

BASES DE LA MEDICINA CLÍNICA

Unidad 15:
HEMATOLOGÍA

Tema 15.9:
**DEFECTOS ADQUIRIDOS DE LA COAGULACIÓN
SANGUÍNEA**

Dr. Guillermo Conte.
Dr. Gastón Figueroa



Texto electrónico para estudiantes de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.

Capítulo:

**DEFECTOS ADQUIRIDOS DE LA COAGULACIÓN SANGUÍNEA:
GENERALIDADES, ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA, COAGULACIÓN
INTRAVASCULAR DISEMINADA.**

**Autores: Dr. Guillermo Conte, Dr. Gastón Figueroa
Sección de Hematología, Departamento de Medicina.
Hospital Clínico Universidad de Chile**

Introducción.

Los defectos adquiridos de la coagulación son un grupo heterogéneo de cuadros clínicos secundarios o asociados a una serie de enfermedades sistémicas. Pueden existir anomalías a cualquier nivel de la hemostasia (primaria, secundaria o fibrinolisis) y muchas veces se pueden observar combinaciones de estos (Tabla 1). En la práctica clínica las causas más frecuentes de defectos adquiridos de la coagulación son la enfermedad hepática crónica y la coagulación intravascular diseminada (CID)

Tabla 1. Defectos adquiridos de la coagulación sanguínea. Mecanismos y patologías sistémicas asociadas.

Desórdenes de la Hemostasia Primaria

- a. Estados trombocitopénicos
 - Destrucción por mecanismos inmunes (PTI, drogas)
 - Producción disminuida (citotóxicos, anagrelide)
 - Secuestro (hiperesplenismo)
 - Consumo (CID, PTT, hemorragia masiva)
- b. Disfunción plaquetaria
 - Drogas (AINEs, ticlopidina, clopidogrel, bloqueadores GP IIb-IIIa)
 - Uremia
 - Paraproteínas

Desórdenes de la Hemostasia Secundaria

- a. Síntesis disminuida de factores
 - Drogas (Anticoagulantes orales, cefoperazona)
 - Déficit de vitamina K
 - Enfermedad Hepática
 - Hipotiroidismo
 - b. Consumo de factores
 - Coagulación intravascular diseminada
-

- Hemorragia masiva
- Inhibidores de la coagulación (ej. hemofilia adquirida)

Desórdenes de la Fibrinólisis

- Drogas fibrinolíticas
- Coagulación intravascular diseminada
- Enfermedad hepática avanzada
- Leucemia promielocítica aguda

Desórdenes trombo-hemorrágicos complejos

- Coagulación intravascular diseminada
- Púrpura trombótica trombocitopénica
- Desordenes mieloproliferativos crónicos
- Síndrome antifosfolípido catastrófico

Evaluación clínica y de laboratorio de los defectos adquiridos de la coagulación.

Una detallada historia clínica y examen físico es de suma importancia para una adecuada aproximación diagnóstica. Los principales objetivos son: diferenciar un trastorno hereditario de uno adquirido, orientar al tipo de defecto en la hemostasia (primaria vs secundaria) e identificar al posible trastorno sistémico subyacente (Tabla 1). La historia familiar y personal de hemorragias debe incluir, al menos:

- Antecedentes familiares de hemorragias.
- Historia de hemorragias en la infancia.
- Antecedentes de cirugías y traumas con o sin complicaciones hemorrágicas.
- Tipo e intensidad de hemorragias: púrpuras, hematomas, mucosas, intraoperatoria, herida operatoria.
- Antecedentes gineco-obtétricos: menstruaciones, partos
- Historia de ingesta de medicamentos que interfieren con la hemostasia.

Las pruebas de hemostasia pueden dividirse en dos grupos: evaluación inicial y evaluación específica. Las pruebas de evaluación inicial o screening son las a realizar en todo paciente con sospecha de algún trastorno de la coagulación y que se encuentran disponibles en laboratorios no especializados en hemostasia (Tabla 2). La pruebas de evaluación específica corresponde a pruebas específicas de hemostasia y que generalmente se encuentran disponibles solo en laboratorios especializados (Tabla 3).

Las pruebas de evaluación inicial son esenciales en el paciente que se encuentra sangrando activamente. La adecuada interpretación de estas permite orientar al trastorno específico y al tipo de tratamiento a realizar (Tabla 4).

