



Hematología

TRASTORNOS TROMBÓTICOS *pág. 189*

Puntos clave

● La mayoría de trastornos hemorrágicos hereditarios suelen presentar su primera manifestación en la infancia, por lo que es importante un diagnóstico para instaurar el tratamiento adecuado.

● Las trombopatías constitucionales son enfermedades raras y heterogéneas que precisan de estudios especiales.

● La enfermedad de von Willebrand es la coagulopatía con más incidencia.

● La hemofilia A grave (factor VIII < 1%) comporta hemorragias importantes que deben tratarse adecuadamente con concentrados de factor VIII.

● La hemorragia cerebral del neonato puede ser el primer síntoma de una coagulopatía.

● En los niños afectados de hemofilia el tratamiento profiláctico con factor evita la morbilidad articular.

Trastornos hemorrágicos de la coagulación

M. TERESA TOLL

Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Barcelona. España.
ttoll@hsjdbcn.org

La aparición de diátesis hemorrágica en la edad pediátrica es relativamente frecuente, con manifestaciones variables en cuanto a gravedad, ya sea desde una hemorragia simple por mucosas, a hemorragias con afectación vital.

La función del sistema hemostático es mantener la sangre en estado fluido en el interior de los vasos, y detener la hemorragia cuando haya lesión vascular, mediante la formación de un tapón estable compuesto básicamente por plaquetas y fibrina. La persistencia de una hemorragia excesiva puede reflejar alteraciones cuantitativas o cualitativas de las plaquetas, de los componentes plasmáticos de la coagulación o de la pared de los vasos. Estas alteraciones pueden ser congénitas o adquiridas, y muchas veces es una manifestación común de una gran variedad de entidades nosológicas. Dado que los trastornos hereditarios, aunque de poca incidencia, tienen su primera manifestación en la infancia, es importante revisar los métodos de estudio, los síntomas clínicos y los tratamientos adecuados^{1,2,3}.

sis secundarias a traumatismos por actividades inherentes a la edad. Asimismo, las epistaxis después de los 2 años suelen coincidir con cuadros catarrales, alergias o traumatismos, y la mayoría de las veces no están asociadas a enfermedad de la hemostasia, sino a trastornos dentro de la normalidad.

Los síntomas que nos deben poner en alerta para programar un estudio analítico son: la presencia de una púrpura petequiral diseminada, epistaxis que requieran taponamiento, hemorragia por mucosa oral, hemorragia excesiva postextracción dentaria o poscaída de los dientes, hemartrosis, hematomas intramusculares, hemorragias gastrointestinales inexplicables por causas locales, hematuria sin causa asociada y hemorragias poscirugía inmediata o diferida.

Las hemorragias mucocutáneas o la aparición de petequias suelen traducir defecto vascular o plaquetario. Las hemartrosis orientarán hacia una posible coagulopatía tipo hemofilia.

Sistemática de estudio

La orientación de un probable trastorno hemorrágico de la coagulación debe incluir diferentes pasos:

1. Realización de una historia clínica personal y familiar que incluya la edad de aparición de la primera hemorragia, la asociación con otra enfermedad, la relación con traumatismos mínimos o hemorragia en el postoperatorio inmediato o diferida.
2. Localización, tipo y cuantía de la hemorragia. Debe tenerse en cuenta que durante la infancia son especialmente frecuentes las equimo-

Test globales

Las pruebas a solicitar para el estudio de un trastorno hemorrágico deben aportar la máxima sensibilidad y especificidad para establecer el diagnóstico, el pronóstico e iniciar el tratamiento adecuado. Si no hay antecedentes familiares conocidos que orienten a enfermedades concretas, se solicitarán las determinaciones que engloben la hemostasia primaria y la coagulación plasmática.

Hemostasia primaria

– Recuento de plaquetas: la cifra de plaquetas oscila entre 150 y 400 × 10⁹/l, sin que haya dife-

Lectura rápida



Ante un síndrome hemorrágico en un niño debe realizarse una detallada historia familiar y personal antes de solicitar las pruebas analíticas. La mayoría de los trastornos hemorrágicos son secundarios. Los defectos hereditarios graves suelen manifestarse en los primeros años de vida.

Métodos de estudio

Se deben realizar pruebas que abarquen el estudio de la hemostasia primaria y la plasmática, recuento de plaquetas, morfología plaquetaria, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina activada y fibrinógeno.



rencias en relación con la edad. Debe tenerse en cuenta que en nuestro medio cifras entre 120 y 150 × 10⁹/l pueden considerarse dentro de la normalidad. El recuento se realiza de forma automática en los analizadores hematológicos.

- Examen de frotis sanguíneo para ver la morfología y el tamaño, descartar agregados plaquetares o pseudotrombocitopenias anticoagulantes dependientes⁴.
- Tiempo de hemorragia o de Ivy: prueba controvertida en la actualidad por ser de difícil estandarización y por la dificultad de llevarse a término en niños pequeños.
- Platelet Function Analyser (PFA)⁵: mide el tiempo de obturación in vitro que tardan las plaquetas en una muestra de sangre total citrada en formar un tapón que ocluya la apertura de una membrana recubierta de colágeno/epinefrina y de colágeno/adenosindifosfato (ADP). Está alargado en trombopenias y trombopatías hereditarias o adquiridas, y está sustituyendo al tiempo de hemorragia.

