

Alteraciones de la coagulación

Koagulazioaren aldatketak

M. Uranga

Servicio de Hematología. Hospital Donostia

Correspondencia:

M. Uranga

Servicio de Hematología

Hospital Donostia

Paseo Doctor Beguiristáin, s/n

20014 Gipuzkoa

Ponencia presentada en el III Curso de Formación Continuada en Pediatría, patrocinado por Milupa, celebrado el 26 de Abril de 2002 en Donostia.

Las alteraciones de la coagulación pueden estar originadas por diversas etiologías como se recoge en la Tabla I. Pasaremos a describir las más importantes.

COAGULOPATÍAS CONGÉNITAS

Hemofilia

Es la deficiencia congénita de los factores VIII (hemofilia A) y IX (hemofilia B), los cuales intervienen en el proceso de la coagulación sanguínea y específicamente en la activación intrínseca de la protrombina. En un estudio de los tiempos de coagulación hay un alargamiento del T.C.K. proporcional al déficit en dichos factores.

Se transmite como un rasgo recesivo ligado al cromosoma X, por eso, las mujeres transmiten la enfermedad pero no la padecen.

En algunas portadoras, por el proceso conocido como "lionización" sólo se expresa uno de los cromosomas X por lo que dependiendo de si se expresa el cromosoma X sano, será productora de factor, mientras que si se expresa el cromosoma afecto no lo producirá, de ahí que algunas presentan clínica hemorrágica.

Clasificación

La clasificación de la hemofilia se efectúa en relación con el nivel de factor plasmático, en:

- *Grave:* <1% de la normalidad y clínicamente se manifiesta en hemorragias espontáneas frecuentes y hemorragias espontáneas frecuentes que requieren terapia sustitutiva.
- *Moderada:* 1-5% de la normalidad, clínicamente se manifiesta en hemorragias secundarias a traumatismos y hemartrosis espontáneas esporádicas.
- *Leve:* 6-40%. Se manifiesta con hemorragias secundarias a traumatismos y hemartrosis espontáneas raras.

TABLA I. CLASIFICACIÓN DE LA ALTERACIONES DE LA COAGULACIÓN

-
- **Coagulopatías congénitas**
 - Hemofilia
 - Enfermedad Von Willebrand
 - Otros déficits
 - **Trombopatías congénitas**
 - Sd. Bernard-Soulier
 - Tromboastenia de Glanzmann
 - **Coagulopatías adquiridas**
 - Déficit de vitamina K
 - Anticoagulante circulante
 - **Trombopenias adquiridas (periféricas)**
 - Púrpura trombopénica idiopática
 - Púrpura trombótica trombocitopénica
 - Trombopenias asociadas a virus
-

Estudio de portadoras

Aunque existe una considerable heterogeneidad en los defectos genéticos que ocasionan ambas hemofilias, la mutación en el gen del factor VIII o IX será la misma en los miembros afectos de una familia, así como lo será su grado de gravedad.

En este momento se dispone de la secuenciación del gen completo para el diagnóstico de portadoras.

Diagnóstico prenatal

Se puede establecer mediante la obtención de ADN del feto entre las 9 y 12 semanas de gestación, de una muestra de vellosidad coriónica, detectándose si dicho feto presenta o no el genotipo hemofílico.

Actualmente, las técnicas de elección de sexo y fertilización "in vitro" han demostrado ser trascendentales para la prevención de la hemofilia.

Calidad de vida de un niño hemofílico

En este momento, el objetivo del tratamiento en la hemofilia, es conseguir que el niño llegue a su desarrollo sin ninguna incapacidad músculo esquelética, para lo

cual se utiliza la profilaxis primaria consistente en convertir un niño hemofílico grave en leve mediante la infusión de 2-3 dosis semanal es del factor carente implantando un reservorio. El tratamiento se inicia cuando el niño comienza a andar hasta...

En la profilaxis secundaria el objetivo es prevenir hemorragias continuadas en alguna localización comprometida por medio de dosis semanales en tiempos cortos.

