

FISIOLOGÍA DE LA HEMOSTASIA

M. L. Lozano Almela, J. J. Cerezo Manchado

Introducción. Hemostasia primaria: principales actores. Fisiología de la hemostasia primaria. Hemostasia secundaria o coagulación. Mecanismos de control y finalización del proceso de la coagulación. Eliminación del coágulo y fibrinólisis

INTRODUCCIÓN

La hemostasia puede ser definida como un conjunto de procesos biológicos cuya finalidad es mantener la fluidez sanguínea y la integridad del sistema vascular, para evitar y detener la pérdida de sangre tras una lesión. Tras cumplir su objetivo, también se debe asegurar que el tapón hemostático sea eliminado para restablecer el flujo sanguíneo. Un balance adecuado de este sistema limitará tanto el sangrado como la formación de trombos patológicos. La primera barrera para detener la hemorragia depende de la formación del tapón o trombo plaquetario, en el que intervienen las plaquetas y el endotelio vascular. Simultáneamente, proteínas del plasma inician la activación de la coagulación para la generación de fibrina y formación de un trombo estable (**fig. 1**). Por otra parte, y de manera coordinada, se activan mecanismos anticoagulantes que previenen la oclusión del árbol vascular por la propagación del coágulo, y finalmente, el sistema de la fibrinólisis se encarga de disolver el coágulo una vez que la lesión ha sido reparada. La hemorragia

o el sangrado excesivo pueden deberse a enfermedades tanto congénitas como adquiridas de los vasos, de las plaquetas o de los factores procoagulantes. Además, si los anticoagulantes fisiológicos están disminuidos o se altera la fibrinólisis, se puede desarrollar un trombo patológico.

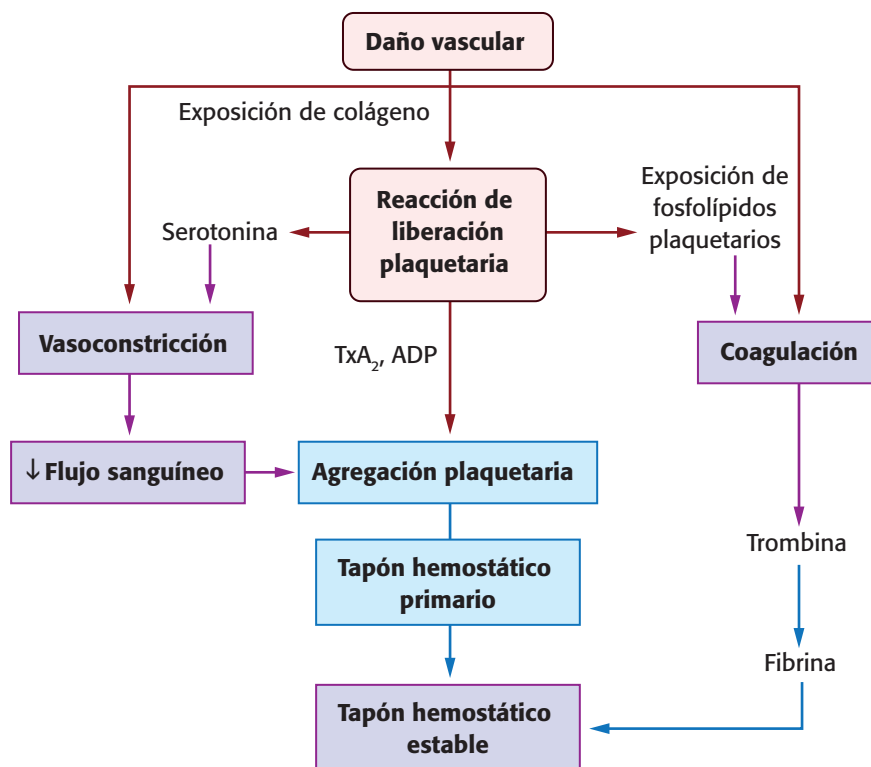
La hemostasia tiene dos componentes principales: la hemostasia primaria y la secundaria. La primaria depende de las plaquetas y de los vasos, mientras que la secundaria depende de las proteínas de la coagulación.

HEMOSTASIA PRIMARIA: PRINCIPALES ACTORES

La hemostasia primaria es el resultado de complejas interacciones entre proteínas adhesivas de la pared vascular y plaquetas que tienen como resultado la generación de un trombo blanco rico en plaquetas.

Los vasos y el endotelio

Fisiológicamente, las paredes de los vasos se encuentran en contacto con la



► **Figura 1.** Esquema general de la hemostasia.

ADP: difosfato de adenosina; TxA_2 : tromboxano A_2 .

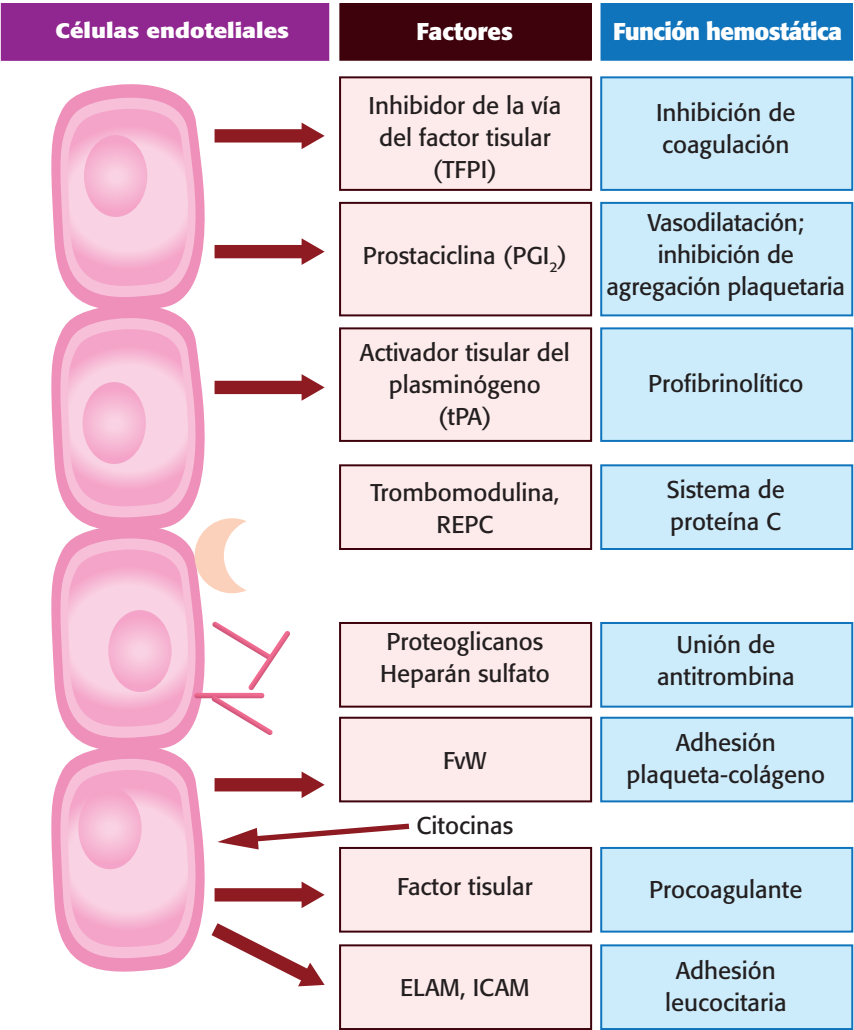
sangre a través de una monocapa continua de células endoteliales que tiene propiedades antitrombóticas para mantener el flujo sanguíneo. Así, la superficie luminal del endotelio sintetiza, acumula y secreta inhibidores de la activación plaquetaria, inhibidores de la coagulación y activadores de la fibrinólisis (**fig. 2**). Sin embargo, cuando el endotelio sufre agresiones externas, las propiedades antitrombóticas se transforman en pro-trombóticas. Este cambio funcional se caracteriza por la secreción de factores activadores de las plaquetas, exposición de fosfolípidos aniónicos en la superficie externa de la membrana que sirve de superficie para la extensión del proceso de coagulación y liberación de inhibidores de la fibrinólisis. Además, tras una lesión,

la superficie subendotelial expuesta contiene componentes altamente trombo-génicos, como el colágeno, el factor de Von Willebrand (FvW) y otras moléculas implicadas en la adhesión plaquetaria.

La primera respuesta al daño de los vasos es la vasoconstricción de la luz de las arteriolas, para minimizar la pérdida de sangre por el lugar de la lesión. La vasoconstricción es debida a la secreción de serotonina y tromboxano A_2 (TxA_2) por parte de las plaquetas y del endotelio, que interaccionan con receptores en la superficie de las células de la pared vascular.

Plaquetas

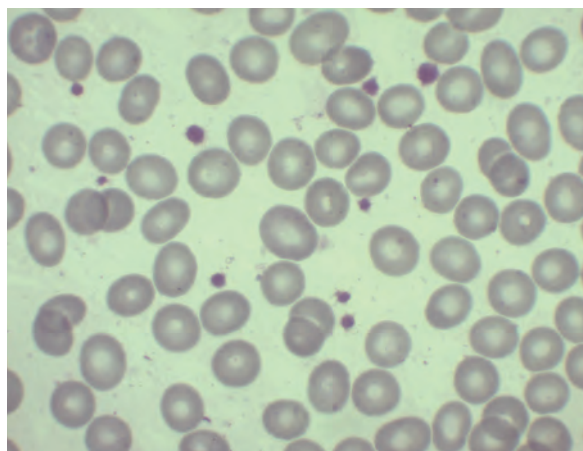
Las plaquetas o trombocitos son pequeñas células discoides ($0,5\text{-}3\ \mu\text{m}$)



► **Figura 2.** Principales elementos derivados del endotelio que participan en la hemostasia. ELAM: molécula de adhesión leucocito-plaqueta; FvW: factor de Von Willebrand; ICAM: molécula de adhesión intercelular; REPC: receptor endotelial de proteína C.

anucleadas procedentes de la fragmentación del citoplasma de los megacariocitos (80-150 µm). Estos no sufren una división celular completa, sino que experimentan un proceso denominado *endomitosis* o *endorreduplicación*, creando una célula con un núcleo multilobulado. Cada megacariocito produce unas 2.000 plaquetas tras un pro-

ceso de maduración medular que dura entre 4-5 días (véase capítulo 1). En situaciones basales, la trombopoyesis compensa la destrucción plaquetaria normal que tiene lugar en los macrófagos del hígado y del bazo. Puesto que la vida media de las plaquetas es de unos 10 días, un adulto medio debe sintetizar aproximadamente 1×10^{11}



► **Figura 3.** Frotis de sangre periférica en el que se aprecian hematíes y nueve plaquetas.

plaquetas al día, un nivel de producción que puede aumentar más de 10-20 veces bajo condiciones que incrementen la demanda. La megacariopoyesis y la trombopoyesis están reguladas por la trombopoyetina (TPO), una glicoproteína producida primariamente en el hígado y en los riñones. Los niveles circulantes de TPO están inversamente relacionados con la masa plaquetaria, puesto que las plaquetas contienen un receptor que liga a la TPO con gran avidéz y retira esta proteína de la circulación. Así, niveles elevados de plaquetas se unirán a la TPO circulante, inhibiendo así la síntesis de nuevas plaquetas al impedir la acción de la TPO sobre su célula diana (megacariocito).

Una vez liberadas desde la médula ósea, las plaquetas pasan a la sangre y sus niveles normales son de $150-400 \times 10^9/l$. No existe una reserva medular de plaquetas, y normalmente el 80% de las mismas se encuentran circulando y el 20% en la pulpa roja del bazo (**fig. 3**). La función principal de las plaquetas es activarse cuando pasan por un endotelio dañado para formar agregados. Rápidamente exhiben receptores de membrana y pseudópodos, se adhieren a elementos del subendotelio y forman el tapón hemostático. Las

plaquetas pueden considerarse como un gran almacén de moléculas bioactivas que se depositan en sus diferentes gránulos: gránulos alfa, gránulos densos y lisosomas (**tabla 1**). Estas moléculas estimulan la coagulación, incrementan el tono vascular y la permeabilidad, y facilitan la reparación endotelial y de la herida. Además, las plaquetas desempeñan un papel importante en la defensa antimicrobiana y regulan las reacciones inflamatorias.

La plaqueta está formada por una membrana, por las estructuras del citoesqueleto y por gránulos. La membrana es un complejo sistema que se invagina hacia el interior formando una intrincada red de canalículos, para aumentar el área de su superficie. La membrana celular posee una parte externa rica en carbohidratos (glucocálix) y una bicapa de fosfolípidos (**fig. 4**). En la capa externa se distinguen varios tipos de glicoproteínas que sirven de receptores a los factores de coagulación, entre las que cabe destacar:

- Glicoproteína (GP) Ib/IX/V (receptor para el FvW).
- GP Ia/IIa (receptor para el colágeno).
- GP IIb/IIIa (receptor para el fibrinógeno).

Tabla I. Contenido de los diferentes gránulos plaquetarios

Gránulos densos

- Difosfato de adenosina (ADP)
- Trifosfato de adenosina (ATP)
- Serotonina
- Calcio
- Fosfato

Lisosomas

- Enzimas hidrolíticas

Gránulos alfa

- Proteínas adhesivas del plasma: fibrinógeno, factor de Von Willebrand, fibronectina, vitronectina
- Péptidos: factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor 4 plaquetario, trombospondina
- Factores de la coagulación: factores V y XI, proteína S, cininógeno de alto peso molecular (HMMWK), fibrinógeno

En la porción fosfolipídica se encuentra la fosfatidilserina, de gran actividad procoagulante, que solo actúa al quedar al descubierto tras la activación plaquetaria. Las estructuras del citoesqueleto son esenciales para el cambio de forma tras la activación. Los gránulos contienen componentes activos que son secretados tras la activación plaquetaria, y tienen un papel esencial en la activación de la hemostasia y en el proceso de reparación vascular. Entre las sustancias liberadas destacan el difosfato de adenosina (ADP), el trifosfato de adenosina (ATP) y la serotonina de los gránulos densos; y la beta-tromboglobulina, el FvW y los factores de crecimiento de los gránulos alfa (**tabla I**).

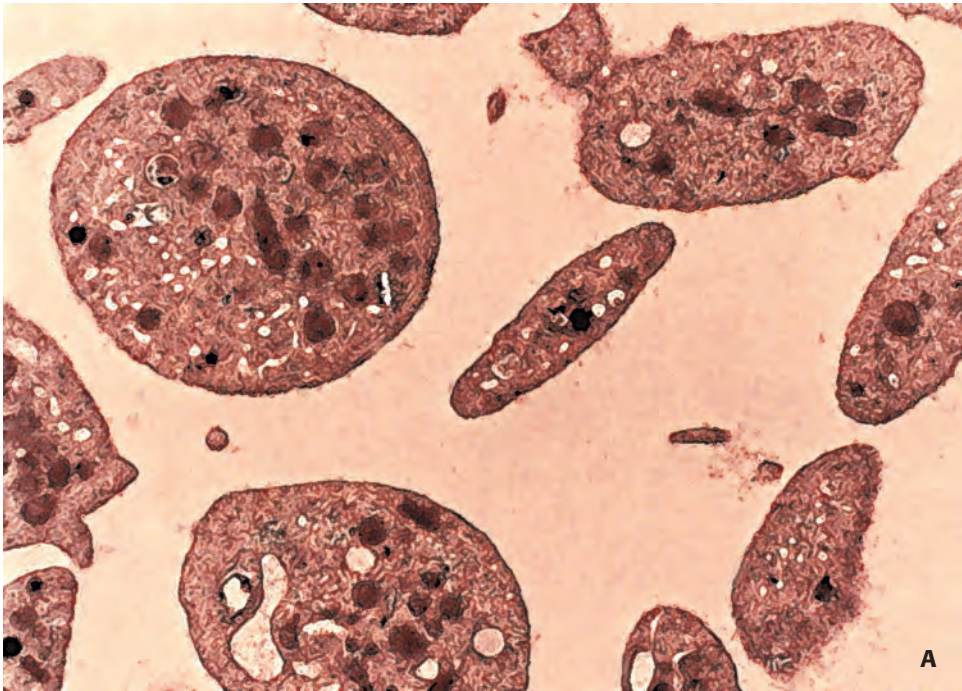
FISIOLOGÍA DE LA HEMOSTASIA PRIMARIA (fig. 5)

Iniciación (adhesión plaquetaria)

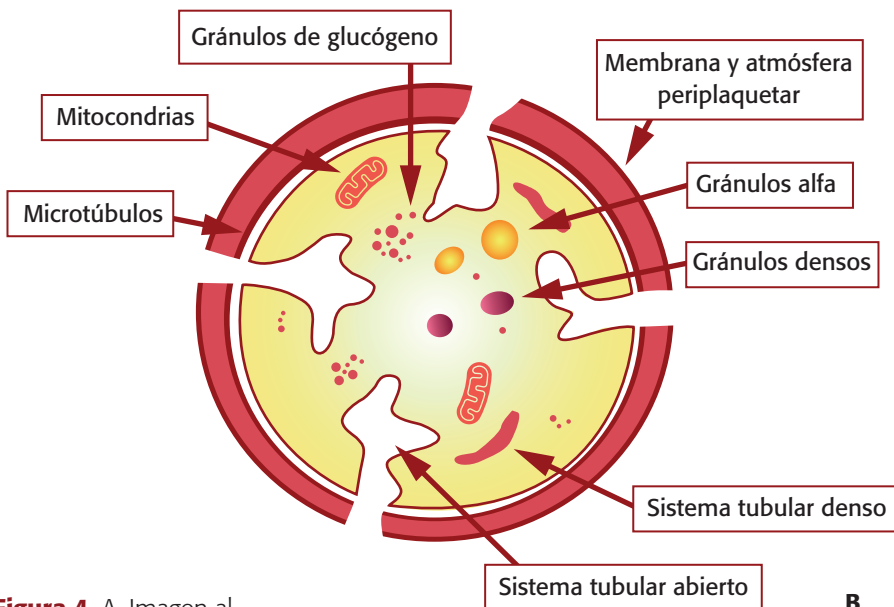
Las plaquetas no se adhieren a las células vasculares endoteliales normales, pero sí a las áreas del endotelio dañado en las que existe exposición del tejido

conectivo subendotelial. Las principales proteínas adhesivas involucradas en la hemostasia primaria son el FvW, el colágeno subendotelial y el fibrinógeno. Además, las plaquetas se pueden adherir a otros sustratos, como la fibrina y el material ateroesclerótico. El mecanismo de adhesión es altamente dependiente del flujo sanguíneo. Así, bajo condiciones de alto flujo sanguíneo (en arterias y microcirculación) la adhesión plaquetaria está mediada fundamentalmente por el FvW de alto peso molecular, que está unido, por una parte, a colágeno subendotelial, y por otra, a su receptor plaquetario, la GP Ib/IX/V. En condiciones de alto flujo, también participa en la adhesión plaquetaria el receptor plaquetario GP IIb/IIIa (fundamental para la agregación plaquetaria). En vasos de mayor tamaño y menor velocidad de flujo sanguíneo (venas), la adhesión plaquetaria está mediada por la interacción directa del receptor plaquetario GP Ia/IIa con colágeno.

La adhesión plaquetaria determina una serie de modificaciones morfológicas que facilitan la secreción y la agregación

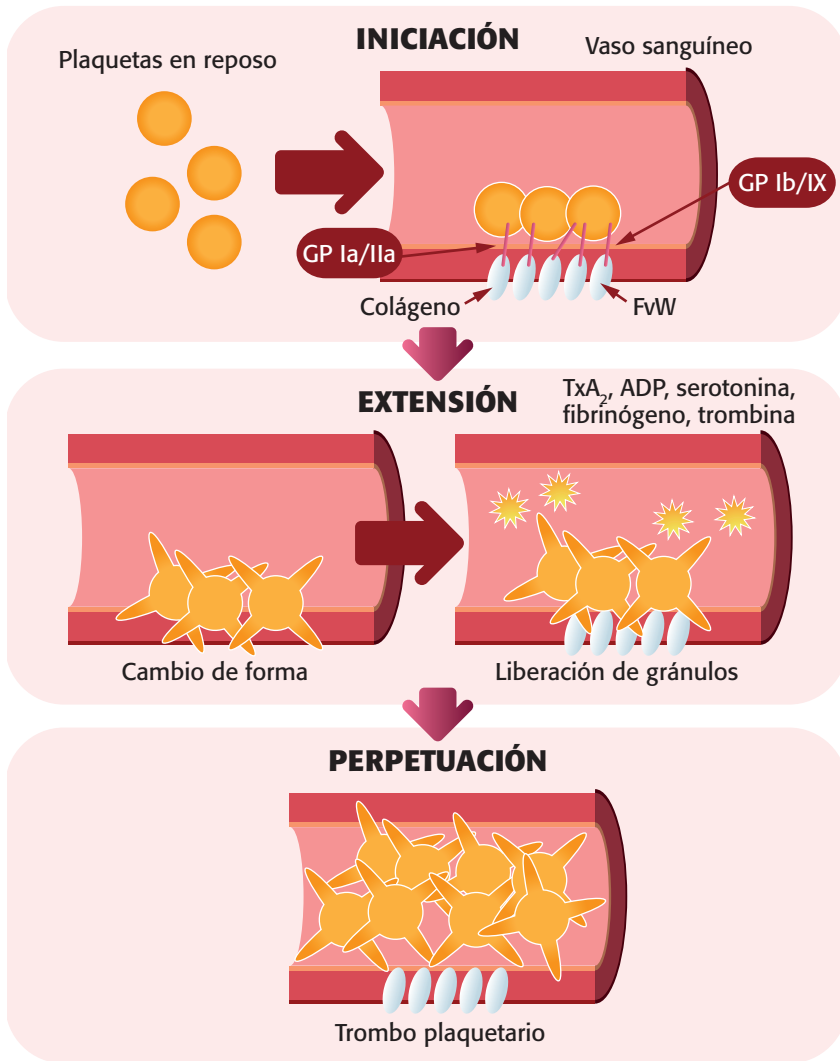


A



B

► **Figura 4.** A. Imagen al microscopio electrónico de varias plaquetas. B. Representación esquemática de la organización ultraestructural de la plaqueta.



► **Figura 5.** Fases de la hemostasia primaria.

ADP: difosfato de adenosina; FvW: factor de Von Willebrand; GP: glicoproteína; TxA_2 : tromboxano A_2 .

plaquetaria, y que inicialmente son reversibles. Las plaquetas discoides se convierten en esféricas, aparecen pseudópodos, se centralizan los gránulos y se ponen en contacto con invaginaciones de la membrana, lo que ocasiona la secreción de sustancias activas que amplifican el proceso de activación plaquetaria. La liberación de ADP por las plaquetas adheridas, así como por el endotelio dañado y los

hematíes, provoca la adhesión de nuevas plaquetas, formando el tapón hemostático primario, con lo que en pequeñas heridas el sangrado cesa en pocos minutos.

Extensión (activación plaquetaria)

La activación plaquetaria es un complejo proceso que se inicia en la superficie de la célula, a expensas de la interacción

de un agonista con su receptor plaquetario. Paralelamente al proceso de adhesión, el sistema de la coagulación, activado por el daño endotelial, genera pequeñas cantidades de trombina. Esta y el colágeno, junto con la elevada concentración local de ADP, provocan la degranulación de las plaquetas del tampón hemostático primario. Una vez activada, la plaqueta secreta el contenido de los gránulos alfa y de los densos, y, en una segunda etapa, libera el contenido de los lisosomas y los productos de oxidación del ácido araquidónico. Así, la secreción de sustancias activas por parte de las plaquetas (ADP, FwW, fibrinógeno, trombospondina) multiplica la adhesión y la agregación plaquetarias, favorece la coagulación plasmática (factor V, fibrinógeno) e incrementa el tono vascular y la vasoconstricción (serotonina). La secreción plaquetaria puede monitorizarse mediante la cuantificación de productos granulares específicos o mediante la expresión de marcadores de gránulos en la superficie de la plaqueta, como la selectina P, que refleja la secreción de gránulos alfa. Las plaquetas también sintetizan moléculas farmacológicamente activas, como el TxA_2 a partir de ácido araquidónico y el factor activador plaquetario. Estas sustancias se unen a receptores específicos en otras plaquetas y las reclutan en el trombo.

Perpetuación (agregación plaquetaria y actividad procoagulante)

El complejo glicoproteico IIb/IIIa es el receptor más abundante de la superficie plaquetaria, con unas 80.000 moléculas por plaqueta. La GP IIb/IIIa no se une al fibrinógeno en las plaquetas no estimuladas. Sin embargo, tras la activación plaquetaria (por ejemplo, por trombina, colágeno o ADP), la GP IIb/IIIa sufre un cambio conformacional que la convierte en un receptor de

gran afinidad para el fibrinógeno. Este forma así puentes entre plaquetas adyacentes, dando lugar, finalmente, a la agregación plaquetaria. Al mismo tiempo, los fosfolípidos de la membrana de la plaqueta sufren una translocación, exponiendo la fosfatidilserina cargada negativamente en la superficie externa de la membrana plaquetaria. La fosfatidilserina como superficie catalítica actúa como un elemento clave para la activación de los factores de la coagulación, y refleja la interrelación existente entre la activación plaquetaria y la de la cascada de la coagulación. Los procesos de adhesión, activación y agregación plaquetaria están limitados por:

- *El flujo de la sangre*, que retira las plaquetas adheridas y diluye la concentración de ADP.
- *La actuación de enzimas plasmáticas*, que degradan el ADP a adenosina, reduciendo así la agregación plaquetaria.
- *La producción por las células endoteliales de prostaciclina (PGI_2) a partir de ácido araquidónico*, que actúa como un potente inhibidor plaquetario.

HEMOSTASIA SECUNDARIA O COAGULACIÓN

La coagulación es el conjunto de reacciones bioquímicas que conducen a la transformación del fibrinógeno (soluble) en fibrina (insoluble), lo que da estabilidad al trombo tras la lesión de un vaso. En el proceso de la coagulación intervienen una serie de complejos enzimáticos en los que, además de la enzima y el sustrato, es necesaria la presencia de cofactores proteicos, fosfolípidos y calcio, que interaccionan entre sí para acelerar la velocidad de la reacción y aumentar su eficacia. Pero las reacciones procoagulan-

tes que conducen a la formación de fibrina deben estar en un perfecto equilibrio con: 1) reacciones limitantes anticoagulantes que impidan la acción incontrolada de los factores de coagulación activados y eviten una coagulación generalizada, y 2) reacciones fibrinolíticas que se encarguen de eliminar la fibrina cuando ya no sea necesaria y de restablecer el flujo sanguíneo. Estos procesos son dinámicos y están estrictamente regulados, y su alteración puede ocasionar episodios tanto hemorrágicos como trombóticos.

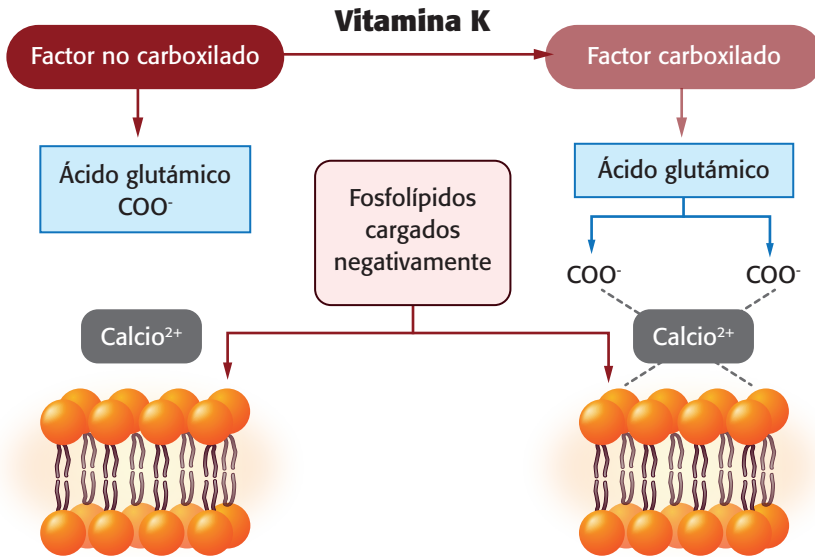
Factores de coagulación (tabla II)

Todos los factores de la coagulación excepto el FvW se sintetizan en el hígado

y circulan en la sangre periférica, salvo el factor tisular, que se encuentra en membranas de ciertas células. Los factores V, XI y XIII también se encuentran en plaquetas. Los factores II, VII, IX y X, y las proteínas C y S necesitan de la vitamina K para que sean completamente funcionantes. Esta vitamina participa en la gammacarboxilación de los residuos de ácido glutámico de estas proenzimas, lo que permite (a través del calcio) la unión de estos factores a los fosfolípidos de las superficies celulares (fig. 6). De esta manera, las reacciones entre factores, que en fase líquida serían muy poco eficientes, se realizan sobre superficies fosfolípicas (membranas de plaquetas y, en menor medida, de células endoteliales) y for-

Tabla II. Factores de la coagulación

Factor	Tipo de enzima
Fibrinógeno (factor I)	Sustrato; glicoproteína adhesiva
Protrombina (factor II)	Zimógeno; serina-proteasa; vitamina K
Factor tisular (factor III)	Cofactor
Iones calcio (factor IV)	Cofactor
Factor V (proacelerina)	Cofactor
Factor VII (proconvertina)	Zimógeno; serina-proteasa; vitamina K
Factor VIII (factor antihemolítico A)	Cofactor
Factor IX (factor antihemolítico B)	Zimógeno; serina-proteasa; vitamina K
Factor X (factor Stuart)	Zimógeno; serina-proteasa; vitamina K
Factor XI (factor antihemolítico C)	Zimógeno; serina-proteasa
Factor XII (factor Hageman)	Zimógeno; serina-proteasa; factor de contacto
Factor XIII (factor estabilizador de fibrina)	Zimógeno; transglutaminasa
Precalicroína (factor Fletcher)	Zimógeno; serina-proteasa
Cinínogeno de alto peso molecular (factor Fitzgerald)	Cofactor
Inhibidores de la coagulación	
Antitrombina	Serpina
Proteína C	Zimógeno; serina-proteasa; vitamina K
Proteína S	Cofactor; vitamina K
Inhibidor de las vías del factor tisular (TFPI)	Inhibidor tipo Kunitz
Trombomodulina	Cofactor de receptor



► **Figura 6.** La carboxilación inducida por la vitamina K permite la unión a fosfolípidos de membrana en presencia de calcio.

man complejos enzimáticos que aumentan mucho la eficiencia de la reacción.

Los factores de coagulación se pueden agrupar en los cuatro grupos que se exponen a continuación.

Zimógenos o enzimas proteolíticas

La mayor parte de los factores de la coagulación son proteínas que se encuentran en la sangre como zimógenos inactivos y que pueden ser transformados en enzimas con actividad serina-proteasa al escindirse péptidos específicos de la molécula inicial (factores II, VII, IX, X, XI, XII y precalcireína). Al activarse el factor, se le asigna el sufijo "a". Estas reacciones se realizan de forma encadenada, de manera que el producto de la primera reacción funciona como enzima que va a activar el zimógeno de la segunda, y así sucesivamente. Cada enzima activará un zimógeno y producirá una secuencia de reacciones, en las cuales el

producto activado sirve para la activación de la siguiente enzima, lo que aumenta la velocidad y la eficacia de reacción de manera exponencial. Por ejemplo, un pequeño número de moléculas de factor VII_a activará muchas moléculas de factor X, que a su vez generarán cantidades incluso mayores de trombina (factor II_a), que convertirá el fibrinógeno en fibrina. La función de estas enzimas se ve facilitada por la formación de complejos macromoleculares, como el complejo tenasa, que activa el factor X, y el complejo protrombinasa, que produce trombina (factor II_a).

Cofactores

Además de los precursores de serina-proteasas, hay otras proteínas que no tienen actividad por sí mismas, pero que actúan como cofactores en los complejos enzimáticos, con lo que aumenta la eficiencia de la reacción. Estos cofactores son:

- Los *factores V y VIII*, que tras ser activados por la trombina forman parte de los complejos tenasa (factor VIII_a-factor IX_a-factor X) y protrombinasa (factor V_a-factor X_a-factor II). El calcio y los fosfolípidos presentes en la superficie de la membrana de las plaquetas y, en menor medida, de las células endoteliales intervienen también en la activación de estos complejos.
- El *factor tisular (FT) y la trombomodulina (TM)* son proteínas de membrana que actúan en los complejos FVII_a-FT-factor X y trombina-TM-proteína C.
- El *cininógeno de alto peso molecular (HMWK)* transporta la precalcicreína y el factor XI, interviniendo en la formación del complejo enzimático con el factor XII.
- La *proteína S* actúa de cofactor de la proteína C, un inhibidor de la coagulación.

Fibrinógeno y factor XIII

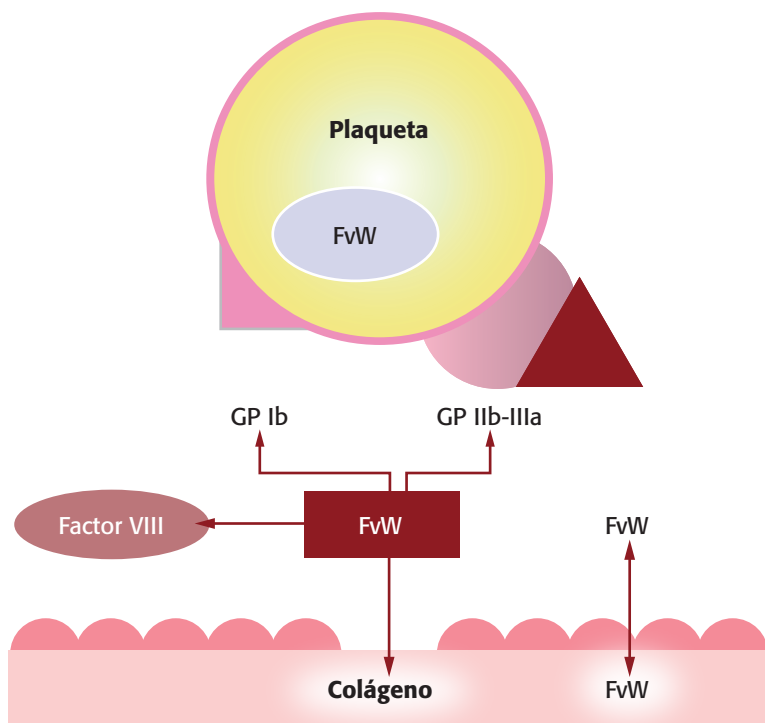
El fibrinógeno, uno de los mayores constituyentes del plasma, está formado por tres parejas de cadenas polipeptídicas (alfa, beta y gamma), unidas por puentes disulfuro. La trombina hidroliza la molécula de fibrinógeno en las cadenas alfa y beta, liberándose así los monómeros de fibrina al lisar los fibrinopéptidos A y B (FPA, FPB). De esta manera, tiene lugar la formación espontánea de polímeros de fibrina, inicialmente unidos por interacciones no covalentes que pasan a covalentes por acción del factor XIII_a. Este induce con ello la formación de un coágulo de fibrina con mayor resistencia química y mecánica a la fibrinólisis. El resultado final del proceso es una malla de fibrina hemostática y relativamente estable.

