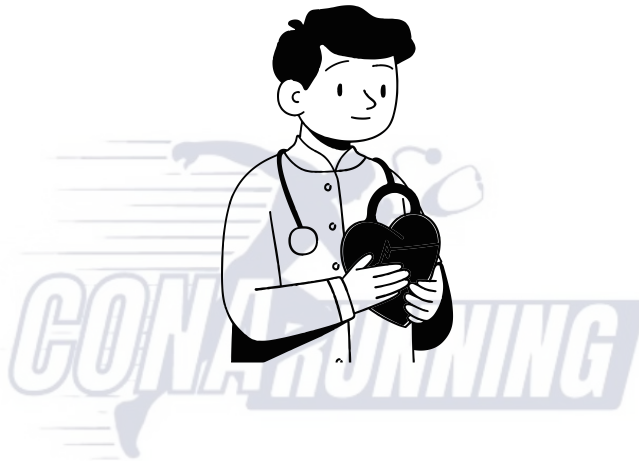


Trastornos Hemorrágicos Hereditarios y Adquiridos

Los trastornos de la coagulación representan un espectro complejo de enfermedades que afectan la capacidad del organismo para controlar el sangrado. Desde las deficiencias hereditarias de factores de coagulación hasta las coagulopatías adquiridas, estos trastornos requieren comprensión profunda de los mecanismos hemostáticos y estrategias terapéuticas precisas. Este documento explora las principales deficiencias de factores de coagulación, sus manifestaciones clínicas, métodos diagnósticos y opciones de tratamiento actuales, incluyendo los avances más recientes en terapias moleculares y génicas que están transformando el manejo de estas condiciones.



Hemofilia A y B: Fundamentos Genéticos y Clínicos

Características Genéticas

La hemofilia es una enfermedad hemorrágica recesiva vinculada al cromosoma X causada por mutaciones en los genes F8 (hemofilia A) o F9 (hemofilia B). Afecta a uno de cada 10,000 varones en todo el mundo, siendo la hemofilia A responsable del 80% de los casos.

- Más de 500 mutaciones identificadas en genes F8 y F9
- 40% de casos graves por inversión del intrón 22
- 30% de casos sin antecedentes familiares (mutaciones de novo)
- Diagnóstico molecular permite identificación precisa de portadoras

Clasificación por Gravedad

El fenotipo de la enfermedad se correlaciona directamente con la actividad residual de los factores VIII o IX:

- **Grave (< 1%):** Hemorragias espontáneas y hemartrosis recurrentes
- **Moderada (1-5%):** Sangrado tras traumatismos menores
- **Leve (6-30%):** Hemorragias infrecuentes, generalmente post-traumáticas
- **> 25%:** Descubrimiento incidental en pruebas de laboratorio

Hemofilia A

Deficiencia de Factor VIII

80% de todos los casos

Gen F8 más susceptible a mutaciones por su gran tamaño

Hemofilia B

Deficiencia de Factor IX

20% de todos los casos

Gen F9 más pequeño, menos mutaciones

Indistinguibles Clínicamente

Ambas formas presentan manifestaciones hemorrágicas idénticas

Diferenciación solo por pruebas de laboratorio específicas

Manifestaciones Clínicas de la Hemofilia

Las manifestaciones clínicas de la hemofilia varían según la gravedad de la deficiencia del factor, pero comparten características distintivas que las diferencian de otros trastornos hemorrágicos. La hemartrosis recurrente representa la complicación más debilitante a largo plazo, mientras que las hemorragias en espacios críticos pueden poner en riesgo inmediato la vida del paciente.

Hemartrosis

La manifestación más común en formas graves. Afecta principalmente rodillas, codos, tobillos, hombros y caderas. Los episodios recurrentes causan sinovitis crónica, engrosamiento sinovial y eventual "articulación hemofílica" con deformidad progresiva que puede requerir cirugía.

