disease, new hope. BMJ 2003;327:974-7.
25. Dempfle CE. Coagulopathy of sepsis. Thromb Haemost 2004;91:213-24.