Pruebas globales de la coagulación plasmática

- Tiempo de protrombina (TP): explora la vía extrínseca. Se alarga en los déficits hereditarios o adquiridos de los factores vitamina K dependientes (II, VII, X), factor V y fibrinógeno.
- Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA): explora la vía intrínseca. Se alarga en las anomalías hereditarias de los factores VIII, IX, XI, XII, déficit de precalicreína y quinínó-

geno de alto peso molecular. Es sensible a la contaminación por heparina y, a la vez, es el test de control para el tratamiento anticoagulante con heparina sódica.

- Fibrinógeno.

Debe tenerse en cuenta que todos los componentes de la coagulación están producidos por el feto, y se pueden detectar a partir de la décima semana del desarrollo embrionario. No hay paso a través de la placenta de la madre al feto. En el recién nacido, todos los factores están presentes con funciones parecidas a la de los adultos, aunque algunos presentan estructura y concentraciones diferentes. Otro dato importante es la dificultad de la extracción venosa en los niños pequeños que puede dar lugar a resultados erróneos y enmascara algunas enfermedades graves. Es de suma importancia para valorar los resultados que la fase preanalítica (extracción, manipulación, transporte, conservación) cumpla los requisitos estandarizados. La valoración del tiempo de protrombina, el tiempo de tromboplastina parcial, el fibrinógeno y el recuento y la morfología de las plaquetas orientan a las posibles enfermedades hereditarias o secundarias causantes de la diátesis hemorrágica (tabla 1). La determinación individual de cada factor de la coagulación, el estudio del factor von Willebrand (FvW) y de la función plaquetaria serán pasos imprescindibles para conseguir un diagnóstico etiológico.

Tabla 1. Valoración según el resultado obtenido en las pruebas de coagulación

TP	TTPA	TT	Plaquetas	Orientación diagnóstica
N	N	N	N	Descartar enfermedad de von Willebrand Déficit de factor XIII
A	N	N	N	Déficit factor VII Tratamientos anticoagulantes (dicumarínicos)
N	A	N	N	Factor VIII, IX, XI bajos Anticoagulante lúpico Tratamiento o contaminación con heparina Precalicreína/quininógeno de alto peso molecular factor XII bajos
A	A	N	N	Factor V, X bajos Fibrinógeno, II, bajos Déficit de vitamina K
N	N	A	N	Hipofibrinogenemia leve o moderada Disfibrinogenemia
A	A	A	N	Alteración cualitativa o cuantitativa fibrinógeno Fibrinólisis
N	A	A	N	Heparina
A	A	A	↓	CID. Fallo hepático. Cirugía extracorpórea

A: alargado; CID: coagulopatías de consumo; N: Normal; TP: protrombina; TT: tiempo de trombina; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activada.

Enfermedades plaquetarias constitucionales

Los defectos constitucionales de las plaquetas abarcan un amplio espectro de enfermedades raras, que comprenden numerosos defectos genéticos que, en general, tienen una sintomatología común, que son las hemorragias mucocutáneas⁶. La mayoría de trombopenias o trombopatías en los niños son adquiridas, secundarias a procesos infecciosos, como la púrpura trombopenia inmunitaria (PTI), asociadas a coagulopatías de consumo (CID), a insuficiencia renal (púrpura trombótica trombocitopénica [PTT]), síndrome hemolítico urémico [SHU]) o a enfermedades hepáticas.

Las anomalías hereditarias de las plaquetas son de difícil diagnóstico, y en la mayoría de los casos requieren estudios en centros de referencia. En ocasiones, las manifestaciones hemorrágicas se infravaloran y sólo son motivo de estudio cuando la diátesis hemorrágica es grave o se presenta en varios miembros de la familia^{7,8}. Es esencial un diagnóstico preciso para definir el pronóstico de los pacientes, el tratamiento a seguir, el riesgo de transmisión y, en algunos casos, permitir el diagnóstico prenatal.

Las diferentes trombopatías descritas pueden agruparse a partir de la anomalía que presentan (tabla 2).

El Italian Gruppo di Studio delle piastrine ha propuesto una clasificación⁹ a partir del tamaño de las plaquetas y la presencia o ausencia de rasgos sindrómicos. El síndrome de Wiscott-Aldrich es el ejemplo de plaquetas pequeñas que va acompañado de inmunodeficiencia, la trombocitopenia amegacariocítica congénita, el de plaquetas de tamaño normal, y los síndromes de Bernard-Soulier, Sebastian, Fechtner y Epstein, el de plaquetas de gran tamaño. Algunas entidades van acompañadas de defectos físicos, como el albinismo oculocutáneo (Hermansky-Pudlak y Chediak-Higashi)¹⁰⁻¹², anomalías en las extremidades, como en la trombocitopenia con ausencia de radio, o anomalías cardíacas.