Factor de Von Willebrand

El FvW es una GP de alto peso molecular sintetizada por las células endoteliales como una molécula de 220.000 dalton, de la que se escinde un péptido, quedando reducida a 200.000 dalton, unidad denominada *protómero*. En el interior de las células endoteliales, los protómeros se unen por puentes disulfuro para formar estructuras más complejas, que se denominan *multímeros* y que llegan a alcanzar hasta 14.000.000 dalton. El FvW es también producido por los megacariocitos y queda almacenado en el interior de los gránulos alfa-plaquetarios. Las células endoteliales segregan el FvW tanto al plasma, por efecto de la vasopresina, una hormona hipotalámica, como a la pared vascular, donde se deposita inmediatamente en el subendotelio. Tras su secreción por las células endoteliales y durante la circulación por el plasma, los multímeros de FvW se escinden en subunidades de menor tamaño por una metaloproteasa plasmática específica, el ADAMTS13.

Las funciones del FvW son dobles (**fig. 7**):

- Por una parte, y como ya hemos señalado anteriormente, está implicado en la adhesión de las plaquetas al subendotelio vascular, función que llevan a cabo exclusivamente los multímeros de alto peso molecular.
- Por otra, es el encargado de mantener los niveles plasmáticos de factor VIII, el cual circula en el plasma formando un complejo con el FvW. Cualquier tipo de multímero puede unirse al factor VIII y la actividad plasmática procoagulante de este factor es proporcional a la cantidad de FvW circulante.



► **Figura 7.** Representación esquemática de los lugares de unión del factor de Von Willebrand. FvW: factor de Von Willebrand; GP: glicoproteína.

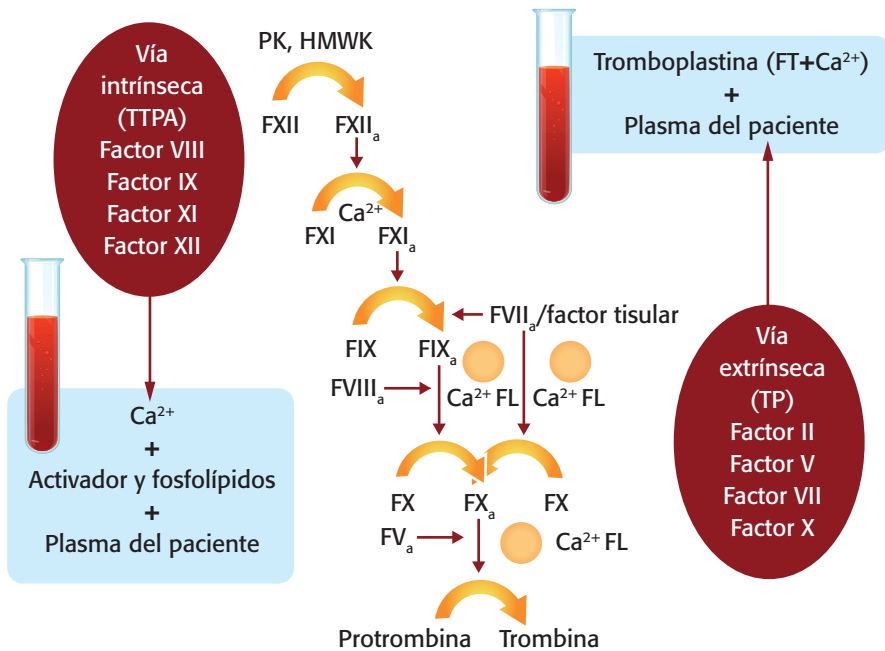
Fisiología de la coagulación

Tradicionalmente, en la cascada de la coagulación se han considerado dos vías de activación: la intrínseca y la extrínseca, que convergen en la activación del factor X, que como componente de la protrombinasa convierte la protrombina en trombina, y así se genera la fibrina (**fig. 8**):

- La *vía intrínseca* se inicia por la exposición de la sangre a una superficie cargada negativamente (como caolín o sílice en el tiempo de tromboplastina parcial activada [TTPA]).
- La *vía extrínseca* se activa por FT expuesto en el sitio de la lesión (tromboplastina en el tiempo de protrombina [TP]).

Aunque la clásica cascada ha sido útil para la interpretación de las pruebas clínicas de coagulación más empleadas (TP y TTPA), no es fiel ni exacta desde el punto de vista fisiológico.

Actualmente, se reconoce que la generación o exposición del FT en el sitio de la lesión, y su interacción con el factor VII, es el episodio fisiológico primario en el inicio de la coagulación, y que componentes de la vía intrínseca (por ejemplo, factores VIII, IX y XI) son responsables de la amplificación del proceso solo después de que una pequeña cantidad de trombina ha sido generada. Así, el factor desencadenante para la activación de la coagulación es el FT, un receptor transmembrana para el factor VII. El FT no está presente nor-

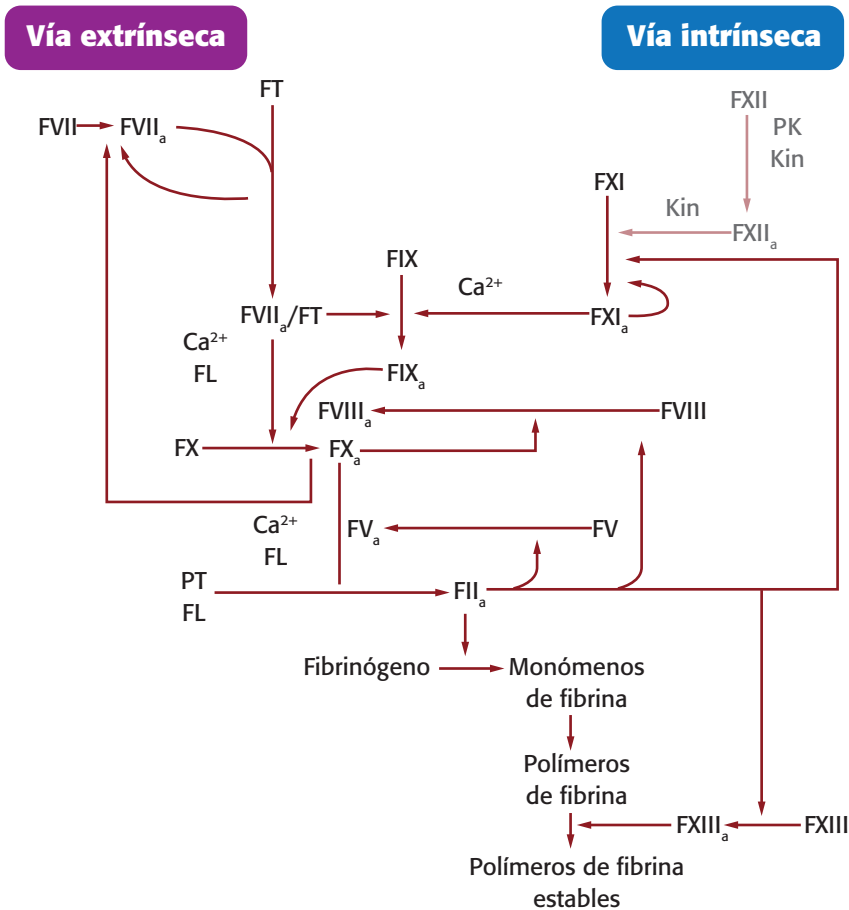


► **Figura 8.** Modelo clásico de cascada de coagulación (vías intrínseca y extrínseca) y participación de los factores en las pruebas de coagulación más empleadas: tiempo de protrombina (vía extrínseca) y tiempo de tromboplastina parcial activada (vía intrínseca).

FL: fosfolípidos; FT: factor tisular; HMWK: cininógeno de alto peso molecular; PK: precalicreína. TP: tiempo de protrombina; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activada.

malmente en la sangre, y solo aparece en componentes celulares que se exponen al torrente sanguíneo tras la ruptura del vaso, o como expresión aberrante en monocitos y en células endoteliales activadas por las citocinas que se generan en los procesos inflamatorios o la sepsis. El FT se une a trazas del factor VII_a (un 1-2 % del factor VII se encuentra en forma activa), formando el complejo FT-factor VII_a, que tiene actividad proteolítica; además, el complejo FT/factor VII es capaz de autoactivarse a FT-factor VII_a. Este complejo transforma al factor X en factor X_a y al factor IX en factor IX_a (fase de iniciación). El factor IX_a forma un complejo con el factor VIII_a, fosfolípidos, calcio y el factor X (complejo tenasa), generando factor X_a de forma 50 veces más eficiente que el genera-

do por el complejo FT-factor VII_a-factor X. El factor X_a, producido por cualquiera de las dos fuentes, forma un complejo con el factor V_a, fosfolípidos, calcio y el factor II o protrombina (complejo protrombinasa) para la generación de trombina (factor II_a). Se producen trazas de trombina que causan una retroactivación con la activación de los factores V, VIII y XI. Esta es esencial para que los complejos catalíticos tenasa y protrombinasa generen cantidades suficientes de factor X_a y de trombina, respectivamente, para soportar la formación del coágulo con la transformación de fibrinógeno (factor I) en fibrina (factor I_a; fase de propagación) (**fig. 9**). La generación de trombina es mucho mayor en la superficie plaquetaria; la unión de los factores VII, IX, X y

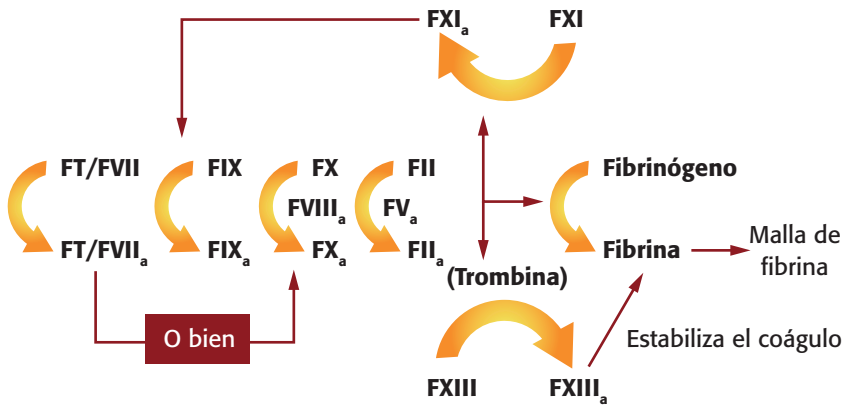


► **Figura 9.** Representación esquemática de la cascada de coagulación e iniciación de la formación del coágulo mediada por factor tisular; interacciones entre las vías y papel de la trombina en el mantenimiento de la cascada por mecanismos de retroactivación de factores de coagulación.

FL: fosfolípidos; FT: factor tisular; Kin: cininógeno de alto peso molecular; PK: precalicreína; PT: protrombina.

II a la superficie celular se realiza por la presencia de complejos de calcio, fosfolípidos y ácido dicarboxiglutámico, siendo este último paso consecuencia de la acción de la vitamina K sobre los factores dependientes de la misma. La trombina, además, actúa como un mecanismo amplificador, ya que favorece la activación de plaquetas, del factor XI y de los cofactores VIII y V. También esta enzima se encarga de activar el

factor XIII, con lo que se ligan covalentemente los monómeros de fibrina para dar lugar a una redícula insoluble y resistente a la degradación (**fig. 9**). Adicionalmente, la trombina se une a receptores acoplados a proteínas G presentes en el endotelio, linfocitos, monocitos, macrófagos y neutrófilos, manteniendo así la hemostasia a nivel local y proporcionando un mecanismo de activación inflamatoria.



► **Figura 10.** Nuevo modelo de la coagulación.

FT: factor tisular.

La llamada *vía intrínseca de la coagulación* tiene un papel menor en la fisiología de la hemostasia. Tras el contacto de la sangre con una superficie cargada negativamente (como el colágeno subendotelial), el factor XII se activa y el XII_a activa la precalicreína. La calicreína formada junto con el cininógeno de alto peso molecular amplifican la activación del factor XII, que a su vez activa el factor XI. Las deficiencias de precalicreína, de cininógeno y de factor XII no provocan problemas hemostáticos, aunque sí conllevan una prolongación del TTPA, prueba biológica que se emplea en la evaluación prequirúrgica. Sin embargo, la mayor parte del factor XI se va a activar por trazas de trombina, y este factor activa el IX, amplificándose así el proceso, como se ha descrito anteriormente. El descubrimiento de la activación del factor XI de forma independiente del XII ayuda a clarificar el papel de este factor en la vía intrínseca y explica por qué pacientes con déficit grave de factor XI, a diferencia de otros factores de contacto, sí sufren diátesis hemorrágica.

Según estos nuevos hallazgos, se ha propuesto un nuevo modelo para el mecanismo de la coagulación sanguínea,

más simple que el tradicional de las cascadas, y en el cual no se hace distinción entre las vías extrínseca e intrínseca. La coagulación se iniciaría mediante la exposición del FT, que se uniría al factor VII_a para activar los factores IX y X: a concentraciones altas de FT, el factor X sería activado principalmente por el complejo FT-factor VII_a; sin embargo, a concentraciones inferiores de FT, iría adquiriendo importancia la activación del factor X por el complejo tenasa, originado gracias a la capacidad de la trombina de activar directamente el factor XI, que a su vez activaría el IX (**fig. 10**).

MECANISMOS DE CONTROL Y FINALIZACIÓN DEL PROCESO DE LA COAGULACIÓN

Las interacciones entre las plaquetas activadas y la cascada de coagulación ocasionan una respuesta hemostática rápida y localizada en el sitio de la lesión. Pero podría ser potencialmente dañina, ya que la capacidad procoagulante de 1 ml de sangre es suficiente para coagular todo el sistema circulatorio, ocasionando trombosis, inflamación vascular y lesión tisular. Para evitarlo, existe un riguroso mecanis-

mo de control que incluye factores como la dilución de los procoagulantes en el flujo sanguíneo, la retirada de factores activados por el sistema reticuloendotelial, especialmente en el hígado, y el control de los procoagulantes activados y de las plaquetas por los mecanismos antitrombóticos naturales (*véase más adelante*).

La fase de finalización del proceso de coagulación incluye dos inhibidores enzimáticos circulantes, la antitrombina y el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), y un proceso dependiente de la coagulación, ya que precisa de la trombina, el sistema de la proteína C. Además, la prostaciclina, el Tx_2 y el óxido nítrico (ON) modulan la reactividad vascular y plaquetaria.

Antitrombina

La antitrombina (AT) es el principal inactivador fisiológico de las proteasas serínicas generadas durante la activación del sistema de la coagulación. Neutraliza la mayor parte de las enzimas en la cascada de la coagulación, especialmente trombina y factor X_a , aunque también en menor medida inhibe los factores IX_a , XII_a , XI_a , calicreína y plasmina. La unión a la AT de la heparina exógena o de heparinoides endógenos a través de una secuencia de pentasacáridos produce un cambio conformacional en la molécula de AT, que acelera la inactivación de los factores en 1.000 a 4.000 veces (*véase fig. 7 del capítulo 30*). El sistema endotelial recubierto de heparán-sulfato condiciona que la superficie celular esté cubierta con AT activada, y así inactiva rápidamente cualquier exceso de trombina en la circulación general, protegiendo de este modo a la pared vascular de la formación del trombo.

Proteínas C y S

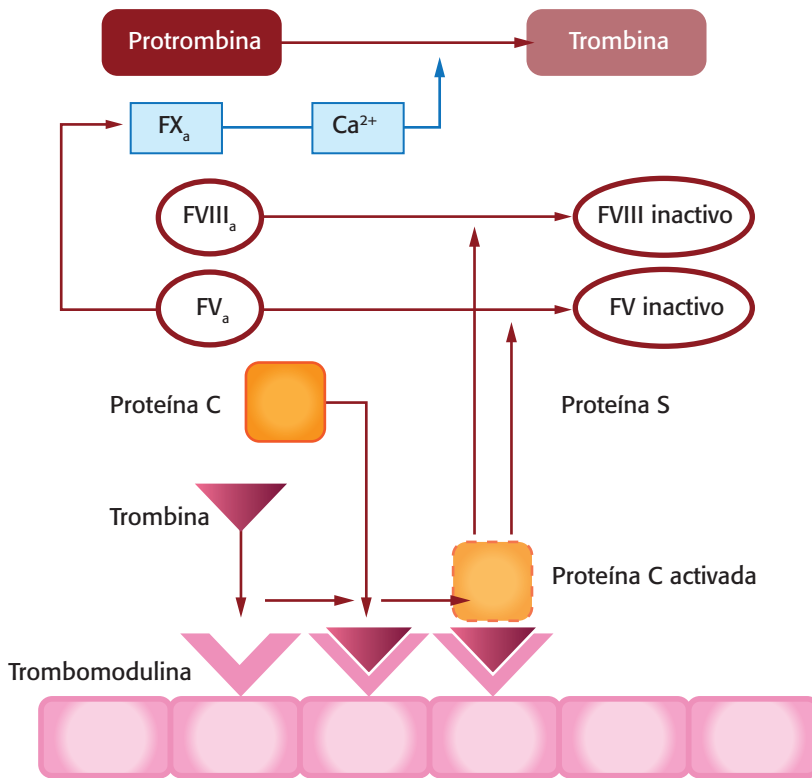
A medida que progresa el trombo, la trombina se une a la TM, una proteína

integral de membrana de la superficie endotelial. La unión de la trombina a la TM induce un cambio conformacional en la primera, lo que modifica la especificidad de su sustrato, de manera que adquiere habilidad de activar la proteína C, serina-proteasa sintetizada en el hígado y dependiente de vitamina K. La trombina queda así bloqueada para la activación plaquetaria o la escisión del fibrinógeno. La activación de la proteína C por el complejo trombina-TM se potencia por un receptor endotelial para la proteína C (REPC). La proteína C activada, en asociación con la proteína S sobre la superficie fosfolipídica de las células, inactiva los factores V_a y VIII_a , y así inactiva los complejos protrombinasa y tenasa, respectivamente (**fig. 11**). El factor V Leiden es un factor V que presenta un cambio aminoacídico que lo hace resistente a la inactivación por la proteína C, lo que resulta en un estado de hipercoagulabilidad y tendencia a la trombosis (*véase capítulo 30*).

La proteína S circula en dos formas. En la libre es activa como anticoagulante; en la forma unida da lugar a un complejo con la proteína C4b del sistema del complemento y es inactiva funcionalmente. La proteína de unión C4b es un reactante de fase aguda cuya concentración aumenta en estados inflamatorios; por ello, la actividad de la proteína S libre está reducida en estas condiciones, lo que aumenta las posibilidades de trombosis.

Inhibidor de la vía del factor tisular

El TFPI es un inhibidor con efecto doble: por una parte, se une al complejo FT/factor VII_a para impedir que actúen sobre sus sustratos los factores IX y X, y por otra, inhibe también directamente el factor X_a . De hecho, el complejo TFPI/factor X_a es un inhibidor más eficaz del FT/factor VII_a que el TFPI



► **Figura 11.** Mecanismo fisiopatológico del sistema de la proteína C. La trombina se une a un receptor endotelial, la trombomodulina, y este complejo (junto al receptor endotelial de proteína C) sirve de sitio de anclaje para la proteína C. Esta se activa, y la proteína S sirve de cofactor para la inactivación de los factores V_a y VIII_a, limitando así la producción de trombina.

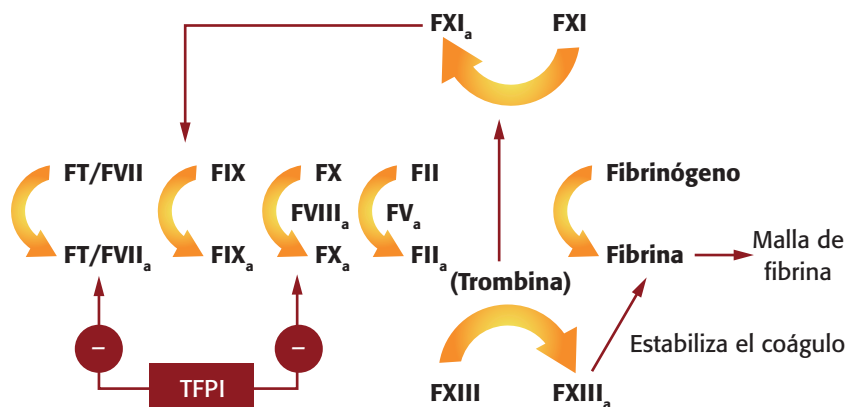
solo, posiblemente mediante la formación de un complejo grande que comprende TFPI/factor X_a/FT/factor VII_a. Con ello, el factor X_a ejerce un mecanismo de retroalimentación negativa sobre su propia producción. Así, con la inhibición del complejo FT/factor VII_a solo se puede producir factor IX_a y X_a a través de la acción del XI_a, que se generaría por la acción de la trombina sobre el factor XI al final de la cascada (**fig. 12**).

El TFPI se sintetiza fundamentalmente en el endotelio microvascular. Su concentración plasmática, a diferencia de la de la AT, es baja, circulando el 20% en

plasma en asociación a lipoproteínas, mientras que la mayor parte se encuentra asociado a los glicosaminoglicanos de la superficie endotelial. La concentración plasmática de TFPI aumenta tras la administración intravenosa de heparina, lo que puede contribuir al efecto antitrombótico de este fármaco.

Óxido nítrico y prostaciclina

El ON se forma a partir de la L-arginina en células endoteliales, por medio de la ON-sintasa. Este agente causa vasodilatación e inhibe la adhesión plaqueta-



► **Figura 12.** Esquema representativo de la inhibición dual del inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) sobre el complejo factor tisular (FT)/factor VII_a y también directamente sobre el factor X_a.

ria. El ON es destruido rápidamente tras su unión a la hemoglobina, por lo que funciona como una hormona local (paracrina). Además, la prostaciclina derivada de las células endoteliales próximas al endotelio dañado también bloquea la agregación plaquetaria y antagoniza la vasoconstricción mediada por TxA₂.

ELIMINACIÓN DEL COÁGULO Y FIBRINÓLISIS

Inmediatamente durante la formación del coágulo, se pone en marcha un mecanismo para su lisis y la restauración de la estructura del vaso. Esta función la realiza la enzima plasmina, que se forma a partir del plasminógeno por acción del activador tisular del plasminógeno (tPA) y, en menor medida, por el activador del plasminógeno urinario (o urocinasa).

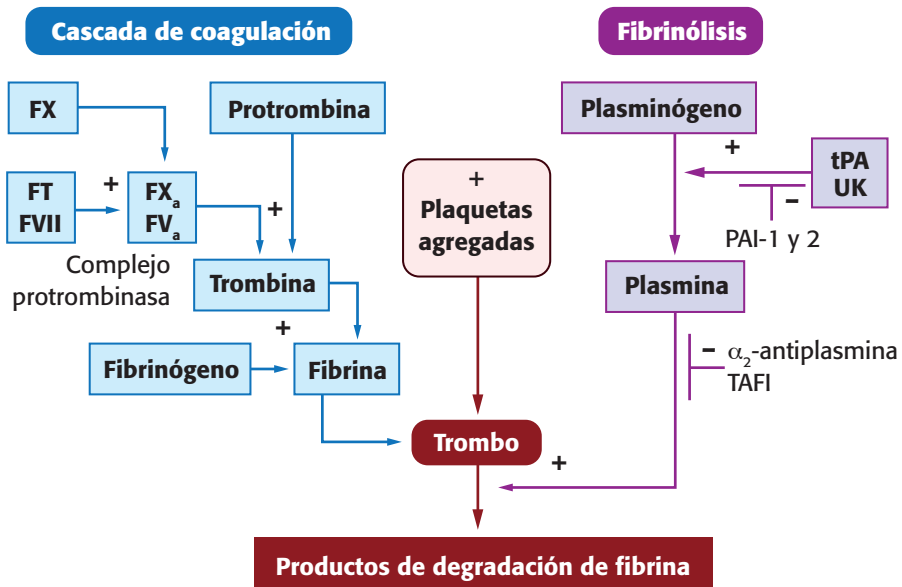
El plasminógeno embebido en el coágulo se transforma así en plasmina, que degrada la fibrina.

La plasmina tiene una especificidad de sustrato amplia y, además de la fibrina, escinde el fibrinógeno y una serie de proteínas plasmáticas y factores de la

coagulación. La plasmina escinde la fibrina polimerizada en múltiples sitios y libera productos de degradación de la fibrina (PDF), entre ellos el dímero D (dos dominios D de la fibrina estabilizados por el factor XIII_a).

Existen dos tipos fundamentales de activadores del plasminógeno (**fig. 13**):

- **tPA:** es una enzima liberada por las células endoteliales bajo estimulación de varias sustancias, entre las que se encuentra la trombina. Circula en plasma como un complejo con su inhibidor natural, PAI-1, y es eliminado rápidamente por el hígado. De manera análoga al complejo protrombínico, la generación de plasmina por el tPA tiene lugar de forma óptima sobre la superficie del coágulo de fibrina, lo que aumenta su eficiencia catalítica en cientos de veces, mientras que es escasa cuando el tPA está circulante.
- **Urocinasa:** es el segundo activador fisiológico del plasminógeno. Está presente en altas concentraciones en la orina. Mientras que el tPA es el



► **Figura 13.** Interrelación entre la cascada de coagulación y el sistema de fibrinólisis, con activación secuencial de proteínas y regulación por parte de inhibidores de las reacciones.

FT: factor tisular; PAI: inhibidor del activador del plasminógeno; tPA: activador tisular del plasminógeno; TAFI: inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina; UK: urocinasa.

responsable de iniciar la fibrinólisis intravascular, la urocinasa es el principal activador de la fibrinólisis en el compartimento extravascular. La urocinasa es liberada por las células epiteliales de los conductos, que deben mantenerse libres de fibrina, como los túbulos renales o los conductos de las glándulas salivales y mamarias. La urocinasa se une a un receptor de membrana y así se activa al unirse al plasminógeno en la superficie celular para generar plasmina.

El sistema de plasminógeno/activadores del plasminógeno es complejo y se asemeja a la cascada de la coagulación. La actividad de la plasmina es regulada por células endoteliales que secretan activadores (tPA y activador de tipo urocinasa) e inhibidores de la fibrinólisis (fig. 13).

Inhibidores de la fibrinólisis

La actividad profibrinolítica del tPA está regulada a su vez por dos inhibidores: el inhibidor endotelial del activador del plasminógeno (PAI) y el inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (TAFI). La formación de estos dos inhibidores está estimulada por la trombina, lo que contribuye a modular la fibrinólisis incontrolada. Por otra parte, la plasmina que escapa del coágulo al plasma se inactiva rápidamente por la alfa₂-antiplasmina, limitando así su acción al coágulo local.

- **PAI-1:** es sintetizado por células endoteliales y plaquetas. Los pacientes con deficiencias en PAI-1 tienen una diátesis hemorrágica en general relacionada con traumatismos o cirugía. El PAI-2 es sintetizado por los leucocitos y la placenta (incre-

mento de niveles en el embarazo). Es menos efectivo como inhibidor que el PAI-1.

- *Alfa₂-antiplasmina*: es secretada por el hígado y también está presente en las plaquetas. Es muy efectiva en la activación de la plasmina tanto en el trombo como circulante. Al existir niveles menores en la circulación de antiplasmina que de plasminógeno, no es capaz de inhibir la generación de plasmina si esta se lleva a cabo en gran cantidad.
- *TAFI*: es un sustrato fisiológico del complejo trombina-TM. Al igual que con la proteína C, la activación de TAFI por el complejo trombina-TM es aproximadamente 1.000 veces más rápida que con la trombina libre. El TAFI activado funciona como

inhibidor de la fibrinólisis, al disminuir los sitios en la fibrina en los que el plasminógeno se puede incorporar al coágulo, lo que ocasiona una lisis retrasada. Desde un punto de vista fisiológico, tras la unión de trombina a la TM, el complejo trombina-TM activará la proteína C para inhibir la cascada de coagulación, y también activará el TAFI, protegiendo así al coágulo formado de una degradación prematura. De este modo, los pacientes hemofílicos (déficit de factor VIII) y/o con deficiencias del factor XI pueden tener sangrado no solo en relación con el déficit de factores de coagulación sino también por una pobre activación del TAFI debido a la menor generación de trombina.

26

DIAGNÓSTICO DE LOS TRASTORNOS DE LA HEMOSTASIA

J. A. Páramo Fernández, L. J. García Frade

Introducción. Evaluación clínica de un paciente con diátesis hemorrágica. Exploración física. Datos de laboratorio. Evaluación inicial de un paciente con sangrado

INTRODUCCIÓN

La correcta identificación de un trastorno de la hemostasia requiere la realización de una cuidadosa historia clínica y exploración física previamente a la determinación de pruebas biológicas que nos permitan caracterizar el defecto subyacente. La evaluación clínica puede determinar si la anomalía reside en los vasos sanguíneos, en las plaquetas o en el sistema de coagulación, mientras que el examen físico revelará las características del sangrado. El carácter espontáneo o provocado puede orientar hacia un trastorno congénito o adquirido.

EVALUACIÓN CLÍNICA DE UN PACIENTE CON DIÁTESIS HEMORRÁGICA

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

- ¿Tiene historia hemorrágica?:
 - ¿Hemorragia digestiva?

- ¿Hemorragia tras extracción dental o intervenciones quirúrgicas?
- ¿Hematuria?
- ¿Historia de enfermedad hepática o renal?
- ¿Hemorragia tras pequeños traumatismos?
- ¿Hemorragia nasal (epistaxis)?
- ¿Hemorragias menstruales?
- ¿Hematomas espontáneos?
- ¿Hemorragia articular?
- ¿Presencia de sangre en heces?
- ¿Existen antecedentes familiares de sangrado?
- ¿Recibe el paciente algún tratamiento farmacológico?

Los signos y síntomas clínicos se dividen arbitrariamente en dos grupos: aquellos característicos de las alteraciones vasculares o plaquetarias y los más comúnmente relacionados con anomalías de la coagulación. Las petequias y equimosis son características del primer grupo, mientras que las hemorragias musculares e intraarticulares (hemartrosis) denotan alteración de la coagulación. La hematuria, la hematemesis y las

melenas pueden presentarse en los dos grupos de pacientes. La menorragia puede ser el único síntoma en mujeres con enfermedad de Von Willebrand o trombocitopenia moderada, mientras que las hemorragias en cavidades y en la zona de la fascia interna implicarían una alteración congénita de la coagulación.

El inicio de aparición de los síntomas (neonato, infancia, adolescencia) así como una historia familiar abigarrada serán de gran importancia para establecer el carácter congénito, mientras que las manifestaciones hemorrágicas en el contexto de una enfermedad de base o relacionadas con la ingestión de fármacos que alteran la hemostasia indican un trastorno adquirido.

Diversos agentes producen alteración en las pruebas biológicas de la hemostasia:

- *Fármacos que inducen trombocitopenia:* heparina, quinina, quinidina, difenilhidantoína, sulfamidas, sales de oro, etc.
- *Fármacos que alteran la función plaquetar:* ácido acetilsalicílico (AAS), otros antiagregantes plaquetarios (ej. clopidogrel y prasugrel) y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
- *Fármacos que alteran la coagulación:* a este grupo pertenecen las heparinas y los anticoagulantes orales.

EXPLORACIÓN FÍSICA

En la exploración física se debe buscar de manera específica:

- *Evidencia de lesiones hemorrágicas en la piel.* Petequias, equimosis o hematomas (**fig. 1**). Las petequias son



► **Figura 1.** A. Púrpura petequiral en piel. B. Equimosis y hematomas. C. Gran hematoma en paciente con coagulación intravascular diseminada.

lesiones rojas y puntiformes, reflejo de la extravasación de hematíes del torrente circulatorio y su acumulación en la piel. Cuando el tamaño de la hemorragia supera 1 cm, se denominan *equimosis*, y si aparecen en acúmulos, se denominan *púrpura*, que es paradigmática de la fragilidad vascular secundaria a trombocitopenia o trombocitopatía. La existencia de petequias en las extremidades inferiores como localización exclusiva sugiere estasis vascular. Las petequias palpables (con una zona central indurada) son sugestivas de la existencia de vasculitis, y se distinguen de las telangiectasias y los angiomas (dilataciones vasculares) en que no desaparecen con la presión, mientras que estas últimas sí lo hacen. Los hematomas son lesiones más extensas, elevadas y en ocasiones dolorosas, que afectan al tejido celular subcutáneo, a la fascia y al músculo.

- **Hemartrosis.** La hemorragia intraarticular causa dolor y tumefacción en la extremidad afecta y es diagnóstica de coagulopatía congénita, fundamentalmente hemofilia (**fig. 2**).
- **Existencia de elasticidad anormal de la piel o hiperextensibilidad de las articulaciones**, lo que sugiere un trastorno del tejido conectivo (síndrome de Ehlers-Danlos).
- **Presencia de estigmas de hepatopatía** (arañas vasculares, hipertrofia parotídea, ginecomastia).

Las características diferenciales de las diátesis hemorrágicas se resumen en la **tabla I**.

DATOS DE LABORATORIO

No existe una prueba única que permita la evaluación global de la hemostasia primaria y de la coagulación. Ante



► **Figura 2.** Hemartrosis.

un paciente que está siendo evaluado por la posible existencia de un trastorno de la hemostasia, se deben realizar las pruebas de laboratorio que se detallan a continuación (**tabla II**).

Pruebas para evaluar la hemostasia primaria

Recuento de plaquetas y morfología plaquetaria

Actualmente el recuento de plaquetas se realiza en aparatos automatizados, y las cifras normales oscilan entre 150 y $400 \times 10^9/l$. A la hora de interpretar los recuentos, es necesario descartar las seudotrombocitopenias, cifras falsamente disminuidas de plaquetas a consecuencia de su agrupación o de la existencia de plaquetas de tamaños muy grandes o pequeños que el contador incluye dentro de otros grupos celulares. Además, la seudotrombocitopenia puede ser causada por aglutinación plaquetaria dependiente del anticoagulante ácido etilendiaminotetracético (EDTA), aglutininas frías plaquetarias o satelitismo plaquetario a neutrófilos o monocitos; por ello, en estos casos, es conveniente reali-

Tabla I. Aspectos diferenciales de las diátesis hemorrágicas

Tipo	Vasculares	Plaquetares	Coagulopatías
Patogenia	Alteración en la pared del vaso Alteración de tejido conjuntivo perivascular	Trombopenias Trombopatías	Déficit/alteración de los factores Aumento del consumo de factores anticoagulantes
Expresión hemorrágica	Petequias, equimosis y sangrados por piel y mucosas (nariz, tractos gastrointestinal y genitourinario)		Hematomas y hemorragias musculares y/o articulares
Desencadenantes	Espontáneas o postraumáticas		Traumatismo previo frecuente
Comienzo	Inmediato		Retardado
Control del sangrado	Medidas locales		Terapia sistémica
Defectos más frecuentes	Idiopática, esteroidea, senil	Adquirida: PTI Hereditaria: EvW	Adquirida: hepatopatía, CID Hereditaria: hemofilia A

CID: coagulación intravascular diseminada; EvW: enfermedad de Von Willebrand; PTI: púrpura trombocitopénica inmune.

zar el hemograma con heparina y/o citrato como anticoagulantes y revisar el frotis de sangre periférica para confirmar su existencia (véase *fig. 1, capítulo 27*).

La morfología plaquetar se determina en un frotis de sangre periférica mediante tinciones ordinarias (véase *fig. 3, capítulo 25*). Además del número, puede valorarse el tamaño de las plaquetas, que está aumentado en pacientes con la enfermedad de Bernard-Soulier (véase *fig. 3, capítulo 27*).

Tiempo de hemorragia

Esta técnica se ha utilizado clásicamente para determinar la adecuada formación del tapón plaquetario en pacientes con hemorragias y en el preoperatorio, pero está siendo sustituida por métodos menos invasivos, ya que no se ha demostrado buena correlación con las pérdidas sanguíneas postoperatorias y porque un

tiempo de hemorragia normal no excluye la existencia de una alteración hemostática. Para realizarlo, se practica una incisión uniforme en el antebrazo del paciente (método de Ivy), manteniendo una compresión de 40 mm Hg, con un manguito de toma de presión. El exceso de sangre se retira cada 30 segundos con un papel de filtro (**fig. 3**). En los individuos normales la hemorragia cesa alrededor de los 7 minutos. Un tiempo de hemorragia muy alargado sugiere la existencia de trastornos vasculares, trombocitopenia, enfermedad de Von Willebrand y alteración del funcionalismo plaquetario secundaria a fármacos antiagregantes.

