

# COAGULOPATÍAS

*Autor: Paula Alarcón Puelma*  
*Revisado por: Dra. Gloria Rubio*

## INTRODUCCIÓN

Las coagulopatías constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades que cursan con diátesis hemorrágica y son producidas por alteraciones cuantitativas o cualitativas de factores de coagulación, principalmente, o alteraciones de la fibrinólisis.

Se pueden clasificar según su etiología en congénita o adquirida.

Congénitas	Adquiridas
- Enfermedad de von Willebrand - Hemofilia A y B - Otras: déficit de fibrinógeno, protrombina, FV, FVII, FX, FXII, FXIII, precalicreína.	- Déficit vitamina K - Enfermedad hepatocelular - Coagulación intravascular diseminada (CID) - Amiloidosis - Anticoagulantes circulantes - Hiperfibrinólisis primaria

Las coagulopatías adquiridas son mucho más frecuentes que las congénitas y generalmente aparecen en pacientes con una enfermedad de base.

Los trastornos más comunes incluyen diátesis hemorrágica por hepatopatía, coagulación intravascular diseminada (CID) y deficiencia de vitamina K. En estos trastornos, la coagulación de la sangre se obstaculiza por deficiencia de más de un factor de coagulación y los episodios de hemorragia son consecuencia de alteraciones en la hemostasia primaria y secundaria<sup>1</sup>.

### **Enfrentamiento del paciente con sangrado excesivo**

Una anamnesis detallada del paciente y su familia es el pilar más importante en el enfrentamiento de un paciente con un posible trastorno hemorrágico.

Frente a un paciente con hemorragia es de gran ayuda utilizar herramientas estandarizadas para la valoración del sangrado, y así evaluar si requiere más estudios. Un ejemplo de esto es el Bleeding Assesment Tool de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH)<sup>11</sup>.

El sangrado excesivo puede ocurrir en pacientes de toda edad, sexo o etnia. Los síntomas pueden comenzar tan temprano como en el recién nacido, o cualquier momento después.

Los síntomas hemorrágicos están relacionados en gran parte con el factor específico y el nivel de deficiencia<sup>2</sup>. Estos pacientes suelen presentar manifestaciones hemorrágicas variables que pueden estar limitadas a sitios anatómicos específicos o pueden ocurrir en múltiples sitios.

El sangrado puede ser espontáneo; es decir, sin un desencadenante identificado, o puede ocurrir después de un gatillante de la hemostasia, como parto, lesión, trauma, cirugía o el inicio de la menstruación<sup>2</sup>.

Estos trastornos pueden estar presentes en otros miembros de la familia o pueden ocurrir sin historia familiar.

### **Anamnesis**

Se debe recabar información detallada del sangrado, incluyendo ubicación, frecuencia y el patrón, así como la duración, tanto en términos de edad de inicio como de tiempo requerido para el cese<sup>2</sup>.

La ubicación de la hemorragia puede sugerir la parte del sistema hemostático afectada; los pacientes con trastornos de la hemostasia primaria (plaquetas y FvW) a menudo experimentan sangrado mucocutáneo, como moretones fáciles, epistaxis, sangrado menstrual abundante y hemorragia postparto; mientras que los pacientes con trastornos de

hemostasia secundaria (deficiencias del factor de coagulación) pueden experimentar sangrado de los tejidos profundos, incluidas las articulaciones, los músculos y el sistema nervioso central<sup>2</sup>.

Información sobre los ciclos menstruales es importante en mujeres. Menstruaciones de más de 8 días, presencia de coágulos, desarrollo de anemia o cambio de tampón o toalla higiénica antes de 2 horas, puede ser indicadores de sangrado abundante.

El inicio de los síntomas puede orientar la presencia de un trastorno congénito versus un trastorno adquirido.

Aunque las condiciones congénitas pueden presentarse a cualquier edad, es más probable que los pacientes con coagulopatía congénita tengan una larga historia de síntomas o que los síntomas comiencen en la infancia, mientras que los pacientes cuyo inicio se produce en una edad más avanzada son más propensos a tener una condición adquirida.

Además se debe obtener información acerca del uso de medicamentos, ya que estos pueden afectar el sistema hemostático; la presencia o ausencia de antecedentes familiares de sangrado; antecedentes de cirugía, procedimientos dentales y trauma; e historia menstrual en mujeres.

### **Laboratorio**

Las pruebas de detección más comunes que se utilizan incluyen el recuento de plaquetas, el tiempo de protrombina (PT) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT). Resultados anormales de las pruebas de detección requieren investigación clínica y de laboratorio adicional para determinar las etiologías.

Un resultado anormal aislado en el tiempo de protrombina (PT) sugiere deficiencia de factores dependientes de vitamina K (factores II, VII, IX y X) debido a mala nutrición, inadecuada absorción de vitamina K, antagonismo de  $\gamma$ -carboxilación de los factores dependientes de la vitamina K por la warfarina, o disminución de la síntesis hepática<sup>3</sup>.

Deficiencias de los factores VIII, IX, XI, XII, Precalcreina (PK) y quinínogeno de alto peso molecular (HMWK) prolongan el aPTT<sup>3</sup>.