El diagnóstico de presunción por antecedentes familiares, número y morfología plaquetaria debe confirmarse con estudios de agregación plaquetaria¹³, determinación de glucoproteínas de membrana mediante citometría de flujo, microscopía electrónica y estudio de mutaciones genéticas¹⁴.

Coagulopatías hereditarias

Los trastornos hereditarios de la coagulación con mayor incidencia en la edad pediátrica son

la hemofilia A (deficiencia de factor VIII), hemofilia B o enfermedad de Christmas (deficiencia de factor IX) y la enfermedad de von Willebrand (EvW)¹⁵.

Hemofilia A

Es una enfermedad hereditaria recesiva ligada al cromosoma X, que afecta aproximadamente a 1/5.000 a 1/10.000 de recién nacidos varones. Alrededor del 85% de los casos de hemofilia son de tipo A, por ausencia o disminución de la función del factor VIII de la coagulación, causada por mutaciones en el gen. El fallo en la función hemostática provoca la aparición de sintomatología hemorrágica. La gravedad del cuadro generalmente es paralela al grado de deficiencia de factor VIII, y se clasifica en grave cuando el factor VIII es inferior al 1%, moderada entre 1 y 5% y leve entre 5 y 25%. Por el tipo de herencia citado, la hemofilia la presentan los varones y la transmiten las mujeres. Un feto varón, hijo de madre portadora, tiene

Tabla 2. Defectos constitucionales de la función plaquetaria

Anomalías de membrana

Síndrome de Bernard Soulier
Seudo von Willebrand
Tromboastenia de Glanzmann

Defectos de liberación

Déficit de los gránulos
Déficit de los gránulos densos
Síndrome de Hermansky-Pudlak
Síndrome de Chediak-Higashi
Ausencia congénita de radio (TAR)
Déficit de gránulos alfa o síndrome de la plaqueta gris
Déficit combinado de gránulos

Defectos de liberación metabólicos

Déficit de la ciclooxygenasa similar a la aspirina
Déficit de la tromboxanosintetasa

Trombopatías con gigantismo plaquetario

Síndrome de Montreal
Macrotrombocitopenia mediterránea
Síndrome de Sebastian
Síndrome Fechtner
Síndrome de Alport
Síndrome de Epstein
Enfermedad de May-Hegglin

Lectura rápida



Valoración de los resultados

La plaquetopenia y la morfología plaquetaria son básicos en el estudio de defectos plaquetarios tanto adquiridos como constitucionales.

Un tiempo de protrombina alargado representa un defecto de los factores II, VII, V, X y defectos del fibrinógeno. El tiempo de tromboplastina alargado conlleva un defecto de los factores VIII, IX, XI y XII. El estudio específico de cada factor confirmará el diagnóstico.

El déficit de factor XIII cursa con pruebas de coagulación normales, por lo que precisa una determinación específica.



Lectura rápida



Clínica

La púrpura petequiral y las hemorragias por mucosas orientan hacia un defecto de la hemostasia primaria (plaquetopenias, trombopatías, enfermedad de von Willebrand). Los signos clínicos hemorrágicos más frecuentes en las coagulopatías congénitas son las hemorragias intraarticulares (hemartrosis).



Figura 1. Hemorragia cerebral en niño de 4 meses.

un 50% de posibilidades de estar afectado. Debe tenerse en cuenta que en un 20-25% de los niños con hemofilia faltan los antecedentes familiares; son la expresión de mutaciones, que pueden dar lugar tanto a un varón enfermo como a una mujer portadora.

Manifestaciones clínicas

- Las hemorragias en período neonatal ocurren en un 2% en las hemofilias graves^{16,17}. Aunque las hemorragias cerebrales en el neonato (fig. 1) pueden tener múltiples causas, es imprescindible solicitar pruebas de coagulación para descartar una coagulopatía.
- Equimosis, hematomas grandes al mínimo traumatismo y hemorragia bucal (fig. 2).
- Hemartrosis.
- Hematomas musculares.

Los pacientes hemofílicos pueden sangrar en cualquier área, pero son las hemorragias en las articulaciones y los hematomas musculares los que producen, sin tratamiento adecuado, una morbilidad mayor. Las hemartrosis se pueden presentar en cualquier articulación, pero el tobillo, la rodilla y el codo suelen ser las localizaciones más frecuentes. El dolor, aumento de tamaño y de temperatura, junto con la impotencia funcional en una articulación, con o sin traumatismo previo, alertará ante la posibilidad de que se trate de un derrame hemorrágico, ante el cual se iniciará el tratamiento inmediatamente, si el niño ya está diagnosticado, o se practicarán de inmediato los estudios diagnósticos pertinentes. Las hemartrosis repetidas producen una hipertrofia sinovial, que facilita nuevas hemorragias, depósitos de hemosiderina, sinovitis crónica y en pocos años se desarrolla una artropatía grave irreversible. La presentación de hematomas musculares, especialmente en el psoas ilíaco y en el brazo, con deterioro vascular, y las hemorragias del sistema nervioso central, son otras de las manifestaciones clínicas graves que implican tratamiento sustitutivo de urgencia.