Estudio de la función plaquetar

La agregación de las plaquetas ha sido el método clásico para determinar la función plaquetar. La agregometría óptica registra la formación de agregados tras añe-

Tabla II. Interpretación de las pruebas de hemostasia y coagulación más frecuentes

Prueba	Rango normal	Alteraciones más frecuentes
Recuento de plaquetas	150-400 x 10 ⁹ /l	Trombocitopenia; trombocitosis
Tiempo de hemorragia	3-9 minutos	Trombocitopenia; trombopatías; enfermedad de Von Willebrand
PFA-100	Colágeno/epinefrina < 180 segundos Colágeno/ADP < 20 segundos	Trombocitopenia; trombopatías; enfermedad de Von Willebrand
TTPA	29-37 segundos	Deficiencia o inhibidores contra factores V, VIII, IX, X, XI, XII, protrombina y fibrinógeno; anticoagulante lúpico; heparina
TP	70-120 %	Deficiencia de vitamina K; deficiencia o inhibidores contra factores II, V, VII, X y fibrinógeno; anticoagulantes orales, hepatopatía; anticoagulante lúpico; altas concentraciones de heparina
TP y TTPA	Prolongados	Anticoagulante lúpico; hepatopatía; anticoagulantes (acenocumarol y heparina), CID, hipofibrinogenemia/disfibrinogenemia
TT	18-22 segundos	Hipofibrinogenemia/disfibrinogenemia; inhibidores de trombina; presencia de PDF
Fibrinógeno	150-350 mg/dl	Afibrinogenemia; hipofibrinogenemia/disfibrinogenemia; inhibidores de trombina
Factor VIII	60-125 U/dl	Hemofilia A; enfermedad de Von Willebrand, inhibidores contra el factor VIII
PDF/DD	0-5 µg/ml	CID; hiperfibrinólisis; tratamiento trombolítico; hepatopatía, disfibrinogenemia

ADP: difosfato de adenosina; CID: coagulación intravascular diseminada; DD: dímero D; PDF: productos de degradación del fibrinógeno; PFA: analizador de función plaquetaria; TP: tiempo de protrombina; TT: tiempo de trombina; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activada.

dir a un plasma rico en plaquetas (PRP) diferentes concentraciones de difosfato de adenosina (ADP), colágeno o epinefrina, que son inductores de la agregación. La medición se realiza por turbidimetría en un agregómetro, de tal manera que, al formarse el agregado, aumenta la transmisión de luz a través de la cubeta. También

se puede emplear ristocetina, que es un antibiótico que induce la aglutinación en presencia de factor de Von Willebrand y es útil en el diagnóstico de esta enfermedad, ya que los pacientes presentan una respuesta anómala. La lumiagregometría permite medir en paralelo la agregación y la secreción plaquetaria. Se basa en la de-

► **Figura 3.**

Tiempo de hemorragia. Método de Ivy.

terminación de una señal de bioluminiscencia que se produce cuando el ATP es liberado de los gránulos densos y reacciona con un extracto de luciferina-luciferasa, lo que resulta en emisión de luz. La agregometría de impedancia mide cambios en la resistencia con el paso de la corriente cuando las plaquetas forman un agregado sobre un electrodo inmerso en una muestra diluida de sangre total después de la adición de un agonista, como colágeno, ADP, péptido activador del receptor de trombina o ristocetina. El sistema permite medir la función de las plaquetas en sangre total, un medio más fisiológico que el PRP, aunque presenta inconvenientes similares a la agregación óptica.

VerifyNow[®] es un método facilitado técnicamente (*point of care*) de la agregación plaquetaria. La técnica mide la capacidad de las plaquetas para aglutinar bolitas recubiertas de fibrinógeno en sangre total cuando se estimulan con un agonista. Permite monitorizar el efecto de los bloqueantes de P2Y₁₂, como el clopidogrel.

Se puede analizar la reacción de liberación plaquetar mediante la determinación con métodos inmunológicos o radioinmunoensayo de sustancias liberadas por las plaquetas durante su activación, tales como ADP, serotonina, tromboxano A₂, β-tromboglobulina o factor plaquetario 4.

Debido a las limitaciones del tiempo de hemorragia, se han desarrollado nuevos métodos para analizar la función plaquetar, como el PFA-100, en el que la sangre citrada se hace pasar por un tubo capilar hasta una membrana de colágeno que contiene ADP o epinefrina, determinándose así el tiempo de obturación como una medida de la hemostasia global relacionada con las plaquetas (**fig. 4**). Se ha observado el alargamiento del tiempo de obturación (en segundos) en sujetos tratados con AAS (fundamentalmente en el cartucho con epinefrina), así como en pacientes con enfermedad de Von Willebrand.

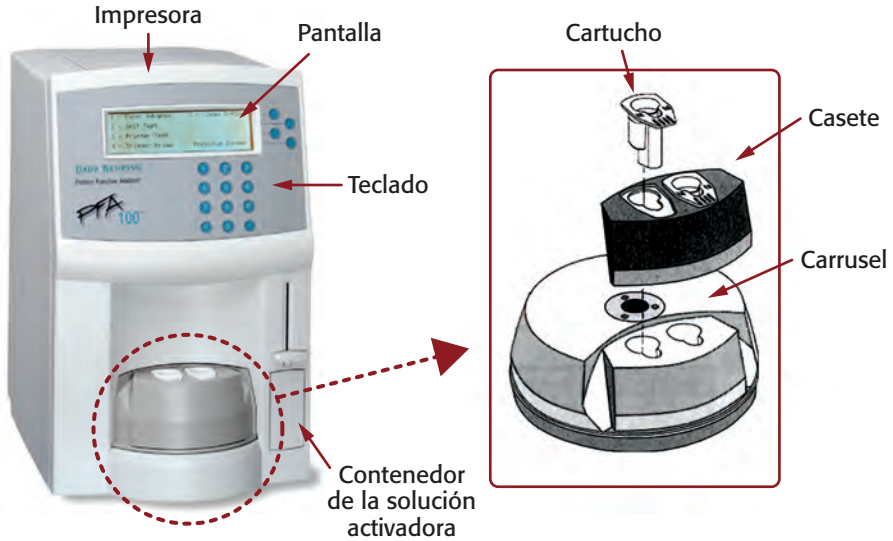
La *citometría de flujo* permite valorar la expresión de las glicoproteínas plaquetarias y también la secreción de los gránulos plaquetarios.

Mediante la determinación del *factor de Von Willebrand* se pueden analizar defectos cuantitativos o cualitativos. Incluye el test de RIPA (aglutinación plaquetaria inducida por ristocetina), la determinación antigénica (FvW:Ag), la determinación funcional (FvW:RCof) y el análisis de multímeros por separación electroforética en gel de agarosa.

Pruebas para evaluar la coagulación (tabla II)

Preanalítica

Los estudios de coagulación requieren que la muestra se extraiga y procese de forma correcta. El tubo contiene un inhibidor de la coagulación, citrato sódico al 3,2 %. La sangre se debe extraer por flebotomía, y si se obtiene de una vía, se deben descartar los primeros mililitros. La proporción con citrato debe ser 9:1, se debe invertir suavemente varias veces y almacenar de forma que se evite la degradación de los factores lábiles de la coagulación.



► **Figura 4.** Analizador de la función plaquetar (PFA-100®).

Tiempo de tromboplastina parcial activada

Esta prueba se utiliza para descartar anomalías en la vía intrínseca de la coagulación (véase *fig. 8, capítulo 25*). Se realiza añadiendo al plasma fosfolípidos, como la cefalina, y caolín (de ahí la antigua denominación de "tiempo de cefalina-caolín") e iones calcio, tras lo cual se anota el tiempo que tarda en establecerse el coágulo (*fig. 5*).

Se denomina tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) porque una superficie activadora inicia la activación del plasma y los fosfolípidos añaden una actividad de tromboplastina parcial equivalente al componente lipídico de las plaquetas.

La normalidad de esta prueba sugiere la ausencia de anomalías de los factores XII, XI, X, IX, VIII, V y II.

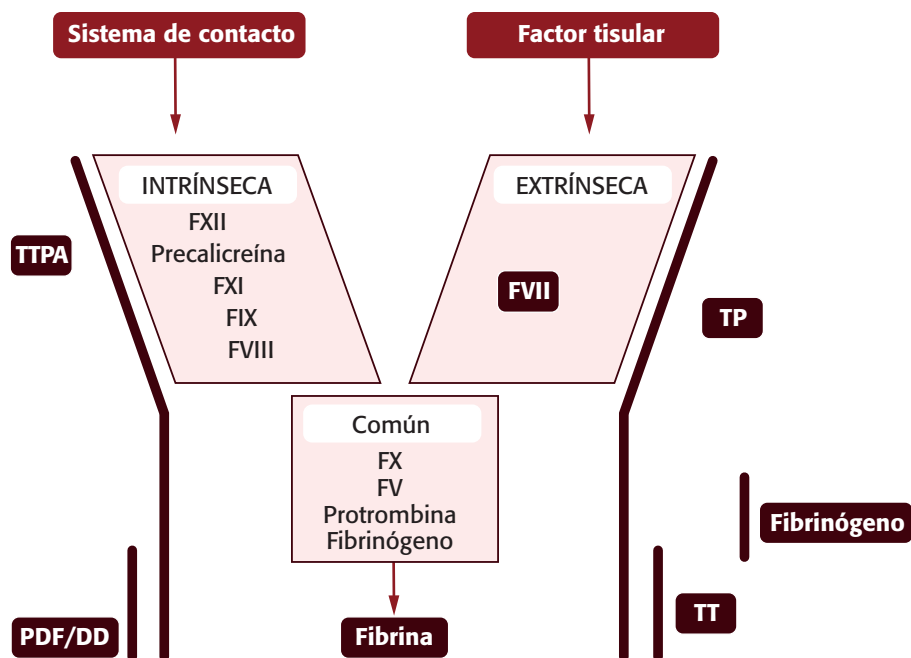
El TTPA se emplea para detectar la deficiencia de factores en la vía intrínseca (es muy sensible a los factores VIII y IX, por lo que es de utilidad para descartar

hemofilias A y B), para realizar el cribado de anticoagulante lúpico y la monitorización de la anticoagulación con heparina.

Tiempo de protrombina

El tiempo de protrombina (TP) es una prueba que se utiliza para descartar anomalías en la vía extrínseca (véase *fig. 8, capítulo 25*). Se realiza añadiendo al plasma tromboplastina tisular e iones calcio, tras lo cual se anota el tiempo que tarda en establecerse el coágulo (*fig. 5*). Es sensible a las deficiencias de los factores dependientes de la vitamina K (II, VII y X) y, por ello, es la prueba más empleada para la monitorización del tratamiento con anticoagulantes orales, que prolongan el TP (*tabla II*). Los valores se expresan en porcentajes de actividad, si bien en la monitorización de los anticoagulantes orales se emplea el cociente internacional normalizado (INR):

$$\text{INR} = (\text{TP paciente})^c / \text{TP control}$$



► **Figura 5.** Esquema de las pruebas que miden las diferentes vías de la coagulación.

DD: dímero D; PDF: productos de degradación de fibrinógeno; TP: tiempo de protrombina; TT: tiempo de trombina; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activada.

El exponencial c representa el índice de sensibilidad internacional (ISI) de la tromboplastina empleada en el laboratorio. Ello permite comparar los TP, independientemente de la tromboplastina empleada.

Tiempo de trombina y de reptilase

El tiempo de trombina (TT) se calcula añadiendo trombina diluida al plasma del paciente. Al no añadirse iones calcio, la reacción se debe de manera exclusiva a la presencia de la trombina añadida (**fig. 5**).

El alargamiento de esta prueba sugiere (**tabla II**):

- Aumento de la actividad antitrombínica del plasma; por ejemplo, presencia de heparina.
- Presencia de productos de degradación del fibrinógeno (PDF) que

interfieren en la polimerización de la fibrina.

- Hipofibrinogenemia, cuando los niveles de fibrinógeno son inferiores a 80 mg/dl.
- Disfibrinogenemias.
- Presencia de inhibidores directos de trombina (dabigatrán).

El reptilase es un veneno de serpiente que libera fibrinopéptido A de la molécula de fibrinógeno y favorece su polimerización. Su efecto no es inhibido por la heparina, por lo que un TT alargado con reptilase normal sugiere la presencia de heparina en la sangre.

Determinación de fibrinógeno

El fibrinógeno es el precursor de la fibrina y puede ser determinado con mé-

todos funcionales o inmunológicos. En el método funcional se añade un exceso de trombina a una muestra de plasma diluido y se determina el tiempo de formación del coágulo (**fig. 5**). Un descenso de fibrinógeno se relaciona con alteraciones genéticas cuantitativas o cualitativas (hipofibrinogenemia y disfibrinogenemia) o adquiridas (hepatopatía, coagulación intravascular diseminada).

Dosificación individual de factores de coagulación

Los factores de la coagulación pueden ser cuantificados de diferentes maneras, mediante instrumentos que permiten la detección automática del tiempo de formación de un coágulo de plasma:

- **Cuantificación de la actividad procoagulante:** para dosificar la actividad procoagulante, se utilizan plasmas conocidos, carentes de algunos de los factores, y se realiza un TTPA o un TP, según el factor a dosificar, mezclando el plasma carente con diferentes diluciones del plasma del paciente. Los resultados se expresan como unidades o porcentaje en relación con un *pool* de plasma normal. También se pueden emplear técnicas amidolíticas basadas en la liberación de un sustrato cromogénico que puede determinarse con sistemas automatizados.
- **Cuantificación por métodos inmunológicos:** para determinar la cantidad de molécula presente en plasma se utilizan ensayos inmunoenzimáticos de tipo ELISA (análisis de inmuoadsorción ligada a las enzimas), que han sustituido a los métodos tradicionales de inmunoprecipitación y electroforesis (método de Laurell). Los resultados se expresan, generalmente, en ng/ml.

Determinación del factor XIII

El factor XIII induce polimerización de la fibrina, generando un coágulo resistente a la desnaturalización por urea o ácido acético. La prueba de estabilización del coágulo o estabilización de la fibrina se basa en la recalcificación de un plasma al que se añade urea 5M y la estabilidad se determina a las 24 horas de la incubación. Cuando existe una deficiencia de factor XIII, se disuelve precozmente el coágulo al que se añadió la urea. También se puede determinar la concentración de factor con técnicas de espectrofotometría.

Determinación de inhibidores de la coagulación

Cuando la anomalía en la coagulación (alargamiento del TP o del TTPA) es causada por un inhibidor, se realizan experimentos mezclando diferentes diluciones de plasma normal (1/2, 1/4, etc.). Si existe un inhibidor, el TTPA o el TP continuarán alargados tras la adición de plasma normal, mientras que si la alteración es una deficiencia de factores, los tiempos se corregirán con la mezcla de pequeñas cantidades de plasma normal. La neutralización del factor VIII puede ser dependiente del tiempo; la prueba requiere incubar a 37 °C durante 2 horas.

Determinación del antifactor Xa

Se emplea fundamentalmente para la valoración del efecto de las heparinas de bajo peso molecular. Se basa en la técnica de sustratos cromogénicos empleando un exceso de factor Xa. Con calibradores apropiados, puede ser de interés para monitorizar las concentraciones de anticoagulantes orales directos inhibidores del factor Xa (rivaroxabán, apixabán, edoxabán).

Determinación de productos de degradación de fibrinógeno y dímero D

Los PDF y el dímero D (DD) son fragmentos de proteínas resultado de la acción proteolítica de la plasmina sobre el fibrinógeno y la fibrina, respectivamente. Estos fragmentos están asociados a la coagulación intravascular diseminada (CID) y también son de gran utilidad por su valor predictivo negativo en pacientes con tromboembolismo venoso (si no están aumentados, el diagnóstico de tromboembolismo es muy poco probable). En la actualidad, es posible su determinación cuantitativa o semicuantitativa con métodos inmunológicos muy sensibles, del tipo aglutinación de partículas de látex o ELISA (**fig. 5**). Los resultados se expresan, generalmente, en $\mu\text{g/ml}$ o ng/ml .

Pruebas de fibrinólisis

El método clásico de estudio de la fibrinólisis consiste en la observación del tiempo de disolución del coágulo sanguíneo o plasmático tras añadir calcio o trombina. Otra prueba es el tiempo de lisis de las euglobulinas, basado en observar el tiempo de disolución de la fracción euglobulínica, obtenida tras la precipitación del plasma en medio ácido. Dicha fracción está formada por el fibrinógeno, el plasminógeno y sus activadores, pero carece de los inhibidores.

Estas pruebas han sido sustituidas en la actualidad por métodos inmunológicos y cromogénicos que permiten cuantificar los componentes individuales del sistema fibrinolítico: plasminógeno, activador tisular del plasminógeno (tPA), inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), α_2 -antiplasmina e inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina (TAFI).

Tromboelastografía

La tromboelastografía (TEG) permite la detección de cambios globales en la coagulación y la fibrinólisis empleando sangre total citratada. La modificación de la tromboelastometría rotacional (ROTEM) puede ser empleada en el quirófano para el manejo de la hemorragia. Las diferentes fases de la hemostasia se registran en una curva, que permite el seguimiento de los cambios hemostáticos que se producen durante la cirugía (**fig. 6**). Se ha empleado en la monitorización de pacientes sometidos a cirugía cardíaca, hepática, trasplante hepático y trauma.

Test de generación de trombina

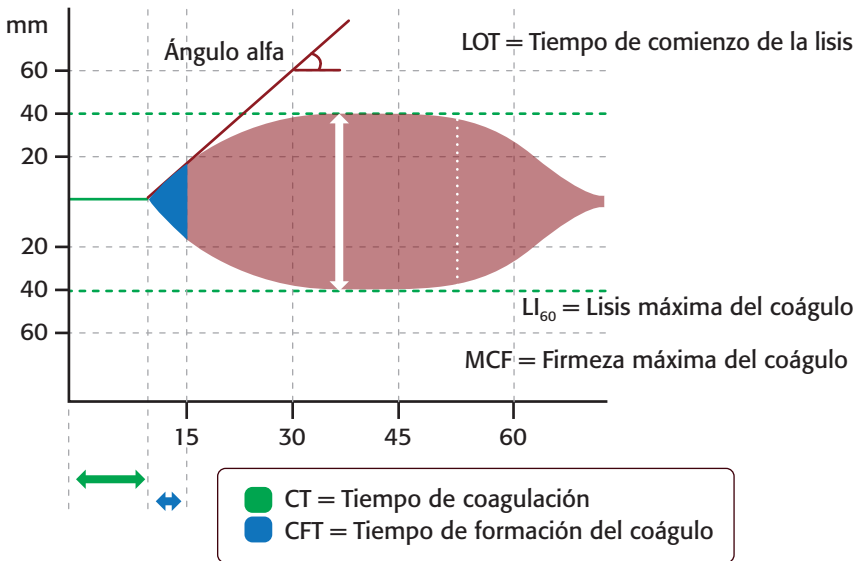
Es un método de valoración de la formación de trombina en plasma a través de sustratos cromogénicos o fluorogénicos. Se obtiene una curva de generación de trombina que puede aplicarse tanto a estados de hipocoagulabilidad como de hipercoagulabilidad.

Análisis molecular

El estudio molecular es esencial para confirmar el diagnóstico de las enfermedades hemorrágicas hereditarias. La caracterización genética se ve dificultada por la heterogeneidad de las mutaciones. Se ha utilizado la secuenciación de Sanger de los genes candidatos. La tecnología de secuenciación de nueva generación (NGS) permite la investigación rápida y simultánea de múltiples genes.

EVALUACIÓN INICIAL DE UN PACIENTE CON SANGRADO

El estudio inicial de un paciente con sangrado requiere la realización de una sencilla batería de pruebas analíticas, cuyo resultado debe interpretarse siem-



► **Figura 6.** Perfil de formación y lisis del coágulo obtenido por tromboelastometría rotacional (ROTEM).

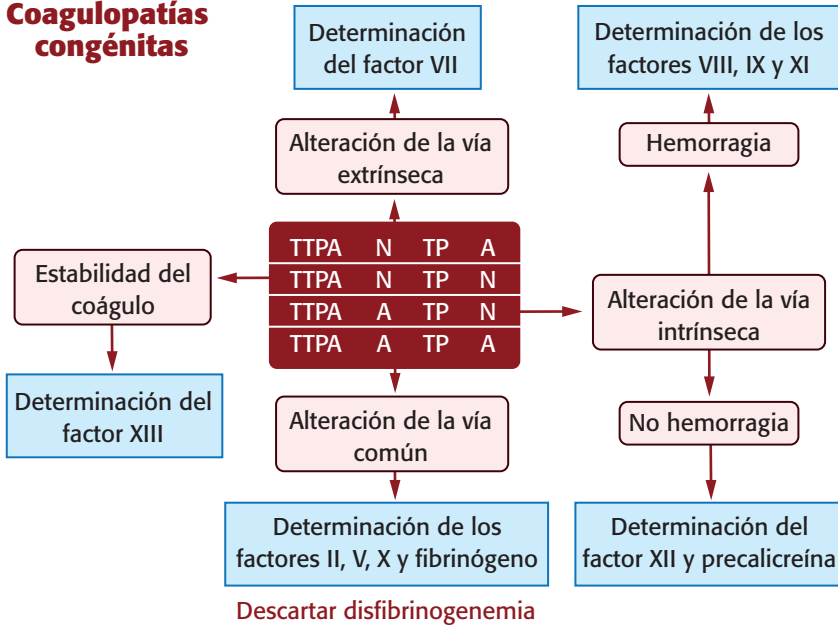
pre en el contexto clínico del paciente (**tabla II**). Consiste en la realización de un recuento de plaquetas, TP, TTPA y fibrinógeno. Los resultados de estas pruebas establecerán un diagnóstico de presunción, que deberá ser confirmado con pruebas adicionales (por ejemplo, determinación del factor de Von Willebrand, agregación plaquetar, PFA-100).

- **Recuento de plaquetas.** De interés en el cribado de las alteraciones de la hemostasia primaria y en pacientes con trombocitopenia, CID y hepatopatías.
- **TP.** Mide la vía extrínseca. Alargado en la deficiencia de factores dependientes de vitamina K, deficiencia aislada del factor VII y en el tratamiento con anticoagulantes orales.
- **TTPA.** Mide la vía intrínseca. Alargado en deficiencias de los factores VIII, IX y XI, en la enfermedad de Von Willebrand y en tratamientos con heparina.

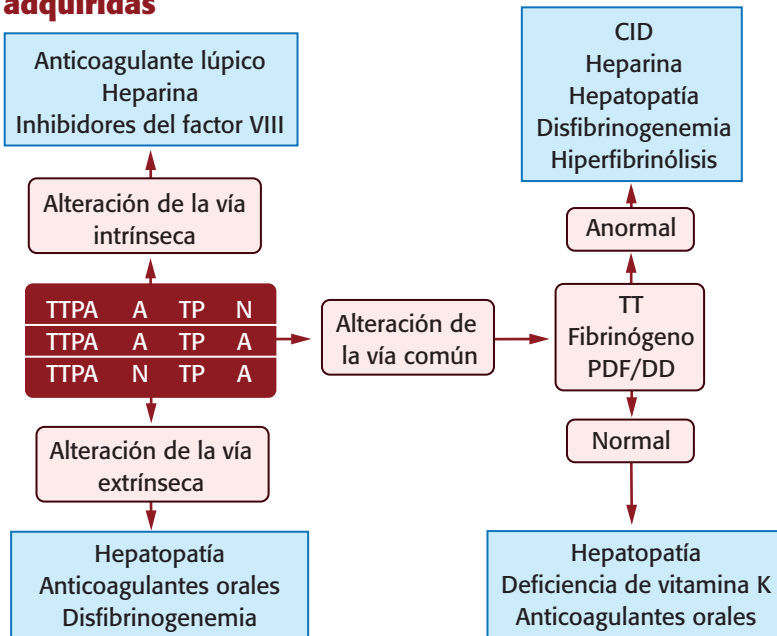
- **TP y TTPA anormales.** Presentes en la CID y en las hepatopatías. En caso de que la mezcla 1:1 de plasma del sujeto con plasma normal no produzca la normalización del TP y/o del TTPA, se deben investigar los inhibidores contra alguno de los factores de la coagulación. La deficiencia del factor VIII se asocia a hemofilia, enfermedad de Von Willebrand o presencia de inhibidores adquiridos contra dicho factor.
- **Fibrinógeno.** Disminuido en las hipofibrinogenemias y disfibrinogenemias, en las hepatopatías y en la CID.
- **PDF y DD.** Aumentados en la CID, en la hiperfibrinólisis, en los tratamientos trombolíticos y en las hepatopatías crónicas.

En la **figura 7** se muestra un algoritmo diagnóstico para el cribado de las coagulopatías congénitas y adquiridas.

A Coagulopatías congénitas



B Coagulopatías adquiridas



► **Figura 7.** Algoritmo diagnóstico de las coagulopatías congénitas y adquiridas.

A: alterado; CID: coagulación intravascular diseminada; DD: dímero D; N: normal;
 PDF: productos de degradación del fibrinógeno; TP: tiempo de protrombina; TT: tiempo
 de trombina; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activada.

TRASTORNOS DE LA HEMOSTASIA PRIMARIA

M. F. López Fernández, P. Marco Vera

Introducción. Púrpuras vasculares. Púrpuras plaquetarias. Enfermedad de Von Willebrand. Trombocitopenia y trombocitopatías adquiridas. Trombocitopenia inmune primaria. Trombocitopenias complejas

INTRODUCCIÓN

Las alteraciones de la hemostasia primaria se dividen en dos grandes grupos: las de la pared vascular o púrpuras vasculares y las púrpuras plaquetarias.

Se entiende como púrpura la extravasación de hematíes del torrente circulatorio y su acumulación en la piel y/o el tejido celular subcutáneo. La morfología de las lesiones puede ser en forma de petequias o equimosis, y se deben diferenciar de los eritemas, que traducen un aumento del flujo capilar, y de las telangiectasias o dilataciones capilares.

PÚRPURAS VASCULARES

La sangre circula libremente por los vasos sanguíneos, que están tapizados por células endoteliales de los sistemas macrovascular, microvascular y sinusoidal. La pérdida de continuidad en este sistema cerrado conduce a la hemorragia. La naturaleza, las causas, las consecuencias y las aproximaciones terapéuticas de cada proceso son distintos. En este apartado se profundiza únicamente en aquellos procesos

hemorrágicos causados por debilitamientos no traumáticos de la pared vascular.

El diagnóstico del trastorno de la pared vascular generalmente se realiza ante el inicio de un cuadro hemorrágico leve, caracterizado por la aparición espontánea o tras mínimos traumatismos de púrpura petequiral, hematomas y/o equimosis, habiéndose descartado previamente la existencia de trombocitopenia o trombocitopatía. No se dispone de una prueba diagnóstica específica, y en estas situaciones el tiempo de hemorragia es normal o ligeramente alargado. Dado que los trastornos responsables de estas alteraciones no son estrictamente hematológicos, nos referiremos a ellos muy brevemente.

Vasculopatías hereditarias

Pueden ser debidas a enfermedades del tejido conjuntivo o a malformaciones vasculares.

Síndrome de Ehlers-Danlos

Es un trastorno del tejido conjuntivo causado por anomalías en los genes que

codifican diferentes subtipos de colágeno. En su mayoría tienen una herencia autosómica dominante. La tendencia hemorrágica parece ser debida a la adhesión defectuosa de las plaquetas al colágeno subendotelial, que es anómalo. El cuadro clínico se caracteriza por: hiperelasticidad cutánea, laxitud ligamentosa y articular, piel atrófica como “papel de fumar” y hemorragias dérmicas, preferentemente hematomas. En el subtipo 4, debido a un fallo en el colágeno de tipo III, está afectado el árbol arterial y los pacientes padecen hemorragias graves que se asocian a una alta morbilidad, en parte debida a la ausencia de tratamiento, que suele limitarse a la ligadura del vaso.

Otros trastornos congénitos

El síndrome de Marfan, el pseudoxantoma elástico y la osteogénesis imperfecta son otros desórdenes del colágeno de la pared vascular que pueden cursar con púrpura cutánea u otras manifestaciones hemorrágicas generalmente leves.

Telangiectasia hemorrágica hereditaria o enfermedad de Rendu-Osler

Es un trastorno de herencia autosómica dominante ocasionado por mutaciones de los genes de la endoglin o de la ALK-1 (*activin receptor-like kinase type 1*) que codifican proteínas de la vía de señalización del factor de crecimiento transformante beta ($TGF-\beta$) y que ocasionan displasia vascular, con adelgazamiento de la pared capilar, ausencia de pericitos y dilatación de capilares y vénulas formando telangiectasias.

La telangiectasia hemorrágica hereditaria (THH) tiene un carácter familiar, se inicia en la infancia y progresa lentamente a lo largo de la vida. Cursa con la aparición de neoformaciones telangiec-

tásicas, hemangiomas cutáneos o mucosos y fistulas arteriovenosas (FAV). Las telangiectasias son lesiones puntiformes de color rojo violáceo, de 1-5 mm de diámetro, que desaparecen con la vitropresión, lo que las diferencia de las púrpuras petequiales. La rotura de las dilataciones capilares da lugar a las manifestaciones clínicas de la THH, fundamentalmente epistaxis y hemorragias digestivas. La localización de las lesiones suele ser la mucosa oral, la piel de la cara y el tronco, los pulpejos de los dedos, la conjuntiva, las vías urinarias, el tubo digestivo y el tracto respiratorio. Son características las localizadas en los labios, la lengua y el sistema gastrointestinal, pero pueden aparecer en cualquier órgano o tejido. Las FAV se localizan en el hígado, los pulmones y el sistema nervioso central (SNC). Este cuadro se asocia en ocasiones a la enfermedad de Von Willebrand (EvW).

La analítica es normal, salvo por la presencia de anemia ferropénica en caso de sangrados repetidos.

El tratamiento es sintomático, y puede utilizarse la electrocoagulación, la embolización o el abordaje quirúrgico en los casos de hemorragias graves o grandes lesiones pulmonares. A veces la administración de andrógenos puede aliviar la sintomatología hemorrágica. Si los pacientes desarrollan anemia ferropénica, se debe administrar hierro.

Vasculopatías adquiridas

Las púrpuras vasculares inmunopáticas, que aparecen sobre todo en niños y cuyo representante más genuino es la púrpura anafilactoide de Schönlein-Henoch, son secundarias a una reacción inmunoalérgica caracterizada por una inflamación aguda de pequeños vasos, que da lugar a episodios fulminantes de exantema purpúrico asociado a dolor cólico abdominal, artritis y nefritis.

Los factores desencadenantes más frecuentes con los que se ha relacionado esta reacción inflamatoria son las infecciones (por estreptococos del grupo A y micobacterias), los alimentos y los fármacos (antibióticos, antihistamínicos, barbitúricos, etc.).

El estudio de la pared vascular demuestra la existencia de una vasculitis leucocitoclástica con infiltrado inflamatorio perivascular. En los casos que se acompañan de nefritis, es frecuente demostrar la existencia de una glomerulonefritis focal y segmentaria con depósitos de inmunoglobulina (Ig) A en la membrana basal y en el mesénquima glomerular, lo que apoya la hipótesis de que se trate de una enfermedad por inmunocomplejos.

La enfermedad suele tener un comienzo brusco, caracterizado por fiebre y malestar general, a los que siguen la clínica cutánea, artralgias, dolor de tipo cólico con diarrea mucosanguinolenta o melenas, y hematuria, que puede evolucionar a síndrome nefrótico o nefrítico. La púrpura consiste en lesiones lenticulares con relieve papuliforme sobre una base inflamatoria, que le da una singularidad con respecto a otras púrpuras. Las lesiones purpúricas tienen una distribución peculiar, casi simétrica, en la cara de extensión de las extremidades y en las nalgas; también puede afectar al abdomen, pero son poco frecuentes en la cara y el tórax. Las manifestaciones digestivas son usuales en los niños, y las renales pueden aparecer tardíamente y ocasionar proteinuria e insuficiencia renal. La enfermedad cursa en brotes que pueden ser únicos o múltiples.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con la trombocitopenia inmune primaria (PTI), pero la ausencia de trombocitopenia y el carácter inflamatorio de las lesiones purpúricas permiten diferenciarlas fácilmente.

El pronóstico es benigno, con resolución del cuadro antes de 6 meses, salvo los raros casos que evolucionan hacia la nefritis crónica o periarteritis nudosa. El tratamiento consiste en reposo, y no es necesaria la administración de ningún fármaco, si bien en cuadros graves están indicados los corticoesteroides (0,25 mg/kg/día durante 1-2 semanas) y, si no hubiese respuesta, agentes inmunosupresores.

Otros trastornos adquiridos que pueden cursar con alteraciones vasculares que favorecen la aparición de hemorragias cutáneas son:

- *Púrpura escorbútica*: producida por deficiencia de vitamina C, necesaria para la conversión de prolina a hidroxiprolina y la estabilización de la estructura helicoidal del colágeno, y que se caracteriza por un aumento de la permeabilidad vascular. Se corrige fácilmente con vitamina C. La lesión patognomónica consiste en una hemorragia perifolicular en torno a cabellos individuales deformados con forma de sacacorchos.
- *Púrpura senil de Bateman o púrpura atrófica o actínica*: de naturaleza benigna, aparece en el dorso de las manos y en las piernas de personas de edad avanzada o en sujetos con enfermedades del tejido conjuntivo, por atrofia del perivascular y exposición al sol.
- *Púrpura por exceso de ingesta de corticoesteroides*: debida probablemente a un defecto en la síntesis de colágeno y a una disminución en la fagocitosis de los hematíes. También se da en el síndrome de Cushing.
- *Púrpuras infecciosas de origen multifactorial*: suelen presentar distintos tipos de lesiones hemorrágicas, incluyendo máculas purpúricas, pápulas, bullas hemorrágicas e incluso

púrpuras extensas con infartos cutáneos.

- **Púrpuras mecánicas:** como la púrpura facticia, provocada por autolesiones en zonas accesibles, o la púrpura ortostática, que se observa en el tercio inferior de las piernas o en las conjuntivas de individuos con fragilidad capilar tras permanecer muchas horas de pie, o en relación con la tos. El tratamiento consiste en administrar vitamina C o P (citrina) o calcio, y el tratamiento psiquiátrico correspondiente en la púrpura facticia.
- **Púrpuras idiopáticas:** desconocemos su posible etiología; en ellas se engloban la púrpura simple, la idiopática pigmentada y la anular telangiectásica.
- **Púrpura por autoinmunización eritrocitaria o púrpura de Gardner-Diamond:** suele aparecer en mujeres neurolábiles, tras un episodio hemorrágico inicial localizado en la piel o en las mucosas debido a algún traumatismo.
- **Púrpura autoinmune por hipersensibilidad al ácido desoxirribonucleico (ADN):** el tratamiento es la cloquina.
- **Púrpura secundaria a fármacos:** estos actúan como haptenos, favoreciendo el desarrollo de una reacción de hipersensibilidad. Ceden con la retirada del agente y la administración de esteroides.
- **Púrpuras asociadas a disproteinemias:** como la púrpura hiperglobulinémica de Waldenström o la asociada a crioglobulinemia mixta. Además de la angiopatía por infiltración vascular, se suman otros mecanismos como la trombocitopenia por infiltración medular, la trombocitopatía por estar las plaquetas recubiertas de Ig y las coagulopatías, al dismi-

nuir la actuación de los factores X, II y I en presencia de la paraproteína.