Si se encuentra el aPTT y el PT prolongados sugiere una deficiencia (o inhibidor) en un factor de la vía común (por ejemplo, factor X, V, II o fibrinógeno) o una combinación de deficiencias (o inhibidores) que afectan tanto a las vías intrínsecas como a las extrínsecas.

En estos casos se procede a utilizar estudios de mezcla, para distinguir entre una deficiencia de factor o la presencia de un inhibidor. La prueba consiste en una mezcla 1: 1 entre el plasma del paciente y plasma normal, y se repite el test alterado ya sea PT o el TTPA. Si la prueba corrige o se normaliza significa la presencia de un déficit de algún factor de la coagulación. Si la prueba no corrige significa la presencia de un inhibidor ya sea medicamentos, inhibidores directos específicos como anti Factor VIII o inhibidores inespecíficos como anticuerpos antifosfolípidos.

### **Tratamiento**

El tratamiento de estos trastornos hemorrágicos a menudo requiere la reposición de la proteína deficiente utilizando productos recombinantes o purificados derivados del plasma o bien, plasma fresco congelado<sup>1</sup>.

En general se requiere tratamiento con menos de 50% del factor.

---

## **HEMOFILIA**

---

### **DEFINICIÓN**

---

La hemofilia es una enfermedad genética recesiva ligada al cromosoma X, por lo que se manifiesta solamente en hombres y las mujeres son portadoras, pudiendo transmitirlo a sus hijos. A pesar de esto, un 30% de los pacientes no presenta antecedentes familiares conocidos.

Se caracteriza por la deficiencia de un factor de la coagulación, siendo hemofilia tipo A cuando hay deficiencia del factor VIII y hemofilia tipo B cuando existe deficiencia del factor IX.

Existe otro tipo de hemofilia, la hemofilia C donde existe deficiencia del factor XI, sin embargo, este tipo no está ligado al cromosoma

Xy es menos común por lo que no será analizada en este capítulo.

## EPIDEMIOLOGÍA

La hemofilia A afecta a 1 de cada 5.000-10.000 varones, mientras que la hemofilia B lo hace en uno de cada 30.000. Así la hemofilia A representa aproximadamente un 85% de los casos y la hemofilia B un 15%<sup>4</sup>.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la hemofilia A y B son indistinguibles. Ambas van a presentar trastornos hemorrágicos de diversa magnitud, ya sea hematomas, equimosis, sangrado de mucosas como gingivorragia o epistaxis, sangrado de articulaciones y músculos y hematuria que suele ser microscópica.

La severidad de la sintomatología depende de la deficiencia del factor de coagulación:

Clasificación	Nivel del Factor	Manifestación clínica
Severo	< 0,01 UI/ml (<1%)	Hemorragia espontánea de articulaciones y músculos.
Moderado	0,01-0,05 UI/ml (1-5%)	Hemorragia espontánea ocasional. Sangrado severo post cirugía o trauma.
Leve	>0,05 UI/ml (6-40%)	Hemorragia severa con trauma o cirugía mayor.

La hemofilia suele manifestarse con hemorragias a temprana edad. En bebés puede presentarse con hemorragias intra o extracraneales, sangrado prolongado por venopunción, equimosis en zonas de presión o de vacunación, o hematomas al iniciar la marcha.

Las hemartrosis son las manifestaciones hemorrágicas más frecuentes, constituyendo el

65-80% de las hemorragias en un paciente hemofílico. Las articulaciones más afectadas son codo, rodilla, tobillo y hombro. Se manifiesta con dolor, distensión, impotencia funcional y calor local.

El compromiso articular es de gran importancia debido a que puede provocar secuelas invalidantes para el paciente. La hemorragia repetida en una misma articulación provoca hipertrofia de la sinovial, degeneración del cartílago, osteoporosis y artropatía crónica invalidante con atrofia muscular.

Los hematomas intramusculares representan el 15% de las complicaciones hemorrágicas. Los músculos más afectados son cuádriceps femoral, glúteos, gastrocnemios, deltoides, psoas iliaco y músculos flexores del antebrazo. Se manifiesta con dolor intenso, compresivo y limitante de la función, pudiendo originar problemas isquémicos y neurológicos, dependiendo de la cuantía y del músculo comprometido.

Hemorragias que constituyen emergencia:

- Hemorragia cerebral: es la de mayor riesgo, con un 70% de las muertes en hemofílicos. Se puede manifestar como cefalea, irritabilidad y náuseas hasta paresia, alteración del lenguaje y de la conducta, somnolencia y compromiso de conciencia.
- Hemorragia retroperitoneal o del psoas ilíaco: grave debido a la gran cantidad de sangre que puede perderse en el espacio retroperitoneal. El primer signo es deformidad en flexión de la cadera acompañado de dolor a la extensión de la extremidad pero no a la rotación. Si hay ruptura del hematoma hacia la cavidad peritoneal los signos asemejan abdomen agudo.
- Hemorragia orofaríngea: hematoma del piso de la boca y de las amígdalas pueden llevar a anemia aguda y provocar compresión de la vía aérea.

## DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico de hemofilia se debe realizar una buena anamnesis, considerando antecedentes familiares de enfermedades hemorrágicas e historias personales de

sangrado; un buen examen físico de lesiones como equimosis o artrosis, sumado a exámenes de laboratorio.