Hematomas Musculares

Los hematomas en músculos distales de extremidades pueden comprimir arterias, venas o nervios, evolucionando a síndrome compartimental. Los hematomas retroperitoneales acumulan grandes volúmenes de sangre y pueden formar pseudotumores con calcificación.

Hemorragias Críticas

Las hemorragias en espacios orofaríngeos, sistema nervioso central o retroperitoneo ponen en riesgo la vida y requieren tratamiento inmediato. La hematuria es frecuente incluso sin enfermedad genitourinaria subyacente.

Lactancia

Hemorragia post-circuncisión o intracraneal rara

Niñez

Hemartrosis recurrentes establecen círculo vicioso de hemorragia y deformidad

1

2

3

4

Primera Infancia

Manifestación evidente al gatear o caminar. Irritabilidad y falta de movimiento articular

Adolescencia/Adultez

Artropatía crónica, contracturas musculares, posible necesidad de cirugía

Estrategias Terapéuticas en Hemofilia

El tratamiento de la hemofilia ha evolucionado dramáticamente desde los primeros días del uso de plasma hasta las terapias génicas actuales. La disponibilidad de concentrados de factores recombinantes en la década de 1990 revolucionó el manejo, eliminando virtualmente el riesgo de transmisión de infecciones virales que devastó a la población hemofílica en las décadas de 1970 y 1980. Hoy, los pacientes nacidos después de 1985 tienen una esperanza de vida cercana a 65 años, comparable a la población general.



Tratamiento a Demanda

Administración de factores en respuesta a episodios hemorrágicos agudos



Profilaxis Primaria

Infusiones regulares para mantener niveles >1% y prevenir hemartrosis



Prevención de Complicaciones

Niños que alcanzan pubertad sin anomalías articulares detectables

Dosificación de Factor VIII

Fórmula de cálculo:

$\text{Dosis FVIII (UI)} = (\text{nivel ideal} - \text{nivel inicial}) \times \text{peso (kg)} \times 0.5$

Características:

- 1 UI/kg incrementa nivel plasmático en 2%
- Semivida: 8-12 horas
- Requiere inyecciones dos veces al día
- Profilaxis: tres días por semana

Dosificación de Factor IX

Fórmula de cálculo:

$\text{Dosis FIX (UI)} = (\text{nivel ideal} - \text{nivel inicial}) \times \text{peso (kg)} \times 1.0$

Características:

- Recuperación del 50% del valor esperado
- Semivida: ~24 horas
- Suficiente una inyección al día
- Profilaxis: dos días por semana



Hemorragias Leves

Niveles de factor 30-50%

Hemartrosis no complicadas, hematomas superficiales



Hemorragias Graves

Niveles de factor 50-100%

Músculos profundos, cavidades orofaríngeas, SNC, retroperitoneo



Cirugía

Niveles normales (100%)

Mantener 7-10 días, ajustar según extensión de heridas

Terapias No Transfusionales y Avances Innovadores



DDAVP (Desmopresina)

Análogo sintético de vasopresina que causa elevación transitoria de FVIII y factor de von Willebrand. Dosis: 0.3 mcg/kg en 20 minutos. Incrementa FVIII 2-3 veces sobre niveles basales, alcanzando máximo a los 30-60 minutos. Efectivo solo en hemofilia A moderada o leve. La administración repetida produce taquifilaxia conforme se agotan las reservas endoteliales.



Fármacos Antifibrinolíticos

Ácido tranexámico (25 mg/kg 3-4 veces/día) o ácido ϵ -aminocaproico previenen degradación de fibrina por plasmina. Indicados para hemorragias de encías, tubo digestivo y cirugía bucal. Duración: una semana o más según indicación. Contraindicados en hematuria por riesgo de coágulos oclusivos en vías genitourinarias.



Factores de Acción Prolongada

Factores modificados mediante fusión con polietilenglicol, IgG1-Fc o albúmina. Semividas prolongadas permiten menos inyecciones: FVIII de 3 a 2 días/semana, FIX una sola inyección semanal. Facilitan adherencia a profilaxis y mejoran calidad de vida significativamente.