PÚRPURAS PLAQUETARIAS

Los trastornos hemorrágicos de la hemostasia primaria se clasifican en: defectos cuantitativos o trombocitopenias, en los que existe una disminución del número de plaquetas, y defectos cualitativos o trombocitopatías, en los que el trastorno afecta a la función de las plaquetas. La etiología de estas alteraciones puede ser hereditaria o adquirida. Los trastornos más frecuentes son las trombocitopenias.

Se habla de trombocitopenia cuando la cifra de plaquetas en sangre periférica es inferior a $100 \times 10^9/l$. La trombocitopenia puede deberse a un defecto en la producción (trombocitopenias centrales), a un trastorno de la distribución o aumento de la destrucción (trombocitopenias periféricas), o, más raramente, a un efecto dilucional. Mientras que las trombocitopenias centrales cursan generalmente con una disminución de los megacariocitos medulares, en el caso de las periféricas siempre se encuentra un número normal o aumentado de los mismos en el estudio medular.

Conviene recordar, antes de estudiar los diferentes tipos de trombocitopenia, la posibilidad de encontrarnos con seudotrombocitopenias o falsas trombocitopenias en el caso de que el recuento de plaquetas se realice por aparatos electrónicos, los cuales no son capaces de discernir los agregados plaquetarios (como los que pueden aparecer si se extrae la sangre con ácido etilendiaminotetracético [EDTA]) (fig. 1), ni las plaquetas gigantes, como las existentes en la anemia megaloblástica y el satelitismo plaquetario, en el que las plaquetas se adhieren a los leucocitos, motivos todos ellos que justifican la comprobación de las trombocitopenia mediante el microscopio.

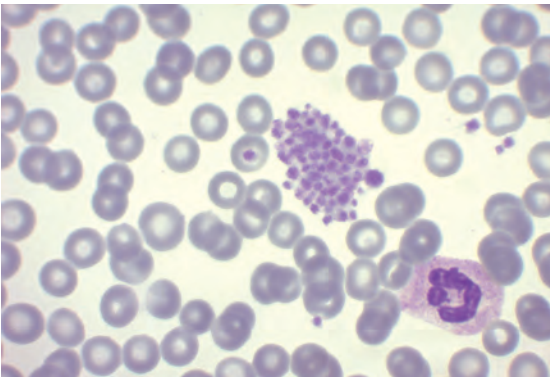
Trombocitopenias hereditarias

En este grupo se engloban un conjunto heterogéneo de trastornos hereditarios, difíciles de clasificar, en los que diferentes mutaciones genéticas condicionan una disminución de los megacariocitos, o una trombopoyesis ineficaz, o alteraciones estructurales de las plaquetas.

- *Trombocitopenia amegacariocítica congénita*. Es una alteración que se hereda de forma autosómica recesiva y que se caracteriza por la presencia de una trombocitopenia grave al nacer, que evoluciona a una pancitopenia y, finalmente, a una aplasia medular grave. Los pacientes afectados tienen una alteración en el gen *c-Mpl*, que codifica el receptor de la trombopoyetina, y ello determina una falta de función de la misma con la consiguiente disminución en el número

de megacariocitos. El tratamiento recomendado es el trasplante de médula ósea (TMO) alogénico, previo análisis de la capacidad de formación de colonias megacariocíticas en los familiares. Es de suma importancia diferenciar este proceso de las diferentes trombocitopenias inmunes.

- *Trombocitopenia amegacariocítica con sinostosis radioulnar*. Es otro trastorno familiar, en el que se asocia un fallo de la médula ósea con alteraciones esqueléticas (véase capítulo 10). Si la trombocitopenia es sintomática, requiere TMO alogénico.
- *Trombocitopenia con ausencia de radio*. Se observa una trombocitopenia grave con hipomegacariocitopoyesis y osteodisgenesia, principalmente con aplasia de radios bilateral, aunque pueden estar presentes otras alteraciones esqueléticas (fig. 2). La diátesis hemorrágica



► **Figura 1.**

Seudotrombocitopenia. Se observan plaquetas agregadas por el anticoagulante ácido etilendiaminotetracético (EDTA).



► **Figura 2.**

Trombocitopenia con ausencia de radio.

puede ser grave al nacer, pero tiende a disminuir en la edad adulta.

- **Síndrome de Wiskott-Aldrich.** Es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X, caracterizado por trombocitopenia moderada o grave con plaquetas pequeñas y una predisposición a infecciones y eccemas debido a una deficiencia inmune. El número de megacariocitos es normal. La función plaquetaria muestra hipoagregación con difosfato de adenosina (ADP), colágeno y epinefrina, y las plaquetas tienen un número reducido de gránulos densos. Las infecciones bacterianas, los procesos malignos y las hemorragias son las principales causas de mortalidad. La profilaxis antibiótica, las Ig, la esplenectomía y el TMO incrementan las expectativas de vida y son las modalidades terapéuticas más utilizadas.
- **Síndromes de May-Hegglin, Fechtner, Sebastian y Epstein.** Constituyen un grupo de trastornos de herencia autosómica dominante debidos a la alteración de un gen conocido como *MYH9* y localizado en el cromosoma 22q12-13. El cuadro clínico se caracteriza por: trombocitopenia con plaquetas gigantes y grandes cuerpos de Döhle u otras inclusiones en neutrófilos, eosinófilos y algunos monocitos, pérdida de audición, nefritis y cataratas. La gravedad de la diátesis hemorrágica es muy variable, y las transfusiones de plaquetas constituyen la mejor opción terapéutica.
- **Síndrome de DiGeorge.** Es otra macrotrombocitopenia heredada de forma autosómica dominante, consecuencia de una microdeleción en el cromosoma 22q11.2. Entre las características fenotípicas se encuentran anomalías cardíacas, dificultad en el aprendizaje, insuficiencia ve-

lofaríngea, inmunodeficiencia, dismorfia facial e hipoplasia tímica.

Trombocitopatías hereditarias

En este grupo se engloban los defectos hereditarios que condicionan una alteración del funcionalismo plaquetar. Se clasifican en: 1) defectos de la membrana plaquetar; 2) defectos de los gránulos plaquetares, y 3) defectos de la liberación o secreción primarios.

Defectos de la membrana plaquetar

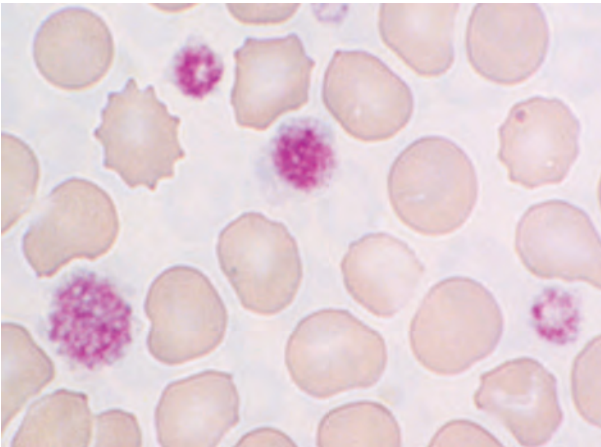
Las alteraciones de las glicoproteínas (GP) de la membrana plaquetar condicionan defectos en la interacción entre las plaquetas y la pared del vaso, también conocidos como trastornos de la adhesión, o, en la interacción plaqueta-plaqueta, trastornos de la agregación. En los trastornos de la adhesión están incluidos el síndrome de Bernard-Soulier y la EvW. En esta última se producen también alteraciones en la hemostasia secundaria, por lo que la trataremos de forma individualizada más adelante. En los defectos de la agregación, se encuadran la trombastenia de Glanzmann y la afibrinogemia congénita.

- **Síndrome de Bernard-Soulier.** Es una enfermedad rara, que se hereda con carácter autosómico recesivo, causada por alteraciones en algunos de los cuatro genes que codifican las cadenas de las GP Ib alfa y beta, y la GP IX, lo que determina la ausencia del complejo glicoproteico GP Ib/IX/V. Ello condiciona una reducción de la adhesión de las plaquetas al subendotelio de la pared del vaso, y una disminución de la sensibilidad de las plaquetas a la ristocetina. La enfermedad cursa con

trombocitopenia y plaquetas de gran tamaño, de las cuales son gigantes ($> 3,5 \mu\text{m}$) entre el 30% y el 80% (**fig. 3**). El tiempo de hemorragia y las pruebas de función plaquetaria global (PFA-100) están prolongados y se observa una hipoagregación plaquetar en presencia de ristocetina que no se normaliza con la adición de plasma normal o factor de Von Willebrand (FvW). La agregación inducida por ADP, epinefrina y colágeno es normal. El cuadro clínico se caracteriza por hemorragias mucocutáneas graves, sobre todo en las formas homocigotas, en las que suele existir consanguinidad familiar. El tratamiento consiste en medidas locales y en el uso juicioso de los concentrados de plaquetas, ya que pueden aparecer isoanticuerpos con especificidad por la GP Ib. Los antifibrinolíticos, los corticoides, la 1-desamino-8-D-arginina-vasopresina (DDAVP) o desmopresina y el factor VII activado recombinante (rFVII_a) son otras posibles alternativas terapéuticas.

- *Trombastenia de Glanzmann*. Es un trastorno que se hereda con carácter autosómico recesivo, causado por la

ausencia del complejo GP $\alpha 2b\beta 3$, lo que impide la agregación plaquetar y la formación del tapón hemostático. La alteración se debe a mutaciones en los genes que codifican las dos subunidades de la GP $\alpha 2b\beta 3$ y que se localizan próximos entre sí en el cromosoma 17. Los pacientes presentan un alargamiento de PFA-100 con plaquetas normales en número y tamaño, y una ausencia de agregación plaquetaria tras su estimulación con ADP, trombina, colágeno y por epinefrina. Esto es debido a la imposibilidad de unión de las proteínas responsables de la interacción entre las plaquetas, el fibrinógeno, la fibronectina, la trombospondina y el FvW, con su receptor específico en la superficie plaquetar, la GP $\alpha 2b\beta 3$. La actividad procoagulante plaquetar es normal. Clínicamente, se caracteriza por la existencia de hemorragias mucosas (la epistaxis es muy frecuente) y graves episodios hemorrágicos postoperatorios. No es raro que estos pacientes desarrollen ferropenia, que obliga a iniciar tratamiento sustitutivo con hierro. Recientemente se han caracterizado diferentes variantes moleculares de



► **Figura 3.** Síndrome de Bernard-Soulier. Se aprecian plaquetas gigantes.

la trombostenia de Glanzmann que clínicamente no muestran diferencias entre ellas. Hasta hace pocos años el tratamiento estaba restringido a las transfusiones de plaquetas, los antifibrinolíticos y la DDAVP. Actualmente se ha demostrado la eficacia del rFVII_a para controlar los episodios hemorrágicos en estos pacientes.

Defectos de los gránulos plaquetarios

- *Deficiencia de almacenamiento de gránulos densos delta.* Se debe a una ausencia del contenido de ADP y serotonina en los gránulos densos. La alteración se hereda de forma autosómica dominante, y los pacientes afectados tienen una diátesis hemorrágica moderada que se asocia a un alargamiento de PFA-100. En los estudios de agregación se observa una hipoagregación en respuesta a epinefrina y colágeno, así como ausencia de la segunda onda de agregación inducida por ADP, con una respuesta normal al utilizar ácido araquidónico. Puede asociarse a otras enfermedades, como el síndrome de Hermansky-Pudlak, el albinismo oculocutáneo, el síndrome de Chédiak-Higashi o el de Wiskott-Aldrich.
- *Síndrome de la plaqueta gris.* Se hereda de forma autosómica dominante o recesiva, y se caracteriza por una incapacidad de las plaquetas para almacenar proteínas en los gránulos alfa, tales como factor 4 plaquetario (F4P), betatromboglobulina, FvW, trombospondina, fibronectina, factor V, cininógenos de alto peso molecular (HMWK) y factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). La trombocito-

penia es moderada, y la ausencia de contenido en los gránulos alfa le confiere una apariencia típicamente gris en los frotis de sangre periférica. El PFA-100 suele ser prolongado, y la respuesta a los diferentes inductores variable, siendo generalmente normal la agregación en respuesta a ADP y epinefrina, y defectuosa al utilizar colágeno y trombina. Una característica de estos pacientes es la aparición precoz de mielofibrosis, que se atribuye a la incapacidad de los megacariocitos para almacenar PDGF. Los antifibrinolíticos y la DDAVP pueden ser de ayuda en los episodios hemorrágicos.

- *Trastorno plaquetario de Quebec.* Es una alteración autosómica dominante en la que se produce una proteólisis anormal de varias de las proteínas contenidas en los gránulos alfa, debido a un incremento del activador del plasminógeno tipo urocinasa plaquetar. Es característica de esta alteración la ausencia de agregación plaquetar inducida únicamente por la epinefrina. Los pacientes tienen trombocitopenia y la sintomatología hemorrágica aparece transcurridas de 12 a 24 horas de la lesión. No se observa respuesta a la transfusión de concentrados de plaquetas pero sí a los agentes antifibrinolíticos.

Defectos de la liberación o secreción

Los trastornos de la liberación del contenido de los gránulos se deben a: 1) defectos en la interacción de los agonistas (tromboxano A₂ [TxA₂], colágeno, ADP y epinefrina) con su receptor; 2) defectos en el metabolismo del fosfatidilinositol, incluidos los producidos en la movilización del calcio, y 3) alteracio-

nes en la síntesis del TxA_2 y en la vía del metabolismo del ácido araquidónico. Las más frecuentes son:

- *Defecto de la fosfolipasa A2.* Los agentes como el ADP, la epinefrina y el colágeno activan el sistema de las fosfolipasas, que separa el ácido araquidónico de los fosfolípidos. En caso de deficiencia de esta enzima, la agregación secundaria a ADP, colágeno y epinefrina está alterada, pero es normal para el ácido araquidónico o el tromboxano exógenos.
- *Defectos de la ciclooxigenasa.* Dan lugar a un cuadro similar al provocado por la ingesta de ácido acetilsalicílico (AAS). El AAS acetila el sistema de la ciclooxigenasa plaquetaria y provoca una disminución del TxA_2 , lo que disminuye la agregación y la liberación plaquetaria. Estas plaquetas no agregan al ser estimuladas con ácido araquidónico, pero sí lo hacen al ser estimuladas con tromboxano

generado por plaquetas normales. Tras la activación no se genera TxA_2 ni prostaglandina I_2 , y los pacientes presentan sintomatología hemorrágica y PFA-100 alargado.

ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

Es la causa más frecuente de hemorragia hereditaria, siendo expresión de un trastorno cuantitativo y/o cualitativo de la proteína transportadora del factor VIII, conocida como factor de Von Willebrand. El FvW tiene una doble función: por una parte, interviene en la adhesión plaquetaria al subendotelio y, por otra, es el encargado de mantener los niveles de factor VIII circulante, al actuar como su molécula transportadora.

El estudio de la composición múltiple del FvW se usa para clasificar la EvW, y hasta la fecha se han descrito tres tipos con subtipos diferentes. Como puede verse en la **tabla I**, el tipo 1

Tabla I. Clasificación revisada de la enfermedad de Von Willebrand		
Tipos/subtipos	Definición	Frecuencia
Tipo 1	Deficiencia parcial cuantitativa del FvW	70-80%
Tipo 2	Deficiencia cualitativa del FvW	= 20%
2A	↓ de la adhesión plaquetar dependiente del FvW, con ausencia de los multímeros de mayor tamaño	10-15%
2B	↑ de la afinidad del FvW por la glicoproteína Ib plaquetar	< 5%
2C	↓ de la adhesión plaquetar dependiente del FvW, sin deficiencia de los multímeros de mayor tamaño	Rara (¿?)
2N	↓ de la afinidad del FvW por el factor VIII	Rara
Tipo 3	Deficiencia completa del FvW	1-5/10 ⁶ habitantes

FvW: factor de Von Willebrand.

corresponde a una reducción parcial de los niveles circulantes de FvW que es estructuralmente normal; el tipo 2 engloba las formas conocidas como “variantes” de la enfermedad, pudiendo existir valores circulantes de FvW normales o reducidos; el tipo 3 es la forma grave de la enfermedad, con ausencia de FvW plasmático. El gen del FvW se localiza en el cromosoma 12. La anomalía frecuentemente responsable del tipo 3 de la EvW son las deleciones de su secuencia génica. La detección de esta secuencia pronostica la aparición de inhibidores contra el FvW en pacientes politransfundidos. Las formas variantes suelen corresponder a mutaciones puntuales en la secuencia del gen.

Al igual que en otros defectos de la hemostasia primaria y a diferencia de la hemofilia, las manifestaciones hemorrágicas más importantes se producen en las mucosas (epistaxis, gingivorragias y metrorragias). Las hemorragias musculares y articulares solo aparecen en el tipo 3, en el que, además, existen niveles muy bajos de factor VIII y corresponde a la forma clínica más grave. En el tipo 2, pese a la posible existencia de niveles elevados de FvW, al existir una anomalía cualitativa de la molécula, también pueden observarse complicaciones hemorrágicas graves.

La EvW debe sospecharse en pacientes con historia de diátesis hemorrágica localizada preferentemente en las mucosas y que tengan historia familiar positiva en parientes de ambos géneros. Entre los métodos de estudio de la EvW se encuentran los siguientes (**tabla II**):

- El PFA-100 suele estar alargado en los pacientes con EvW, aunque en ocasiones puede ser normal.
- El tiempo de protrombina (TP) será normal.
- El tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) puede ser normal o

alargado, dependiendo del nivel circulante de factor VIII.

- La agregación plaquetaria inducida por ADP, colágeno y epinefrina es normal.
- La aglutinación plaquetar con ristocetina está alterada. La ristocetina es un antibiótico que, al añadirse al plasma rico en plaquetas, produce una aglutinación de las plaquetas mediada por los multímeros de tamaño intermedio. A partir de esta prueba se ha desarrollado un método semicuantitativo, el análisis del cofactor de la ristocetina (FvW:RCo), en el que se analiza la aglutinación de plaquetas normales inducida por ristocetina en presencia de diluciones progresivas del plasma del paciente y se compara con un plasma de referencia.

Para una valoración completa de estos pacientes, además se requiere analizar:

- La actividad coagulante del factor VIII.
- El antígeno del FvW (FvW:Ag). En los tipos 1 y 3 está reducido o es indetectable.
- La actividad del FvW:RCo, ausente en los tipos 2 y 3 y reducida en el 1.
- El estudio de la estructura multimérica del FvW en geles de baja y alta resolución, junto con el nivel del FvW:Rco, determinan la clasificación de la anomalía.

Es aconsejable intentar clasificar a cada paciente dentro de los diferentes subtipos de EvW, ya que, además de facilitar el consejo genético, posibilita la correcta elección terapéutica (**tablas I y II, fig. 4**).

El tipo 1 se hereda con carácter autosómico dominante y se caracteriza por una disminución cuantitativa del FvW, con una estructura multimérica normal.

Tabla II. Diagnóstico fenotípico de la enfermedad de Von Willebrand¹

Tipo	1 ^{2,3}	2A	2B ⁴	2M	2N	3
Herencia	AD ⁵	AD	AD	AD	AR ⁶	AR
TH ⁷	↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑	N	↑↑↑
PFA-100 ⁸	↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑	N	↑↑↑
VIII:C ⁹	↓ o N	↓ o N	↓ o N	↓	↓↓	↓↓↓
FvW:Ag ^{10,11}	↓	↓ o N	↓ o N	↓	↓ o N	↓↓↓
FvW:RCo ¹²	↓	↓↓	↓ o N	↓↓	↓ o N	↓↓↓
FvW:CB ¹³	↓	↓↓	↓ o N	↓	N	↓↓↓
FvW:FVIII ¹⁴	N	N	N	N	Alterado	N
RIPA ¹⁵	↓	↓↓	↑	↓	N	↓↓
Multimérico	N	↓ MAPM ¹⁶	↓ MAPM	N	N	Ausencia

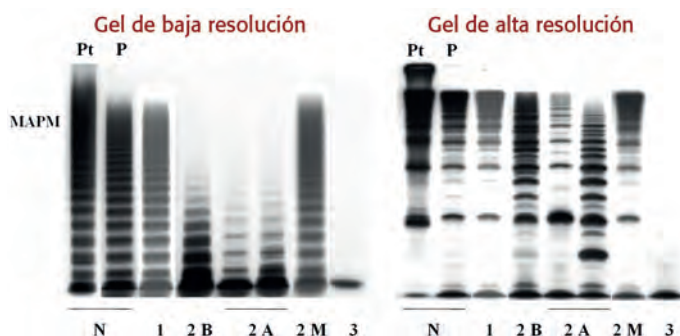
¹Para la exclusión de EvW se necesita una observación repetida de valores normales. ²Para el diagnóstico de EvW de tipo 1 confirmada se requiere la presencia de: historia familiar + historia personal significativa de hemorragia + pruebas de laboratorio compatibles. ³Se considera EvW de tipo 1 posible si hay pruebas de laboratorio compatibles + historia personal significativa o historia familiar de EvW de tipo 1. ⁴En la EvW 2B se observa frecuentemente trombocitopenia leve o moderada con de VPM y agregados plaquetares. ⁵AD: autosómica dominante. ⁶AR: autosómica recesiva. ⁷TH: tiempo de hemorragia. ⁸PFA-100: prueba de función plaquetaria utilizando cartuchos de colágeno/ADP y colágeno/epinefrina. ⁹VIII:C: actividad procoagulante del FVIII. ¹⁰FvW:Ag: FvW antigénico. ¹¹El nivel de FvW:Ag en sujetos del grupo O es un 25% inferior al de otros grupos sanguíneos. ¹²FvW:RCo: actividad del FvW como cofactor de la ristocetina. ¹³FvW:CB: capacidad de unión de FvW al colágeno. ¹⁴FvW:FVIII: capacidad de unión del FvW al FVIII. ¹⁵Estructura multimérica del FvW: constituida por elementos de peso molecular bajo intermedio y alto. ¹⁶MAPM: multímeros del FvW de alto peso molecular.

El trastorno es debido a la incapacidad de las células endoteliales para liberar los oligómeros del FvW.

El tipo 2 se hereda también de manera autosómica dominante y, menos frecuentemente, recesiva, y se caracteriza por ser una deficiencia cualitativa. Tanto el subtipo 2A como el 2M presentan una disminución de la adhesividad plaquetar, pero el 2A con ausencia selectiva de los multímeros de alto peso molecular (MAPM), mientras que el 2M los conserva. El subtipo 2B se caracteriza por un

aumento de afinidad del FvW por su receptor plaquetar dependiente, la Gp Ib. Finalmente, el subtipo 2N se debe a una disminución de la afinidad del FvW por el factor VIII.

El tipo 3, con herencia autosómica recesiva, es la forma más grave y menos frecuente de EvW. En el plasma no se detecta FvW:Ag, la actividad coagulante del factor VIII está muy disminuida (1-10%) y la actividad de FvW:RCo está totalmente ausente. Estos pacientes experimentan hemorragias graves, incluso hemartro-



► **Figura 4.** Clasificación revisada de la enfermedad de Von Willebrand. Análisis multimérico del factor de Von Willebrand (FvW). Puede observarse cómo en el sujeto normal el FvW plaquetario (Pt) contiene multímeros de alto peso molecular (MAPM) de mayor tamaño que los presentes en el plasma (P). En el tipo 2B los MAPM pueden encontrarse tanto ausentes como presentes. (Tomado de Batlle *et al.* Classification of VWD. En: Von Willebrand's disease: basic and clinical aspects. Con autorización de Wiley-Blackwell).

sis de forma similar a los pacientes con hemofilia. Los padres son heterocigotos para la enfermedad, no suelen presentar manifestaciones hemorrágicas y sus pruebas de laboratorio son casi normales.

El estudio genético del FvW puede ayudar en el diagnóstico. Las mutaciones en los tipos 1 y 3 se presentan de forma dispersa a lo largo de todo el gen. Las correspondientes a la EvW 2A también muestran cierta dispersión. Por el contrario, los restantes tipo 2 se suelen agrupar en determinadas áreas de dicho gen.

Existe un trastorno plaquetario hereditario, denominado *seudoenfermedad de Von Willebrand* o también *enfermedad de Von Willebrand plaquetar*, que se asemeja a la EvW de tipo 2B, distinguiéndose de esta variante por que en la pseudo-EvW la hiperafinidad es del receptor plaquetar dependiente de la GP Ib por el FvW. La consecuencia de este defecto es también la pérdida de MAPM. La administración de DDAVP puede causar trombocitopenia tanto en la EvW de tipo 2B como en la pseudo-EvW. En el primer caso, debido a que los multímeros anómalos liberados se unen a las plaquetas, y en el segundo,

a que las plaquetas anómalas fijan los multímeros normales liberados.

Existen también alteraciones adquiridas del FvW con fenotipos similares a los descritos en la forma hereditaria en sujetos sin historia personal o familiar, asociadas a diferentes procesos. Estos cuadros se denominan *enfermedad de Von Willebrand adquirida* o *síndrome de Von Willebrand*, y son debidos a la presencia de anticuerpos anti-FvW o a su absorción a la superficie de los linfocitos en los síndromes linfoproliferativos, a gammopatías de significado incierto, a la degradación proteolítica del FvW en síndromes mieloproliferativos crónicos o a causas mecánicas en la estenosis aórtica grave.

Tratamiento de la enfermedad de Von Willebrand

El tratamiento consiste en aumentar los niveles funcionales o en reponer la proteína deficitaria. La elección del tratamiento depende del tipo de EvW:

- Los *antifibrinolíticos en altas dosis* (ácido tranexámico 20 mg/kg/8 ho-

ras por vía oral, intravenosa o de uso tópico) son un recurso útil en los episodios hemorrágicos, especialmente en las hemorragias mucosas y orales. No deben utilizarse en pacientes con hematuria.

- La *DDAVP* es un derivado de la vasopresina que libera FvW de los depósitos endoteliales y produce un aumento tanto del FvW como del factor VIII que dura varias horas. El tratamiento se inicia con *DDAVP* en dosis de 0,3 µg/kg por vía intravenosa repitiendo a las 12 horas. También puede emplearse por vía intranasal (300 mg en adultos y 150 mg en niños). Tras las primeras dosis no se debe volver a administrar hasta pasadas 24 o 48 horas, porque su perfusión produce un agotamiento de los depósitos. Es útil, sobre todo, en el tipo 1. En las deficiencias de los tipos 2 y 3 tiene escaso o ningún efecto, e incluso está contraindicado en el tipo 2B y en la pseudo-EvW, al inducir trombocitopenia por desencadenar agregación plaquetaria.
- *Tratamiento sustitutivo* empleando concentrados purificados de factor VIII/FvW inactivados viralmente y en un futuro próximo con concentrados de FvW recombinante. El crioprecipitado en la actualidad se encuentra en desuso. Las dosis dependerán del concentrado utilizado y de los niveles plasmáticos deseados en función de la circunstancia clínica (> 20% en hemorragia leve, > 80% en la grave o en cirugía mayor). En algunas hemorragias graves en el tipo 3 puede ser de ayuda la administración de concentrados plaquetares. En el tipo 3 con presencia de aloanticuerpos, la administración de concentrado de FvW puede desencadenar reacciones anafilácticas graves. En estos casos

puede ser de utilidad la administración del rFVII_a. Ante pacientes con deficiencia de tipo 1 que requieran cirugía menor puede ser suficiente la administración de *DDAVP* y un antifibrinolítico para poder llevarla a cabo. Las intervenciones de cirugía mayor requieren, por el contrario, tratamiento sustitutivo preoperatorio y postoperatorio.

TROMBOCITOPENIAS Y TROMBOCITOPATÍAS ADQUIRIDAS

Defectos de producción. Trombocitopenias centrales

En estos casos, existe un fallo en la producción de plaquetas por parte de la médula ósea ("central"), aunque la vida media de las plaquetas en la sangre periférica suele ser normal (7-9 días). La insuficiencia medular puede estar ocasionada por trastornos que afectan globalmente a la hematopoyesis o específicamente a la trombopoyesis (**tabla III**). Entre los primeros hay que considerar a su vez las enfermedades en las que existe una ausencia o disminución en el número de células madre hematopoyéticas (por ejemplo, la aplasia medular) y aquellas en las que el trastorno patológico es la hematopoyesis ineficaz (por ejemplo, los síndromes mielodisplásicos). En los trastornos hipoproliferativos, la masa total de megacariocitos está disminuida; su etiopatogenia, clínica y tratamiento han sido discutidos extensamente en otros capítulos (*véase capítulo 9*). En los trastornos displásicos, la masa de megacariocitos es normal, pero existe una producción anómala de las plaquetas (trombopoyesis ineficaz). En este grupo podemos incluir las trombocitopenias asociadas a la anemia megaloblástica, los síndromes mielodisplásicos, etc. El

Tabla III. Causas de trombocitopenia

Defectos de producción	Distribución anómala	Incremento de la destrucción
Global. Hipoplasia Aplasia medular Infiltración tumoral Citostáticos, radiaciones Global. Displasia Hematopoyesis ineficaz Déficit de ácido fólico-B ₁₂ Síndromes mielodisplásicos Afectación aislada de megacariocitos PTA adquirida Trombocitopenia refractaria Infecciones, enolismo	Esplenomegalia	No inmune PTT/SHU HELLP CID Sepsis Inmune PTI Secundaria Fármacos Síndromes mieloproliferativos Enfermedad autoinmunes PT materno-fetal PT transfusional

CID: coagulación intravenosa diseminada; HELLP: hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetopenia; PT: púrpura trombocitopénica; PTA: púrpura trombocitopénica adquirida; PTI: púrpura trombocitopénica idiopática; PTT: púrpura trombótica trombocitopénica; SHU: síndrome hemolítico urémico.

tratamiento de este tipo de trombocitopenia es el de la enfermedad de base.

La disminución aislada de megacariocitos ocurre en la púrpura trombocitopénica amegacariocítica adquirida. También puede ser debida a infecciones o al consumo de alcohol o de ciertos fármacos, tales como estrógenos, diuréticos tiazídicos, etc. (**tabla III**).

En el recién nacido se puede producir una hipoplasia de megacariocitos secundaria a infección por rubéola durante el periodo intrauterino o por consumo materno de diuréticos tiazídicos.

Es conocido que el bazo actúa como reservorio de plaquetas; por tanto, el aumento en el tamaño de este órgano, o esplenomegalia, puede acompañarse de un incremento en el número de plaquetas almacenadas y de una disminución de las circulantes. Si el funcionamiento de la médula ósea es normal, esta reducción del número de plaquetas circulan-

tes no suele asociarse a trastornos hemorrágicos, y en algunos procesos como los síndromes mieloproliferativos, una esplenomegalia puede incluso acompañarse de trombocitosis. Entre las enfermedades que pueden cursar con esplenomegalia y trombocitopenia podemos citar la esplenomegalia congestiva, el linfoma, la enfermedad de Gaucher, etc.

Incremento en la destrucción

Habitualmente las plaquetas son destruidas en los órganos periféricos a un ritmo que permite que la médula ósea las reponga sin que se altere el mecanismo homeostático. Sin embargo, en determinadas circunstancias la destrucción periférica es tan acelerada y la vida media plaquetaria es tan corta que, pese a una función medular normal, se produce una disminución en los recuentos plaquetares.

Las causas más frecuentes son:

- Secuestro y destrucción de plaquetas recubiertas por anticuerpos antiplaquetas, por parte del sistema monocito-macrófago (trombocitopenias inmunes).
- Consumo de plaquetas en la coagulación intravascular diseminada (CID), púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) y síndrome hemolítico urémico (SHU).
- Rotura plaquetaria por superficies endoteliales dañadas (vasculitis) o por secuestro y destrucción (síndrome de Kasabach-Merritt o hemangioma cavernoso).
- Cardiopatía congénita o adquirida, catéteres, prótesis o derivación cardiopulmonar.

La destrucción de plaquetas se asocia a:

- Aumento del número de megacariocitos medulares que tratan de compensar esta destrucción acelerada.
- Tamaño normal del bazo.
- Disminución de la vida media plaquetaria.
- Presencia de plaquetas gigantes en el frotis de sangre periférica.

En este apartado nos referiremos exclusivamente a la destrucción plaquetaria de origen inmune (**tabla III**).

Trombocitopenias aloinmunes

Las plaquetas tienen varios sistemas antigénicos capaces de estimular la producción de anticuerpos, como los antígenos del sistema mayor de histocompatibilidad HLA y algunos del sistema ABO; junto a estos antígenos, compartidos con otras células del organismo, las plaquetas presentan antígenos específicos

denominados PLA, que se encuentran localizados en determinados epítopes de la GP IIIa. En la superficie plaquetaria también podemos encontrar receptores Fc capaces de unir la membrana plaquetaria con complejos inmunes circulantes.

Como resultado de la unión de los anticuerpos a la superficie de las plaquetas, éstas son retiradas más rápidamente de la circulación por células del sistema monocito-macrófago. Algunos anticuerpos, como los anti-HLA o los complejos anticuerpo-fármacos, son capaces de fijar complemento y producir directamente la destrucción plaquetaria.

Trombocitopenia neonatal

La mayoría de los casos de trombocitopenia en recién nacidos no son de origen inmune, sino que aparece en niños muy enfermos, a menudo prematuros, que presentan sepsis o CID.

En algunos casos las plaquetas de la madre carecen del antígeno plaquetario PLA-1, lo que da lugar a un síndrome similar a la eritroblastosis fetal, en el que el paso de plaquetas PLA-1+ del niño a la madre produce la aparición de anticuerpos antiplaquetarios en la madre (púrpura neonatal isoimmune). Las plaquetas recuperan los niveles normales a los 13-28 días, que es el tiempo en que los anticuerpos anti-PLA-1 procedentes de la madre empiezan a desaparecer. En estos casos, la madre es el donante ideal, pues sus plaquetas carecen del antígeno PLA-1.

Otra posible causa de trombocitopenia neonatal es la debida al paso de anticuerpos antiplaquetarios presentes en madres con trombocitopenias inmunes al feto por vía transplacentaria durante el embarazo. El tratamiento del recién nacido con trombocitopenia grave o hemorragias incluye los esteroides, la transfusión de plaquetas y la exanguinotransfusión. Se ha preconizado el tratamiento

preventivo de la madre con corticoesteroides o Ig en dosis altas en las últimas 2 semanas del embarazo. En estas situaciones se ha de valorar la realización de una cesárea en lugar del parto por vía vaginal para evitar hemorragias intracraniales en el recién nacido.

Púrpura postransfusional

Dado que el 1-2% de la población carece del antígeno PLA-1 en la superficie de sus plaquetas, estas personas pueden ser sensibilizadas al transfundirse sangre PLA-1+. Esta sensibilización es similar a la que ocurre con antígenos eritrocitarios poco comunes (por ejemplo, Kell, Duffy, etc.). Las manifestaciones clínicas son mínimas, y el único problema es la rápida destrucción de las plaquetas transfundidas.

En ocasiones, estos pacientes, sobre todo las mujeres multíparas, desarrollan trombocitopenias profundas a los 7-10 días de la transfusión. El mecanismo de esta trombocitopenia no es conocido, y se especula con que el antígeno PLA-1 transfundido se fija a la superficie de las plaquetas negativas y estas son destruidas por el sistema monocito-macrófago. La situación se normaliza a los 10-14 días, una vez aclarado el antígeno circulante.

Trombocitopenia inducida por fármacos

Numerosos fármacos pueden causar trombocitopenia por tres mecanismos: 1) debido a una supresión de la hematopoyesis por toxicidad medular, siendo el ejemplo más claro la quimioterapia; 2) debido a una reacción idiosincrásica del agente que da lugar a una aplasia medular; 3) menos frecuentemente, debido a una supresión selectiva de la producción plaquetar, como se observa con la anagrelida, y 4) por mecanismo inmune.