A demanda, es la modalidad de infusión del factor en los procesos hemorrágicos concretos hasta la resolución de los mismos. Mediante el tratamiento sustitutivo y rehabilitador se pretende que la articulación (en caso de hemartrosis) recobre la situación previa al proceso hemorrágico.

Los pacientes de nuestra unidad disponen del producto en su domicilio y a partir de 10 años se autosuministran el factor.

A los niños más pequeños se educa a los padres para ello, de esta forma se pretende su independencia del centro y la integración en la "normalidad".

Productos terapéuticos

En los hemofílicos leves y en procesos hemorrágicos menores se utiliza desmopresina y antifibrinolíticos.

En los procesos más importantes y en hemofilia severa en este momento a los niños la recomendación es administrar factores recombinantes que evitan la transmisión de posibles enfermedades que tanto han perjudicado a la población de hemofílicos.

El problema más importante que se puede presentar en el tratamiento de la hemofilia es, la aparición de inhibidores tras la exposición al concentrado de factor suministrado.

Hay varios esquemas de tratamiento con factor porcino, inmunosupresores....

Actualmente el factor VIII recombinante se ha mostrado eficaz en el trata-

miento de dichos pacientes, y en otras coagulopatías.

Dentro del tratamiento de pacientes con coagulopatía, hay que insistir en la vacunación hepatitis A y B, teniendo en cuenta que son pacientes que tienen posibilidades de entrar en contacto con hemoderivados.

ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

Se denomina enfermedad de von Willebrand (EVW) al trastorno congénito transmitido autosómicamente que conduce al déficit cuantitativo y/o cualitativo de FVW.

Es la coagulopatía más frecuente con una incidencia del 1% de la población.

La enfermedad con significación clínica es mucho más infrecuente afectando a 125 pacientes por millón de habitantes.

El FVW está codificado por un gen que se halla localizado en el cromosoma 12.

Las principales funciones de FVW consiste, por una parte en mediar en la interacción de las plaquetas con el endotelio vascular (de ahí su efecto, se manifiesta clínicamente en procesos hemorrágicos similares a las trombopenias y trombopatías) y por otra parte otra de sus funciones es estabilizar en factor VIII en la circulación.

Clasificación de la EVW

- Tipo I
Descenso de la fracción antigénica y funcional.
- Tipo II
Cifras normales de las dos fracciones. Alteración en su estructura.
- Tipo III
Descenso de las dos fracciones más descenso del F. VIII coagulante.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas más características de la FVW son las hemorragias

TABLA II. TRATAMIENTO DE LA EVW

-
- **TERAPIA SUSTITUTIVA**
 - Derivados plasmáticos
 - Factores recombinantes
 - **La complicación más grave es la creación de inhibidores**
 - Altas dosis de factor
 - FVIIIa
 - **TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO**
 - Antifibrinolíticos
 - Desmopresina
 - **VACUNACIONES**
-

mucosas, ello es consecuencia de la implicación del FVW en el funcionalismo de las plaquetas.

Merecen destacar como las más generalizadas las metrorragias que son frecuentemente el signo revelador de formas leves o moderadas de la enfermedad que han permanecido silentes durante la niñez.

Hematomas y hemartrosis aparecen el tipo III, cuando hay déficit de F VIII, se asemeja a la clínica de la hemofilia.

Tratamiento de la EVW (Tabla II)

- Desmopresina (promueve la liberación de FVW y del F VIII de los sitios de almacenamiento)
- Antifibrinolíticos.
- Terapia sustitutiva con concentrados plasmáticos.

TROMBOCITOPATÍAS CONGÉNITAS

Se considera un estado trombocitopático cuando las plaquetas son cualitativamente deficientes.

Las trombocitopatías congénitas más frecuentes son:

1. S. de Bernard Soulier
2. Tromboastenia de Glazman

1. S. de Bernard Soulier

Se trata de un trastorno que se hereda de forma autosómica recesiva, que consiste en un defecto de membrana plaquetaria.

Los pacientes presentan hemorragias mucosas (propias de la alteración de la hemostasia primaria).