Emicizumab

Anticuerpo biespecífico que une FIXa y FX, activando FX sin necesidad de FVIII. Efectivo en hemofilia A grave con o sin inhibidores. Administración subcutánea semanal inicial, luego mensual. Mejora abrumadora en calidad de vida versus infusiones intravenosas frecuentes.

01

Genoterapia con FIX

Gen más pequeño, más fácil de empacar en vectores virales. Uso de mutación FIX Padua con ganancia de función para mayor actividad específica

02

Genoterapia con FVIII

Gen más grande transferido mediante vector viral relacionado con adenovirus. Resultados iniciales prometedores en pacientes con hemofilia A

03

Desafíos Actuales

Aumento de transaminasas, pérdida de expresión génica. Ninguna genoterapia aprobada aún por agencias regulatorias

Inhibidores: La Principal Complicación del Tratamiento

La formación de aloanticuerpos contra los factores VIII o IX representa la complicación más grave del tratamiento de la hemofilia, incrementando significativamente la morbilidad y mortalidad. Los inhibidores neutralizan la actividad del factor administrado, haciendo ineficaz el tratamiento de reposición convencional y requiriendo estrategias terapéuticas alternativas complejas y costosas.

30%

Hemofilia A Grave

Prevalencia de inhibidores de FVIII en pacientes con enfermedad grave

10%

Hemofilia A Moderada

Tasa de desarrollo de inhibidores en formas moderadas de la enfermedad

3-5%

Hemofilia B

Prevalencia de inhibidores de FIX, significativamente menor que FVIII

2 años

Edad Mediana

Momento típico de aparición de inhibidores, tras 10 días acumulativos de exposición

Factores de Riesgo

- **Deficiencia grave:** >80% de todos los casos de inhibidores
- **Antecedentes familiares** de inhibidores
- **Descendencia africana:** Mayor predisposición genética
- **Mutaciones por delección** de grandes regiones codificadoras
- **Tratamiento intensivo:** Cirugía mayor, hemorragia intracraneal, traumatismos

Diagnóstico

Sospecha clínica: Falta de respuesta al tratamiento de sustitución en dosis terapéuticas

Análisis de Bethesda: Define especificidad y títulos del inhibidor

Unidades Bethesda (BU): 1 BU = cantidad de anticuerpos que neutraliza 50% de factores tras 2h a 37°C

Detección anual: Recomendada en centros de hemofilia mediante aPTT y estudios de mezcla

Baja Respuesta (< 5 BU)

Responden bien a dosis elevadas de FVIII humano (50-100 U/kg) con incremento mínimo o nulo en títulos de inhibidores. Tratamiento relativamente sencillo y efectivo.

Alta Respuesta (> 5 BU)

Requieren "agentes de derivación": concentrados de complejo de protrombina activados (aPCC) o factor VIIa recombinante (FVIIa). Activan coagulación distal al factor inhibido.

Inducción de Tolerancia Inmunitaria (ITI)

Administración diaria de proteína faltante hasta desaparición del inhibidor. Requiere períodos ≥ 1 año. Tasa de éxito cercana al 60%. Estrategia más eficaz para erradicación.

Casos Resistentes a ITI

Rituximab (anti-CD20) combinado con ITI puede ser eficaz. Reduce títulos en algunos casos, pero erradicación sostenida es poco común. Manejo extremadamente difícil.

Coagulación Intravascular Diseminada (CID)

"Un síndrome adquirido caracterizado por la activación intravascular de la coagulación con pérdida de localización, debido a diversas causas que pueden provocar o dañar la microvasculatura, y que de ser lo bastante grave, puede causar disfunción orgánica." - International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), 2001

La CID representa un síndrome complejo donde la activación descontrolada de la coagulación conduce simultáneamente a trombosis microvascular y consumo de factores de coagulación, resultando en un estado paradójico de hipercoagulabilidad y hemorragia. El mecanismo central es la generación descontrolada de trombina por múltiples vías, con supresión de mecanismos anticoagulantes fisiológicos y fibrinólisis anormal.