En este apartado vamos a profundizar únicamente en las trombocitopenias inducidas por fármacos que incrementan la destrucción plaquetaria por un mecanismo inmune.

En las trombocitopenias inducidas por fármacos, estos suelen actuar como haptenos que se unen a la superficie plaquetaria estimulando la producción de anticuerpos que se fijan a la superficie de las plaquetas, tras lo cual la plaqueta es lisada o retirada de la circulación por el sistema monocito-macrófago. Se ha descrito también la posibilidad de que el agente se una al anticuerpo en la circulación y el complejo anticuerpo-fármaco se deposite sobre la superficie plaquetaria, lo que conduciría a su destrucción por un mecanismo similar al anteriormente descrito. Son múltiples los agentes que se han implicado en la aparición de trombocitopenia inmune, siendo la más conocida la quinidina.

Los pacientes afectados de este tipo de trombocitopenia muestran, durante la administración de algunos fármacos, un rápido descenso en el número de plaquetas, que aumenta de nuevo a los 7-10 días después de finalizar dicha administración. Este periodo varía según el tiempo de metabolización de los fármacos, siendo más largo en agentes que se metabolizan lentamente, como las difenilhidantoínas. El proceso es autolimitado y no suele durar más de 3 meses.

El diagnóstico se suele realizar ante un paciente que presenta una trombocitopenia de comienzo brusco tras comenzar a tomar un fármaco y que desaparece tras su retirada.

Trombocitopenia inducida por heparina

La trombocitopenia inducida por heparina (TIH) merece una mención especial, dada la transcendencia clínica del

síndrome que desencadena. La TIH es un trastorno protrombótico adquirido y transitorio, causado por anticuerpos IgG, que reconocen complejos multimoleculares del F4P unidos a heparina e inducen activación plaquetar y generación de trombina. Se caracteriza por la presencia de trombocitopenia, complicaciones trombóticas venosas y/o arteriales, y de autoanticuerpos IgG anti-F4P/heparina. Su evolución sin tratamiento puede ser catastrófica, con una mortalidad del 20% y una incidencia de amputaciones del 2-3%.

La incidencia de la TIH depende del tipo de heparina administrada, de la duración y de la dosis de la heparina. Hasta el 3-5% de los pacientes sometidos a anticoagulación con heparina pueden presentar esta complicación. El tratamiento consiste en la retirada inmediata del anticoagulante y en la instauración de un agente antitrombótico alternativo, como la hirudina o el pentasacárido fondaparinaux.

Trombocitopenia inducida por el virus de la inmunodeficiencia humana/sida

Una de las complicaciones más frecuentes del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es la trombocitopenia. En estos pacientes existe una producción defectuosa y, además, una destrucción de naturaleza autoinmune por el depósito de complejos inmunes en las plaquetas.

Trombocitopenia asociada a síndromes linfoproliferativos y enfermedades autoinmunes

La leucemia linfática crónica y otros síndromes linfoproliferativos se asocian al desarrollo de anticuerpos antiplaquetarios. También se pueden detectar autoanticuerpos dirigidos contra las plaque-

tas en pacientes con enfermedades de naturaleza autoinmune, sobre todo lupus eritematoso sistémico (LES), o en personas con determinados procesos infecciosos como la mononucleosis infecciosa o la histoplasmosis. En algunos pacientes con procesos autoinmunes o de forma espontánea, pueden aparecer anticuerpos dirigidos contra los fosfolípidos, que inducen trombocitopenia y la presencia de un anticoagulante circulante conocido como anticoagulante lúpico. En ocasiones, además del descenso del número de plaquetas, se producen trombosis arteriales o venosas y/o abortos de repetición.

TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA

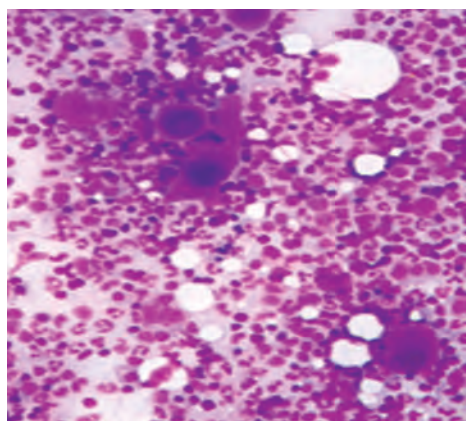
El término *púrpura trombocitopénica idiopática* recientemente ha sido sustituido por el de *trombocitopenia inmune primaria*, con el fin de evitar el término *idiopático* para enfatizar el mecanismo *inmune* de la enfermedad y el de *primaria* para indicar la ausencia de una causa subyacente que justifique la trombocitopenia. Se considera también inapropiado el término *púrpura*, porque en muchos de los casos los síntomas hemorrágicos están ausentes o son mínimos. Se propone el término *trombocitopenia inmune secundaria* para todas aquellas formas de trombocitopenias inmunes asociadas a fármacos u otros procesos autoinmunes (como, por ejemplo, el LES o la infección por el VIH). La diferenciación entre primaria y secundaria es clínicamente relevante porque implica tratamientos diferentes.

La PTI es un defecto adquirido que afecta a adultos y niños, en los que se produce una trombocitopenia inmune aislada con incremento de la destrucción plaquetaria, no asociada a otras condiciones o causas de trombocitopenia.

Esta entidad se caracteriza por:

- Existencia de una trombocitopenia periférica, con normalidad del resto de las series.
- Presencia de megacariocitos en la médula ósea (**fig. 5**).
- Presencia de autoanticuerpos antiplaquetas.
- Ausencia de enfermedad subyacente (diagnóstico de exclusión).

Se han desarrollado diferentes metodologías para la detección de Ig, ligadas a la membrana plaquetaria o circulantes, en suero con reactividad contra antígenos de la membrana plaquetaria. Aunque en el 90% de los casos se detectan autoanticuerpos dirigidos contra determinantes antigénicos que se encuentran en los complejos GP₅ Ib/IX y GP α 2b β 3 plaquetares, su determinación con fines diagnósticos no se recomienda debido a la baja especificidad de los métodos empleados. Clásicamente se han diferenciado dos formas de PTI, la aguda, que suele darse en niños, y la crónica, más frecuente en los adultos. Actualmente, se consideran como formas agudas las que se resuelven en menos de 3 meses, for-



► **Figura 5.** Se observan abundantes megacariocitos en el aspirado medular de un paciente con trombocitopenia inmune primaria.

mas persistentes si se mantienen entre 3 y 12 meses, y PTI crónicas las que se mantienen más de 12 meses (**tabla IV**).

Trombocitopenia inmune primaria de reciente diagnóstico

En ausencia de parámetros predictivos de la evolución de la enfermedad, clínicos o de laboratorio, todos los pacientes en el momento del diagnóstico deben incluirse en este grupo. En niños menores de 10 años, el trastorno es auto-limitado en la gran mayoría de los casos, y se resuelve espontáneamente. El cuadro clínico se caracteriza por la aparición de una púrpura petequial y de una trombocitopenia grave después de una infección viral. Sin embargo, la mortalidad es baja, y a las 2-6 semanas los niños se recuperan totalmente, coincidiendo con el aclaramiento de los complejos inmunes. Las vacunas con agentes vivos como las del sarampión, varicela, parotiditis, etc. también pueden ser factores desencadenantes de este tipo de trombocitopenia.

Dada la posibilidad de remisión espontánea y los efectos secundarios del tratamiento, los niños asintomáticos con cifras de plaquetas superiores a $30 \times 10^9/l$ precisan solo vigilancia periódica. Si existe trombocitopenia grave y diátesis hemorrágica, el tratamiento de elección son las Ig intravenosas y los esteroides.

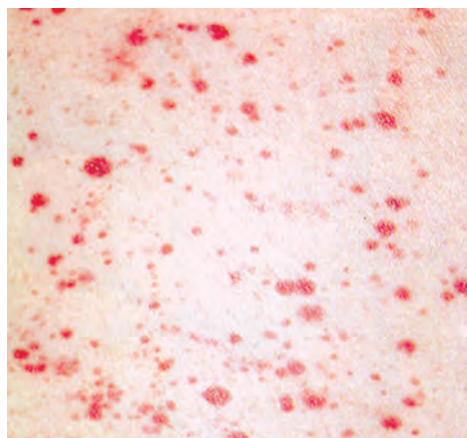
Trombocitopenia inmune primaria en el adulto

En el adulto la PTI de reciente diagnóstico o aguda suele presentarse en mujeres jóvenes o de edad media, con un cuadro clínico caracterizado por una púrpura petequial (**fig. 6**), hematomas y hemorragias en las mucosas, o bien con un cuadro de hemorragia aguda en diversos órganos o tejidos. El riesgo de hemorragia intracerebral, aun siendo bajo (2%), es

Tabla IV. Trombocitopenia inmune primaria

	PTI en niños	PTI en adultos
Definición	Trombocitopenia por anticuerpos antiplaquetares IgG o IgM. Son trombocitopenias megacariocíticas, sin esplenomegalia y no asociadas a otras enfermedades (VIH, fármacos, LES)	
Comienzo	Agudo	Insidioso o agudo
Antecedentes de viriasis	Común	Poco frecuente
Edad	2-8 años	Todas las edades
Sexo	Varones = mujeres	Mujeres/varones (3:1)
Número de plaquetas	< 20.000/μl	20.000-80.000/μl
Duración de la trombocitopenia	< 6 meses (varias semanas)	3-12 meses
Anomalías inmunológicas	Raras	PTI crónica (> 12 meses)
Evolución	Frecuentes remisiones	Frecuentes: el 20-30 % tiene prueba de Coombs positiva ANA + ↓ Ig séricas. En brotes. Remisiones espontáneas raras
Tratamiento	<ul style="list-style-type: none">• En pacientes asintomáticos: vigilancia• En formas sintomáticas: esteroides• Si hay hemorragias graves: transfusión• Plasmaféresis en casos rebeldes	<ul style="list-style-type: none">• Corticoides: el 75% responden inicialmente, pero solo el 15% consiguen remisión completa• Agonistas de la trombopoyetina• Esplenectomía si no responden a esteroides (69% de remisiones completas). Rituximab como alternativa a la esplenectomía• Otros: danazol, inmunosupresores, vitamina C, colchicina, plasmaféresis

ANA: anticuerpos antinucleares; Ig: inmunoglobulina; LES: lupus eritematoso sistémico; PTI: trombocitopenia inmune primaria; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.



► **Figura 6.** Púrpura petequeial.

mayor en adultos que en niños y se produce en la mayoría de los casos cuando los recuentos plaquetares son inferiores a $30 \times 10^9/l$. En ocasiones, la trombocitopenia se descubre en un paciente asintomático al realizar un hemograma solicitado por otros motivos. La exploración clínica de los pacientes con PTI es anodina y la presencia de una esplenomegalia asociada debe hacernos pensar en la existencia de un trastorno asociado, como puede ser una conectivopatía.

Cuando la trombocitopenia persiste entre 3 y 12 meses se conoce como trombocitopenia inmune persistente, y si se alarga más allá de 12 meses se considera PTI crónica.

El diagnóstico de PTI es de exclusión; por tanto, es obligado descartar la posibilidad de que nos hallemos ante una trombocitopenia inducida por fármacos o ante un paciente portador de una enfermedad del tejido conectivo, especialmente LES, síndrome linfoproliferativo, mielodisplásico o de inmunodeficiencia adquirida, u otras enfermedades infecciosas. El estudio del frotis de sangre periférica suele mostrar trombocitopenia con anisotrombia y normalidad del resto de las series. No existen rasgos

morfológicos de mielodisplasia, y si existen dudas, debe realizarse un aspirado medular para descartarla. El diagnóstico diferencial abarca las entidades que se muestran en la **tabla III**. La gran mayoría de ellas se descartan con una historia clínica completa, pero se aconseja la realización de las siguientes pruebas complementarias además del hemograma y el frotis sanguíneo: estudio de coagulación, batería de autoanticuerpos (para descartar colagenosis), serología vírica (VIH, virus de la hepatitis B y C, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, parvovirus B19), test de Coombs directo, ecografía abdominal (para descartar la existencia de esplenomegalia), función tiroidea y, en casos particulares, aspirado medular y anticuerpos antiplaquetas específicos.

Dada la posibilidad de remisión espontánea y los efectos secundarios del tratamiento, los pacientes asintomáticos con cifras de plaquetas superiores a $30 \times 10^9/l$ precisan solo vigilancia periódica.

Tratamiento

La finalidad del tratamiento es mantener recuentos plaquetares seguros, capaces de evitar complicaciones hemorrágicas graves, más que conseguir recuentos de plaquetas dentro de valores normales. Por ello debe tenerse en cuenta la gravedad de la enfermedad, la edad del paciente y la toxicidad de los fármacos. En líneas generales, se admite que el tratamiento solo debe iniciarse si existen síntomas clínicos.

La primera línea de tratamiento se realiza con glucocorticoides en dosis de 1 mg/kg de peso al día durante al menos 15 días, disminuyendo luego gradualmente la dosis de esteroides hasta su retirada. El efecto beneficioso de la administración de esteroides no se ciñe solo al aumento de la cifra de plaquetas

sino también a la capacidad estabilizadora de la pared vascular.

La tasa de respuestas con esteroides es alta pero con frecuencia transitoria. En estos casos la esplenectomía, preferentemente por laparoscopia, ha sido durante muchos años el tratamiento de rescate más extendido en pacientes con PTI crónica y con recuentos plaquetares inferiores a $30 \times 10^9/l$, sobre todo si existe sintomatología hemorrágica.

Durante años se ha considerado la esplenectomía como la segunda línea de tratamiento, ya que se consiguen remisiones completas en el 69% de los casos. Sin embargo, actualmente los agonistas de la trombopoyetina son la segunda opción terapéutica, reservándose la esplenectomía para pacientes jóvenes con PTI crónica.

De optarse por la esplenectomía, deben tomarse las medidas adecuadas de vacunación contra el neumococo, *Haemophilus* y meningococo, y el tratamiento profiláctico con penicilina. En la mayoría de las ocasiones, la infusión de altas dosis de gammaglobulina (400 mg/kg/día) durante 5 días ocasiona un aumento transitorio de plaquetas que facilita la realización de la intervención quirúrgica sin riesgos hemorrágicos.

El hecho de que la esplenectomía no esté exenta de riesgo, sobre todo en personas mayores, con una morbilidad relacionada con la cirugía en torno al 12% (2,3% con laparoscopia), y que las complicaciones posquirúrgicas, entre las que se encuentran las infecciones, pueden alcanzar el 30%, ha favorecido la expansión de los agonistas de la trombopoyetina. Los agonistas del receptor de la trombopoyetina, romiplostim y eltrombopag, actúan estimulando a los megacariocitos de la médula ósea. La administración de estos productos a pacientes que no han respondido a esteroides o esplenectomía induce un incremento de los recuentos plaquetares que persiste en el

61-88% de los casos mientras se mantiene el tratamiento. Son fármacos bien tolerados, con pocos efectos adversos, y se han descrito remisiones completas en el 30% de los casos incluso al suspender el agonista.

El anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab) es un agente inmunosupresor desarrollado para el tratamiento de pacientes con linfomas de células B CD20+. Estudios recientes en pacientes con PTI crónica candidatos a esplenectomía han demostrado respuestas satisfactorias en el 40% de los casos durante el primer año de seguimiento y en el 33,3% a los 2 años. De acuerdo con estos resultados, se sugiere que el rituximab puede ser una alternativa a la esplenectomía en algunos pacientes.

Trombocitopenia inmune primaria crónica refractaria

El tratamiento de pacientes adultos con PTI que no responden a los glucocorticoides ni a los agonistas de la trombopoyetina, ni a la esplenectomía o en los que haya contraindicación para la misma, el rituximab continúa siendo controvertido. En pacientes con trombocitopenia grave sintomática que no han respondido a los tratamientos comentados previamente, debe utilizarse inmunosupresión intensiva con regímenes en los que se combina la ciclofosfamida con vincristina y metilprednisolona. Otras terapias utilizadas son la azatioprina, la ciclosporina, el micofenolato, los anabolizantes (danazol), la colchicina, las plasmaféresis, la globulina anti-D, la erradicación de *Helicobacter pylori* y el interferón alfa. Los grados de eficacia con estas opciones terapéuticas son variables, y con frecuencia el tratamiento debe mantenerse durante varios meses. Dado que pueden producirse efectos adversos a los diferentes fármacos, se requiere una estrecha vigilancia de los pacientes.

TROMBOCITOPENIAS COMPLEJAS

La PTT y el SHU son diferentes manifestaciones de una misma enfermedad, caracterizada por una microangiopatía trombótica que ocasiona una oclusión difusa de la microvasculatura arteriolar, produciendo disfunción isquémica de múltiples órganos. Los microtrombos están compuestos principalmente por plaquetas, y se considera que estas enfermedades se deben al daño de las células endoteliales y a una agregación plaquetaria aumentada (**tabla V**).

Púrpura trombótica trombocitopénica

La PTT se debe al déficit de la proteasa encargada de la fragmentación del FvW, conocida como ADAMTS13. Puede ser de origen familiar como consecuencia de mutaciones en el gen que codifica ADAMTS13, que determina deficiencias graves de la proteasa, o debida a autoanticuerpos que inhiben la función de ADAMTS13.

La forma congénita o síndrome de Upshaw-Schulman es un trastorno autosómico recesivo. Hasta el momento se han descrito más de 12 mutaciones diferentes. La forma adquirida puede ser idiopática o producirse en el contexto de un TMO, cáncer, enfermedades autoinmunes o administración de fármacos (quinina, ticlopidina, mitomicina C, ciclosporina, tacrolimus). Cuando se presenta durante el embarazo, puede confundirse con preeclampsia-eclampsia grave.

El defecto hereditario o adquirido de la proteasa imposibilita o reduce la degradación del FvW, lo que se traduce en un incremento del FvW circulante, con multímeros de mayor peso molecular capaces de unirse y aglutinar plaquetas, sobre todo en zonas en las que la sangre circula a alta velocidad. La agregación plaquetaria desmesurada da lugar a la

aparición de microtrombos en arteriolas y capilares de distintas partes del organismo. El paso de la sangre por arteriolas parcialmente ocluidas causa hemólisis microangiopática con fragmentación de eritrocitos y la aparición de esquistocitos.

Entre las manifestaciones clínicas se encuentran la fiebre, alteraciones neurológicas y de la función renal, y con menos frecuencia astenia, molestias abdominales difusas y diátesis hemorrágica. Entre las características observadas en el laboratorio se cuentan: trombocitopenia, test de coagulación normal (TP, TTPA, fibrinógeno sin alteraciones), anemia hemolítica grave con esquistocitosis mayor del 4%, haptoglobina baja y lactatodeshidrogenasa muy elevada (1.200-1.400 U/l), una prueba de Coombs negativa, la presencia de FvW con multímeros de mayor peso molecular y el defecto de ADAMTS13. En los estudios histológicos se objetivan microagregados plaquetarios, localizados principalmente en el riñón, el SNC y, ocasionalmente, en la piel y las extremidades. Las biopsias de médula ósea y gingival son de ayuda al mostrar los microtrombos hialinos en pequeños vasos. El curso clínico puede mostrar un carácter agudo (único episodio) o intermitente, aunque suele tener una tendencia a la recaída.

El plasma fresco congelado sigue siendo el tratamiento de elección en la forma hereditaria. El recambio plasmático con reposición de plasma fresco es actualmente el tratamiento de elección en la PTT adquirida, ya que permite retirar el agente proagregante plaquetario. La mortalidad, si no se efectúan los recambios plasmáticos, puede alcanzar el 80 %. El tiempo medio hasta alcanzar respuesta a las plasmaféresis diarias es de 7 a 9 días. En otras circunstancias, como las asociadas a ciertos fármacos como la ciclosporina, no existe en el momento actual ninguna estrategia terapéutica salvo la retirada inmediata del fármaco. En

Tabla V. Trombocitopenias complejas

	Púrpura trombótica trombocitopénica	Síndrome hemolítico urémico
Rasgos comunes	<ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones caracterizadas por oclusiones difusas de la microvasculatura que produce una disfunción isquémica de múltiples órganos 	
Comienzo y curso	<ul style="list-style-type: none"> • Pico de incidencia en la tercera década • Mujeres > varones • Pródromos poco frecuentes • Recaídas frecuentes 	<ul style="list-style-type: none"> • Generalmente en niños < 5 años • Varones = mujeres • Pródromos frecuentes (infecciones, diarrea sanguinolenta) • Recaídas raras
Diagnóstico	Pentada: <ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones del SNC • Alteraciones renales • Fiebre • Trombocitopenia • Microangiopatía (es poco frecuente el fallo renal agudo) 	Tríada: <ul style="list-style-type: none"> • Fallo renal agudo • Trombocitopenia • Microangiopatía (son poco frecuentes las alteraciones del SNC y la fiebre)
Etiología	<ul style="list-style-type: none"> • Desconocida en la mayoría de los casos • Secundaria: embarazo, enfermedad autoinmune, neoplasias, fármacos (sulfamidas, anticonceptivos, ciclosporina, cisplatino), trasplante medular 	<ul style="list-style-type: none"> • Frecuente por infecciones: <i>Escherichia coli</i>, neumocócica, gastroenteritis por <i>Shigella</i> • Formas raras familiares y recurrentes • Otras: posparto, mitomicina A, ciclosporina
Tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Plasmaféresis y transfusión de plasma • Corticoides (no beneficio claro) • Antiagregantes plaquetarios • Esplenectomía • Vincristina • Rituximab (experimental) • Evitar transfusiones de plaquetas 	<ul style="list-style-type: none"> • Hemodiálisis en fallo renal agudo • Los esteroides no son útiles • Heparina si hay coagulación intravascular asociada
Pronóstico	<ul style="list-style-type: none"> • 90% de remisiones completas con plasmaféresis • Mortalidad del 9-15% 	<ul style="list-style-type: none"> • Recuperación con medidas de soporte en el 90% de los casos • Raramente se produce la muerte

el tipo de PTT crónica con recaídas (20-30%), la infusión de plasma solo puede prevenir las recaídas. Ocasionalmente pueden ser de utilidad las gammaglobulinas intravenosas y los esteroides. Más recientemente se ha confirmado la utilidad del rituximab en los casos recurrentes, en los que se obtiene una alta tasa de respuestas; también se han mostrado útiles otros agentes inmunosupresores.

Síndrome hemolítico urémico

El SHU suele presentarse en niños menores de 5 años y suele asociarse a una diarrea sanguinolenta por *Echericha coli* u otra bacteria productora de la toxina Shiga. También se ha documentado este síndrome en otras infecciones, como virus, neumococos y *Mycoplasma*.

La alteración clínica predominante es la insuficiencia renal. La anemia y la trombocitopenia son menos acusadas que en la PTT y no suelen haber manifestaciones neurológicas. En adultos, el cuadro presenta manifestaciones clínicas mixtas, entre PTT y SHU, haciendo que el diagnóstico sea más complejo. Se observa también leucocitosis y un aumento de los productos de degradación del fibrinógeno, niveles de fibrinógeno, factor VIII y FvW. Habitualmente el TTPA, el TP y el tiempo de trombina son normales.

El abordaje del SHU y del fallo renal agudo consiste en un tratamiento de soporte intensivo, que incluye la transfusión de hematíes si la hemoglobina es inferior a 7 g/dl, corrección de las alteraciones hidroelectrolíticas y control de la hiper-

tensión arterial y de la infección, si existe. El 75% de los pacientes requieren hemodiálisis. En caso de sangrado persistente o hematomas en zonas vitales, se transfundirán concentrados de plaquetas. No se utiliza tratamiento farmacológico específico (esteroides, agentes antiplaquetarios) porque no se ha demostrado beneficio. La mayoría de los pacientes se recuperan clínicamente en 1-2 semanas, pero precisan control a largo plazo de la función renal. En las formas que debutan con manifestaciones clínicas intermedias entre la PTT y el SHU, el tratamiento requiere simultáneamente diálisis y recambio plasmático.

Síndrome HELLP

La preeclampsia es un desorden sistémico que se manifiesta por la presencia de hipertensión y proteinuria durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. La etiología de la trombocitopenia no está clara, pero se cree que se debe a la activación plaquetar y a un incremento de su aclaramiento debido a alteraciones vasculares. Las formas graves de preeclampsia se conocen como síndrome HELLP (acrónimo del inglés *hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets*), que se manifiesta con hemólisis, esquistocitos, trombocitopenia, hipertensión arterial, alteración de las pruebas de función hepática y trombocitopenia. El cuadro se asocia a una alta morbi-mortalidad materno-fetal. El tratamiento consiste en estabilizar a la embarazada, transfundir plaquetas si fuera necesario e inducir el parto lo antes posible.

ENFERMEDADES CONGÉNITAS DE LA COAGULACIÓN

F. García Candel, V. Jiménez Yuste

Introducción. Trastornos que cursan con un alargamiento de la prueba de la estabilización de la fibrina. Trastornos que cursan con tiempos de trombina, protrombina y tromboplastina parcial activada alargados. Enfermedades que cursan con un tiempo de tromboplastina parcial activada alargado y con normalidad en las otras pruebas. Trastornos que cursan con tiempo de protrombina alargado y normalidad en las otras pruebas. Trastornos que cursan con tiempos de tromboplastina parcial activada y protrombina alargados y con normalidad en las otras pruebas. Trastornos que cursan con acortamiento del tiempo de lisis del coágulo de sangre total

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades congénitas de la coagulación cursan con diátesis hemorrágica y son producidas por alteraciones cuantitativas o cualitativas de proteínas plasmáticas de la hemostasia primaria (factor de Von Willebrand, FvW), de la coagulación o de la fibrinólisis. Su incidencia varía ostensiblemente según el tipo de alteración, siendo la enfermedad de Von Willebrand (EvW) el desorden hemorrágico hereditario más prevalente, seguido de las hemofilias A y B. Los déficits congénitos de los restantes factores son muy poco frecuentes. La EvW se expone en el capítulo 27. A diferencia de las deficiencias congénitas de la mayoría de proteínas implicadas en la fase de contacto (factor XII, cininógeno de alto peso molecular [HMWK], precalicreína) y un buen número de hipofibrinogemias y disfibrinogemias que cursan

sin manifestaciones clínicas, el signo que define al resto de estos cuadros es la hemorragia de localización en el territorio muscular o articular. En las **tablas I y II** se resumen el tipo de herencia y las alteraciones de laboratorio más relevantes en estos procesos.

TRASTORNOS QUE CURSAN CON UN ALARGAMIENTO DE LA PRUEBA DE LA ESTABILIZACIÓN DE LA FIBRINA

Son síndromes raros, caracterizados por la normalidad de todas las pruebas convencionales de coagulación, excepto la de la solubilidad del coágulo en urea o monocloroacético. Esta anomalía refleja una deficiencia hereditaria del factor XIII o la existencia de anticuerpos contra el mismo. Puede también ser secundaria a un trastorno en la estructura molecular del fibrinógeno.

Tabla I. Coagulopatías congénitas

Deficiencia	Tipo de herencia	Prevalencia (× 10⁶)
Fibrinógeno		
Afibrinogenemia	Autosómica recesiva/intermedia	< 0,5
Hipofibrinogenemia	Autosómica recesiva/dominante	0,5
Disfibrinogenemia	Autosómica dominante/rara recesiva	~ 1
Protrombina (factor II)	Autosómica recesiva incompleta	< 0,5
Proacelerina (factor V)	Autosómica recesiva incompleta	< 0,5
Factor VII	Autosómica intermedia	2
Factor VIII	Recesiva ligada al cromosoma X	60-100
Factor IX	Recesiva ligada al cromosoma X	10-20
Factor X	Autosómica recesiva incompleta	1
Factor XI	Autosómica recesiva incompleta	1
Factor XII	Autosómica recesiva	¿?
Factor XIII	Autosómica recesiva/recesiva incompleta	< 0,5
Enfermedad de Von Willebrand	Autosómica dominante/recesiva	10.000-30.000
Precalicroína	Autosómica dominante/recesiva	¿?
Cinínógenos de alto y bajo peso molecular	Autosómica recesiva	¿?
Deficiencias combinadas	Autosómica recesiva	
Factor V + factor VIII		1
Factor II + factor VII		¿?
Factor IX + factor X		< 0,5

La deficiencia del factor XIII es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por hemorragias de diversa gravedad y de aparición tardía después de traumatismos o cirugía o al desprenderse el cordón umbilical, y por mala cicatrización de las heridas y hemorragias. Se deben a la inestabilidad de la fibrina formada. En la mujer suele haber historia de abortos de repetición. Se corrige mediante la administración preferentemente de concentrados de factor XIII (Fibrogammin®) pero también de plasma fresco o crioprecipitados. Dado que la vida media del factor XIII es de 11-14 días, una sola administración de plasma previene la posibilidad de hemorragias en caso de intervenciones quirúrgicas.

TRASTORNOS QUE CURSAN CON TIEMPOS DE TROMBINA, PROTROMBINA Y TROMBOPLASTINA PARCIAL ACTIVADA ALARGADOS

Este conjunto de anomalías suelen ser secundarias a trastornos en la conversión del fibrinógeno o fibrina y/o su consiguiente polimerización. Las causas pueden ser varias.

Presencia en el plasma de sustancias que interfieren en el fibrinógeno

- Presencia de heparina en el plasma.
- Presencia de productos de degradación del fibrinógeno (PDF) circulantes.

Tabla II. Expresión biológica de las coagulopatías congénitas

Deficiencia	TH	TP	TTPA	TT	Característica
Trombopatías	P	N	N	N	TH: P
Hemofilia A	N	N	P	N	Factor VIII: P FvW: N
Enfermedad de Von Willebrand	P	N	N o P	N	Factor VIII: N o P Factor FvW: P
Hemofilia B	N	N o P	P	N	Factor IX: P
Factor XI	N	N	P	N	Factor XI: P
Factor X	N	P*	P	N	Factor X: P
Factor VII	N	P*	N	N	Factor VII: P
Factor V	N	P	P	N	Factor V: P
Factor II	N	P	P	N	Factor II: P
Factor I	N o P	P	P	P	Factor I: P
Disfibrinogenemia	N	P	P	P	Discrepancia en valor coagulativo antigénico
Factor XIII	N	N	N	N	Solubilidad del coágulo en urea

*Diferente comportamiento dependiendo del tipo de tromboplastina usada.
 FvW: factor de Von Willebrand; N: normal; P: patológico; TH: tiempo de hemorragia; TP: tiempo de protrombina; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activada; TT: tiempo de trombina.

Alteraciones cuantitativas del fibrinógeno

La deficiencia hereditaria del fibrinógeno es también autosómica recesiva e infrecuente, ya sea por disminución (hipofibrinogenemia, en heterocigotos) o por ausencia (afibrinogenemia, en homocigotos o doble heterocigotos). La afibrinogenemia familiar suele cursar también con un alargamiento del tiempo de hemorragia, debido a la disminución del fibrinógeno plaquetario, y presenta graves complicaciones hemorrágicas. El tratamiento actual de elección de estas anomalías es

el concentrado de fibrinógeno sometido a inactivación viral (Haemocomplettan HS®) o en menor medida el crioprecipitado (la vida media del fibrinógeno es de 3-4 días).
 No obstante, la causa más frecuente de disminución del fibrinógeno se debe a un aumento de su consumo, generalmente secundario a una coagulación intravascular diseminada.
 Algunos casos de hiperfibrinogenemia secundarios a embarazo o infección, entre otras causas, pueden cursar con un alargamiento del tiempo de trombina (TT) porque el exceso de fibrinógeno se cuestra a la fibrina circulante, impidiendo

así la formación del coágulo de fibrina. Esta anomalía solo ocurre *in vitro* y no tiene significado clínico.

Alteraciones cualitativas del fibrinógeno (disfibrinogenemia)

El mayor número de anomalías congénitas de esta molécula son cualitativas, habiéndose descrito más de 150 mutaciones diferentes en las secuencias de los tres genes que codifican cada una de sus cadenas (alfa, beta, gamma). La mitad de los casos son asintomáticos, mientras que del 50% restante, el 10% cursa con complicaciones trombóticas y el 90% presenta manifestaciones hemorrágicas muy moderadas. El diagnóstico se realiza al comprobar resultados contradictorios entre la actividad coagulativa y la antigénica del plasma.

ENFERMEDADES QUE CURSAN CON UN TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ACTIVADA ALARGADO Y CON NORMALIDAD EN LAS OTRAS PRUEBAS

La prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada (TPPA) refleja una anomalía de la vía intrínseca de la coagulación. Los trastornos que cursan con esta alteración de laboratorio pueden dividirse en los dos grupos que se describen a continuación.

Trastornos que no presentan manifestaciones hemorrágicas

Son trastornos relativamente raros. A este grupo pertenecen las deficiencias del factor XII, precalicreína (factor Fletcher) y HMWK, que junto con el inhibidor del C1 son las proteínas activadoras o inhibidora, respectivamente, de la fase de contacto de la coagulación.

La deficiencia del factor XII, o enfermedad de Hageman, cursa en algunos de los pacientes con manifestaciones clínicas de enfermedad tromboembólica y no de diátesis hemorrágica.

Las deficiencias de los factores Fletcher (precalicreína) y Fitzgerald (MWK) son trastornos sumamente raros que no suelen cursar con manifestaciones clínicas.

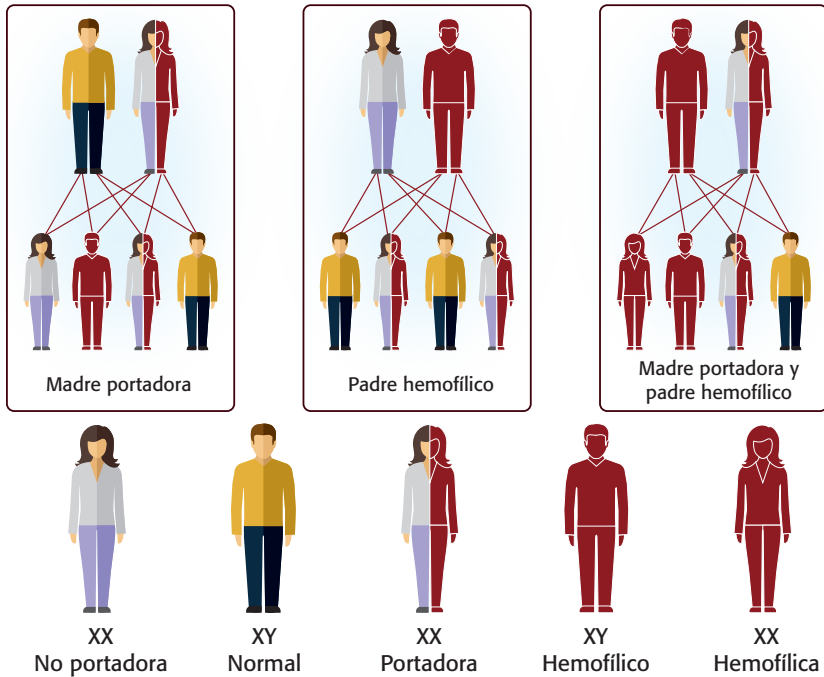
Ninguna de estas proteínas es esencial en la hemostasia y paradójicamente varias de ellas pueden ejercer una función antitrombótica, cuyo papel más importante se centra en la producción de cininas y en la fibrinólisis, más que en la propia coagulación sanguínea.

Trastornos que presentan problemas hemorrágicos

Son trastornos relativamente frecuentes, cuya incidencia es aproximadamente de 1 por cada 10.000 habitantes. A este grupo pertenecen las deficiencias de factores VIII, IX y XI, así como algunos subtipos de la EvW.