Tabla 2. Pruebas de evaluación inicial de la hemostasia.

<i>Test</i>	<i>Comentario</i>
Recuento de plaquetas	Análisis cuantitativo.
Tiempo de Protrombina	Evalúa la vía extrínseca (FVII) y la vía común.
Tiempo de Tromboplastina parcial activada	Evalúa la vía intrínseca (FVIII, FIX, FXI, FXII) y la vía común.
Tiempo de Trombina	Evalúa la acción de la trombina sobre el fibrinógeno. Se prolonga por deficiencia o alteraciones cualitativas del fibrinógeno.
Estudios de mezcla	Se utilizan para estudiar un TTPa o TP prolongado para diferenciar una deficiencia de factor de la presencia de un inhibidor
Fibrinógeno	Análisis cuantitativo
Tiempo de sangría	Valora la hemostasia primaria. Debe realizarse en forma estandarizada. Valor predictivo depende del contexto clínico.

Tabla 3. Pruebas específicas de hemostasia.

Dosificación de Factores (V, VII, VIII, IX, X, XI, XII)
Estudio de enfermedad de von Willebrand (vWF:Ag, vWF:coag, vWF:CofR, vWF:CBF, análisis de multímeros)
Estudios de función plaquetaria (activación, agregación, secreción)
Título de inhibidores
Estudios de Fibrinolisis
Marcadores de generación de trombina

Tabla 4. Causas adquiridas de alteraciones de la coagulación según resultados de pruebas básicas de hemostasia.

TP prolongado, TTPa normal

- Uso de anticoagulantes orales
- Déficit de síntesis debido a enfermedad hepática crónica
- Déficit de síntesis debido a deficiencia de vitamina K
- Coagulación intravascular diseminada
- Inhibidor específico de FVII

TP normal, TTPa prolongado

- Uso de heparina
- Inhibidor específico de FVIII, FIX, FXI

TP y TTPa prolongados

-
- Coagulación intravascular diseminada
 - Déficit de síntesis debido a enfermedad hepática crónica
 - Déficit de síntesis debido a deficiencia de vitamina K
 - Sangramiento masivo
 - Disfibrinogenemia debido a enfermedad hepática avanzada
 - Uso de heparina (dosis elevadas)
-

ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA

Introducción.

El rol fundamental del hígado en la hemostasia queda en evidencia por la elevada frecuencia de anormalidades de la coagulación observada en pacientes con daño hepático agudo y crónico. Aunque las manifestaciones hemorrágicas han sido las mejor caracterizadas, hoy reconocemos que las complicaciones tromboticas son frecuentes y de gran importancia clínica en los pacientes con daño hepático crónico.

Patogenia y fisiopatología

El hígado es el principal o único sitio de síntesis de los factores de la coagulación (con excepción del factor de von Willebrand), importantes anticoagulantes naturales (antitrombina, proteína C, proteína S), componentes del sistema fibrinolítico (plasminógeno, α -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, disfunción plaquetaria, CID y fibrinólisis sistémica. La frecuencia y mecanismos de estas alteraciones se describen en la Tabla 5.

Tabla 5. Alteraciones de la hemostasia observada en pacientes con enfermedad hepática crónica.

<i>Anormalidad</i>	<i>Mecanismo</i>
Trombocitopenia	Secuestro esplénico (hiperesplenismo secundario a hipertensión portal); Infección por VHC; menor producción por déficit de trombopoietina.
Disfunción plaquetaria	Defectos en la síntesis de Tromboxano A2, menor contenido de ADP, alteraciones en señales transmembrana (GP Ib)
Hipocoagulabilidad	Déficit en la síntesis de factores de coagulación por menor masa hepatocelular, déficit de vitamina K por colestasia intrahepática, hipofibrinogenemia, disfibrinogenemia adquirida.
Hipercoagulabilidad	Déficit en la síntesis de anticoagulantes naturales,

Hiperfibrinolisis	disfunción endotelial, niveles elevados de FVIII Niveles elevados de t-PA, activación de la fibrinolisis asociada a CID
CID	Disfunción endotelial, inflamación, déficit de anticoagulantes naturales, complicaciones (infecciones, falla renal)

Cuadro Clínico

El daño y la pérdida de masa hepatocelular alteran dramáticamente el delicado balance hemostático y sus mecanismos reguladores. Las manifestaciones clínicas (tabla 6) dependen además de la interacción con otras complicaciones propias del daño hepático crónico como: hipertensión portal, insuficiencia renal, disfunción endotelial, infecciones.