Los criterios de sospecha clínica son<sup>4</sup>:

- Paciente de cualquier edad con hemorragias espontáneas o desproporcionadas al evento traumático.
- Antecedentes familiares (línea materna).
- Episodios de hemorragia exagerada, hemartrosis, hematomas y equimosis desproporcionados y hematuria.

En recién nacidos de portadores conocidos se puede realizar el diagnóstico al nacimiento mediante análisis de los factores en sangre del cordón umbilical.

---

### LABORATORIO

---

Los exámenes de laboratorio son indispensables para la confirmación diagnóstica, definir el tipo de hemofilia y clasificar su gravedad. Los exámenes a solicitar son hemograma con recuento de plaquetas, tiempo de protrombina (TP) y tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA). Con un TTPA prolongado, TP normal y antecedentes clínicos se tiene la sospecha de hemofilia, que se debe complementar con la cuantificación del Factor VIII y IX, examen que confirma el diagnóstico. Estos factores se encuentran normalmente entre un 50-200%.

---

### TRATAMIENTO

---

#### Profilaxis

Consiste en el tratamiento inyectable endovenoso de concentrado de factor en forma regular, con el fin de prevenir hemorragias y, principalmente, daño articular en hemofilia severa. Es importante mencionar que la educación del paciente y su familia es un pilar fundamental para reducir los eventos hemorrágicos al disminuir los traumatismos y dar a conocer los fármacos que facilitan las hemorragias.

- Profilaxis primaria: terapia a largo plazo regular y continua antes del inicio del daño articular. Comienza antes de la segunda

hemorragia articular clínicamente evidente o antes de los 2 años<sup>4</sup>.

Como criterios de inclusión se encuentran los pacientes con hemofilia grave ya sea después de su primera hemartrosis, o que presenten múltiples hematomas musculares (no equimosis) especialmente en cabeza, o posterior a una hemorragia intracraneana fuera del periodo de recién nacido.

- Profilaxis secundaria: terapia regular y continua luego de los 2 años de edad o de la segunda hemorragia articular<sup>4</sup>.

En este grupo se incluyen niños con hemofilia grave que no iniciaron profilaxis primaria o adultos con eventos hemorrágicos frecuentes que lo mantienen en reposo continuo o con alto consumo mensual de factor.

Se recomienda, para la Hemofilia A, 20-30U/kg/dosis de factor VIII, 3 veces por semana, y para la Hemofilia B, 30-40U/kg/dosis de factor IX, 2 veces por semana<sup>4</sup>. Mantener tratamiento a lo menos hasta los 15 años de edad.

#### Tratamiento farmacológico

Previo a cirugías menores y extracciones dentarias se puede utilizar antifibrinolíticos (ácido tranexámico o ácido  $\epsilon$ -aminocaproico) o DDAVP (1-amino-8-D-arginina vasopresina) que es un análogo sintético de la vasopresina que produce la liberación del FVIII/FvW de las células endoteliales.

#### Tratamiento sustitutivo

Se basa en la reposición del factor deficitario. Se utiliza en hemorragias graves y su administración debe ser en forma precoz. Una unidad de FVIII por kg de peso eleva el nivel en alrededor del 2% y una unidad de FIX lo hace en un 1%.

Complicaciones del tratamiento sustitutivo pueden ser alergias, inmunización, desbalance inmunológico, hiperfibrinogemias, hemorragia paradójica, transmisión de enfermedades infecciosas, que se ven cada vez menos, y lo más

complicado es el desarrollo de inhibidores, que corresponde a anticuerpos contra el tratamiento sustitutivo. Sospechar el desarrollo de inhibidores cuando el paciente no responde a tratamiento.

### PRONÓSTICO

Antiguamente esta enfermedad tenía muy mal pronóstico y calidad de vida. Hoy se considera que el promedio de vida se ha hecho similar al de la población general con un buen tratamiento.

## ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

### DEFINICIÓN

La enfermedad de von Willebrand es un defecto hereditario de la coagulación, generalmente de tipo autosómico dominante, que se caracteriza por un déficit cuantitativo y/o cualitativo del factor de von Willebrand, el cual media la adhesión de las plaquetas a las estructuras subendoteliales. El factor von Willebrand también actúa como proteína de unión del factor VIII, por lo que estos pacientes también van a presentar una deficiencia de este factor.

La enfermedad de von Willebrand se clasifica en tres tipos:

Tabla 3. Clasificación enfermedad de von Willebrand <sup>6</sup>	
Tipo	Descripción
Tipo 1	Más común (75%). Representa una deficiencia cuantitativa del factor von Willebrand.
Tipo 2	Se caracteriza por anomalías cualitativas del factor. Se han identificado 4 subtipos: -2A: ausencia de multímeros de alto peso molecular del FvW. -2B: aumento de la afinidad del FvW por la GP Ib plaquetaria. -2M: disminución de la función del FvW, no causada por ausencia de multímeros de bajo peso molecular del FvW. -2N: marcada disminución de la afinidad por el factor VIII.