Manifestación	Descripción Clínica
Hemorragia	Desde sangrado en sitios de venopunción hasta hemorragia grave gastrointestinal, pulmonar o del SNC
Trombosis	Oclusión de vasos en microcirculación, trombosis de grandes vasos, embolia cerebral
Púrpura Fulminante	Forma grave con trombosis extensa de piel. Afecta niños pequeños post-infección
Choque	Complicaciones hemodinámicas frecuentes relacionadas con enfermedad subyacente

Diagnóstico y Manejo de la CID

El diagnóstico de CID requiere alta sospecha clínica combinada con hallazgos de laboratorio característicos. La International Society on Thrombosis and Haemostasis desarrolló una herramienta de calificación validada que incorpora múltiples parámetros para facilitar el diagnóstico de CID manifiesta. El manejo exitoso depende fundamentalmente del tratamiento de la enfermedad subyacente, con soporte transfusional juicioso según las manifestaciones clínicas.

1

Recuento Plaquetario

- >100,000/ μ L = 0 puntos
- 50,000-100,000/ μ L = 1 punto
- <50,000/ μ L = 2 puntos

2

Dímero D

- Sin aumento = 0 puntos
- Aumento moderado = 2 puntos
- Aumento marcado = 3 puntos

3

Tiempo de Protrombina

- <3 seg prolongado = 0 puntos
- 3-6 seg prolongado = 1 punto
- >6 seg prolongado = 2 puntos

4

Fibrinógeno

- >100 mg/dL = 0 puntos
- <100 mg/dL = 1 punto
- Puntuación ≥ 5 sugiere CID manifiesta

Diagnóstico Diferencial

Hepatopatía Grave:

- Trombocitopenia por secuestro/hiperesplenismo
- Disminución de síntesis de factores
- Dímero D elevado
- Parámetros no cambian rápidamente

Púrpura Trombocitopénica Trombótica:

- Inicio agudo con trombocitopenia
- Fragmentación eritrocítica
- Falla orgánica múltiple
- Inhibidor de ADAMTS13 ayuda al diagnóstico

CID Crónica

Forma de baja intensidad, compensada que ocurre en:

- Hemangiomas gigantes
- Carcinoma metastásico
- Síndrome de muerte fetal

Características de laboratorio:

- FDP o dímero D elevados
- aPTT, PT, fibrinógeno normales o altos
- Trombocitopenia leve o recuentos normales
- Fragmentación eritrocítica leve

Tratamiento de Enfermedad Subyacente

Fundamental para controlar y eliminar la CID. Sin esto, el soporte es solo temporal

Soporte Transfusional

Plaquetas si <10,000-20,000/ μ L. FFP, crioprecipitado o concentrado de fibrinógeno según necesidad