Figura 2. Hematoma palpebral y retroocular.

Los pacientes con déficit moderado o leve pueden diagnosticarse más tarde, y en ocasiones se detectan en análisis preoperatorios, o con motivo de hemorragias después de una intervención quirúrgica.

Diagnóstico de laboratorio

Incluye un tiempo de protrombina normal, tiempo de tromboplastina alargado, PFA normal, factor VIII ausente o disminuido con normalidad del antígeno von Willebrand y actividad del FvW.

Tratamiento¹⁸

Concentrados de factor VIII. Es el tratamiento de elección en los episodios hemorrágicos importantes y las hemartrosis. Actualmente se dispone de diferentes productos que contienen factor VIII:

- Plasmáticos: de pureza intermedia y de alta pureza.
- Plasmáticos de muy alta pureza (purificados por anticuerpos monoclonales).
- Recombinantes obtenidos por ingeniería genética.

Los concentrados plasmáticos sometidos a métodos de inactivación por calor o de solvente/detergente aseguran la no transmisión del virus de la hepatitis C y del virus de la inmunodeficiencia humana, pero ambos procesos son menos seguros en cuanto a la inactivación de virus humanos, como el parvovirus B-19. En la actualidad, no se disponen de métodos para detectar priones que pueden ser la causa de la transmisión de enfermedades como la variante de Creutzfeldt-Jacob (vCJD), por lo que se excluye de los donantes de plasma quienes han permanecido en países considerados como de alto riesgo.

El factor antihemofílico obtenido de ácido desoxirribonucleico (ADN) recombinante proporciona moléculas de factor VIII, cuya estructura y propiedades son similares a las del factor



VIII derivado del plasma humano y están exentos de riesgo de transmisión de virus humanos. El factor VIII tiene una vida media aproximada de 10-12 h, con individualidades farmacocinéticas. La administración de 1 U/kg de peso eleva los valores en un 2%, en general. Según la enfermedad que se quiera tratar, el nivel hemostático a conseguir oscila entre un 30% en hemorragias leves y un 80% que se requiere para procesos de cirugía mayor. Dada su corta vida media, la administración deberá repetirse cada 12-24 h, durante varios días hasta alcanzar la cicatrización en caso de cirugía, así como la reabsorción completa del hematoma muscular o de la hemartrosis.

Modalidad de tratamiento

- *Temprano "a demanda"* cuando se presente la hemorragia. Es la clave para disminuir la morbilidad.

- *Profiláctico*¹⁹. A partir de la observación de que las personas con hemofilia moderada presentan pocas hemartrosis y, por consiguiente, no desarrollan artropatía crónica, y dada la seguridad de los factores actuales, en los hemofílicos graves en edad pediátrica se propone cambiar el régimen de tratamiento "a demanda" a régimen profiláctico. La administración de factor 2 o 3 veces por semana convierte al hemofílico grave en moderado, con lo que se previene el daño articular y se mejoran y normalizan sus condiciones de vida y su integración en la vida escolar. El tratamiento profiláctico está indicado especialmente en los niños pequeños a partir del primer año de vida. La dificultad para administrar el producto por vía intravenosa se intenta obviar con la colocación de una vía central de acceso venoso en los primeros años, después de instruir a los padres o a los servicios de asistencia primaria en su manejo. Así se consigue el tratamiento más temprano en procesos agudos y disminuye la dependencia al centro hospitalario. El autotratamiento se instaura a partir de los 10-12 años.

Las hemorragias por mucosas (epistaxis, gingivorragias) pueden controlarse con antifibrinolíticos (epsilaminocaproico, ácido tranexámico).

En hemofilia A moderada/leve, la administración de acetato de desmopresina (DDAVP) por vía intravenosa (0,3 µg/kg) produce una eficacia suficiente para controlar el cuadro hemorrágico en cirugía menor o extracciones dentarias.

Es frecuente que los niños hemofílicos presenten episodios de hematuria espontáneos que se resuelven con hiperhidratación oral y reposo. En caso de persistencia, habrá que transfundir factor. Los antifibrinolíticos están contraindicados por el riesgo de producir obstrucciones por coágulos.

Otras medidas profilácticas. Para mantener las articulaciones en buen estado, es importante

realizar, junto con el tratamiento sustitutivo, ejercicios físicos y deportes adecuados (natación, atletismo, tenis) con la finalidad de conseguir mantener un buen tono muscular que ayudará a evitar las hemartrosis.

El ácido acetilsalicílico está contraindicado, por lo que se debe evitar utilizar ibuprofeno como antitérmico. El paracetamol es el medicamento antipirético y antiálgico de elección.

La vacunación para la hepatitis B y hepatitis A se iniciará tan pronto se haya hecho el diagnóstico. Por otra parte, los niños seguirán el calendario vacunal normal, y el pediatra debe tener en cuenta el hecho de administrar las vacunas por vía subcutánea.