Tipo 3	Deficiencia cuantitativa virtualmente completa del factor.
--------	--

### EPIDEMIOLOGÍA

Es el trastorno hemorrágico congénito más frecuente. Niveles bajos de FvW afectan hasta un 1% de la población, aunque solo el 0,1-1% de ellos son apreciablemente sintomáticos<sup>7</sup>.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Debido a que el FvW media la adhesión plaquetaria al endotelio, las manifestaciones clínicas serán similares a trastornos plaquetarios. Las hemorragias más comunes son la epistaxis repetida y generalmente espontánea, equimosis cuya magnitud no guarda relación con el traumatismo u ocurren de manera espontánea, sangrado post extracción dental, gingivorragia y sangrado excesivo o prolongado ante heridas superficiales de la piel. En mujeres, suele verse menorragia y hemorragia durante el parto. Muchas veces se plantea el diagnóstico en mujeres con menorragia en quienes se han descartado patologías ginecológicas o endocrinas que la expliquen. También se ven hemorragias postoperatorias, en cirugías de sitios muy vascularizados como amigdalectomía, rinoplastías, etc.

Es muy rara la manifestación petequiral, lo que hace establecer otro diagnóstico como una trombopenia. Lo mismo con las hemartrosis y hematomas profundos, que son de baja frecuencia y hacer pensar más en una hemofilia.

Los pacientes presentan periodos más sintomáticos que otros, y con mucha frecuencia los síntomas tienden a disminuir después de la pubertad.

Hemorragias más graves pueden verse en el tipo 3 de esta enfermedad, pero son la minoría de los casos. El sangrado involucra piel y tejidos blandos, así como articulaciones.

Los pacientes con el tipo 2N sufren de hemorragias debido a la deficiencia de factor VIII, por lo tanto, sus manifestaciones clínicas van a ser similares a una hemofilia, con

sangrado de tejidos blandos, articulaciones y hematuria.

---

## DIAGNÓSTICO

---

Para el diagnóstico es importante la historia familiar y personal de hemorragias. Es importante preguntar por el uso de medicamentos que pudieran estar contribuyendo al sangrado como la aspirina o AINEs.

Muchas veces el tipo 2N es mal diagnosticado como Hemofilia A. Se debe sospechar este tipo de enfermedad de von Willebrand en pacientes mujeres con déficit de factor VIII aislado y en familias donde se sugiere un patrón de herencia autosómico, más que uno ligado al X.

---

## LABORATORIO

---

Estos pacientes van a tener un tiempo de sangría de Ivy prolongado. Sin embargo, tiene baja sensibilidad y reproducibilidad por lo que no se usa para el diagnóstico.

El recuento de plaquetas va a estar normal a excepción del tipo 2B, el tiempo de protrombina también va a estar normal y el tiempo de tromboplastina parcial activada va a estar normal o prolongado dependiendo de la afectación del factor VIII.

Exámenes más específicos, que evalúan el funcionamiento del factor son:

- Determinación cuantitativa del antígeno del FvW: mide la cantidad de proteína FvW en el plasma. Se encontrará disminuido en el tipo 1 y 3. Un nivel de Ag <30% (<30 UI/dL) es consistente con enfermedad de von Willebrand; niveles entre 30 y 50% indican "bajo FvW" y niveles >50% son considerados normales<sup>7</sup>.
- Actividad del FvW: evalúa la capacidad del VWF para unirse a la GPIb, el colágeno y el factor VIII.
- Actividad del factor VIII: la disminución de la actividad del factor VIII puede indicar VWF reducido o disfuncional.

El vWF y el FVIII son reactantes de fase aguda y pueden aumentar debido a una variedad de

condiciones incluyendo (entre otros) infección, estrés y embarazo, lo que puede ocultar el diagnóstico. Por lo tanto, los niveles normales no descartan completamente la enfermedad de von Willebrand, especialmente ante una historia clínica sospechosa.

Para diagnosticar las variantes de la enfermedad de von Willebrand se utilizan otras pruebas como:

- Aglutinación de las plaquetas inducida por ristocetina (RIPA): las plaquetas del paciente aglutinan en presencia de distintas dosis de ristocetina, lo que se encontrará disminuido en la enfermedad de von Willebrand. Su principal utilidad es para el diagnóstico del tipo 2B.
- Análisis de la composición multimérica del FvW: poco disponible. Se usa para identificar las variantes 2A y 2B en las cuales hay ausencia de multímeros grandes.
- Prueba que mide unión del factor VIII al FvW: permite identificar la variante 2N.

---

## TRATAMIENTO

---

### Desmopresina

Es un análogo sintético de la hormona antidiurética que promueve la liberación de FvW de las células endoteliales.

Este tratamiento es efectivo en pacientes con enfermedad de von Willebrand tipo 1, parcialmente en el tipo 2 y no efectivo en el tipo 3, probablemente debido a que los depósitos del factor están agotados. Está contraindicado en el tipo 2B debido a que puede generar trombocitopenia al inducir la agregación plaquetaria.

Las reacciones adversas son comunes y por lo general, moderadas entre los que destaca taquicardia, cefalea y bochorno. Puede ocurrir hiponatremia si hay exceso de consumo de agua, debido al efecto antidiurético de la desmopresina.

### Terapia de reemplazo

Se requiere para tratar la enfermedad de von Willebrand tipo 2, tipo 3 y para procedimientos que requieren periodos más largos de

hemostasia normal. Se puede utilizar crioprecipitado, que contiene al FvW y al factor VIII, sin embargo, está en desuso por el riesgo de transmisión viral. La terapia de elección es la administración de liofilizados, es decir, concentrados purificados de factor VIII-FvW inactivados viralmente.