Debido a que los test habituales de hemostasia no logran visualizar el real balance hemostático *in vivo*, existe poca correlación entre el riesgo de hemorragia y la prolongación de los tiempos de coagulación. En pacientes con daño hepático crónico el llamado estado de “auto-anticoagulación” no existe.

Tabla 6. Manifestaciones clínicas de las alteraciones hemostáticas en pacientes con enfermedad hepática crónica.

Manifestaciones hemorrágicas

- Hemorragia gastrointestinal variceal (poca correlación con hemostasia, depende principalmente de hipertensión portal)
- Mayor riesgo de hemorrágicas luego de procedimientos quirúrgicos e invasivos

Manifestaciones trombóticas

- Trombosis vena porta
- Trombosis venas suprahepáticas – Síndrome Budd-Chiari
- Mayor riesgo de tromboembolismo venoso

Tratamiento y Recomendaciones.

En pacientes con enfermedad hepática crónica y hemorragia activa, la corrección (transitoria) de la hemostasia debe combinarse con todas las otras medidas destinadas a detener la hemorragia (escleroterapia o ligadura de várices esofágica, inhibidores de bomba de protones, terlipresina, TIPS).

Debido a que el plasma fresco congelado (PFC) contiene todos los factores de la coagulación (excepto VIII) es el hemoderivado de elección en los pacientes con daño hepático crónico. Los pacientes con daño hepático crónico presentan generalmente niveles normales o elevados de FVIII. Usualmente los pacientes requieren grandes volúmenes de PFC (≈ 20 ml/kg) para corregir significativamente

los tiempos de coagulación. Debido a la corta vida media del FVII, las transfusiones de PFC deben repetirse cada 6-12 horas. La sobrecarga de volumen es significativa y muchos pacientes no la toleran.

En casos de hipofibrinogenemia severa ($<100\text{mg/dL}$) esta puede tratarse con crioprecipitado (1U por cada 10k de peso).

Se debe transfundir plaquetas en caso de recuentos inferiores a $50 \times 10^9/\text{L}$.

Otra opción terapéutica es el uso de FVIIa recombinante, aunque aun no existe completa claridad respecto a su dosificación y las condiciones clínicas adecuadas para su uso.

COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA

Introducción.

La coagulación intravascular diseminada (CID) es definida como un “desorden adquirido caracterizado por la activación intravascular de la coagulación con pérdida de la localización (sistémica) y que puede resultar de diferentes causas”.

La CID es siempre un trastorno secundario una condición clínica subyacente (Tabla 7) y aunque se describe clásicamente como un condición con manifestaciones trombóticas y hemorrágicas, probablemente la manifestación clínica más frecuente sea la disfunción orgánica múltiple.

Etiología y Patogenia

La activación sistémica de la coagulación es un fenómeno fisiopatológico común a una serie de condiciones clínicas, la mayoría de ellas caracterizadas por una marcada respuesta inflamatoria sistémica (Tabla 7) entre las cuales la sepsis es la causa más frecuente.

Tabla 7. Condiciones clínicas asociadas a coagulación intravascular diseminada

- Sepsis / Infecciones severas (cualquier microorganismo)
- Trauma (politrauma, trauma encefálico)
- Daño masivo de tejidos (embolia grasa, quemaduras, pancreatitis, golpe de calor)
- Complicaciones obstétricas (*abruptio placentae*, embolia de líquido amniótico, HELLP)
- Neoplasias (leucemia promielocítica, tumores sólidos)
- Falla hepática severa (aguda o crónica)
- Reacciones inmunológicas severas (rechazo de injerto, anafilaxis)
- Tóxicos (mordedura de serpientes, drogas recreacionales)
- Anormalidades vasculares (Síndrome de Kassabach-Merritt, aneurismas gigantes)

Los principales fenómenos en la patogénesis de la CID son:

- Activación patológica de la vía del Factor Tisular/FVIIa (extrínseca) y generación intravascular de cantidades significativas de trombina.
- Falla en los mecanismos reguladores de la coagulación (anticoagulantes naturales).
- Disfunción de los mecanismos fibrinolíticos
- Disfunción endotelial

Los mecanismos de activación de la vía del FT/FVIIa varían según la condición asociada. En el caso de la sepsis y otros cuadros inflamatorios es secundario a la expresión de Factor Tisular por monocitos circulantes expuestos a LPC u otras citoquinas proinflamatorias. En las complicaciones obstétricas resulta de la exposición de tejidos placentarios que son naturalmente ricos en Factor Tisular. Finalmente, en diversas neoplasias, el proceso oncogénico se asocia a sobreexpresión de factor tisular y otros factores de la coagulación con FVII.