Inhibidores. La mayor complicación en el tratamiento de la hemofilia A²⁰ sigue siendo el desarrollo de inhibidores contra la proteína infundida. Un 20-30% de hemofílicos desarrollan un anticuerpo específico contra el factor VIII que puede hacer ineficaz la administración de éste. Cuando el título de inhibidor es alto, los episodios hemorrágicos se controlan con los complejos protrombínicos activados y/o el factor VIIa recombinante.

Tan pronto como sea posible, se establece un tratamiento inmunomodulador capaz de neutralizar el inhibidor, mediante administración de factor VIII. Las dosis empleadas difieren según los protocolos desde dosis altas diarias (200 U/kg) a dosis bajas (50 U/kg) 3 veces por semana.

Hemofilia B

La hemofilia B o enfermedad de Christmas es un trastorno hereditario ligado al cromosoma X que afecta a uno de cada 30.000 varones, aproximadamente un quinto de la frecuencia de la hemofilia A. Está causado por la deficiencia del factor IX, una glucoproteína plasmática dependiente de la vitamina K que participa en la vía intrínseca de la coagulación. El gen del factor IX se ha localizado en la región Xq27. Clínicamente es indistinguible de la hemofilia A. La vida media del factor IX es más larga que la del factor VIII (18-24 h).

Tratamiento

Consiste en la administración de derivados plasmáticos altamente purificados y recientemente obtenidos por recombinación genética. Al tener la vida media más larga, la administración puede hacerse cada 24 h y los regímenes de tratamiento profiláctico 2 veces por semana. El tratamiento con antifibrinolíticos sigue la misma indicación que para la hemofilia A, así como la prohibición de administrar ácido acetilsalicílico y derivados. El DDVAP en la hemofilia B no produce efecto favorable.

Lectura rápida



Trastornos plaquetarios constitucionales

Son trastornos raros con patrón de herencia variable con clínica común de hemorragias mucocutáneas. El diagnóstico implica la determinación de agregaciones plaquetarias, glucoproteínas de membrana (GP Ib, IX, V) y estudio de mutaciones. En algunas entidades van asociadas a defectos físicos.



Lectura rápida



Tratamiento de la hemofilia

El tratamiento de la hemofilia A grave se realiza con concentrados de factor VIII. Los concentrados son de origen plasmático o recombinante. La hemofilia B se trata con concentrados de factor IX de origen plasmático o recombinante. La vida media del factor VIII infundido es de 8-12 h con variabilidad individual. La vida media del factor IX infundido es de 24 h.

El tratamiento puede hacerse a demanda cuando haya un episodio hemorrágico o profiláctico administrando factor VIII o IX 2 o 3 veces por semana.

El tratamiento profiláctico tiene como primer objetivo evitar los efectos secundarios de las hemorragias articulares.

Inhibidores

En un 25-30% de hemofílicos tratados se desarrolla un inhibidor contra el factor VIII, por lo que precisan de nuevas estrategias de tratamiento (factor VIIa, complejos protrombónicos activados).



Tratamiento génico en hemofilia²¹

Continúa siendo la gran esperanza para conseguir un control estable y la curación definitiva de la hemofilia. Desde una perspectiva general, el aspecto positivo más importante es que hoy en día nadie duda que la hemofilia reúna las características necesarias y suficientes como para poder tratarse mediante el tratamiento génico. Los genes que producen los factores VIII y IX ya se han identificado y se ha caracterizado casi íntegramente su estructura, lo que confirma que para prevenir las hemorragias basta con conseguir un grado de factor en la sangre de sólo un 5%.

El obstáculo más grande en esta etapa, lo que está dificultando las investigaciones, es la consecución de un vector o vehículo capaz de transportar adecuadamente los genes obtenidos por clonación hasta las células que deben encargarse de producir el factor. Los ensayos se llevan a cabo actualmente en modelos animales, células cultivadas y en tejidos aislados.

Diagnóstico prenatal de la hemofilia

El análisis por genética molecular del gen del factor VIII y factor IX y sus mutaciones permiten la detección de portadoras y, consecuentemente, un avance en el diagnóstico prenatal²². Se realiza preferentemente por biopsia de vellosidades coriónicas, entre las semanas 11 y 14 de gestación, o por amniocentesis entre las semanas 15 y 18. A partir de las 20 semanas se puede realizar el fenotipo por fetoscopia, que es concluyente si se trata de déficit factor VIII, y más impreciso con el déficit de factor IX, dado que este último presenta valores fisiológicos más bajos en el feto.

Enfermedad de von Willebrand

Es una afección descrita en 1923 por Eric von Willebrand^{23,24}, y es la diátesis hemorrágica hereditaria de mayor incidencia (1-3%). Se transmite con carácter autosómico dominante, o menos frecuentemente recesivo, con afectación igual en varones y mujeres y grupos raciales. Está causada por una deficiencia cualitativa o cuantitativa del FvW. Los pacientes constituyen un grupo heterogéneo con respecto a patrones de herencia, historia familiar, manifestaciones clínicas y resultados de laboratorio.

El FvW es una proteína multimérica que participa en la hemostasia primaria, y contribuye a la adhesión de las plaquetas ante un subendotelio lesionado y la plasmática como transportador del factor VIII coagulante (FVIIIc), lo que aumenta su vida media y facilita su distribución en las zonas del vaso lesionado.