#### Antifibrinolíticos

Se usa para tratar o prevenir hemorragias mucosas, por ejemplo en extracciones dentales.

### COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA

#### DEFINICIÓN

La coagulación intravascular diseminada (CID) es un trastorno que ocurre en el contexto de una enfermedad subyacente, en la cual se produce un exceso de factor tisular que va a activar la coagulación sanguínea, generándose grandes cantidades de trombina.

La activación de la coagulación conlleva a:

- Consumo de factores de la coagulación.
- Formación de microcoágulos de fibrina que van a consumir las plaquetas y a producir daño eritrocítico y hemólisis.
- Isquemia de órganos por los microtrombos de fibrina.
- Fibrinólisis secundaria.

Todas estas alteraciones fisiopatológicas van a producir falla orgánica por isquemia y hemorragia difusa por consumo de factores de coagulación y activación de la fibrinólisis.

#### ETIOLOGÍA

Tabla 4. Causas de CID<sup>1</sup>

##### **Septicemia**

- Bacteriana: estafilococos, estreptococos, neumococos, meningococos, bacilos gramnegativos.
- Viral
- Micótico
- Parasitarios
- Rickettsias

##### **Trastornos inmunitarios**

- Reacción hemolítica aguda por transfusión.

- Rechazo de trasplante de órganos o tejidos.
- Inmunoterapia
- Enfermedad de injerto contra huésped.

##### **Traumatismos y lesiones hícticas**

- Lesión encefálica.
- Quemaduras extensas.
- Embolía grasa.
- Rabdomiolisis.

##### **Fármacos**

- Fármacos fibrinolíticos.
- Aprotinina
- Warfarina.
- Concentrados de complejo de protrombina.
- Drogas recreativas (anfetaminas).

##### **Trastornos vasculares**

- Hemangioma gigante.
- Aneurisma de vasos grandes.

##### **Envenenamiento**

- Víboras.
- Insectos.

##### **Complicaciones obstétricas**

- Desprendimiento de placenta.
- Embolía de líquido amniótico.
- Síndrome de muerte fetal.
- Aborto séptico.

##### **Hepatopatía**

- Insuficiencia hepática.
- Cirrosis.
- Hígado graso del embarazo.

##### **Cáncer**

- Adenocarcinoma (próstata, páncreas, etc.)
- Cánceres hematológicos (leucemia promielocítica aguda).

##### **Diversos**

- Estado de shock.
- Síndrome de insuficiencia respiratoria.
- Transfusión masiva.

#### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas van a ser resultado de la enfermedad subyacente, más elementos hemorrágicos y trombóticos.

Las hemorragias varían desde el sangrado en sitios de venopunción, petequias y equimosis hasta hemorragia grave del tubo digestivo, pulmones o sistema nervioso central. Una forma particular de hemorragia es el "purpura fulminans" que se observa en algunas sepsis graves, especialmente por bacilos gramnegativos, y se caracteriza por extensas

lesiones hemorrágicas de la piel, bulosas y confluentes, con un componente necrótico.

Las manifestaciones trombóticas no se manifiestan de forma aparente sino que se traducen en falla orgánica como: insuficiencia renal, distrés respiratorio, disfunción cerebral o insuficiencia hepática. Sí puede ser manifestación aparente en casos de acrocianosis que se observa en algunas sepsis, donde el depósito de fibrina ocurre en vasos grandes y medianos, produciendo cianosis distal.

La fiebre también puede ser una manifestación frecuente.

Se reconocen dos formas clínicas de CID, una aguda y una crónica. La primera es más frecuente y se observa en sepsis, traumatismos graves y accidentes obstétricos; su evolución es rápida y cambiante. La segunda tiene un desarrollo lento, de semanas o meses, lo que permite una compensación importante de los factores de coagulación consumidos. Entre las formas crónicas destacan hemangiomas gigantes, carcinoma metastásico y síndrome de muerte fetal<sup>6</sup>. La CID aguda es mucho más probable que se presente con trastornos hemorrágicos, mientras que los trastornos tromboembólicos son más comunes en la CID crónica.

La mortalidad varía de 30 a más de 80%, dependiendo de la enfermedad subyacente, la gravedad de la CID y la edad del paciente<sup>1</sup>.

---

#### LABORATORIO

---

- Tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina activada: la mayoría de las veces se encontrarán prolongados por consumo de factores de coagulación. (VN PT: 10-14 s / aPTT: 25-45 s).
- Recuento de plaquetas disminuido. (VN: 150.000-400.000 mm<sup>3</sup>).
- Fibrinógeno disminuido. (VN: 200 a 400 mg/dl).
- Productos de degradación del fibrinógeno: elevados.
- Dímero D elevado. (VN: <500 ng/ml).
- Frotis sanguíneo: puede haber estigmas de hemólisis intravascular como esquistocitos.

Los resultados de estos exámenes pueden variar debido a lo dinámico de este cuadro, a la enfermedad de base y al tratamiento administrado. Es por esto que estas pruebas deben repetirse en periodos de 6 a 8 horas, porque una anomalía inicialmente leve puede cambiar de manera espectacular en pacientes con CID grave.