Deficiencia del factor VIII (hemofilia A)

La hemofilia A es una enfermedad que se hereda ligada al cromosoma X, caracterizada por la disminución de la actividad procoagulante del factor VIII. Su incidencia es de 1 caso por cada 5.000-10.000 varones, siendo el trastorno de la coagulación más común. El 100% de las hijas de los varones hemofílicos son portadoras de la enfermedad, mientras que la padecen el 50% de los hijos varones de las mujeres portadoras (**fig. 1**). El gen que codifica el factor VIII situado en el cromosoma X es grande (consta de 26 exones y 3 dominios estructurales), y las anomalías más frecuentes encontradas en la hemofilia A son las mutaciones en los diferentes exones (7, 14, 22, 26, etc.) y las inversio-



► **Figura 1.** Patrón de herencia de la hemofilia (ligada al cromosoma X).

nes de material genético (por ejemplo, la inversión del intrón 22 o el intrón 1).

La hemofilia A puede ser secundaria a un defecto cuantitativo en la síntesis del factor VIII o a un defecto cualitativo de esta proteína. En el 90% de los casos existe una disminución, tanto de los niveles de actividad procoagulante (VIII: C) como antigénica (VIII: Ag), mientras que en el 10% restante la actividad antigénica es superior a la procoagulante, lo que sugiere la existencia de una proteína anómala.

La frecuencia y la intensidad de las manifestaciones hemorrágicas generalmente guardan correlación con los niveles de factor VIII (**tabla III**). Se denominan “casos graves” aquellos con niveles de factor VIII inferiores al 1%. Estos casos suelen presentar episodios hemorrágicos en la infancia, sobre todo múltiples hemorragias articulares (hemartrosis) que dejan secuelas y que pueden llegar a di-

ficultar la movilidad (**fig. 2**). Los recién nacidos pueden presentar cefalohematomas, consecuencia de su paso por el canal del parto. El primer episodio hemorrágico grave en este tipo de pacientes suele aparecer precozmente, antes de los 18 meses de vida. Los individuos con niveles moderados (niveles de factor VIII entre el 1% y el 5%) tienen hemartrosis ocasionales y también pueden presentar secuelas articulares, siendo la manifestación más grave la hemorragia tras intervenciones quirúrgicas. Los casos leves (niveles superiores al 5%) generalmente no tienen problemas hemorrágicos, y suelen ser diagnosticados a raíz de una extracción dentaria o una intervención quirúrgica. Las hemorragias de mayor frecuencia e importancia, por las secuelas, son las hemartrosis (75% de las complicaciones hemorrágicas), sobre todo en las rodillas (**fig. 2**), los tobillos, el codo y los hombros. Pueden aparecer he-

Tabla III. Manifestaciones clínicas de los diferentes grados de hemofilia A

Clasificación	Niveles de factor	Incidencia	Manifestaciones clínicas
Hemofilia A grave	< 0,01 UI/ml (< 1 %)	50 %	Enfermedad grave Hemorragias frecuentes desde antes de los 6 meses de vida). Deformidades articulares si no se trata adecuadamente
Hemofilia A moderada	0,01-0,05 UI/ml (1-5 %)	10 %	Enfermedad moderada Hemorragias postraumáticas y espontáneas ocasionales
Hemofilia A leve	> 0,05 UI/ml (> 5 %)	30-40 %	Enfermedad leve Hemorragias postraumáticas

matomas superficiales en relación con pequeños traumas (**fig. 3**). Si los hematomas se localizan en la cavidad retroperitoneal, pueden producirse complicaciones graves por compresión de estructuras adyacentes. El hematoma del psoas iliaco asemeja el cuadro de una apendicitis aguda (**fig. 4**). La manifestación hemorrágica más grave en la hemofilia es la del sistema nervioso central, con una prevalencia entre el 2,5 % y el 8 % (**fig. 5**), aunque en la actualidad ha disminuido considerablemente gracias a los programas de profilaxis. La aparición repentina de cefaleas intensas debe hacer considerar esta posibilidad, y, en caso de sospecha, debe iniciarse inmediatamente terapia sustitutiva.

El diagnóstico de hemofilia A es sencillo y viene marcado por la historia clínica y el alargamiento del TTPA (**tabla IV**). En el diagnóstico diferencial debe descartarse la posibilidad de que se trate de una EvW, por lo que siempre hay que cuantificar esta proteína mediante enzoinmunoanálisis. La existencia de historia hemorrágica solo en varones y una prolongación exclusiva del TTPA, con pruebas de hemostasia primaria normal, orienta a la existencia de hemofilia (**tabla IV**). Sin embargo, existe una forma

de EvW, autosómica recesiva, que puede confundirse con una hemofilia (EvW de tipo 2N) por manifestarse selectivamente como una deficiencia del factor VIII.

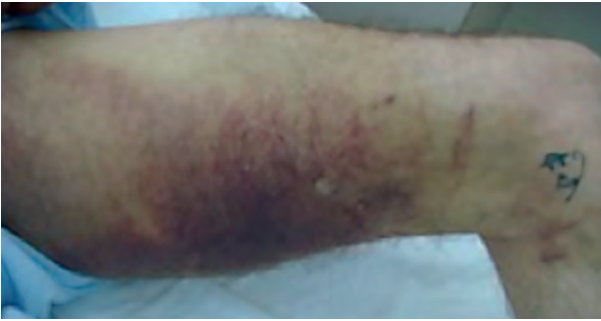
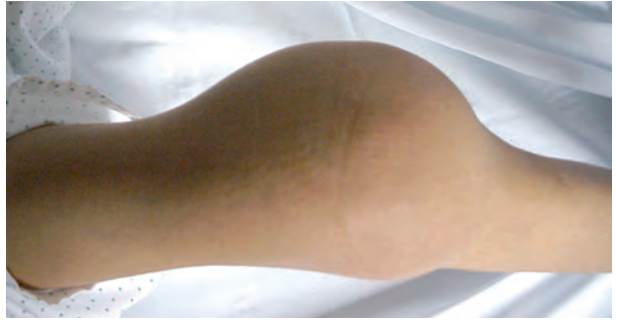
Actualmente, el diagnóstico de portadoras de hemofilia se basa en el análisis de los fragmentos de restricción polimórficos conseguidos tras la digestión del ácido desoxirribonucleico (ADN) (métodos indirectos), o empleando métodos directos (investigación de la mutación familiar conocida). Estos métodos sirven también para el diagnóstico prenatal.

El tratamiento de la hemofilia A depende de la gravedad de la enfermedad y de la circunstancia clínica. Para ser eficaces en el tratamiento de los sujetos hemofílicos, hay que tener presentes tres reglas de oro ante la sospecha de una complicación hemorrágica:

- Hay que tratar lo más precozmente posible (antes de las 4 horas los resultados son mucho mejores).
- En caso de duda, hay que tratar.
- Un tratamiento precoz limita la lesión residual.

Las opciones terapéuticas disponibles para la hemofilia A son las siguientes:

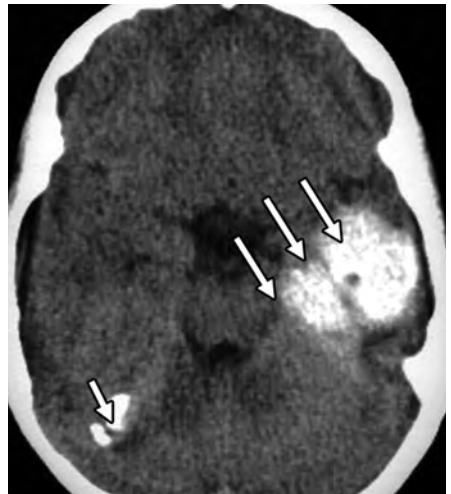
► **Figura 2.** Intensa hemartrosis en la rodilla de un paciente con hemofilia A grave con inhibidor del factor VIII de alta respuesta.



► **Figura 3.** Hematoma del cuádriceps femoral en un paciente hemofílico.



► **Figura 4.** Tomografía computarizada abdominopélvica. Gran hematoma del psoas iliaco en un paciente con hemofilia A grave.



► **Figura 5.** Tomografía computarizada craneal. Hemorragias intracraneales en un paciente con hemofilia A grave.

Imagen cedida por M. F. López. Fondo de Imagen, Asociación Española de Hematología y Hemoterapia.

Tabla IV. Diagnóstico diferencial entre hemofilia A, hemofilia B y enfermedad de Von Willebrand

	Hemofilia A	Hemofilia B	Enfermedad de Von Willebrand
Herencia	Ligada a cromosoma X	Ligada a cromosoma X	Autosómica
Zonas de hemorragia	Músculos Articulaciones	Músculos Articulaciones	Mucosas Membranas
Tiempo de hemorragia	Normal	Normal	Alargado/normal
TP	Normal	Normal	Normal
TTPA	Alargado	Alargado	Normal/alargado
Factor VIII: coagulante	Bajo	Normal	Bajo
FvW	Normal	Normal	Bajo
Factor IX	Normal	Bajo	Normal
Agregación por ristocetina	Normal	Normal	Disminuida

FvW: factor de Von Willebrand; TP: tiempo de protrombina; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activada.

- *Concentrados de factor VIII recombinante*, obtenido por ingeniería genética: son eficaces e inocuos en cuanto al desarrollo de enfermedades transmisibles, por lo que en la actualidad son considerados por muchos grupos como el tratamiento de elección. Algunos pacientes desarrollan inhibidores, lo que puede ser un problema de este tratamiento.
- *Concentrados plasmáticos de factor VIII*: se preparan mediante la mezcla de plasma obtenido de entre 2.000 a 5.000 donantes. Estos productos son purificados por cromatografía de alta afinidad o de intercambio iónico y sometidos a procesos de inactivación viral, y, en este sentido, muestran un elevado nivel de seguridad. A finales del siglo pasado, más del 60% de hemofílicos graves

politransfundidos con concentrados que no habían sido sometidos a inactivación vírica eran seropositivos al virus de la inmunodeficiencia humana y en mayor proporción al de la hepatitis C. Pese a la significativa reducción de la capacidad infectiva de los concentrados, debe vacunarse contra la hepatitis B a todo hemofílico recién diagnosticado.

- *Crioprecipitados*: actualmente no se usan en el tratamiento de las coagulopatías congénitas. Cada unidad de crioprecipitado obtenida de un único donante contiene más de 80 U de factor VIII (una unidad es la cantidad de factor VIII que existe en 1 ml de plasma normal).

Cada unidad de factor VIII perfundida por kilogramo de peso corporal es capaz

de elevar un 2% la concentración plasmática del mismo. Por tanto, para calcular el número de unidades a perfundir se puede emplear la siguiente fórmula:

$$\begin{aligned} & (\% \text{ del factor a conseguir}) \times \\ & \times (\text{peso del paciente} / 2) = \\ & = \text{unidades a perfundir} \end{aligned}$$

Así, para elevar al 50% el nivel de factor VIII en un paciente con menos del 1%, que pese 80 kg, la cantidad a perfundir será: $50 \times (80/2) = 2.000 \text{ U}$. Dependiendo de la gravedad del sangrado, pueden ser necesarias dosis repetidas. En caso del factor VIII se suelen administrar cada 12 horas teniendo en cuenta su vida media. Los niveles de factor deben vigilarse durante y tras el tratamiento. Otras medidas adyuvantes importantes son el reposo y la inmovilización, además del control del dolor.

En la actualidad han aparecido nuevas moléculas recombinantes de mayor vida media, algunas ya aprobadas, tanto para hemofilia A y B, que pueden suponer un manejo más eficiente de los procesos hemorrágicos.

De igual manera, en los últimos años han aparecido anticuerpos monoclonales que simulan el efecto del factor VIII o que interfieren con moléculas inhibitorias de la hemostasia, como la antitrombina III o el inhibidor de la vía del factor tisular (TPFI), que suponen una alternativa muy atractiva en el manejo de la hemofilia en pacientes con y sin inhibidor.

Se han conseguido importantes avances en el campo de la terapia génica en la hemofilia, con resultados prometedores en la hemofilia B y menos concluyentes en la hemofilia A, siendo por tanto necesarios más estudios para su uso en esta patología.

Además de los concentrados de factor VIII, existen otros fármacos adyuvantes, muy útiles en el tratamiento de esta enfermedad:

- *1-desamino-8-D-arginina-vasopresina (DDAVP) o desmopresina*: es vasoconstrictor sintético, análogo de la hormona antidiurética vasopresina, que estimula la liberación de factor VIII por el endotelio. La DDAVP, en dosis de $0,3 \mu\text{g/kg}$ por vía intravenosa, es capaz de duplicar o triplicar la concentración del factor VIII, manteniendo estos niveles unas 12 horas. Actualmente se dispone de DDAVP intranasal de alta concentración, que se emplea en forma de pulverizaciones (si el peso del paciente es inferior a 50 kg, se administra una sola pulverización, y dos pulverizaciones, una por cada fosa nasal, si es superior a 50 kg). La DDAVP es de mucha utilidad en la hemofilia A leve.
- *Antifibrinolíticos*: como el ácido tranexámico, que impiden la disolución del coágulo una vez formado. Por este motivo están contraindicados en los pacientes con hematuria. El ácido tranexámico se suele administrar a dosis de 10 mg/kg cada 6-8 horas por vía intravenosa.

Las recomendaciones actuales de profilaxis son:

- *Pacientes con hemofilia A leve o moderada*: pueden tratarse con DDAVP antes de ir al dentista o de someterse a una cirugía menor.
- *Pacientes con hemofilia A grave, que se vayan a someter a extracciones dentarias o cirugía menor*: deben aumentarse los niveles del factor hasta un 50%. Ante situaciones que requieren cirugía mayor, se suelen elevar los niveles del factor VIII hasta el 100%, manteniendo niveles de un 50% durante la semana posterior a la intervención. Esto se denomina profilaxis quirúrgica.

La mayoría de los pacientes con hemofilia A grave están incluidos en programas de profilaxis continuada. Consiste en la administración continuada de factor VIII (por ejemplo, 50 UI/kg, tres veces a la semana) con el objetivo de convertir al hemofílico grave en moderado. Suele iniciarse en niños para cubrir la época de mayor riesgo traumático. Esta profilaxis puede ser primaria (antes de que se produzca la primera hemartrosis) o secundaria (si la hemartrosis ya se ha producido). La generalización de los programas de profilaxis en hemofilia, especialmente en niños, ha reducido considerablemente la artropatía hemofílica y sus secuelas.

En el tratamiento de las hemorragias leves, particularmente de los pacientes hemofílicos leves o moderados, se puede emplear DDAVP y antifibrinolíticos. Las hemorragias graves requieren tratamiento sustitutivo con factor VIII, que, como hemos comentado, debe realizar-

se precozmente. En la **tabla V** se expone una orientación genérica de terapia sustitutiva en diferentes circunstancias. El objetivo es aumentar los niveles del factor VIII entre el 30 % y el 100 %.

El 15-25 % de los pacientes con hemofilia A (principalmente asociado a hemofilia A grave) desarrollan en el transcurso de su vida inhibidores frente al factor VIII, es decir, aloanticuerpos de tipo inmunoglobulina (Ig) G antifactor, que aparecen tras repetidas transfusiones del factor. La presencia del inhibidor se sospecha cuando el TTPA no se acorta al mezclar el plasma del paciente con otro normal. Los inhibidores se han clasificado en dos tipos: de baja y de alta respuesta. Los primeros no exceden de un título de 5 unidades Bethesda (UB)/ml; los segundos son superiores a 5 UB/ml. En los pacientes con inhibidor de baja respuesta que presenten hemorragias, la acción del inhibidor se contrarresta aumentando la dosis de concentrado de

Tabla V. Tratamiento sustitutivo en la hemofilia A grave*

Tipo de hemorragia	Dosis de factor VIII (UI/kg)	Nivel hemostático deseado (%)
Hemartros agudo	30-40 → Bolos intravenosos, 1-2 dosis	30-50 %
Hematoma intramuscular	30-40 → Bolos intravenosos, 1-2 dosis	40-50 %
Sistema nervioso central	50 → Bolos intravenosos cada 12 h o infusión continua	100 %
Retrofaríngea	50 → Bolos intravenosos cada 12 h	50-70 %
Gastrointestinal	50 → Bolos intravenosos cada 12-24 h	50-100 %
Cutaneomucosa	20-30 → Bolos intravenosos	30-40 %
Retroperitoneal	50 → Bolos intravenosos cada 12 h o infusión continua	100 %
Traumatismo o cirugía	50 → Bolos intravenosos cada 12 h o infusión continua	100 %

*Las dosis indicadas de factor VIII y la frecuencia de su administración son orientativas.

factor VIII. Sin embargo, en los pacientes con inhibidores de alta respuesta esto no se logra y, además, el tratamiento con factor VIII aumentará los niveles del inhibidor que lo hace ineficaz, por lo que se hace necesario utilizar terapéuticas alternativas, como los complejos protrombínicos activados (FEIBA®) o el factor VII_a recombinante (NovoSeven®). Además de resolver el problema hemorrágico, se recomienda erradicar el inhibidor mediante un programa de inmunotolerancia, empleando dosis altas o bajas de concentrado de factor VIII, que se mantendrán hasta la desaparición del inhibidor.

Finalmente, conviene recordar que en los pacientes hemofílicos se debe evitar la administración de ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos. Para el tratamiento del dolor o de los procesos inflamatorios, se usará paracetamol y sus derivados y medidas locales (frío). Asimismo, debe evitarse la utilización de inyecciones intramusculares.

Deficiencia del factor IX (hemofilia B)

La hemofilia B es también una enfermedad hereditaria de carácter recesivo ligada al sexo. Es similar a la hemofilia A en cuanto al modo de transmisión y a sus manifestaciones clínicas, pero su incidencia es menor (1/30.000 varones). El trastorno puede ser debido a una disminución de los niveles antigénicos del factor IX o, en un tercio de los casos, a la existencia de una proteína inactiva.

La tipificación del defecto exige no solo la determinación de la actividad coagulante del factor IX sino también su cuantificación inmunológica. La utilización de sondas de ADN facilita la identificación de portadores y el diagnóstico prenatal de la enfermedad.

Las manifestaciones clínicas de la hemofilia B son indistinguibles de las descritas para la A.

La administración de DDAVP no tiene ningún valor. El tratamiento de elección de la hemofilia B se basa en la administración de factor IX recombinante o de concentrados de factor IX plasmático previamente inactivados para virus. Cada unidad de factor IX eleva el nivel plasmático un 1%. La vida media del factor IX es de 18-24 horas, por lo que las dosis de mantenimiento se administran una vez al día. El uso de 40-60 UI/kg de peso es suficiente para alcanzar niveles hemostáticos terapéuticos. En caso de hemofilias B graves, deben administrarse 50 UI/kg de factor IX dos veces por semana en programas de profilaxis para prevenir el sangrado espontáneo. La prevalencia de inhibidores contra el factor IX en pacientes con hemofilia B es inferior al 5%.

Deficiencia del factor XI

Es un trastorno que se hereda con carácter autosómico recesivo, siendo muy frecuente entre los judíos askenazíes procedentes del este de Europa. Es el tercer trastorno hemorrágico en orden de frecuencia.

La deficiencia del factor XI se asocia generalmente a niveles disminuidos de la proteína y rara vez a la presencia de una proteína inactiva. Los episodios hemorrágicos no suelen ser graves y suelen producirse tras intervenciones quirúrgicas o extracciones dentarias.

El tratamiento de este trastorno consiste en la administración de plasma fresco y tratamiento antifibrinolítico, si bien en la actualidad se dispone de concentrados de factor XI (Hemoleven®).

Enfermedad de Von Willebrand

La deficiencia del FvW, que se hereda con carácter autosómico, se puede traducir en una deficiencia secundaria del factor VIII, a pesar de ser dos proteínas

codificadas por genes diferentes. Cuando es así, se manifiesta también con un TTPA prolongado y con un TP normal, pudiendo ser el tiempo de hemorragia también normal (por ejemplo, en el tipo 2N) o prolongado (en otros tipos).

TRASTORNOS QUE CURSAN CON TIEMPO DE PROTROMBINA ALARGADO Y NORMALIDAD EN LAS OTRAS PRUEBAS

Estos trastornos están asociados a anomalías de las proteínas de la vía extrínseca. No se han descrito anomalías asociadas a carencia de factor tisular, por lo que la única causa de este trastorno es la deficiencia del factor VII.

La deficiencia congénita del factor VII es poco frecuente, ya que afecta a 1 de cada 500.000 habitantes, y se transmite con carácter autosómico recesivo, siendo asintomáticos los heterocigotos. En el caso de los homocigotos, las manifestaciones clínicas suelen ser episodios hemorrágicos en territorios musculoesqueléticos o metrorragias, aunque se han descrito casos de tromboembolismo. Otras posibles causas de deficiencia (adquirida) de este factor son las alteraciones hepáticas y la ingesta de dicumarínicos. El tratamiento de elección en los casos que presentan clínica hemorrágica importante es el factor VII_a recombinante, si bien también se dispone de concentrados plasmáticos de factor VII.

TRASTORNOS QUE CURSAN CON TIEMPOS DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ACTIVADA Y PROTROMBINA ALARGADOS Y CON NORMALIDAD EN LAS OTRAS PRUEBAS

Esta anomalía aparece en las raras deficiencias de los factores II, V y X, y

se debe generalmente a la síntesis de proteínas inactivas. Estos trastornos se transmiten de forma autosómica recesiva y su diagnóstico se realiza mediante la dosificación de factores. Su tratamiento se basa en la administración de plasma fresco congelado o de concentrado de complejo protrombínico en el caso de las deficiencias de los factores II o X. En el caso de deficiencia de factor V, la única alternativa es la utilización de plasma fresco congelado.

La presencia de estas alteraciones en los estudios de coagulación puede ser secundaria a defectos adquiridos de la coagulación, como deficiencia de vitamina K, enfermedad hepática, etc.

TRASTORNOS QUE CURSAN CON ACORTAMIENTO DEL TIEMPO DE LISIS DEL COÁGULO DE SANGRE TOTAL

La alfa₂-antiplasmina (α_2 -AP) es el principal inhibidor de la plasmina. Su déficit hereditario (autosómico recesivo y de prevalencia muy escasa) causa hiperfibrinólisis, de forma que el tapón hemostático se lisa prematuramente. Se ha descrito algún caso de déficit funcional de α_2 -AP asociado a diátesis hemorrágica grave. Con la deficiencia del factor XIII tiene en común la hemorragia por el cordón umbilical. Los heterocigotos pueden ser asintomáticos o mostrar una tendencia hemorrágica leve. La clínica hemorrágica en los homocigotos es intensa y muy similar a la de la hemofilia. El diagnóstico se efectúa por presentar un acortamiento del tiempo de lisis del coágulo de sangre total, así como del de las euglobulinas, además de su disminución demostrada por la cuantificación funcional y antigénica de la α_2 -AP mediante sustratos cromogénicos y enzimoinmunoanálisis.

TRASTORNOS ADQUIRIDOS DE LA COAGULACIÓN

V. Roldán Schilling, V. Vicente García

Introducción. Trastornos del metabolismo de la vitamina K. Enfermedad hepática. Coagulación intravascular diseminada. Anticoagulantes circulantes

INTRODUCCIÓN

Las coagulopatías adquiridas son mucho más frecuentes que las congénitas. Se caracterizan por la ausencia de historia familiar y personal de diátesis hemorrágica. Generalmente aparecen en pacientes con una enfermedad de base. Clínicamente se suelen manifestar por equimosis y hematomas musculares, dependiendo de la intensidad de la gravedad de la coagulopatía. Habitualmente el tratamiento de la enfermedad de base mejora la situación hemostática. Los tres mecanismos responsables en los trastornos adquiridos de la coagulación son: un trastorno en la síntesis de factores de coagulación, la aparición de un anticoagulante circulante o el consumo de factores.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LA VITAMINA K

La vitamina K es liposoluble y desempeña un papel fundamental en la hemostasia. Existen dos vías principales de adquisición de vitamina K: exógena, por

la dieta, principalmente los vegetales (vitamina K₁), y endógena, a través de la síntesis por parte de las bacterias intestinales (vitamina K₂). Los requerimientos de vitamina K en un adulto son de 1 µg/kg/día.

La vitamina K es necesaria para la carboxilación de los residuos glutámicos de los llamados factores dependientes de vitamina K (factores II, VII, IX y X) gracias a la gamma-glutamylcarboxilasa. Tras la carboxilación, estas proteínas ganan en afinidad por los fosfolípidos cargados negativamente en la superficie celular, especialmente plaquetaria, lo que facilita las fases de iniciación y amplificación del sistema de la coagulación sanguínea (véase fig. 6, capítulo 25). El déficit de vitamina K afecta también la síntesis de anticoagulantes naturales, como son las proteínas C y S. Cuando existe una deficiencia de vitamina K, se producen factores inactivos agammacarboxilados, que no fijan calcio y actúan, en cierto modo, como antagonistas de los factores normales. Estos productos se denominan PIVKA (del inglés *protein induced by vitamin K absence*, proteínas inducidas por ausencia de vitamina K).

Así, el déficit de vitamina K tiene como consecuencia:

- Disminución de los depósitos hepáticos de fitoquinona (vitamina K₁).
- Aparición de proteínas no carboxiladas o PIVKA.
- Descenso de los niveles circulantes de factores de coagulación funcionales dependientes de vitamina K.
- Prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) y del tiempo de protrombina (TP).

Las causas de deficiencia de vitamina K son debidas principalmente a tres motivos:

- *Ingesta inadecuada.* Una dieta equilibrada aporta los requerimientos necesarios de vitamina K, ya que las necesidades son muy pequeñas. Así, los alimentos más ricos en vitamina K son los vegetales de hoja verde (col, lechuga, espinacas), que contienen más de 100 µg/100 mg. Normalmente, para que exista un aporte deficitario de vitamina K suelen coexistir otras situaciones como son cuadros psiquiátricos, edad avanzada, trastornos de la alimentación, alcoholismo, etc. En estos casos, las manifestaciones hemorrágicas aparecen al cabo de unos 7-10 días, debido a que los depósitos tisulares son limitados. A este grupo también pertenecen los pacientes que están en unidades de cuidados intensivos, cuya alimentación es fundamentalmente parenteral, con lo que no ingieren vitamina K con la dieta y, además, suelen estar en tratamiento con antibióticos de amplio espectro que destruyen la flora bacteriana intestinal, impidiendo la absorción. Actualmente, las soluciones utilizadas para la nutrición pa-

renteral suelen suplementarse con vitamina K.

Los recién nacidos pueden presentar un cuadro denominado *enfermedad hemorrágica del recién nacido*, debido a que las bacterias tardan varios días en colonizar el intestino y a la pequeña cantidad de vitamina K presente en la leche. Se caracteriza por hemorragias persistentes por el cordón umbilical y en el tracto gastrointestinal, lesiones del parto y, en ocasiones, hemorragias cerebrales. Los factores dependientes de vitamina K suelen tener niveles inferiores al 25 %. En caso de hemorragia importante, se debe transfundir plasma fresco. Existe un mayor peligro en prematuros o niños de bajo peso. En ocasiones es difícil diferenciar esta enfermedad de la insuficiencia hepática al nacer. La enfermedad hemorrágica del recién nacido precoz aparece en las primeras 24 horas tras el parto y ocurre en niños cuyas madres han estado en tratamiento con anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, ácido valproico, carbamacepina), antibióticos o anticoagulantes (antivitamina K). El tratamiento debe ser profiláctico, administrando vitamina K en la madre 2 semanas antes del parto. La enfermedad clásica aparece 17 días tras el parto, y se previene administrando al recién nacido 1 mg de vitamina K por vía intramuscular o 2 mg por vía oral tras el parto.

- *Trastornos de la absorción de vitamina K.* La vitamina K es liposoluble, por tanto, precisa de las sales biliares para su absorción. Así, la existencia de fístulas biliares, la ictericia obstructiva, la colestasis intrahepática (cirrosis biliar primaria) y el tratamiento con colestiramina (fármaco que fija las sales biliares) llevan a la

reducción de sales biliares y favorecen una absorción deficiente de las vitaminas liposolubles, entre ellas la vitamina K. En los síndromes de malabsorción, cualquiera que sea la causa, se puede observar deficiencia de vitamina K. Así, se observa en casos de celiaquía, fibrosis quística, diarrea crónica, etc. Finalmente, la ingesta prolongada de antibióticos puede alterar la flora intestinal y reducir la absorción de vitamina K, además de su producción endógena.

- *Inhibición de la vitamina K.* Generalmente es debida a problemas yatrógenos. Los fármacos anticoagulantes orales, conocidos como antivitaminas K, son los principales antagonistas de la vitamina K. Se trata de derivados cumarínicos y en España hay comercializados dos: el acenocumarol y la warfarina. Por otra parte, ciertos antibióticos como las cefalosporinas pueden reducir la gammacarboxilación hepática de los factores de coagulación, ya que inhiben el reciclado de la vitamina K.

Clínica y diagnóstico

Estos cuadros generalmente son poco sintomáticos. En las situaciones más graves pueden aparecer equimosis y hematomas subcutáneos y musculares junto con hemorragias mucosas, siendo más frecuentes en los tractos gastrointestinal y genitourinario.

Dado que la vida media del factor VII es de solo 6 horas aproximadamente, el alargamiento del TP es la primera manifestación de la carencia de vitamina K. El tiempo de trombina es normal en estos casos debido a la inexistencia de alteraciones en el fibrinógeno. El TTPA, inicialmente normal, acaba alargándose por deficiencia de los factores IX y X.

Tratamiento

La vitamina K es liposoluble, pero los análogos sintéticos son hidrosolubles y menos eficientes para corregir la deficiencia de proteínas procoagulantes.

Cuando el sangrado es de escasa cuantía, se administra vitamina K por vía oral o parenteral (intramuscular o intravenosa). Generalmente 10 mg/día durante 3 días suele ser necesario para paliar el déficit. En caso de hemorragias graves que comprometan la vida del paciente puede ser necesaria la administración de plasma fresco o concentrados de complejo protrombínico activado.

ENFERMEDAD HEPÁTICA

El hígado desempeña un papel muy importante para que se mantenga el equilibrio hemostático, ya que participa activamente en la síntesis de proteínas procoagulantes (fibrinógeno, factores II, V, VII, etc.), así como de otras con función inhibidora o reguladora de la coagulación (antitrombina, proteínas C y S, etc.). La buena función hepática no solo influye en la cantidad de esas proteínas circulantes, sino que puede afectar a su estructura o composición bioquímica. Así, el daño hepático causa trastornos de la hemostasia por varios motivos:

- Disminución de la capacidad de síntesis de factores de coagulación por daño parenquimatoso, lo que ocasiona un estado de hipocoagulabilidad. Los factores especialmente afectados en su síntesis serán el fibrinógeno, la protrombina y los factores V, VII y X.
- En el daño hepático puede coexistir una disminución de la gammacarboxilación, un descenso de la ingesta de vitamina K por malnutrición y, finalmente, una disminución de la

absorción de vitamina K (cuando se asocia colestasis).

- El fibrinógeno se puede ver afectado cuantitativa y cualitativamente. El descenso intenso y grave inferior a 100 mg/dl se comprueba habitualmente en el fallo fulminante agudo del hígado o en situaciones de una descompensación grave hepática. Aproximadamente el 50% de los pacientes con cirrosis hepática avanzada y cerca del 100% de aquellos con insuficiencia hepática aguda presentan una disfibrinogenemia adquirida, al mostrar esta proteína un contenido incrementado de ácido siálico que induce a un comportamiento biológicamente alterado.
- Hiperfibrinólisis, por la reducción en la síntesis de antifibrinolíticos como es la alfa₂-antiplasmina, y por disminución del aclaramiento de activadores como el activador del plasminógeno tisular (tPA).
- Determinados casos se presentan como situaciones complejas, ya que a veces es difícil distinguir entre las modificaciones secundarias de las propias de la insuficiencia hepática, o se deben a la existencia de una coagulación intravascular diseminada (CID) o un estado de hiperfibrinólisis.
- Trombocitopenia, generalmente debida al secuestro esplénico por hipersplenismo. Además, las hepatitis víricas o el alcohol pueden inhibir directamente la megacariocitopoyesis.

Se ha preconizado que la dosificación de los factores V y VII es un buen indicador de la síntesis proteica hepática y, por tanto, se podría utilizar como predictor del fallo hepático. Sin embargo, la determinación del TP, que es mucho más sencilla y barata, muestra una buena correlación con la gravedad del daño hepatocelular y es un predictor tan eficaz

como el factor V del pronóstico del riesgo hemorrágico.

El manejo del sangrado en el hepató-pata varía en función del defecto:

- *En caso de déficit de vitamina K, esta se administrará por vía oral o intravenosa.* La vía intramuscular está contraindicada porque puede producir hematomas. La dosis es de 10 mg/día durante 3 días para reestablecer los niveles, aunque en casos concretos (por ejemplo, con colestiramina) el tratamiento debe ser de por vida.
- *Las infusiones de plasma fresco congelado* se vienen usando para corregir el TP prolongado de los pacientes con hepatopatías crónicas avanzadas e impedir la complicación hemorrágica. El principal inconveniente que tiene su uso es la sobrecarga hemodinámica que puede ocasionar la infusión de varias unidades de plasma, la coexistencia de hipertensión portal y la dudosa efectividad hemostática. En este sentido, para que en un adulto con insuficiencia hepática y volemia normal se eleven sus niveles circulantes de factores de coagulación y puedan ser hemostáticos, sería necesario infundir una cantidad importante de plasma. Por ello, la infusión de plasma no es recomendable.
- *Defectos de la función plaquetaria:* se indican transfusiones de plaquetas si existe sangrado activo y el recuento es inferior a 50.000/ μ l. La desmopresina o 1-desamino-8-D-arginina-vasopresina (DDAVP; administrada por vía subcutánea o intravenosa) puede acortar de forma transitoria el tiempo de hemorragia en pacientes cirróticos.
- *Antifibrinolíticos:* ácido tranexámico y épsilon-aminocaproico. Aunque no existen estudios prospectivos en estos pacientes, su uso parece reco-

mendable en caso de extracciones dentarias y como hemostático local en caso de gingivorragias o epistaxis.

- **Complejo protrombínico:** únicamente se emplea en casos de emergencia vital por su potencial efecto trombogénico, aunque con los nuevos preparados, carentes de factores activados, este riesgo ha disminuido notablemente. El factor VII recombinante activo (FVIIra) ha sido utilizado en situaciones de sangrado graves, como es el sangrado incontrolado de varices esofágicas o la infrecuente situación de una grave hemorragia tras una extracción dentaria; sin embargo, no se conoce si su efectividad es superior a los concentrados plasmáticos de complejo protrombínico. Tampoco existe información que avale su uso como medida profiláctica.

Las principales medidas terapéuticas están resumidas en la **tabla I**.

COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA

La CID es un trastorno debido a la activación del sistema hemostático en

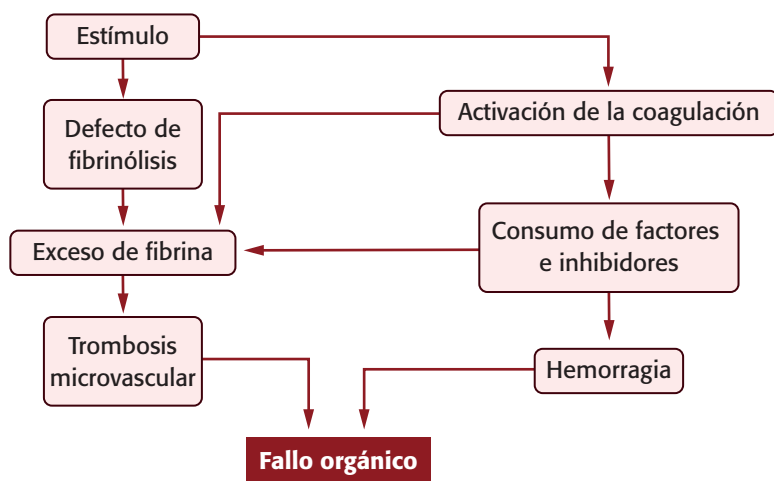
respuesta a estímulos diversos: sepsis, placenta previa, feto muerto retenido, liberación excesiva de factor tisular (FT) por destrucción celular, etc. Dicha activación da lugar a la producción de trombina, lo que provoca la aparición del coágulo de fibrina, el consumo de plaquetas y microtrombosis, y la activación del sistema fibrinolítico con la generación de plasmina, lo que puede originar trastornos hemorrágicos.