El gen está localizado en el brazo corto del cromosoma 12, por lo que se ha comprobado que el factor VIII y el FvW corresponden a ge-

nes separados y localizados en distintos cromosomas. Los depósitos están en las células endoteliales y en los gránulos alfa de las plaquetas.

Diagnóstico

Los test diagnósticos de la EvW deben llevarse a cabo siempre que haya historia familiar o personal significativa de hemorragias y deben abarcar diferentes niveles.

- Pruebas básicas de cribado: PFA, TTPA y recuento de plaquetas.
- Pruebas específicas: antígeno del FvW (vWF:Ag), actividad del FVIIIc, actividad del cofactor de la ristocetina (vWR:RCo), análisis de los multímeros del FvW, capacidad de unión de FvW al colágeno.

Los ensayos permiten la identificación de los diferentes subtipos de EvW, pero hay que tener en cuenta las consideraciones siguientes:

1. El nivel normal del FvW es muy amplio (50-200%).
2. Aumenta en procesos inflamatorios, ejercicio, estrés, durante el embarazo y con el uso de anticonceptivos orales.
3. Esta influido por el grupo ABO. Las personas con grupo O tienen un 30% más bajo el nivel que los de los otros grupos²⁴.

Clasificación

Deficiencia cuantitativa del FvW. Tipo 1. Valores reducidos proporcionalmente de FVIIIc, vWF:RCo y vWF:Ag. Valor de multímeros en plasma normal^{25,26}. Constituyen el 70-80% de pacientes diagnosticados y su patrón de herencia es autosómico dominante.

Tipo 3. Valores indetectables de vWF:Ag y FVIIIc (< 5%). Constituyen 1% de los afectados y el patrón de herencia es autosómico recesivo.

Deficiencias cualitativas de FvW. Tipo 2. Incidencia entre un 15 y un 20% de pacientes. Las variantes más comunes son 2A, 2B, 2M, y 2N. El tipo 2B va acompañado de trombocitopenia.

Manifestaciones clínicas

Epistaxis, hematomas cutaneomucosos, hemorragias excesivas en extracciones dentarias, hematomas musculares, hemorragia postoperatoria diferida, menorragias y hemartrosis especialmente en tipo 1 grave y tipo 3. Aunque la incidencia es frecuente, dada la gran diversidad fenotípica hay variabilidad en sus presentaciones clínicas (en muchos casos muy leves), lo que determina que la mayor parte de los afectados no estén diagnosticados. Es frecuente la presentación de menorragias abundantes

que en ocasiones constituyen el motivo de estudio y diagnóstico.

Tratamiento

El manejo de la EvW se basa en el tipo, la gravedad de la enfermedad y el riesgo de hemorragia en procedimientos quirúrgicos importantes. La profilaxis sistémica o tratamiento puede ser necesario cuando se realizan intervenciones quirúrgicas de difícil control hemostático local (amigdalectomía, adenoidectomía, cirugía urológica). El objetivo del tratamiento es corregir el tiempo de sangría alargado y aumentar el grado del FVIII y FvW²⁷.

Desmopresina. Actúa aumentando los valores de FVIII y FvW y acortando el PFA. Se ha utilizado con éxito en el tratamiento de pacientes con EvW tipo 1. El mecanismo preciso por el que la DDVAP incrementa el FVIII plasmático y FvW no está completamente establecido, pero es probable que provoque una liberación de sus sitios de depósito en las células endoteliales. La acción postadministración de DDVAP alcanza su efectividad en la primera hora, y después decrece gradualmente en 4-6 h. La respuesta tendría que confirmarse al hacer el diagnóstico o previamente a un procedimiento quirúrgico, dada las variedades individuales. Puede utilizarse en pacientes sintomáticos con EvW tipo 1, en extracciones dentarias o pequeña cirugía menor. La respuesta es variable en el tipo 2. En el tipo 3 no produce ningún efecto.

Concentrados de factor VIII de pureza intermedia. Cuando la hemostasia no se consigue con la desmopresina o en situaciones de trauma o cirugía en que la herida no es visible, la administración de concentrados de FVIII que contengan FvW es el tratamiento de elección. Los concentrados de factor VIII de alta pureza carecen de FvW, por ello deberán utilizarse los concentrados comerciales plasmáticos de pureza intermedia indicados para el tratamiento de la EvW.

Antifibrinolíticos. Los antifibrinolíticos son útiles como tratamiento coadyuvante en las hemorragias mucosas, en hematomas musculares de poca consideración y en menorragias. Por vía oral se puede administrar el ácido epsilon-aminocaproico 100 mg/kg cada 6 h o ácido tranexámico 20 mg/kg cada 8 h.

Otras coagulopatías

El déficit de los restantes factores que intervienen en la coagulación plasmática (V, VII, X, II, I), a excepción del factor XII, pueden ser causa de trastornos hemorrágicos, aunque su incidencia es menor. Se heredan de forma autosómica recesiva y los individuos homocigotos pueden presentar clínica hemorrágica grave parecida a la de la hemofilia. El tratamiento, en los casos en que se precise, se realizará teniendo en cuenta la vida media y la disposición de concentrados de factor específicos o, en su defecto, mediante plasma fresco (tabla 3).