---

#### DIAGNÓSTICO

---

Puede sospecharse CID en un paciente con equimosis de múltiples sitios de catéteres intravenosos u otros signos de sangrado, o en un individuo con trombosis inexplicable. La mayoría de los pacientes con CID tienen una condición subyacente obvia asociada como sepsis o malignidad. A estos pacientes deben realizárseles exámenes básicos de coagulación y si éstos salen alterados, seguir estudiando.

La CID es un diagnóstico clínico y de laboratorio, basado en hallazgos de coagulopatía y/o fibrinólisis en el contexto apropiado (por ejemplo sepsis o malignidad). Ninguna prueba de laboratorio puede confirmar o descartar el diagnóstico con precisión.

Se considera que el diagnóstico de CID aguda debe establecerse si el paciente tiene evidencia de trombocitopenia en el laboratorio, consumo de factor de coagulación (por ejemplo, TP o TTPa prolongadas, fibrinógeno bajo) y fibrinólisis (por ejemplo Dímero D aumentado), siempre que no haya otra etiología evidente que explique estos hallazgos. El sangrado o la trombosis respaldan el diagnóstico, pero no son necesarios<sup>9</sup>.

El diagnóstico de CID crónica se confirma si el paciente tiene evidencia de fibrinólisis en ausencia de otra etiología, como tromboembolismo venoso, en un entorno clínico apropiado. Típicamente, esto implica la presencia de malignidad, aunque algunas otras causas, como una lesión vascular, pueden estar presentes<sup>9</sup>.

---

#### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

---

Pacientes con hepatopatía grave presentan trombocitopenia, disminución de la síntesis de los factores de coagulación y anticoagulantes naturales y aumento de las concentraciones de

PDF. Sin embargo, a diferencia de la CID, estos parámetros de laboratorio no cambian con rapidez, además de que van a presentar signos de hipertensión portal u otros datos clínicos o de laboratorio de una hepatopatía subyacente<sup>1</sup>.

Los trastornos microangiopáticos, como la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) se manifiestan como cuadro de inicio agudo acompañado por trombocitopenia, hemólisis y falla de múltiples órganos. Sin embargo, no hay consumo de factores de coagulación o hiperfibrinólisis<sup>1</sup>.

---

### TRATAMIENTO

---

La principal medida terapéutica es corregir la enfermedad subyacente que está originando la CID. En segundo lugar, es necesario realizar un tratamiento de soporte para paliar la hemorragia y la trombosis.

El tratamiento de la hemorragia se justifica en pacientes con sangrado severo, en alto riesgo de sangrado (por ejemplo después de una cirugía) y en pacientes que requieren procedimientos invasivos. Pacientes con CID con trombocitopenia grave (recuentos plaquetarios <10 000 a 20 000/ $\mu$ L) y bajas concentraciones de factores de coagulación necesitan tratamiento de sustitución. El tiempo de protrombina (>1.5 veces las cifras normales) proporciona un buen indicador de la gravedad del consumo de factores de coagulación.

La hemorragia puede controlarse con plasma fresco congelado, crioprecipitados y concentrados de plaquetas. El esquema de transfusión se ajusta con base en la evolución clínica y de laboratorio del paciente. Se recomiendan 1 o 2 unidades de plaquetas por 10 kg de peso.

La administración de bajas dosis de heparina puede ser eficaz en pacientes con CID de baja intensidad relacionada con tumores sólidos, leucemia promielocítica aguda o en el caso de trombosis reconocida. En la CID aguda, el uso de heparina probablemente agrave la hemorragia<sup>1</sup>.

El uso de fármacos antifibrinolíticos para prevenir la degradación de la fibrina por plasmina puede reducir los episodios de hemorragia en pacientes con DIC e

hiperfibrinólisis confirmada. Sin embargo, estos fármacos pueden incrementar el riesgo de trombosis<sup>1</sup>.

El uso de concentrados de proteína C para el tratamiento de la púrpura fulminante relacionada con deficiencia adquirida de proteína C o meningococcemia ha demostrado ser eficaz<sup>1</sup>.

---

## HEPATOPATÍA

---

---

### DEFINICIÓN

---

Las enfermedades hepáticas son causa frecuente de trastornos de la coagulación, debido a que el hígado es el sitio de síntesis y eliminación de las principales proteínas procoagulantes (fibrinógeno, trombina, factor V, VII, IX, X, XI) y anticoagulantes naturales (antitrombina, proteína C, proteína S), y de componentes esenciales del sistema fibrinolítico (plasminógeno,  $\alpha$ -2 antiplasmina, TAFI).

Además de las alteraciones de síntesis, en casos de enfermedad hepática avanzada se puede observar:

- Síntesis anormal de fibrinógeno (disfibrinogenemia adquirida).
- Trombocitopenia por secuestro esplénico (hiperesplenismo secundario a hipertensión portal), hepatitis viral (VHC), alcohol o baja producción de trombopoyetina.
- Disfunción plaquetaria: debido a asociación con infección, daño endotelial o uremia.
- CID asociado.
- Hiperfibrinólisis: por la reducción en la síntesis de antifibrinolíticos como la alfa2-antiplasmina, y aumento de los niveles del activador del plasminógeno tisular (tPA).
- Déficit de vitamina K especialmente si se asocia a colestasia.