Patogenia

La fisiopatología de la CID es compleja, dependiendo de la causa desencadenante. La formación de fibrina es consecuencia directa de un exceso de generación de trombina, junto con una depresión de los sistemas anticoagulantes naturales y un defecto en la retirada de la fibrina por alteración de la fibrinólisis. Paralelamente, el consumo de anticoagulantes naturales (proteínas C y S y antitrombina) exacerbaba todavía más el proceso coagulativo. La activación de la fibrinólisis con liberación del tPA intenta eliminar la fibrina que se está generando, pero esta se ve contrarrestada por el aumento en la secreción de inhibidor del tPA (PAI-1) (**fig. 1**).

Tabla I. Medidas terapéuticas habitualmente utilizadas en la prevención y tratamiento de las diátesis hemorrágicas de la hepatopatía

- Vitamina K
- Hemoderivados
- Plasma
- Concentrados plasmáticos de factores de coagulación
- Hemostáticos de uso tópico
- Antifibrinolíticos
- Ácido épsilon-aminocaproico
- Ácido tranexámico
- Aprotinina
- Desmopresina (1-desamino-8-D-arginina-vasopresina, DDAVP)
- Complejo protrombínico y factor VII activado recombinante
- Modificadores del tono vascular



► **Figura 1.** Fisiopatología de la coagulación intravascular diseminada.

Factores desencadenantes

Los principales mecanismos que dan lugar a un cuadro de coagulopatía de consumo son:

- **Aumento en la expresión de FT a nivel de monocitos y células endoteliales.** Este aumento de FT está inducido principalmente por la interleucina (IL) 6 y el factor de necrosis tisular alfa (TNF- α) originado por una respuesta inflamatoria sistémica. Ocurre en los casos de sepsis o en su forma más grave, que es el shock séptico. Tanto las infecciones por gérmenes gramnegativos, gracias a las endotoxinas, como las de gérmenes grampositivos por los mucopolisacáridos de su membrana, pueden desencadenar una respuesta inflamatoria generalizada que, como hemos visto, es capaz de activar a través del TNF- α y de la IL-6 el sistema de la coagulación. Es la causa más frecuente.
- **Exposición y liberación de FT, ya sea por traumatismos** (sobre todo a ni-

vel encefálico), grandes quemados o patología obstétrica (preeclampsia, eclampsia, retención fetal, embolia de líquido amniótico, desprendimiento prematuro de placenta).

- **Neoplasias.** Muchos tumores sólidos expresan FT, además de inducir su expresión a nivel monocitario. Otros tumores (de mama, de pulmón, colorrectal) producen sustancias procoagulantes que activan directamente el factor X. El cuadro mejor caracterizado es el de la leucemia aguda promielocítica, en la que coexiste una activación de la coagulación junto con una hiperfibrinólisis por liberación de tPA y de activador del plasminógeno urocinasa (u-PA) por parte de las células leucémicas.
- **Formas localizadas.** Hemangiomas gigantes o síndrome de Kasabach-Merritt, grandes aneurismas a nivel aórtico, etc.

Clínica

Además de las manifestaciones clínicas propias de la enfermedad de base,

la principal manifestación clínica que acompaña a la CID es, paradójicamente, la hemorragia, debida al consumo de los factores que intervienen en la coagulación. La mayoría de los pacientes presentan hemorragias mucosas y cutáneas de localizaciones variadas (generalmente en los lugares de punción venosa, incisiones quirúrgicas, etc.) (**fig. 2**). Con menos frecuencia presentan sintomatología trombótica, como acrocianosis o incluso gangrena en los dedos, los genitales y la nariz, zonas en las que existe una reducción del flujo sanguíneo secundaria a vasoespasmo o microtrombosis.

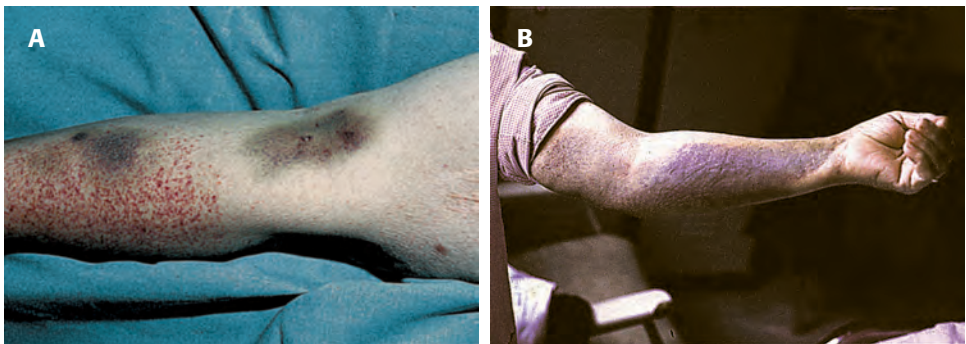
Trastornos asociados

Entre los trastornos que se asocian a la CID debemos señalar:

- **Infecciones:** sobre todo las de gérmenes gramnegativos, debido a la liberación de endotoxinas que dañan el endotelio vascular y aumentan la expresión de FT en células endoteliales y monocitos. Una forma grave de CID se observa en las sepsis meningocócicas con hemorragias diseminadas, incluso en las glándulas suprarrenales, que produce shock y, generalmente, muerte. A

esta entidad se la conoce como síndrome de Waterhouse-Friderichsen. El tratamiento de la CID en las infecciones consiste en la administración del antibiótico adecuado y en la corrección de los desequilibrios ácido-base e hidroelectrolíticos.

- **Neoplasias:** fundamentalmente los carcinomas secretores (páncreas, próstata, estómago, etc.) y la leucemia de promielocitos. La patogenia es compleja, pero parece desempeñar un importante papel la liberación de material tromboplastínico (FT) por parte de las células neoplásicas.
- **Trastornos obstétricos:** las complicaciones obstétricas asociadas con más frecuencia a la CID son el desprendimiento prematuro de placenta, la placenta previa, el embolismo de líquido amniótico, la retención de feto muerto y los trastornos hipertensivos, tales como preeclampsia y eclampsia. Además, los abortos provocados por infusión de suero salino hipertónico y los sépticos pueden acompañarse de CID. La causa parece ser debida a liberación de material tromboplastínico en el torrente circulatorio.
- **Shock y traumatismos:** el origen es complejo, asociándose hipoxia, hi-



► **Figura 2.** Coagulación intravascular diseminada. A. Se aprecia púrpura petequeial y equimosis. B. Gran hematoma espontáneo.

pertensión, acidosis y, en el caso de shock traumático, la liberación de FT por los tejidos dañados.

- *Veneno de serpiente*: la mayoría de las serpientes venenosas tienen actividad procoagulante en sus venenos, al actuar como una sustancia trombina-like.
- *Síndrome hemolítico urémico y púrpura trombótica trombocitopénica*: ya hemos hecho referencia anteriormente a estos cuadros (véase capítulo 27).

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de CID es consecuencia directa de su fisiopatología:

- Consumo de los factores de la coagulación, lo cual da lugar a un alargamiento de los tiempos de coagulación (TP y TTPA).
- Trombocitopenia secundaria al consumo plaquetario.
- Fibrinógeno: se encuentra elevado al inicio, ya que actúa como reactante de fase aguda para, finalmente, si el cuadro se prolonga en el tiempo, reducir sus niveles.
- Aumento del dímero D, como consecuencia de la generación y lisis de la fibrina.
- Descenso de antitrombina, y de las proteínas C y S.
- Aumento del PAI-1.

Tratamiento

La principal maniobra terapéutica consiste en corregir la causa que está originando la CID. En segundo lugar, es necesario hacer un tratamiento de soporte para paliar los dos síntomas principales: la hemorragia y la trombosis. Principalmente, se realiza un tratamiento sustitutivo con plasma fresco congelado

para reponer los factores de la coagulación y concentrados de plaquetas. En ciertos ensayos, el uso de proteína C recombinante ha mostrado una reducción de la mortalidad en pacientes con sepsis grave, pero los mecanismos de actuación aún no están totalmente aclarados. Por otra parte, el uso de heparina para paliar los fenómenos trombóticos es más que controvertido, ya que paralelamente aumenta los fenómenos hemorrágicos.

ANTICOAGULANTES CIRCULANTES

Son anticuerpos dirigidos contra determinados factores de la coagulación. Los más comunes se dirigen contra los factores VIII, IX, V y XIII. A diferencia de lo que ocurre cuando se produce un déficit de factor, cuando existe un inhibidor plasmático, las pruebas de coagulación que se hallan alteradas no se corrigen al mezclar plasma del paciente con otro normal.

Inhibidores del factor VIII

Se observan en el 20-35 % de los hemofílicos que han recibido tratamiento. El inhibidor se dirige contra la parte coagulable del factor VIII, aunque también se han descrito contra el factor de Von Willebrand. El anticuerpo suele pertenecer a la subclase inmunoglobulina (Ig) G (véase capítulo 28).

En otras ocasiones, estos anticuerpos pueden aparecer en pacientes sin hemofilia. Es una enfermedad grave pero afortunadamente poco frecuente, que afecta a 1/10⁶ habitantes. Aparece en torno a los 50 años y afecta a ambos sexos por igual, aunque en el 13 % de los casos es secundario al embarazo. En más de un tercio de los casos es idiopático. La causa más frecuente es la asociación de enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal), que corresponde al 50 % de

los casos. Otras causas son enfermedad obstétrica, fármacos como la penicilina, las sulfamidas, etc.

El curso clínico es variable, pero no suele asociarse a hemorragias graves. Hasta en un tercio de los casos, el cuadro remite de forma espontánea (sobre todo en aquellos asociados al embarazo o a fármacos). El tratamiento consiste, en primer lugar, en detener la hemorragia, y en segundo lugar, inhibir la síntesis del anticuerpo. Para el primer objetivo se puede administrar factor VIII, factor VII recombinante activo o complejo protrombínico. Para la erradicación del inhibidor se utiliza tratamiento inmunosupresor.

En otras ocasiones, puede aparecer una enfermedad de Von Willebrand adquirida, la cual se asocia a trastornos linfoproliferativos o mieloproliferativos, o a neoplasias. Desde el punto de vista analítico, su expresión biológica es muy similar a la congénita.

Anticuerpos antifosfolípidos

En determinadas situaciones clínicas se ha descrito la presencia de anticuerpos con actividad antifosfolípido que suelen cursar con prolongación del TTPA, y que curiosamente no presentan una tendencia hemorrágica, sino que más bien se asocian a un mayor riesgo trombótico. Este tipo de anticuerpos se han descrito preferentemente en pacientes con lupus eritematoso sistémico y en otras conectivopatías, pero también se ha encontrado tras exposición a fármacos, después de

infecciones, especialmente víricas, en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), síndromes linfoproliferativos y en individuos aparentemente sanos.

El anticoagulante lúpico engloba una serie de anticuerpos caracterizados por la capacidad de prolongar las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos, que no se corrigen al añadir plasma normal pero sí con el aporte de un exceso de fosfolípidos. Los anticuerpos antifosfolípidos son una heterogénea categoría de inmunoglobulinas, capaces de unirse a complejos proteína-fosfolípido inmovilizados en superficies en fase sólida y que se detectan mediante técnicas de enzimoimmunoensayo. Entre los anticuerpos antifosfolípidos se encuentran los anticuerpos anticardiolipina, anti- β_2 -glicoproteína I, antifosfatidilserina y antiprotrombina.

El síndrome antifosfolípido es un trastorno autoinmune caracterizado por la presencia de trombosis vascular o enfermedad gestacional (véanse sus formas de presentación en la **tabla II**) y por la presencia de anticuerpos antifosfolípido. Los pacientes con síndrome antifosfolípido y manifestaciones trombóticas habitualmente son tratados con anticoagulantes orales (acenocumarol o warfarina), para conseguir un cociente internacional normalizado (INR) entre 2 y 3, generalmente con carácter indefinido. En el caso de la enfermedad gestacional, actualmente el embarazo de estas pacientes se maneja con dosis profilácticas de heparina de bajo peso molecular y ácido acetilsalicílico en dosis bajas (80-100 mg/día).

Tabla II. Resumen de los criterios diagnósticos del síndrome antifosfolípido

Criterios clínicos

- Trombosis vascular:
 - Uno o más episodios de trombosis venosa, arterial o de pequeños vasos (sin vasculitis). La trombosis superficial se excluye
- Enfermedad gestacional:
 - Una o más muertes fetales ($> 10.^a$ semana) con morfología fetal normal (ecografía o examen directo)
 - Uno o más prematuros ($< 34.^a$ semana) por eclampsia, preeclampsia o insuficiencia placentaria
 - Tres o más abortos espontáneos ($< 10.^a$ semana) consecutivos con exclusión de otras causas

Se precisa un criterio clínico

Criterios biológicos

- Anticoagulante lúpico:
 - En dos o más ocasiones, separadas 12 semanas
 - Anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM
 - Títulos altos/medios en más de dos determinaciones al menos separadas 12 semanas con ELISA estandarizado
 - Anti- β_2 -glicoproteína I IgG o IgM en más de dos determinaciones separadas 12 semanas con ELISA estandarizado

Se precisa un criterio biológico

ELISA: análisis de inmuoadsorción ligada a las enzimas.

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA

R. Lecumberri Villamediana, J. R. González Porras

Introducción. Patogenia. Trombosis arterial. Trombosis venosa. Trombofilia. Tratamiento antitrombótico. Tratamiento trombolítico

INTRODUCCIÓN

Las trombosis constituyen la principal causa de morbimortalidad en los países occidentales. Los trombos pueden localizarse en las arterias (trombos arteriales), las venas (trombos venosos), en el corazón (trombos cardiacos) o en la microcirculación (microtrombos), observándose diferencias en su estructura y composición según la localización.

PATOGENIA

Tras ser inicialmente interpretado como un episodio puramente local, Virchow fue el primero en proponer en 1856 la existencia de un conjunto de factores que predisponían al desarrollo de los episodios trombóticos, al señalar su clásica tríada causal: anomalías de la pared vascular, modificaciones del flujo sanguíneo y alteraciones de los componentes de la sangre. Estas tres vertientes continúan vigentes hoy en día y sirven como base para el estudio de la trombogénesis.

- *Alteración del endotelio:* que motiva la pérdida de sus propiedades natu-

rales tromborresistentes, favoreciendo la agregación plaquetaria y la activación de la coagulación. En nuestro medio, la causa más frecuente de lesión endotelial es la arteriosclerosis, enfermedad bajo la que subyacen varios factores predisponentes como el tabaco, la hipertensión, las dislipemias, la obesidad, la diabetes, etc.

- *Enlentecimiento de la circulación:* el enlentecimiento de la circulación, o estasis sanguínea, es, junto con la hipercoagulabilidad, más propio de la trombosis venosa que de la arterial. Favorece la activación de la coagulación y la consiguiente formación de fibrina.
- *Alteraciones de los componentes de la sangre:* las alteraciones cuantitativas y/o cualitativas de las proteínas de la coagulación y de la fibrinólisis pueden favorecer la aparición de episodios trombóticos. Es lo que sucede en casos de trombofilia hereditaria.

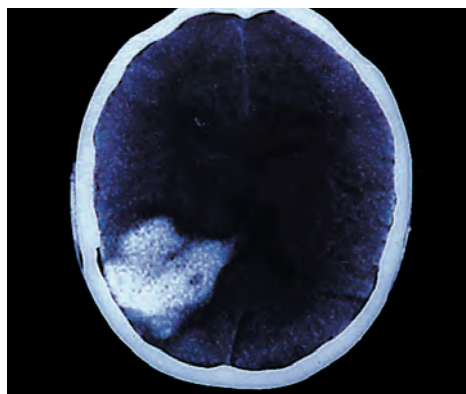
TROMBOSIS ARTERIAL

La trombosis arterial consiste en la formación de trombos en el interior de

una arteria que ocuyen de forma total o parcial la luz del vaso. Las manifestaciones clínicas de la trombosis arterial son consecuencia de la isquemia producida en la región anatómica irrigada por la arteria obstruida, y su intensidad depende del grado de obstrucción y de su velocidad de instauración. La liberación de fragmentos del trombo puede dar lugar a episodios de embolias distales (**fig. 1**).

Existe una amplia gama de factores predisponentes de trombosis arterial, entre los que figuran: ateromatosis, traumatismos, conectivopatías, hipertensión arterial, ingesta de anticonceptivos orales y otros tratamientos hormonales, hipercolesterolemia, tabaquismo, obesidad, sexo masculino y edad avanzada. De todas ellas, la más importante actualmente es la ateromatosis, ya que, aparte de ser un trastorno muy frecuente, existe una marcada relación entre la gravedad del ateroma y la incidencia de trombosis.

La placa de ateroma constituye una lesión de la capa íntima de la pared vascular que ocasiona una protrusión de la misma hacia la luz del vaso, con la consiguiente modificación del flujo sanguíneo. Esta favorece la aparición de una lesión endotelial que permite el contacto del subendotelio con el torrente sanguí-



► **Figura 1.** Embolia cerebral (tomografía computarizada).

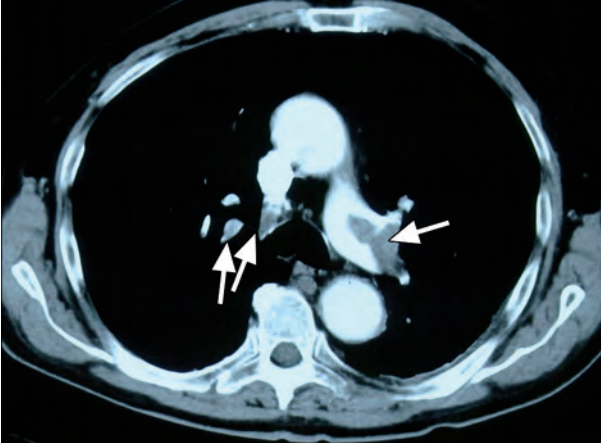
neo, lo que provoca la adhesión de las plaquetas al colágeno subendotelial y, en consecuencia, favorece la activación y agregación plaquetarias. Paralelamente a este proceso de activación plaquetaria, debido a la exposición de factor tisular, se activa la cascada de la coagulación, con la consiguiente formación de una malla de fibrina que atrapa los elementos formes de la sangre y activa nuevas plaquetas, dando lugar a la aparición del agregado plaquetario.

El trombo arterial, también llamado *trombo blanco*, es de pequeño tamaño, de color blanquecino y se encuentra adherido al endotelio. Histológicamente, se observa la existencia de una lesión endotelial que deja al descubierto colágeno subendotelial al que se han agregado plaquetas, dando lugar al llamado *clavo plaquetario*. El depósito alternante de placas rojas (hematíes englobados en la red de fibrina) y blancas (agregados plaquetarios) hace que este coágulo reciba también el nombre de *trombo mixto*.

TROMBOSIS VENOSA

La enfermedad tromboembólica venosa (ETE) es una entidad episódica de carácter multifactorial que surge por la concurrencia en un individuo de uno o más factores precipitantes, no siempre evidentes. Hoy en día conocemos numerosos factores que influyen en el riesgo de trombosis venosa, entre los que destacan la edad avanzada, la inmovilización, el cáncer, el embarazo y puerperio, la obesidad, los trastornos varicosos, el consumo de anticonceptivos orales o terapia hormonal sustitutiva, intervenciones quirúrgicas, traumatismos, viajes de larga distancia, etc.

El trombo venoso, al contrario que el arterial, es de color rojizo. Su aparición no es secundaria a una lesión endotelial sino más bien al enlentecimiento de la circu-



► **Figura 2.** Angiografía por tomografía computarizada torácica que muestra una embolia pulmonar bilateral en ambos troncos principales (flechas).

lación, fundamentalmente en la zona de las cúpulas de las válvulas venosas. La estasis venosa desencadena una disminución de la solubilidad de factores procoagulantes que permite la formación del coágulo de fibrina. El depósito inicial de fibrina favorece la agregación plaquetaria y su consiguiente activación. Histológicamente, presenta una estructura laminar en la que los elementos formes se van agregando de manera progresiva. Esta acumulación de elementos formes justifica el gran tamaño que pueden llegar a alcanzar, así como su color rojizo, debido fundamentalmente al depósito de hemáties. El trombo venoso no se adhiere al endotelio y está formado por una cabeza, un cuerpo y una cola que flota en el torrente circulatorio, con el consiguiente riesgo de soltarse y producir una embolia.

La ETEV presenta dos principales manifestaciones clínicas: la trombosis venosa profunda (TVP), que es lo más frecuente y que afecta a las extremidades inferiores, y la embolia pulmonar (EP). Los pacientes con TVP presentan una clínica poco específica, caracterizada por dolor y "empastamiento" a la palpación en la extremidad afectada. La liberación de parte del coágulo en el torrente circulatorio puede dar lugar a episodios de

EP, que pueden llegar a comprometer la vida de los pacientes. Las manifestaciones clínicas de la EP también son inespecíficas e incluyen disnea (típicamente de origen brusco), dolor torácico o esputos hemoptoicos.

Debido a la escasa especificidad de los signos y síntomas de la ETEV, esta siempre se debe confirmar mediante pruebas objetivas. Hoy en día las pruebas de primera elección para el diagnóstico de la TVP y de la EP son la ecografía doppler (eco-doppler) y la angiografía por tomografía computarizada (angio-TC), respectivamente (**fig. 2**).

TROMBOFILIA

Un estado de hipercoagulabilidad o trombofilia se define como aquella situación anormal de la sangre circulante en la que se requiere, en comparación con el estado normal, un menor estímulo para provocar la aparición de trombosis.

Una forma sencilla de clasificar los estados trombofílicos (**tabla I**) es la división en primarios (hereditarios o adquiridos), producidos por anomalías en el propio sistema hemostático, y secundarios, asociados a diversos procesos clínicos en los que se sabe que la interacción de meca-

Tabla I. Clasificación de los estados de hipercoagulabilidad

Trombofilia primaria

- Hereditaria:
 - Déficit de antitrombina
 - Déficit de proteína C
 - Déficit de proteína S
 - Factor V Leiden
 - Mutación G20210A de la protrombina
- Adquirida:
 - Anticuerpos antifosfolípido
- Origen mixto:
 - Hiperhomocisteinemia
 - Niveles plasmáticos elevados de factores VIII, IX y XI
 - Resistencia a la proteína C activada no asociada a factor V Leiden

Trombofilia secundaria: cáncer, embarazo/puerperio, procesos médicos agudos, cirugías, etc.

Tabla II. Prevalencia de la trombofilia hereditaria en pacientes con episodios tromboembólicos

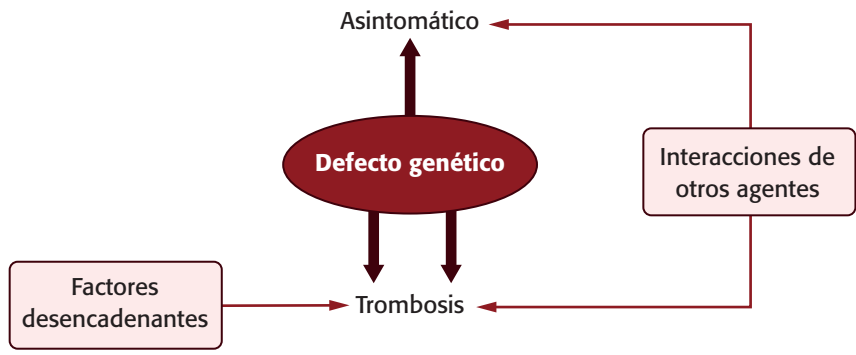
Alteración	Prevalencia (%)
Deficiencia de antitrombina	0,5-1
Deficiencia de proteína C	1,5-3
Deficiencia de proteína S	1-2
Resistencia de proteína C activada (factor V Leiden)	11-20
Mutación G20210A de la protrombina	6-10
Total	20-36

nismos patogénicos complejos da lugar a una situación en la que existe riesgo evidente de que se produzcan complicaciones trombóticas (por ejemplo, embarazo y puerperio, intervenciones quirúrgicas, síndrome nefrótico, síndromes mieloproliferativos, hiperviscosidad plasmática, etc.).

Estados de hipercoagulabilidad primaria. Trombofilia hereditaria

El término *trombofilia hereditaria* se aplica cuando la tendencia a padecer episodios tromboembólicos está deter-

minada por causas genéticas (**tabla II**). Hoy en día, la trombofilia se considera un trastorno de carácter multigénico en el que la expresión clínica depende de las interacciones que se establezcan entre múltiples genes. Además, las alteraciones genéticas en uno o más genes en muchas ocasiones no son suficientes por sí mismas para provocar un episodio trombótico, y la aparición de trombosis está vinculada a un estímulo trombogénico ambiental concomitante (**fig. 3**). Un ejemplo de especial de interacción entre gen y ambiente en esta enferme-



► **Figura 3.** Patogenia de la trombofilia primaria.

dad es el sinergismo entre el consumo de anticonceptivos orales y algunas alteraciones trombofílicas, como el factor V Leiden, que aumenta de 30 a 50 veces el riesgo de trombosis.

Clínicamente, los estados de hipercoagulabilidad primaria vienen definidos por la localización trombótica, preferentemente en el territorio venoso de las extremidades inferiores, aunque también puedan aparecer en otras áreas poco frecuentes como la región portomesentérica o los senos venosos cerebrales. Con frecuencia, la aparición del primer episodio trombótico se produce en edades jóvenes, antes de los 45 años de edad. Otras características clínicas de la trombofilia primaria son el aumento en la incidencia de recurrencias trombóticas y la existencia de una historia familiar relevante de episodios trombóticos (**tabla III**).

En general, salvo alteraciones complejas, se acepta que el individuo afecto de trombofilia sin factores de riesgo adicionales que presente su primer episodio trombótico debe seguir una pauta temporal de tratamiento anticoagulante convencional. En los pacientes que han padecido más de un episodio trombótico debe considerarse la anticoagulación indefinida. Los pacientes portadores asintomáticos de una alteración no necesitan tratamiento, salvo que concurren situaciones clínicas de riesgo como cirugía o embarazo y puerperio, en cuyo caso deben instaurarse las oportunas medidas (mecánicas y/o farmacológicas) de profilaxis antitrombótica (**tabla IV**). Esta “escasa trascendencia práctica” ha motivado cierta reducción en los últimos años en el interés del estudio de una posible trombofilia en pacientes con patología trombótica.

Tabla III. Características clínicas de la trombofilia hereditaria

- Edad joven (< 45 años)
- Presentación en áreas infrecuentes (mesentérica, senos venosos cerebrales, etc.)
- Alta frecuencia de episodios recurrentes
- Historia familiar de enfermedad tromboembólica venosa
- Necrosis cutánea al iniciar tratamiento con dicumarínicos (déficit de proteína C o S)
- Trombosis o púrpura fulminante neonatal (déficit de proteína C o S)

Tabla IV. Normas generales de profilaxis y tratamiento de la trombofilia

- Primer episodio de ETEV: tratamiento convencional (heparina y anticoagulantes orales)
- Episodio recidivante o primer episodio de localización atípica (mesentérica o cerebrovascular): debe plantearse la anticoagulación permanente
- Situación de riesgo (embarazo, cirugía): realizar siempre profilaxis antitrombótica (heparina), independientemente de los antecedentes de ETEV
- Contraindicación de ingesta de anticonceptivos orales

ETEV: enfermedad tromboembólica venosa.

Deficiencia de proteínas inhibidoras de la coagulación: antitrombina y proteínas C y S

Deficiencia de antitrombina

La antitrombina (AT) es una α_2 -globulina de síntesis hepática que ejerce una importante función como regulador fisiológico de la formación de fibrina mediante la inactivación de los factores XII_a, XI_a, IX_a, X_a y II_a y plasmina (**fig. 4**). Dicha función inhibitoria se ve especialmente potenciada en presencia de proteoglicanos de la pared vascular y de heparina. La prevalencia de la deficiencia congénita de AT en la población general es baja, oscilando en diversos estudios entre el 0,02 % y el 0,4 %, mientras que se aproxima al 1 % en pacientes no seleccionados con ETEV. La transmisión de la deficiencia de AT es generalmente autosómica dominante y la mayoría de los afectados son heterocigotos, con niveles de AT entre el 40 % y el 70 %, siendo muy raros los casos homocigotos. La existencia de una deficiencia de AT multiplica hasta por 50 veces el riesgo de ETEV frente a los individuos sin esta deficiencia, aunque la expresividad clínica es heterogénea en función del defecto molecular.

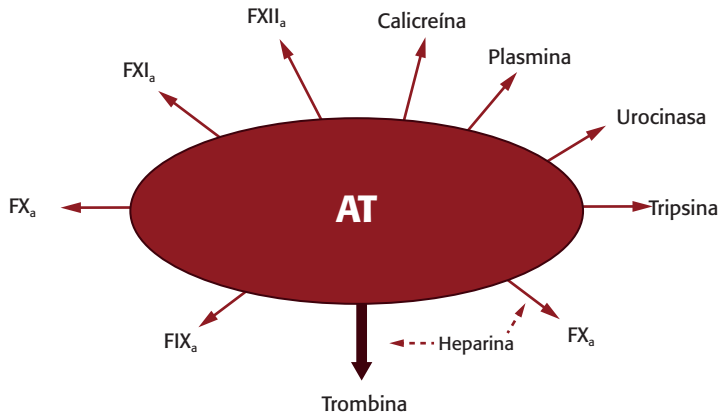
Se distinguen dos tipos de deficiencia de AT. El tipo 1 se caracteriza por un descenso tanto de la actividad funcional como de los niveles antigénicos, como consecuencia de una disminución en

la síntesis de la proteína, y se asocia a un mayor riesgo trombótico. El tipo 2, menos frecuente, se caracteriza por una reducción en la actividad funcional con normalidad de los niveles antigénicos. El tipo 2 se subdivide a su vez en tres subtipos en función de la localización del defecto: lugar de unión de la heparina, sitio reactivo o ambos.

La deficiencia de AT puede condicionar cierto grado de resistencia a la heparina, por lo que en algunas situaciones clínicas como el parto y procedimientos quirúrgicos, la administración de concentrados de AT (30-50 U/kg) podría ser beneficiosa.

Deficiencia de proteína C

La proteína C (PC) es una glicoproteína dependiente de la vitamina K de síntesis hepática. La PC es activada por el complejo trombina-trombomodulina en la superficie endotelial. La PC activada (PCa) degrada proteolíticamente los factores V_a y VIII_a, y requiere la presencia de la proteína S (PS) como cofactor. La prevalencia del déficit de PC en la población general oscila entre 1:200 y 1:700, y en pacientes con trombosis venosa no seleccionados es del 3 %. El déficit de PC se asocia a una elevación del riesgo de trombosis de entre 2 y 6 veces. La incidencia de homocigosidad es de 1 por cada 500.000 individuos. En este último caso, se desarrolla un cuadro grave a las



► **Figura 4.** Factores inhibidos por la acción de la antitrombina.

AT: antitrombina.

pocas horas del nacimiento, conocido como *púrpura neonatal fulminante*, que cursa con trombosis en la microcirculación y coagulación intravascular diseminada. El tratamiento urgente con concentrados de PC o plasma es crítico tras el diagnóstico.

Desde el punto de vista fenotípico, se pueden distinguir dos tipos de deficiencia de PC: el tipo 1, caracterizado por un descenso tanto en la actividad funcional como en los niveles antigénicos, y el tipo 2, en el que la baja actividad funcional contrasta con niveles antigénicos normales, como expresión de la existencia de una molécula anormal. La deficiencia de PC se transmite generalmente de modo autosómico dominante, si bien algunos estudios en homocigotos sugieren que algunos defectos pueden transmitirse con un patrón autosómico recesivo.

Un dato relevante en estos pacientes es la posibilidad de desarrollar episodios de necrosis cutánea al comenzar la terapia anticoagulante con dicumarínicos, debido a una mayor disminución de los niveles de PC (**fig. 5**). En estos casos debe interrumpirse el tratamiento anticoagulante oral, administrar vitamina K e iniciar la anticoagulación con heparina. La



► **Figura 5.** Fenómenos de necrosis dérmica en un paciente con deficiencia de proteína C en tratamiento con dicumarínicos.

clínica y las recomendaciones terapéuticas son superponibles a las definidas previamente para los estados de trombofilia.

Deficiencia de proteína S

La PS es una glicoproteína dependiente de la vitamina K, cuya función es actuar como cofactor de la PC en la degradación de los factores V_a y $VIII_a$. La PS circula en forma libre en un 40%, y en el resto lo hace unida a la fracción C4b del

complemento, la cual es inactiva como cofactor de la PC. La prevalencia de la deficiencia de PS en la población general no se conoce con exactitud, mientras que en pacientes con trombosis no seleccionados es del 1-2 %. La evidencia sobre el riesgo trombotico inherente a la deficiencia de PS parece menor que para la PC, si bien este riesgo no está claramente cuantificado. El déficit de PS es considerado como un defecto hereditario con un patrón autosómico dominante.

Se distinguen tres tipos distintos de déficit de PS: el tipo 1, caracterizado por una disminución de la concentración antigénica de PS total y libre y de la actividad funcional; el tipo 2, con niveles antigénicos normales de PS total y libre, y caracterizado por una reducción de la actividad funcional; y el tipo 3, caracterizado por niveles normales de PS antigénica total y una disminución tanto de la PS libre como de la actividad funcional.

La clínica trombotica asociada a la deficiencia de PS presenta características similares a las ya descritas en la de la PC.

Las recomendaciones profilácticas y terapéuticas son coincidentes con el déficit de PC, pero hay que tener presente la no disponibilidad de concentrados de PS. En caso de deficiencia grave o de aparición de necrosis dérmica o púrpura fulminante puede utilizarse plasma fresco.

Resistencia a la proteína C activada/ factor V Leiden

Mediante el estudio de los inhibidores naturales de la coagulación (AT, PC, PS) es posible encontrar un factor de riesgo genético en un número reducido (aproximadamente el 5-6 %) de pacientes con ETEV. En 1993 se describió el fenómeno de la resistencia a la PCa (RPCa) estudiando el plasma de pacientes con historia de ETEV. En algunos casos, la prolongación del tiempo de

tromboplastina parcial activada (TTPA) tras la adición de PCa era menor que en sujetos sin trombosis.

Un año más tarde se demostró que la alteración responsable de más del 90 % de los casos de RPCa es una sustitución del aminoácido 506 de la molécula del factor V (glutamina en lugar de arginina). Esta sustitución es consecuencia de una mutación puntual (guanina por adenina) en el nucleótido 1691 del gen del factor V, mutación que fue denominada *factor V Leiden*.