Tabla. 3 Coagulopatías con riesgo hemorrágico. Características

Déficit	Incidencia	Cromosoma afectado	Herencia	Nivel hemostático	Vida media	Tratamiento
Fibrinógeno	1:1 millón	4	AR	> 0,5 g/l	3-6 días	Concentrado fibrinógeno
Protrombina	1:2 millones	11	AR	10-25%	2-5 días	Complejo protrombínico
Factor V	1:1 millón	1	AR	10-30%	12-24 h	Plasma fresco
Factor VII	1:500.000	13	AR	> 10%	2-6 h	Concentrado factor VII
Factor VIII	1:100.000	X	Ligada X	50-100%	8-12 h	Concentrado factor VIII
Factor IX	1:60.000		Ligada X	50-100%	18-24 h	Concentrado factor IX
Factor X	1:1 millón	13	AR	10-40%	20-40 h	Complejo protrombina
Factor XI	1:1 millón	4	AR	20-30%	40-80 h	Plasma fresco
Factor XIII	1:1 millón	6(A) 1(B)	AR	> 5%	20 días	Concentrado factor XIII

AR: autosómico recesivo.

Lectura rápida



Enfermedad de von Willebrand

La enfermedad de von Willebrand presenta una heterogeneidad clínica, y en la mayoría de las veces es de expresividad hemorrágica banal, no muy diferente a la de la población infantil normal.

Ante una historia familiar positiva con o sin diagnóstico, es necesario efectuar el estudio del factor von Willebrand previo a cualquier intervención quirúrgica, especialmente del área otorrinolaringológica. El tiempo de protrombina, el tiempo de tromboplastina parcial activada, el fibrinógeno y las plaquetas son normales en la enfermedad de von Willebrand tipo 1.

La administración de DDVAP (Minurin) a dosis de 0,3 µg/kg intravenosas actúa aumentando el factor de von Willebrand y el factor VIII C y es el tratamiento de elección ante hemorragias en la enfermedad de von Willebrand tipo 1.

Las hemorragias por mucosas en las coagulopatías leves deben controlarse con ácido tranexámico o epsilonaminocaproico. La administración de ácido acetilsalicílico y otros antiagregantes plaquetarios está contraindicada en hemofílicos y en pacientes con enfermedad de von Willebrand.



Bibliografía recomendada

Bolton-Maggs PHB, Chalmers EA, Collins PW. A review of inherited platelet disorders with guidelines for their management on behalf of the UKHCD. *BJH*. 2006;135:603-33.

Revisión actualizada de los defectos hereditarios plaquetarios, métodos diagnósticos, clasificación y tratamiento.

Berntorp E, Abshire T, on behalf of the vWD PN steering committee. The von Willebrand Disease Prophylaxis Network (vWD PN): Exploring a treatment concept. *Thrombosis Research*. 2006;118S1:S19-S22.

Estudio prospectivo del tratamiento con concentrados de Factor von Willebrand. 62 investigadores procedentes de Europa y EE.UU. incluyeron en el estudio 5.343 pacientes diagnosticados de E. von Willebrand. 991 fueron tratados con derivados plasmáticos de von Willebrand y 99 habían recibido profilaxis para controlar hemartrosis repetidas. El objetivo del estudio es valorar los pacientes con E. von Willebrand que se beneficiarían de tratamiento profiláctico.

Klinge J, Auberger K, Auerswald G and the paediatric group of the German Society of Thrombosis and Haemostasis. Prevalence and outcome of intracranial haemorrhage in haemophiliacs—a survey of the paediatric group of the German Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH). *Eur J Pediatr*. 1999;158 Suppl 3:S162-5.

Estudio de la prevalencia de hemorragias cerebrales en niños con coagulopatías congénitas. Aportación de los datos clínicos, edad de presentación y pronóstico. Los autores concluyen que la frecuencia y el pronóstico de la hemorragia cerebral en hemofílicos no ha cambiado significativamente en los 20 últimos años. El trauma durante el parto es el principal factor de riesgo. La presentación de la hemorragia intracraneal en niños mayores es más rara y con mejor pronóstico.

El déficit de factor XIII o factor estabilizante de la fibrina no se detecta con las pruebas de cribado. Su determinación implica un método específico (solubilidad en urea 5 Molar). El tiempo de protrombina, el TTPA, el fibrinógeno y el PFA son normales. Los pacientes con nivel de factor XIII < 5% presentan hemorragias graves (hemorragias cerebrales, hemorragia en la caída del cordón). La vida media del factor XIII es de 11-14 días, por lo que el tratamiento sustitutivo con plasma o con concentrado de factor XIII se recomienda que se realice a intervalos de 15-20 días.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