Anticoagulación Selectiva

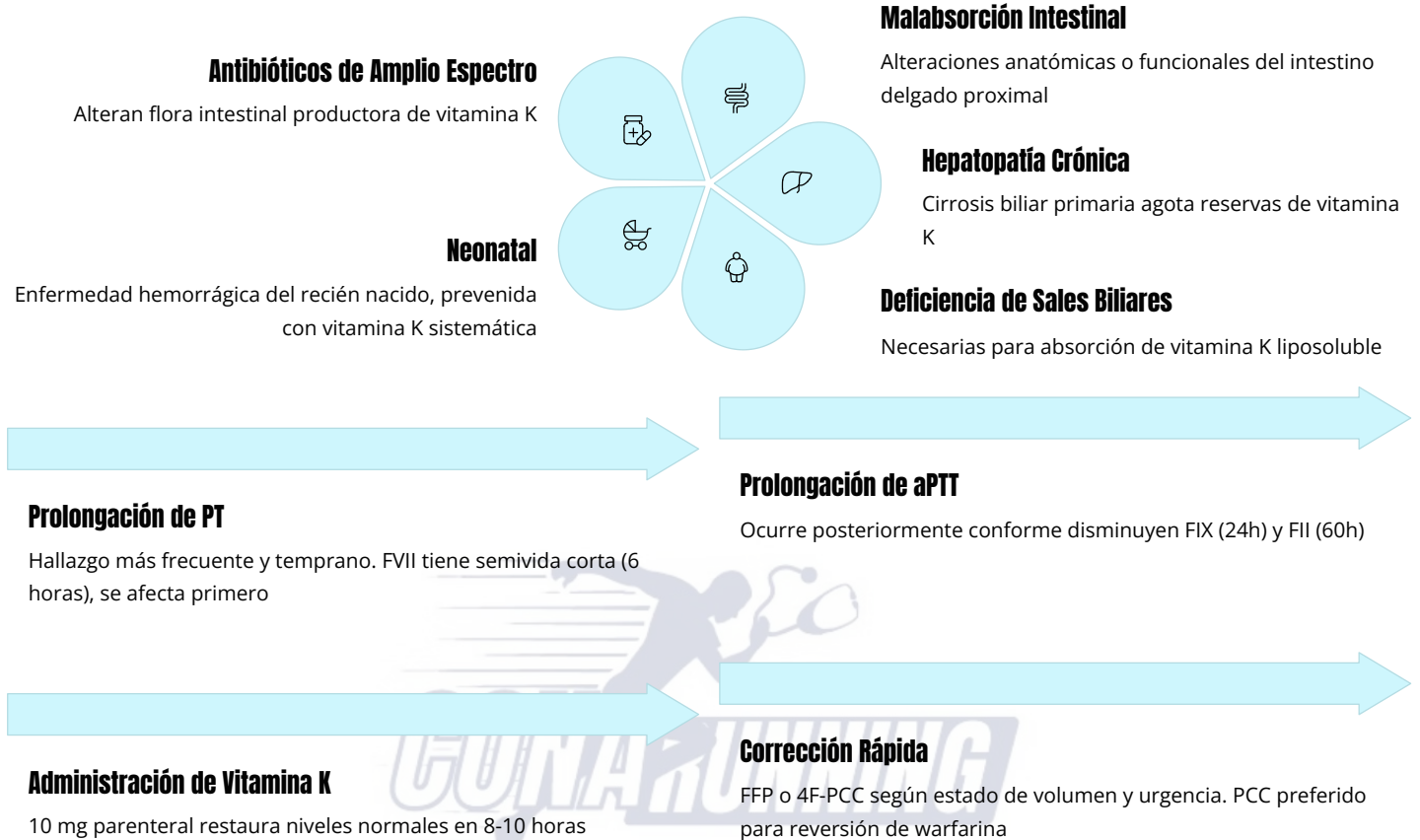
Heparina en dosis bajas para CID de baja intensidad con tumores sólidos o trombosis reconocida

Antifibrinolíticos

Solo en estado hiperfibrinolítico primario con hemorragia grave. Riesgo de trombosis requiere heparina concomitante

Deficiencia de Vitamina K y Hepatopatía

La vitamina K es un cofactor esencial para la carboxilación gamma de residuos de ácido glutámico en factores de coagulación dependientes de vitamina K (II, VII, IX, X) y proteínas anticoagulantes (C y S). Este paso es crítico para la unión de calcio y fosfolípidos de membrana. La deficiencia puede ser hereditaria por mutaciones en enzimas del metabolismo de vitamina K (GGCX, VKORC1) o adquirida por múltiples causas.