El factor V Leiden es la causa más frecuente de trombofilia hereditaria en la raza caucásica. La PCa inactiva al factor V activado mediante una proteólisis ordenada. La sustitución de arginina por glutamina en la posición 506 del factor V condiciona una resistencia a la acción proteolítica de la PCa. La transmisión del factor V Leiden es de carácter autosómico dominante y su prevalencia varía considerablemente en función de la raza: es frecuente en la caucásica y prácticamente ausente en la negra africana o en Extremo Oriente. En España, la prevalencia en la población general es aproximadamente del 3-5 %, y en pacientes con ETEV supera el 15 %. La presencia del factor V Leiden aumenta el riesgo de padecer trombosis venosa de tres a cinco veces en portadores heterocigotos, y es mucho mayor en el caso de portadores homocigotos de la mutación. Como se ha comentado anteriormente, resulta especialmente evidente en el caso del factor V Leiden la importancia de las interacciones gen-gen y gen-ambiente.

Aunque la causa más frecuente de RPCa es la presencia del factor V Leiden, en ocasiones es posible encontrarnos ante un paciente con RPCa en ausencia de dicha mutación. Esta RPCa no causada por el factor V Leiden puede ser de origen genético o adquirido. Entre las causas adquiridas de RPCa, las mejor conocidas

son el embarazo, el consumo de anticonceptivos orales o algunos tumores, como por ejemplo el mieloma múltiple.

Mutación G20210A de la protrombina

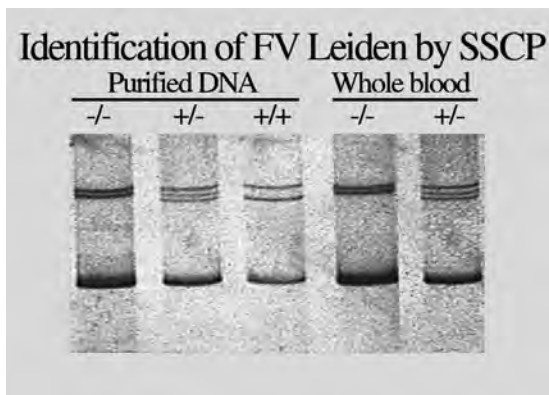
Esta mutación, descrita por primera vez en 1996, consiste en una sustitución (guanina por adenina) del nucleótido 20210, que se encuentra en la región 3' no traducida del gen de la protrombina. La variante 20210A se ha asociado a la presencia de mayores niveles de protrombina en plasma, que pueden ser responsables de un aumento del riesgo trombótico. Los portadores heterocigotos de la mutación tienen un riesgo de padecer un episodio de ETEV tres veces mayor que los no portadores. La prevalencia de la mutación varía nuevamente en función de la raza y del origen geográfico, oscilando entre el 0,5 % y el 4 % (en España la prevalencia en la población general es del 3 %), mientras que en los pacientes con ETEV es del 5 % al 15 %.

El diagnóstico del factor V Leiden y la mutación 20210A de la protrombina se realiza mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que permiten saber si un paciente es portador de dichas mutaciones en pocas horas (fig. 6).

Otros factores de riesgo de posible origen genético

Hiperhomocisteinemia

La homocisteína es un producto intermedio del metabolismo de la metionina, e incrementos leves-moderados en sus niveles plasmáticos constituyen un factor de riesgo trombótico (tanto en el territorio venoso como en el arterial). El mecanismo por el que la hiperhomocisteinemia contribuye al riesgo trombótico no ha sido del todo aclarado, aunque se ha descrito una acción citotóxica sobre el endotelio vascular. Es posible encontrar niveles plasmáticos moderadamente elevados de homocisteína en aproximadamente el 5 % de la población general. Dichos niveles están influenciados por factores tanto ambientales como genéticos. Dentro de los ambientales el más importante es la deficiencia de folatos y vitaminas B₆ o B₁₂ (cofactores en el metabolismo de la homocisteína). Entre los factores genéticos destaca un polimorfismo genético en una enzima que participa en el metabolismo de la metionina: la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR). Una mutación puntual (citosina por timina) en el nucleótido 677 del gen de la MTHFR condiciona una termolabilidad de la enzima, de forma que a 37 °C su actividad es un



► **Figura 6.** Técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que demuestra la anomalía molecular del factor V Leiden.

Cortesía del profesor Javier Corral, Departamento de Medicina de la Universidad de Murcia.

50% menor que la de la variante normal. Aunque la variante C677T MTHFR puede relacionarse con niveles de homocisteína elevados de manera ligera o moderada, no existe relación causal entre C677T y trombosis. De hecho, en muchas unidades de trombosis se ha abandonado el análisis de este polimorfismo.

Niveles plasmáticos de los factores de la coagulación

Los niveles elevados de factor VIII coagulante constituyen un factor de riesgo de ETEV y de recurrencia trombótica. El principal determinante de los niveles plasmáticos de factor VIII es el grupo sanguíneo (más elevados en personas con grupo distinto al O). Sin embargo, la agregación familiar persiste después de ajustar el efecto del grupo sanguíneo, por lo que deben existir otros factores genéticos, aún no identificados, implicados en la regulación de la concentración plasmática del factor VIII que expliquen la tendencia familiar a presentar niveles plasmáticos elevados de dicho factor.

Por otra parte, también los niveles elevados de otros factores de la coagulación como el fibrinógeno, los factores IX o XI, parecen asociarse a un aumento del riesgo de ETEV, si bien los resultados en diversos estudios no han sido uniformes. Curiosamente, también se ha descrito cierto incremento de la incidencia de episodios tromboembólicos en pacientes con deficiencia leve del factor XII, así como en algunos casos de disfibrinogenemia.

Anticuerpos antifosfolípido

Los anticuerpos antifosfolípido (AAF) están dirigidos frente al complejo formado por fosfolípidos aniónicos y determinadas proteínas. Los de mayor interés clínico son los anticuerpos anticardiolipina, anti-beta₂-glicoproteína y el

anticoagulante lúpico. A diferencia de las alteraciones anteriores, de carácter hereditario, los AAF constituyen una causa de trombofilia primaria adquirida.

El síndrome antifosfolípido (SAF) se caracteriza por la asociación de episodios trombóticos (tanto arteriales como venosos), abortos de repetición, trombopenia y presencia de AAF. Se distingue entre SAF primario y secundario; este último cuando se asocia a otras enfermedades, la más frecuente el lupus eritematoso sistémico. La presencia de AAF (particularmente en el caso de anticoagulante lúpico y en pacientes "triple positivos"), independientemente de la existencia o no de enfermedad asociada, supone un aumento del riesgo de trombosis. Algunos estudios han sugerido que este riesgo llega a multiplicarse hasta nueve veces. En nuestro país, aproximadamente el 5 % de los pacientes diagnosticados de trombosis venosa tienen AAF, mientras que solo están presentes en el 1-2 % de la población sana.

Desde el punto de vista terapéutico, clásicamente se ha venido recomendando tratamiento anticoagulante con carácter indefinido en aquellos pacientes con trombosis venosa o arterial. En el caso de ausencia de trombosis pero positividad de AAF a títulos moderados o altos, existe controversia sobre el riesgo-beneficio del tratamiento anticoagulante o antiagregante.

TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO

El tratamiento en detalle de los distintos episodios trombóticos arteriales y venosos excede los objetivos del presente capítulo. Además, como consecuencia de los constantes avances en este campo, las principales guías de práctica clínica modifican sus recomendaciones en cada nueva edición (**tablas V y VI**). No obstante, es necesario conocer las principales características de los fármacos antitrombóticos más frecuentemente empleados.

Tabla V. Resumen de las recomendaciones sobre la duración del tratamiento anticoagulante del tromboembolismo venoso de la 10.ª Conferencia de Consenso sobre Tratamiento Antitrombótico del American College of Chest Physicians (ACCP)		
Tipo de episodio	Riesgo hemorrágico	Duración
TVP proximal/EP provocada por cirugía	-	3 meses
TVP proximal/EP provocada por factor transitorio no quirúrgico	-	3 meses
TVP distal aislada provocada por cirugía	-	3 meses*
TVP distal aislada provocada por factor transitorio no quirúrgico	-	3 meses*
TVP/EP no provocada	Bajo/moderado	Indefinida
	Alto	3 meses
TVP/EP y cáncer	Bajo/moderado	Indefinida
	Alto	Indefinida
2.º TEV no provocado	Bajo/moderado	Indefinida
	Alto	3 meses

*En aquellos casos en que se opte por anticoagular.
EP: embolia pulmonar; TEV: tromboembolismo venoso; TVP: trombosis venosa profunda.
Adaptada de Kearon C et al. Chest. 2016;149:315-52.

Agentes antiplaquetarios (antiagregantes)

Se utilizan principalmente en el tratamiento y la prevención secundaria de la trombosis arterial. En general, la complicación más importante del tratamiento antiagregante es el sangrado, especialmente si se administran en combinación con fármacos anticoagulantes. Los fármacos más empleados son los que se indican a continuación.

Ácido acetilsalicílico

El ácido acetilsalicílico (AAS) actúa inhibiendo la acción de la ciclooxigenasa

(COX) plaquetaria sobre el ácido araquidónico y, en consecuencia, impide la formación de tromboxano A₂. Este efecto se alcanza utilizando dosis pequeñas (100 mg/día), aunque en ocasiones, como en el síndrome coronario agudo o el ictus isquémico, se pueden emplear inicialmente dosis superiores. Dado que la inhibición de la COX por parte del AAS es irreversible, el efecto antiagregante perdurará durante toda la vida de la plaqueta expuesta al AAS.

Es también el antiagregante de elección para la prevención primaria en pacientes con muy alto riesgo cardiovascular, como, por ejemplo, pacientes diabéticos con otros factores de riesgo adicionales.

Tabla VI. Factores que pueden influir en la elección del anticoagulante para el tratamiento inicial y a largo plazo

Factor	Anticoagulante preferido	Justificación
Cáncer	HBPM	Sobre todo si: diagnóstico reciente, metástasis, TEV extenso, en tratamiento quimioterápico, vómitos
Evitar anticoagulación parenteral	Rivaroxabán, apixabán	Los AVK dabigatrán y edoxabán requieren anticoagulación parenteral inicial
Una única toma diaria oral	Rivaroxabán, edoxabán, AVK	
Enfermedad hepática o coagulopatía	HBPM	Los ACOD están contraindicados si el INR está aumentado por enfermedad hepática; el control de los AVK puede resultar muy complicado y el INR podría no reflejar el efecto anticoagulante
Enfermedad renal y CrCl < 30 ml/min	AVK, ¿HBPM?	Los ACOD están contraindicados en insuficiencia renal grave. Las dosis indicadas de ACOD según función renal varían en determinadas jurisdicciones. Riesgo de bioacumulación de las HBPM
Enfermedad coronaria	AVK, rivaroxabán, apixabán, edoxabán	En algunos estudios dabigatrán se asociaba con un aumento de eventos coronarios. Si es posible, se debería evitar el tratamiento antiplaquetar en pacientes anticoagulados, por el aumento del riesgo hemorrágico
Dispepsia o historia de sangrado gastrointestinal	AVK, apixabán, ¿HBPM?	Dabigatrán provoca dispepsia. Dabigatrán, rivaroxabán y edoxabán pueden asociarse a mayor riesgo de sangrado gastrointestinal que los AVK
Mala cumplimentación	AVK	La monitorización del INR puede detectarla. Sin embargo, la sencillez de los ACOD puede favorecer el cumplimiento de algunos pacientes
Fibrinólisis	HNF	Vida media corta. Mayor experiencia
Embarazo o posibilidad de embarazo	HBPM	El resto de agentes pueden atravesar la barrera placentaria
Coste, reembolso, licencias		Varía según regiones y circunstancias individuales

ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; AVK: antagonistas de la vitamina K; CrCl: aclaramiento de creatinina; HBPM: heparinas de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; INR: cociente internacional normalizado; TEV: tromboembolismo venoso.

Adaptada de Kearon C et al. Chest. 2016;149:315-52.

Dipiridamol

El dipiridamol actúa inhibiendo la fosfodiesterasa plaquetaria y, al aumentar los niveles de monofosfato de adenosina cíclico de las plaquetas, disminuye su respuesta a los estímulos activadores. Potencia el efecto del AAS, por lo que suele asociarse a este.

Tienopiridinas: ticlopidina, clopidogrel y prasugrel

Inhiben selectivamente la agregación plaquetar inducida por el difosfato de adenosina (ADP) al bloquear su receptor de membrana P2Y12. En la actualidad, el fármaco de este grupo más utilizado es el clopidogrel (dosis habitual de 75 mg/día, aunque en el síndrome coronario agudo se emplean dosis de carga de hasta 600 mg). Se trata de un profármaco que requiere metabolismo hepático para la generación de su metabolito activo. De hecho, algunos polimorfismos de citocromos hepáticos se han relacionado con un menor efecto del clopidogrel. Al igual que el AAS, el efecto antiplaquetar del clopidogrel es irreversible.

En pacientes sometidos a procedimientos de angioplastia coronaria está indicado el doble tratamiento anticoagulante con AAS más clopidogrel.

Más recientemente se han desarrollado otros fármacos de esta familia (prasugrel, ticagrelor o cangrelor) que aportan ventajas con respecto al clopidogrel en relación con la reversibilidad de la acción o la ausencia de necesidad de metabolismo hepático (**tabla VII**).

Antagonistas del receptor plaquetar de la glicoproteína IIb/IIIa

La glicoproteína (GP) IIb/IIIa constituye la vía final común para la agregación plaquetar, independientemente del estímulo iniciador. Entre los inhibidores de esta GP se encuentran un anticuerpo monoclonal (abciximab) e inhibidores peptídicos y no peptídicos (por ejemplo, tirofiban o eptifibatida), que compiten con el fibrinógeno o el factor de Von Willebrand para unirse a dicho receptor plaquetar. La principal indicación de estos antiagregantes son las intervenciones coronarias percutáneas, si bien hay que ser

Tabla VII. Características de los antiagregantes plaquetarios inhibidores de difosfato de adenosina

	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor	Cangrelor
Familia	Tienopiridinas	Tienopiridinas	Triazolpiridinas	Análogos de ATP
Unión al receptor	Irreversible	Irreversible	Reversible	Reversible
Vida media	8 h	4 h	6-12 h	3-5 min
Metabolismo	Esterasas plasmáticas/hepático	Hepático	No requiere	No requiere
Eliminación	Renal/biliar	Renal	Biliar	Plasmática
Tiempo para inhibición máxima	240 min	60 min	120 min	< 5 min

cauto debido al riesgo hemorrágico asociado. También se han descrito casos de trombocitopenia grave con su utilización.

Fármacos anticoagulantes

Las principales indicaciones del tratamiento anticoagulante son:

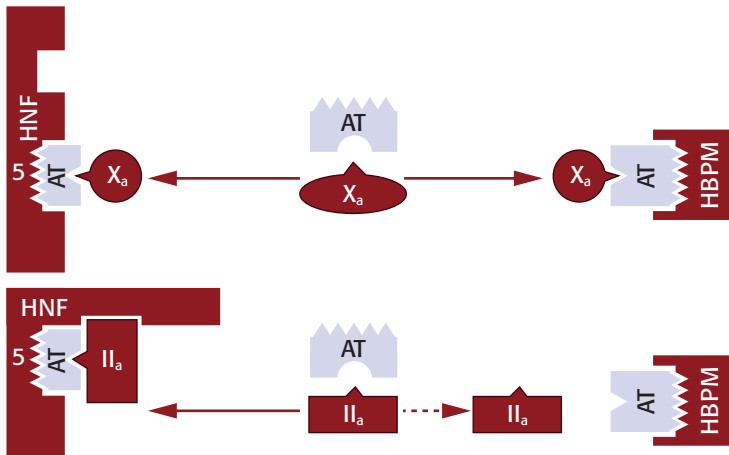
- Prevención y tratamiento de la trombosis venosa o de la EP.
- Prevención y tratamiento de trombos secundarios a trastornos cardíacos (fibrilación auricular, miocardiopatía dilatada).
- Prevención de la trombosis en las prótesis valvulares cardíacas.

Heparina no fraccionada y heparinas de bajo peso molecular

La heparina es un producto biológico que pertenece al grupo de los proteo-

glicanos, compuestos formados por una proteína unida a múltiples cadenas de polisacáridos. Su efecto anticoagulante principal es debido a que potencia la actividad de la AT al modificar su estructura tridimensional (**fig. 7**), convirtiéndola en un rápido inhibidor de la trombina y de otros factores de la coagulación. Además, la heparina induce la liberación endotelial del inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), bloqueando la activación del factor X por parte del complejo factor tisular/factor VII_a.

La heparina interacciona con los residuos lisina de la AT a través de una secuencia específica de cinco azúcares (pentasacárido), distribuidos aleatoriamente a lo largo de su molécula. Una vez ejercida esta acción, la heparina puede desligarse de la AT y volver a utilizarse. Algunas proteínas del plasma, como el factor plaquetario 4 y la GP rica en histidina, compiten con la AT por la heparina



► **Figura 7.** Acción de la heparina sobre la antitrombina. La heparina produce un cambio conformacional en la AT que multiplica su acción catalítica. La neutralización de la trombina (IIa) necesita la unión de las tres moléculas, lo que solo puede ser realizado por la heparina de alto peso molecular (heparina no fraccionada). Sin embargo, la neutralización del factor Xa requiere solo la unión a la AT modificada, lo que se consigue con ambos tipos de heparina.

AT: antitrombina; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada.

y pueden disminuir su acción. Las heparinas comerciales (en nuestro medio, heparina sódica) son una mezcla heterogénea de cadenas de polisacáridos, cuyo peso molecular varía entre 3.000 y 30.000 daltons; inhiben más a la trombina las heparinas de alto peso molecular, mientras que tienen una mayor actividad inhibidora del factor X_a cuanto menor es el peso molecular (**fig. 7**). La heparina no se absorbe por vía oral, por lo que debe administrarse por vía subcutánea o intravenosa (nunca intramuscular por el riesgo de producir hematomas). La vida media de la heparina no fraccionada (HNF) en el plasma es de 90 minutos. Se metaboliza en el hígado y es eliminada parcialmente por el riñón.

Las consecuencias biológicas de la administración de HNF se reflejan en un alargamiento del TTPA con la ausencia de la aparición del coágulo en el tiempo de trombina. La administración terapéutica debe buscar el alargamiento entre 1,5-2,5 veces del TTPA.

La HNF sódica puede administrarse profilácticamente en dosis bajas para evitar la formación del trombo (5.000 UI cada 8-12 horas), o bien terapéuticamente para evitar el crecimiento de un coágulo ya formado. En el tratamiento de las trombosis, la HNF debe administrarse de manera continua (perfusión). Para ello suele empezarse con un bolo de 5.000 UI y se continúa con 10-15 UI/kg a la hora. El TTPA debe controlarse inicialmente a las 4-6 horas, ajustar el ritmo de infusión en función de los resultados del mismo y luego al menos diariamente. En un episodio de ETEV el tratamiento con HNF debe mantenerse durante al menos 5-7 días, mientras se solapa con antagonistas de la vitamina K (AVK). La HNF se ha visto desplazada por las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), debido a sus ventajosas propiedades farmacocinéticas (**tabla VIII**). Las HBPM están formadas por fragmentos de 4.000-6.000 daltons de peso molecular, obtenidos a partir de la HNF por despolimerización. La mayo-

Tabla VIII. Propiedades de las heparinas de bajo peso molecular en comparación con la heparina no fraccionada

Propiedades	Consecuencias
Menor unión a proteínas plasmáticas, células endoteliales y macrófagos	Mayor biodisponibilidad Respuesta anticoagulante más predecible Monitorización innecesaria Aclaramiento por vía renal independiente de la dosis. Mayor vida media. Posibilidad de una única dosis diaria
Menor unión a plaquetas	Menor incidencia de trombocitopenia inducida por heparina
Menor unión a osteoblastos	Menor incidencia de osteoporosis
Menor formación de complejos heparina-antitrombina-trombina	Aumento de ratio de actividad anti- X_a /anti- II_a ¿Menor riesgo hemorrágico?
Mayor liberación de inhibidor de la vía del factor tisular	Efecto anticoagulante más inmediato

ría de estos fragmentos tienen menos de 18 residuos de azúcares y no son lo suficientemente grandes para unir simultáneamente la trombina y la AT (**fig. 7**). Sin embargo, poseen el pentasacárido que cataliza la unión de la AT y el factor X_a . Por tanto, las HBPM actúan más selectivamente sobre el factor X_a y producen potencialmente menos hemorragias. Además, no requieren control de laboratorio. Las HBPM se administran por vía subcutánea; las dosis son variables según la indicación y la molécula utilizada. En la actualidad las HBPM han sustituido casi totalmente a la HNF tanto en la prevención como en el tratamiento de la ETEV.

Posteriormente a la aparición de las HBPM, se desarrolló un fármaco sintético compuesto exclusivamente por el pentasacárido esencial de las heparinas (fondaparinux). Su mecanismo de acción es la inhibición mediada por la AT del factor X_a . La principal indicación es también la profilaxis y el tratamiento de la ETEV.

Las complicaciones del tratamiento con heparina suelen ser hemorrágicas. Ocasionalmente se puede producir trombopenia, relacionada a veces y de manera paradójica con la aparición de episodios de trombosis, por lo que a todo paciente al que se le administre heparina durante más de 1 semana se le debe controlar la cifra de plaquetas. La trombopenia inducida por heparina es más frecuente con HNF que con HBPM, y prácticamente ausente

con el fondaparinux. Se debe a la generación de anticuerpos frente al complejo heparina-factor 4 plaquetar, que induce hiperagregabilidad plaquetar y, por tanto, un consumo de las mismas (**tabla IX**).

En caso de sobredosificación grave o hemorragia secundaria a la administración de heparina, debe administrarse su antídoto, sulfato de protamina, que neutraliza las cargas negativas de la heparina y bloquea su unión a la AT. La neutralización es equimolecular, de modo que 1 mg de protamina neutraliza 1 mg (100 UI) de heparina. No obstante, su capacidad como antídoto de las HBPM es más limitada.

Antagonistas de la vitamina K

Los antagonistas de la vitamina K (AVK) de mayor uso son derivados de la cumarina. El acenocumarol es el fármaco más utilizado actualmente en nuestro medio, si bien en los países anglosajones se emplea más la warfarina. Ambos actúan interfiriendo en la acción de la vitamina K, al impedir la gammacarboxilación de los factores II, VII, IX y X, y de la PC y la PS. Estos residuos son importantes para que estos factores se unan a los fosfolípidos de membrana y a los iones calcio.

El nivel máximo en el plasma se alcanza a las 12 horas de su toma y su mayor efecto a los 4-6 días. La concentración de los factores va disminuyendo

Tabla IX. Efectos secundarios de las heparinas

- Hemorragias (relacionadas con dosis, método de administración, factores relacionados con el paciente)
- Trombocitopenia con o sin trombosis
- Osteoporosis
- Necrosis cutánea
- Alopecia
- Reacciones de hipersensibilidad
- Hipoaldosteronismo

según su vida media. Así, el factor VII es el primero en desaparecer debido a que su vida media es de solo 5 horas, mientras que la de los otros factores oscila entre 1 y 3 días. Por dicho motivo, la primera prueba de laboratorio que se altera al iniciar el tratamiento con anticoagulantes orales es el tiempo de protrombina (TP). De todas maneras, la actividad anticoagulante de estos fármacos es debida fundamentalmente a su efecto sobre el factor X. Por todo ello, el tratamiento con AVK no protege contra la trombosis hasta 3-5 días después de iniciarse. Dado que la vida media de la PC es de 8-10 horas, existe incluso un periodo de tiempo en el que hay un estado de hipercoagulabilidad, por lo que al iniciar un tratamiento anticoagulante en un paciente con trombosis debe mantenerse la heparina hasta pasados al menos 3 días desde el inicio del tratamiento con AVK.

La administración de acenocumarol se comienza con 2-4 mg/día durante 3 días y posteriormente se ajusta la dosis de forma individual. En el caso de que el paciente esté en tratamiento con heparina, se deben solapar ambos fármacos durante al menos 3 días. La dosis de acenocumarol debe controlarse estrechamente, ya que existen múltiples factores que interfieren en su efecto.

El tratamiento dicumarínico prolonga tanto el TP como el TTPA; sin embargo, se utiliza el cociente internacional normalizado (INR) para un control adecuado de la anticoagulación:

$$\text{INR} = (\text{TP paciente})^c / \text{TP control}$$

El exponencial *c* representa el índice de sensibilidad internacional (ISI) de la tromboplastina empleada en el laboratorio. Ello permite comparar los TP, independientemente de la tromboplastina usada. Los niveles de anticoagulación adecuados se consiguen con valores de

INR entre 2 y 3,5, en función de la enfermedad que se esté tratando.

Los dicumarínicos se absorben por vía intestinal, circulan por el plasma unidos a la albúmina y tienen una vida media de 35 horas. Los fármacos que compiten por la albúmina pueden desplazar al agente e incrementar su concentración plasmática. Los dicumarínicos pasan al hepatocito, donde compiten por la vitamina K, de ahí que las lesiones hepáticas aumenten la vida media de estos fármacos. Los encargados de su metabolismo son los microsomas hepáticos, y todos los agentes que aumentan la síntesis de enzimas microsomales hepáticas disminuyen la vida media de los dicumarínicos.

Muchos fármacos aumentan los efectos biológicos de los AVK (**tabla X**) y, si se administran simultáneamente, sin reducir la dosis de los dicumarínicos, pueden favorecer la aparición de episodios hemorrágicos.

Otros agentes actúan disminuyendo el efecto de los dicumarínicos, con lo que el problema surge con su retirada. A este grupo pertenecen los citados en la **tabla XI**.

La principal contraindicación del tratamiento con AVK es la incapacidad de llevarlo a cabo de manera correcta, bien por desconocimiento de la terapéutica o por falta de colaboración del paciente. Cualquier circunstancia que favorezca la aparición de episodios de hemorragia, como son las intervenciones quirúrgicas, la úlcera gástrica o duodenal, un aneurisma cerebral, etc., así como los antecedentes recientes de hemorragias cerebrales o de otra localización, deben ser motivo para no instaurar un tratamiento con AVK. Asimismo, su administración en pacientes ancianos debe realizarse con precaución.

La complicación más frecuente de la administración de dicumarínicos es la aparición de hemorragias. En caso de que estas sean graves, el tratamiento

Tabla X. Fármacos que aumentan el efecto anticoagulante de los dicumarínicos y su mecanismo de acción

Por desplazar a los dicumarínicos de su unión a la albúmina	Fenilbutazona
Por disminuir la velocidad del metabolismo de los dicumarínicos	Cloranfenicol Cimetidina Metronidazol Alopurinol Fenilbutazona Cotrimoxazol
Por alterar los receptores hepáticos para el fármaco	D-tiroxina
Por disminuir la síntesis de factores dependientes de la vitamina K	Quinidina
Agentes antiplaquetarios	Ácido acetilsalicílico Indometacina Fenilbutazona Clofibrato

Tabla XI. Fármacos que disminuyen el efecto anticoagulante de los dicumarínicos y su mecanismo de acción

Aumento del metabolismo de los dicumarínicos (por inducción de los microsomas hepáticos)	Barbitúricos Rifampicina Glutetimida
Aumento de la síntesis de factores de la coagulación	Anticonceptivos orales

consiste en la administración de concentrados de complejo protrombínico o plasma fresco (si bien el volumen requerido puede ser importante) o de factor VII_a recombinante en situaciones extremas. La administración oral o intravenosa de vitamina K₁ tiene un efecto diferido, no antes de 3-6 horas.

Anticoagulantes orales de acción directa

Más recientemente han aparecido en el mercado nuevos fármacos anticoagu-

lantes orales con diferentes mecanismos de acción: inhibición directa de la trombina, como el dabigatrán, o inhibición directa del factor X_a como el rivaroxabán, el apixabán o el edoxabán (**tabla XII**).

Actualmente están indicados en la prevención de la ETEV tras cirugía ortopédica de cadera y rodilla, en la prevención del ictus/embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular y en el tratamiento inicial y a largo plazo de la ETEV (aunque en los pacientes con ETEV asociada a cáncer el tratamiento de elección son las HBPM).

Los estudios y metaanálisis realizados en estas indicaciones han mostrado de manera consistente que los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) son al menos tan eficaces como la warfarina (más eficaces en algunos casos) y sobre todo más seguros, disminuyendo de manera muy significativa la incidencia de hemorragia intracraneal.

Se administran por vía oral a dosis fijas por su farmacocinética predecible, aunque hay que prestar atención a la función renal, ya que en pacientes con insuficiencia renal moderada requieren ajuste de dosis y están contraindicados en pacientes con insuficiencia renal grave. No requieren monitorización sistemática de laboratorio del efecto anticoagulante, aunque, en caso de necesidad, las pruebas de elección son el tiempo de trombina diluido para el dabigatrán y la determinación cromogénica de la actividad anti- X_a (empleando calibradores específicos) para los inhibidores directos del factor- X_a .

Aunque se trata en general de fármacos de vida media corta y su riesgo hemorrágico es menor que el de los AVK, en caso de hemorragia grave asociada al tratamiento con un ACOD, puede ser necesario revertir su efecto. Se dispone ya de un antídoto específico para el dabigatrán, el idarucizumab. Se trata de una fracción de anticuerpo monoclonal que se une al dabigatrán con mucha más afinidad que la trombina. Para los inhibidores directos del factor X_a en breve se espera disponer de un antídoto, que consiste en un factor X_a truncado (andexanet alfa) que compite con el factor X nativo por la unión al fármaco.

Por el contrario, la utilización de ACOD en pacientes portadores de prótesis valvulares mecánicas está contraindicada, ya que en los estudios realizados se ha constatado una mayor incidencia de complicaciones trombóticas y hemorrágicas.

TRATAMIENTO TROMBOLÍTICO

Se utiliza sobre todo en la EP grave (con inestabilidad hemodinámica) y en casos de trombosis arterial. Un resumen de sus indicaciones y contraindicaciones se expone en las **tablas XIII y XIV**. Los fármacos más utilizados clásicamente han sido dos activadores del plasminógeno, como son la estreptocinasa y la urocinasa, si bien en la actualidad la primera ya no se emplea y el uso de la segunda es cada vez más reducido.

La administración de estreptocinasa puede dar lugar a reacciones febriles, debido a que es una proteína bacteriana, extraña al organismo, y puede interaccionar con anticuerpos naturales antiestreptocinasa. Además, la aparición de anticuerpos impide volver a utilizar el fármaco hasta pasados unos 6-12 meses.

La urocinasa es una endopeptidasa extraída de la orina que tiene una acción selectiva sobre el plasminógeno del coágulo, por lo que es más fibrinolítica que fibrinogenolítica, no provoca reacciones alérgicas ni da lugar a la aparición de anticuerpos.

Sin embargo, en la actualidad el fibrinolítico más empleado es el activador del plasminógeno tisular (r-tPA), obtenido mediante ingeniería genética recombinante. La dosificación depende de la indicación. En el caso de EP, se administra un bolo de 10 mg seguido de 90 mg en perfusión de 2 horas.

El control de la terapia trombolítica se lleva a cabo vigilando los niveles de fibrinógeno, así como controlando los TTPA o TT. Tras su finalización, ha de continuarse con tratamiento anticoagulante con heparina.

La aparición de una hemorragia aguda durante el tratamiento fibrinolítico debe ser tratada mediante la administración de fármacos antifibrinolíticos como el ácido tranexámico, además de transfusión de hematíes y plasma o concentrados de fibrinógeno.

Tabla XII. Características farmacológicas de los nuevos anticoagulantes orales en comparación con los antagonistas de la vitamina K

Característica	Dabigatrán etexilato	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán	AVK
Peso molecular (Da)	628	436	459	548	H 1000
Estructura química	Benzamidina	Oxazolidinona	Nitrobenzofenona	Piridina tosilato	Cumarínico
Diana terapéutica	Trombina	Factor X _a	Factor X _a	Factor X _a	VKOR
Tipo de inhibición	Directa	Directa	Directa	Directa	Indirecta ¹
Profármaco	Sí	No	No	No	No
Administración	Oral	Oral	Oral	Oral	Oral
Biodisponibilidad (%)	6,5	60-80	50	62	> 60
Tiempo hasta pico plasmático (h)	0,5-2	2-3	1-4	1-2	1-3
Tiempo hasta efecto terapéutico (h)	0,5-2	2-3	1-4	1-2	36-72
Interacciones farmacológicas	Inductores e inhibidores de glicoproteína P ² IBP	Inductores e inhibidores de glicoproteína P ² Inhibidores e inductores de CYP3A4 ³	Inductores e inhibidores de glicoproteína P ² Inhibidores e inductores de CYP3A4 ³	Inductores e inhibidores de glicoproteína P ²	Vitamina K de la dieta Numerosas interacciones farmacológicas
Unión a proteínas (%)	35	92-95	87	40-59	≈ 99

Unión a plaquetas	No	No	No	No	No
Vida media (h) ⁴	14-17	7-12	8-15	8-10	8-11 (acenocumarol) 36-42 (warfarina)
Metabolismo	Conjugación con glucurónido (< 10%)	CYP3A4, CYP2J2 (30%)	CYP3A4 (15%)	CYP3A4 (< 4%)	CYP2C9, 2C19 (acenocumarol) CYP2C9, 1A2, 3A4 (warfarina)
Eliminación biliar/fecal (%)	6	28	75	65	8
Eliminación renal (%)	85 (no modificada)	66	25	35	92
Antídoto	Idarucizumab	Andexanet alfa ⁵	Andexanet alfa ⁵	Andexanet alfa ⁵	Vitamina K
Requieren monitorización	No	No	No	No	Sí (INR)

1. Inhibición de la síntesis de factores dependientes de vitamina K (I, VII, IX, X, proteína C y proteína S). 2. Inhibidores de la glicoproteína P: quinidina, amiodarona, verapamilo, diltiazem, clonitazem, ritonavir, cidofovir y otros; inductores de glicoproteína P: rifampicina, hierba de San Juan y otros. La administración concomitante de dabigatán y quinidina está contraindicada. 3. Inhibidores potentes de CYP3A4: antifúngicos azoles e inhibidores de la proteasa del VIH (ritonavir); inductores potentes de CYP3A4: rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, hierba de San Juan. 4. El límite inferior corresponde a voluntarios sanos jóvenes, mientras que el superior corresponde a sujetos ancianos. 5. Andexanet alfa no está disponible en el momento de la redacción de este capítulo. AVK: antagonistas de la vitamina K; IBP: inhibidores de la bomba de protones; INR: cociente internacional normalizado; VKOR: vitamina K epóxido reductasa.

Tabla XIII. Indicaciones del tratamiento trombolítico

- Tromboembolismo pulmonar masivo con inestabilidad hemodinámica
- Trombosis venosa profunda extensa (ileo-cava)
- Trombosis de la arteria/vena central de la retina (\leq 2-4 horas de duración)
- Obstrucciones agudas arteriales no accesibles a la cirugía
- Infarto agudo de miocardio (cuando no se realice angioplastia)
- Ictus isquémico de reciente instauración (\leq 4,5 horas de duración)

Tabla XIV. Contraindicaciones del tratamiento trombolítico

Absolutas

- Hemorragia interna activa
- Disección aórtica
- Resucitación cardiopulmonar
- Traumatismo craneal reciente ($<$ 2 meses) o proceso expansivo intracraneal
- Fotocoagulación retiniana ($<$ 2 semanas)
- Traumatismo o cirugía reciente (2 semanas)
- Presión arterial $>$ 220/110 mm Hg no controlada
- Accidente cerebrovascular ($<$ 2 meses)

Relativas

- Embarazo
- Traumatismo o cirugía ($>$ 2 semanas)
- Accidente cerebrovascular ($>$ 2 meses)
- Úlcus péptico activo
- Hipertensión arterial crónica grave no controlada
- Diátesis hemorrágica conocida
- Disfunción hepática grave
- Retinopatía proliferativa u otras enfermedades con riesgo hemorrágico intraocular
- Pericarditis con derrame
- Endocarditis bacteriana