---

### CLÍNICA

---

A medida que progresa la enfermedad, el equilibrio hemostático es menos estable y se ve comprometido, además, por enfermedades asociadas, como infecciones e insuficiencia renal.

Estos pacientes presentarán manifestaciones hemorrágicas debido al déficit en la síntesis de factores de la coagulación y la hiperfibrinólisis. Es importante destacar que las hemorragias variceales se consideran producto de la hipertensión portal más que de trastornos en la hemostasia. Sin embargo, las hemorragias no variceales son comunes, observándose en 1 de 5 admisiones de pacientes cirróticos descompensados<sup>9</sup>. Además existe mayor riesgo de hemorragia durante procedimientos invasivos.

También pueden presentar manifestaciones tromboticas debido al déficit de anticoagulantes naturales. Esto se puede ver exacerbado por daño endotelial, reducción del flujo vascular o infecciones coexistentes. Puede ocurrir trombosis de la vena porta y existe mayor riesgo de tromboembolismo venoso.

---

#### LABORATORIO

---

Las anormalidades de laboratorio son precoces, presentándose típicamente prolongación de tiempo de protrombina (TP) tiempo de tromboplastina activada (TTPa) y, dependiente del grado de daño hepático, trombocitopenia leve y niveles elevados de Dímero-D. Sin embargo, estas pruebas son pobres predictoras del riesgo de sangrado, porque solo evalúan el déficit de factores procoagulantes.

Las concentraciones de fibrinógeno disminuyen solo en casos de hepatitis fulminante, cirrosis descompensada o hepatopatía avanzada o bien, en presencia de CID.

---

#### TRATAMIENTO

---

Se puede administrar plasma fresco congelado (5-10mg/kg), que contiene los factores de coagulación, sin embargo, para lograr una corrección de la hemostasia se requieren grandes cantidades de plasma por lo que la sobrecarga de volumen es significativa.

Si existe déficit de vitamina K, ésta se debe administrar 10mg/día por vía oral o endovenosa.

Los concentrados plaquetarios están indicados cuando el recuento plaquetario es menor a 50.000/ $\mu$ L<sup>10</sup>.

Los crioprecipitados (1 unidad por cada 10kg) están indicados solo cuando las concentraciones de fibrinógeno son <100 mg/mL.

La administración de concentrados de complejo de protrombina en pacientes con insuficiencia hepática debe evitarse por el elevado riesgo de complicaciones tromboticas<sup>1</sup>.

La seguridad en el uso de fármacos antifibrinolíticos para controlar la hemorragia en pacientes con insuficiencia hepática no está bien definida y deben evitarse<sup>1</sup>.

---

### DÉFICIT DE VITAMINA K

---

---

#### DEFINICIÓN

---

La vitamina K es necesaria para la carboxilación de los residuos glutámicos de los factores de coagulación dependientes de vitamina K (factores II, VII, IX y X) gracias a la gamma-glutamylcarboxilasa.

Para que exista un déficit de vitamina K debe haber alguna deficiencia en el aporte de vitamina K, en su absorción o por una inhibición de su funcionamiento. En adultos, un bajo consumo dietético solo rara vez es motivo de deficiencia grave de vitamina K, pero puede ocurrir en pacientes psiquiátricos, de edad avanzada, desnutridos, con trastornos alimentarios o alcohólicos por ejemplo.

La vitamina K es liposoluble, por lo tanto requiere de sales biliares para su absorción. Es por esto que la existencia de fistulas biliares, ictericia obstructiva, colestasis intrahepática y tratamiento con colestiramina (fija las sales biliares) van a favorecer una absorción deficiente de vitamina K. A su vez, en síndromes de mala absorción se puede observar deficiencia de vitamina K, así como también en resecciones quirúrgicas intestinales o enteropatías crónicas.

Los fármacos anticoagulantes orales cumarínicos son antagonistas de vitamina K e inhiben la gamma-carboxilación de los factores dependientes de esta vitamina. 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

---

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.

---

### LABORATORIO

---

La prolongación de las cifras de TP es el dato más común y más temprano en pacientes con deficiencia de vitamina K por reducción de las concentraciones de protrombina y de factor VII, IX y X<sup>1</sup>. Como el factor VII tiene la semivida más breve entre estos factores, lo primero que ocurre es la prolongación del TP antes de que ocurran cambios en el TTPa.

---

### TRATAMIENTO

---

La administración oral o parenteral de vitamina K en dosis de 10 mg es suficiente para restablecer las concentraciones normales de factores de coagulación. A partir de las 8-12 horas de tratamiento comienza a aumentar la actividad de los factores dependientes de vitamina K, y a las 24-48 horas el defecto está corregido.

En pacientes con hemorragias que ponen en riesgo la vida, el uso de FVIIa recombinante ha mostrado ser eficaz para restablecer la homeostasia con rapidez, lo que permite la intervención quirúrgica de urgencia<sup>1</sup>. También se utilizan concentrados de complejos protrombínicos que contienen los factores dependientes de vitamina K. Sin embargo, hay pacientes en que se puede ocasionar trombosis, por lo que es necesario mantener una vigilancia estrecha.

---

### RESUMEN

---

Los trastornos de la coagulación se manifiestan, principalmente, por hemorragia producto de una alteración en los factores de coagulación. Se clasifican en hereditarios (hemofilia,

enfermedad de von Willebrand) o adquiridos, siendo éstos últimos mucho más frecuentes.