Coagulopatía en Hepatopatía

El hígado es el sitio de síntesis de la mayoría de proteínas procoagulantes y anticoagulantes naturales, así como componentes del sistema fibrinolítico. La insuficiencia hepática se asocia con alto riesgo de hemorragia por síntesis deficiente de factores procoagulantes y aumento de fibrinólisis, pero paradójicamente también puede presentar trombosis.



Inhibidores Adquiridos de Factores de Coagulación

Los inhibidores adquiridos representan enfermedades inmunitarias raras caracterizadas por autoanticuerpos contra factores de coagulación específicos en pacientes sin deficiencia hereditaria. El factor VIII es el más frecuentemente afectado (hemofilia A adquirida), pero también se reportan inhibidores contra protrombina, factores V, IX, X y XI. Estos trastornos pueden aparecer en asociación con enfermedades autoinmunitarias, neoplasias malignas, periodo periparto, o como trastornos idiopáticos.

Hemofilia A Adquirida

Ocurre predominantemente en adultos mayores (mediana 60 años). También en mujeres embarazadas o púerperas sin antecedentes hemorrágicos. Hemorragias en tejidos blandos, tubo digestivo, vías urinarias y piel. A diferencia de hemofilia congénita, las hemartrosis son poco comunes. Mortalidad general 8-22% sin tratamiento, mayoría en primeras semanas.

Diagnóstico de Laboratorio

aPTT prolongado con PT y TT normales. Estudio de mezcla no se corrige con plasma normal. Confirmación mediante prueba de Bethesda usando plasma deficiente en factor específico. Diferenciación crucial con anticoagulante lúpico: pruebas de veneno de víbora de Russell y fosfolípidos hexagonales negativas en inhibidores adquiridos.

1

Control de Hemorragia

Productos de derivación activados: aPCC o FVIIa recombinante para hemorragias que ponen en riesgo la vida. FVII porcino recombinante efectivo para inhibidores de FVIII. Emicizumab en estudio para inhibidores adquiridos de FVIII

2

Erradicación del Inhibidor

Inmunodepresión con glucocorticoides y ciclofosfamida efectiva en 70% de pacientes. Inicio temprano crucial. Inmunoglobulina IV y rituximab (anti-CD20) reportados como efectivos en algunos casos

3

Vigilancia Post-Tratamiento

Recaída del inhibidor en hasta 20% de casos en primeros seis meses. Monitoreo regular necesario después de interrumpir inmunodepresión

Inhibidores por Trombina Bovina Tópica

Casos raros de anticuerpos contra FV y trombina en pacientes que recibieron preparaciones de trombina bovina tópica durante cirugías complejas. También reportados con trombina humana recombinante. Riesgo aumenta con exposición repetida. Hemorragias pueden ser detectables durante o después de cirugía mayor. Prolongación combinada de aPTT y PT que no mejora con FFP ni vitamina K. Diagnóstico requiere historia cuidadosa de cirugías previas, incluso décadas antes.

Diferenciación con Anticoagulante Lúpico

Ambos muestran aPTT prolongado sin corrección con plasma normal. Anticoagulante lúpico: positivo para veneno de víbora de Russell y fosfolípidos hexagonales, interfiere con múltiples factores (VIII, IX, XI, XII), asociado con trombosis. Inhibidores adquiridos: negativos para estas pruebas, específicos para un solo factor, causan hemorragia.

Manejo de Inhibidores de Protrombina

Pueden aparecer con anticoagulante lúpico causando hipoproteïnemia. Hemorragia en pacientes con anticoagulante lúpico sugiere anticuerpos contra protrombina. Requiere diferenciación cuidadosa porque anticoagulante lúpico típicamente causa trombosis, no hemorragia.

El manejo exitoso de inhibidores adquiridos requiere colaboración multidisciplinaria entre hematólogos, inmunólogos y especialistas en cuidados críticos. El reconocimiento temprano, control agresivo de hemorragias con agentes de derivación, e inicio rápido de inmunodepresión son fundamentales para mejorar los resultados y reducir la mortalidad en estos pacientes de alto riesgo.