- Carnelli V, Dozzi M, Gibelli M, Giovanniello A, Riva F, Seidita C, et al. Children with hemorrhagic diathesis: correct diagnostic and therapeutic approach. *Pediatr Med Chir*. 1990;12:1-13.
- Andrew M. Developmental hemostasis: relevance to hemostatic problems during childhood. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 1995;21:341-56.
- Monagle P, Andrew M. Acquired disorders of hemostasis. En: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, editores. *Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood*. Vol. 2. 6.a ed. Philadelphia: WB Saunders; 2003. p. 1631-67.
- Bizarro N. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: a clinical and epidemiological study of 112 cases, with 10-year follow-up. *Am J Hematol*. 1995;50:103-9.
- Carcio MD, Blanchette VS, Dean JA, He L, Kern MA, Satin AM, et al. The platelet Function Analyser (PFA-100): a novel in vitro system for evaluation of primary hemostasis in children. *Br J Haematol*. 1998;101:70-3.
- Pujol-Moix N. Trombocitopenias constitucionales o familiares. *Trombocitopenias*. Madrid: Mosby/Doyma Libros; 1995. p. 313-56.
- Nurden AT. Qualitative disorders of platelets and megakaryocytes. *J Thromb Haemost*. 2005;3:1773-82.
- Cattaneo M. Inherited platelet-based bleeding disorders. *J Thromb Haemost*. 2003;1:1628-36.
- Balduini CL, Cattaneo M, Fabris F, Gesele P, Iolascon A, Pulcinelli FM, et al. Inherited thrombocytopenias: a proposed diagnostic algorithm from the Italian Gruppo di Studio delle Piastrine. *Haematologica*. 2003;88:582-92.
- Witkop CJ, Krumwiede M, Sedano H, White JG. Reliability of absent platelet dense bodies as a diagnostic criterion for Hermansky-Pudlak syndrome. *Am J Hematol*. 1987;26:305-11.
- François L. Bernard-Soulier syndrome (Hemorrhagic thrombocytic dystrophy). *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2006;1:46.
- Krishnamurti L, Neglia JP, Nagarajan R, Berry SA, Lohr J, Hirsch B, et al. Paris-Trousseau Syndrome Platelets in a Child With Jacobsen's Syndrome. *Am J Hematol*. 2001;66:295-9.
- Carcio MD, Blanchette VS, Stephens D, He L, Wakefield CD, Butchart S, et al. Assessment of thrombocytopenic disorders using the Platelet Function analyser (PFA-100). *Br J Haematol*. 2002;117:961-4.
- Balduini CL, Iolascon A, Savoia A. Inherited Thrombocytopenias from genes to therapy. *Haematologica*. 2002;87:860-80.
- Montgomery RR, Gill JC, Scott JP. Hemophilia and von Willebrand disease. En: Nathan DG, Orkin SH. *Hematology of infancy and childhood*. 5.a ed. Vol 2. Philadelphia: WB Saunders company; 1998. p. 1631-59.
- Kulkarni R, Lusher JM. Intracranial and extracranial hemorrhages in newborns with haemophilia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1999;21:289-95.
- Klinge J, Auberger K, Auerswald G, Brackmann HH, Mauz-Korholz C, Kreuz W. Prevalence and outcome of intracranial haemorrhage in haemophiliacs—a survey of the paediatric group of the German Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH). *Eur J Pediatr*. 1999;158 Suppl 3:S162-5.
- Berntorp E. The treatment of haemophilia including prophylaxis constant infusion and DDAVP. *Baillieres Clin Haematol*. 1996;9:259-71.
- Liesner RJ, Khair K, Ham MI. The impact of prophylactic treatment on children with severe haemophilia. *Br J Haematology*. 1996;92:973-8.
- Paisley S, Wight J, Currie E, Knight C. The management of inhibitors in haemophilia A: introduction and systematic review of current practice. *Haemophilia*. 2003;9:405-17.
- Zhang WW, Josephs SF, Zhou J, Fang X, Alemany R, Balague C, et al. Development and application of a minimal-adenoviral vector system for gene therapy of haemophilia A. *Thromb Haemost*. 1999;82:562-71.
- Goodeve AC. Advances in carrier detection in haemophilia. *Haemophilia*. 1998;4:358-64.
- Federici AB. Review. Diagnosis of inherited von Willebrand disease: a clinical perspective. *Semin Thromb Hemost*. 2006;32:555-65.
- Michiels JJ, Berneman Z, Gadisseur A, Van der Planken M, Schroyens W, Van de Velde A, et al. Characterization of recessive severe type 1 and 3 von Willebrand Disease (VWD), asymptomatic heterozygous carriers versus bloodgroup O-related von Willebrand factor deficiency, and dominant type 1 VWD. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2006;12:277-95. Review.
- Sadler JE. Von Willebrand disease type 1 a diagnosis in search of a disease. *Blood*. 2003;101:2089-93.
- Rodheghiero F, Castaman G. Congenital von Willebrand disease type 1: definition, phenotypes clinical and laboratory assessment. *Clin Haematol*. 2001;14:321.
- Sadler J, Mannucci PM, Berntorp E, Bochkov N, Boulyjenkov V, Ginsburg D, et al. Impact, diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Thromb Haemost*. 2000;84:160-74.