Frente a un paciente con hemorragia es muy importante hacer una anamnesis adecuada que oriente al diagnóstico, ya sea obteniendo características del sangrado como la ubicación, patrón, frecuencia y duración, así como antecedentes familiares de coagulopatía, uso de medicamentos y características del ciclo menstrual en mujeres.

Las pruebas de laboratorio generales que se pueden ver alteradas en estos trastornos son: recuento de plaquetas, el tiempo de protrombina (PT) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT).

La hemofilia es una enfermedad genética recesiva ligada al cromosoma X, por lo que se manifiesta solamente en hombres. Se clasifica en hemofilia A si se encuentra deficiente el factor VIII y hemofilia B si es el IX. Suele manifestarse con hemorragias a temprana edad, se sospecha con hematomas en sitios de presión o al iniciar la marcha. Sin embargo, a cualquier edad puede presentarse con sangrados desproporcionados al trauma, sangrado de mucosas o hemartrosis.

La enfermedad de von Willebrand se caracteriza por un déficit cuantitativo y/o cualitativo del factor de von Willebrand. Se clasifica en tres tipos dependiendo del tipo de deficiencia del factor. Las hemorragias más comunes son la epistaxis repetida y generalmente espontánea, equimosis cuya magnitud no guarda relación con el traumatismo u ocurren de manera espontánea, sangrado post extracción dental, gingivorragia y sangrado excesivo o prolongado ante heridas superficiales de la piel. En mujeres, suele verse menorragia y hemorragia durante el parto.

La coagulopatía intravascular diseminada es un trastorno que ocurre en el contexto de una enfermedad subyacente, en la cual se produce un exceso de factor tisular que va a activar la coagulación sanguínea. Se producen manifestaciones hemorragíparas y trombóticas. Se observa en sepsis, traumatismos graves y accidentes obstétricos.

Las enfermedades hepáticas son causa frecuente de trastornos de la coagulación,

debido a que el hígado es el sitio de síntesis y eliminación de las principales proteínas procoagulantes y anticoagulantes naturales, y de componentes esenciales del sistema fibrinolítico.

Por último, un déficit de vitamina K por malaabsorción o fármacos (antagonistas de vitamina K o ciertos antibióticos) pueden producir trastornos de la coagulación.

---

### CASO CLÍNICO

---

Paciente mujer de 14 años. Su madre la lleva a consultar por sangrado menstrual excesivo. Su menarquia fue hace 1 año y ha consultado anteriormente descartándose patologías ginecológicas o endocrinas. La madre además refiere que la niña presenta epistaxis recurrente.

Se decide estudiar coagulopatías, realizándose exámenes de recuento de plaquetas, tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial activada, los cuales resultaron normales. Además, se le realiza un tiempo de sangría de Ivy que resultó alterado. Se decide continuar el estudio específico para enfermedad de von Willebrand.

---

### PREGUNTAS DE AUTOEVALUACIÓN

---

1. ¿Cuáles son los principales trastornos de la coagulación hereditarios y adquiridos?
2. ¿Cómo se puede sospechar un trastorno de la coagulación y cuáles son los exámenes generales que se solicitan en todo paciente con sospecha de coagulopatía?
3. ¿Cómo se manifiesta una hemofilia leve, moderada y severa?
4. Explique por qué es importante tratar a un paciente hemofílico y qué complicaciones puede tener.
5. ¿Por qué en la coagulación intravascular diseminada se producen manifestaciones hemorrágicas y trombóticas al mismo tiempo?
6. Explique por qué alteraciones hepáticas pueden ser causa de coagulopatías.
7. ¿Cuáles son las principales causas de déficit de vitamina K?

---

### REFERENCIAS

---

1. Harrison, T., Longo, D., Kasper, D., Jameson, J., Fauci, A., Hauser, S., & Loscalzo, J. Harrison principios de medicina interna. 19th ed. New York: McGraw-Hill; 2015, pp. 730-740.
2. American Society of Hematology Self-Assessment Program, 6th ed. 2016. Chapter 9: Bleeding Disorders. Kempton, C., Di Paola, J.
3. American Society of Hematology Self-Assessment Program, 6th ed. 2016. Chapter 11: Laboratory Hematology. John Frater, J., Winkler, A.
4. Ministerio de Salud, "Guía clínica hemofilia". Santiago, Minsal, 2013.
5. San Miguel J., Sánchez-Guijo F. Hematología Manual básico Razonado. 4ta ed. Barcelona: Editorial Elsevier; 2015, pp. 231-245.
6. Osorio G. Hematología diagnóstico y terapéutica. 3era ed. Santiago: Editorial Mediterráneo; 2008, pp. 531-561.
7. Clinical presentation and diagnosis of von Willebrand disease. UpToDate. 2018 [cited 22 May 2018].
8. Treatment of von Willebrand disease. UpToDate. 2018 [cited 22 May 2018].
9. Clinical features, diagnosis, and treatment of disseminated intravascular coagulation in adults. UpToDate. 2018 [cited 2 June 2018].
10. Hemostatic abnormalities in patients with liver disease. UpToDate. 2018 [cited 6 June 2018].
11. <https://bleedingscore.certe.nl/>