El diagnóstico se efectúa por la clínica y habiéndose descartado otras coagulopatías, estudiando la agregación plaquetaria.

2. Tromboastenia de Glazman

Es un trastorno hereditario de carácter autosómico recesivo.

Las manifestaciones hemorrágicas suelen ser graves y se inician en la primera infancia.

Es una alteración de la membrana plaquetaria y el diagnóstico se efectúa por la clínica y estudiando la agregación plaquetaria.

Tratamiento de las trombocitopatías

- Desmopresina
- Antifibrinolíticos
- Transfusión de concentrado de plaquetas
- Factor VIIa r.

COAGULOPATÍAS ADQUIRIDAS

Déficit de vitamina K

La vitamina K es esencial en la síntesis de los factores de la coagulación.

La vitamina K se obtiene de la alimentación y del metabolismo de la flora intestinal.

Hay que sospechar este déficit que analíticamente se manifiesta por un alargamiento del INR cuando exista antecedentes de uso antibiótico prolongado o de malnutrición.

Como tratamiento se administra vitamina K oral y para una respuesta más rápida y eficaz se administra por vía intravenosa.

Señalar que los raticidas contienen anticoagulantes y que su ingesta produce defecto de factores vitamina K dependientes.

Anticoagulante circulante

Los niños presentan con frecuencia APLA (Anticuerpos antifosfolípidos) no trombóticos de manera transitoria después de las enfermedades víricas, que analíticamente se traduce por un alargamiento del TCK. Es frecuente que esta situación sea detectada clínicamente en el examen preoperatorio.

No precisa tratamiento y desaparece progresivamente.

TROMBOPENIAS PERIFÉRICAS

Cursan con un número aumentado o normal de megacariocitos en la médula ósea y VMP acortada.

Secundarias a infecciones o ingestión de medicamentos.

Son trombopenias que se resuelven tras resolución del cuadro vírico y normalmente no precisan tratamiento.

PTI crónicas

Secundarias: La más común asociada a Lupus eritematoso sistémico.

PTI idiopática o enfermedad de Werthoff

Se trata de una entidad con trombopenia aislada sin afección viral ni bacteriana, ni acción de tóxicos químicos ni medicamentos.

No existe ninguna prueba de laboratorio que permita "establecer" la presencia de una PTI, sino que se trata más bien de un diagnóstico de exclusión.

En la analítica además de la trombopenia las plaquetas tienen un tamaño superior al normal.

La utilidad del examen de médula ósea es controvertida. La mayor parte de

los autores recomiendan el estudio de la médula ósea antes de realizar esplenectomía o previa al tratamiento con corticoides.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la PTI debe basarse en los signos hemorrágicos del paciente y no en un seguimiento estricto de las cifras, pues se tolera bien la trombopenia.

Es infrecuente que se produzcan hemorragias con peligro para la vida si el número de plaquetas es superior a 10.000 mm³ en ausencia de otras lesiones.

El tratamiento principal de la PTI es la prednisona 1 mg/kg. Con la reducción gradual cuando el recuento es superior a 50.000 mm³. La mayor parte de los pacientes responden en el plazo de una semana, aunque algunos pueden necesitar hasta 4 semanas para presentar una respuesta.

Para situaciones que se requiera una rápida respuesta la indicación de inmunoglobulinas EV resulta efectiva en un 80% de pacientes en el plazo de 24-48 horas, aunque esta respuesta es temporal.

En los pacientes con trombopenia grave que no responden al tratamiento habitual o presentan recidivas estará indicada la esplenectomía previo estudio de vida media plaquetaria, que confirma por una parte el acortamiento y por otra señala el lugar de secuestro plaquetario detectando bazo ectópicos.

La esplenectomía tiene una doble vertiente, una eliminar el secuestro plaquetario y otra disminuir la formación de ácido antiplaquetario. Previo a esplenectomía hay que efectuar las vacunaciones pertinentes (Neumococo, Haemophilus, Meningococo).

La situación de PTI transitoria se da en RN de madres con PTI porque los ácidos antiplaquetarios traspasan la barrera placentaria.