La actividad de la trombina lleva al depósito de fibrina en la microcirculación, isquemia tisular y consumo de factores de coagulación y plaquetas, que pueden conducir a fenómenos hemorrágicos. La activación secundaria de la fibrinólisis y la generación de productos de degradación pueden posteriormente aumentar el sangrado por interferencia con la agregación plaquetaria, polimerización de fibrina y actividad de la trombina. Los glóbulos rojos que pasan por vasos parcialmente obstruidos, son dañados por los depósitos de fibrina (esquistocitosis) y puede producirse una anemia hemolítica microangiopática.

Además de los efectos generados por el depósito de fibrina, la trombina puede inducir efectos celulares mediados por receptor (PARs) los que pueden producir disfunción endotelial.

Las alteraciones a nivel de la microcirculación y endotelio vascular son los ejes de la aparición de disfunción orgánica múltiple.

Cuadro Clínico

Las manifestaciones clínicas son variables y dependen en gran parte de la velocidad de instauración del cuadro y de la severidad de las alteraciones hemostáticas.

Las anormalidades hemostáticas pueden variar desde un leve aumento en la generación intravascular de trombina detectable sólo por técnicas específicas hasta la CID fulminante, caracterizada por evidencias clínicas de trombosis difusa microvascular y hemorragia severa desde múltiples sitios. La mayoría de los pacientes se encuentran entre estos dos extremos.

Diagnóstico

No existe ningún test de laboratorio que pueda establecer o descartar con certeza el diagnóstico de CID (Tabla 8). Para establecer el diagnóstico de CID es necesario evaluar los hallazgos clínicos, el diagnóstico de base y todos los resultados de laboratorio disponibles. En el año 2001 el subcomité sobre CID de la ISTH propuso un score para el diagnóstico de CID basado en la combinación de una serie de test fácilmente disponibles (Tabla 9). Este score ha mostrado una adecuada sensibilidad y especificidad, se ha correlacionado con mortalidad en pacientes críticos y puede ser medido en forma seriada.

Tabla 8. Anormalidades de laboratorio encontradas en pacientes con CID y otras causas que pueden provocarlas.

<i>Anormalidad</i>	<i>Otras causas (no CID)</i>
Trombocitopenia	Menor producción (ej. toxicidad medular), hemorragia mayor, hiperesplenismo, drogas, trombocitopenia inmune, trombocitopenia microangiopática, trombocitopenia inducida por heparina.
Tiempo protrombina prolongado	Déficit de vitamina K, falla hepática, hemorragia mayor.
TTPa prolongado	Falla hepática, uso de heparina, hemorragia mayor.
Productos de degradación de fibrina elevados	Cirugía, trauma, infecciones, hematoma, falla hepática, tromboembolismo venoso.

Tabla 9. Algoritmo para el diagnóstico de CID de la International Society on Thrombosis and Hemostasia

- ¿Tiene este paciente una condición asociada a CID?
Si es sí, proceda con el algoritmo. Si no, no use este algoritmo.
- Solicite test de coagulación global: recuento de plaquetas, tiempo de protrombina, fibrinógeno, productos de degradación de fibrina (doble dímero) o monómeros de fibrina solubles.
- Resultados de los test de coagulación.
 - Recuento de plaquetas ($>100.000 = 0$, $<100.000 = 1$, $<50.000 = 2$)
 - Tiempo de protrombina prolongado sobre el límite máximo normal ($< 3s = 0$, > 3 pero $< 6s = 1$, $> 6s = 2$)
 - Productos de degradación de fibrina (doble dímero) o monómeros de fibrina solubles (normal = 0, aumento moderado = 2, aumento marcado = 3)
 - Fibrinógeno ($> 1g/dL = 0$, $< 1g/dL = 1$)
- Calcule el score.
Si ≥ 5 compatible con CID franca (overt), repita el score diariamente.

Tratamiento y Recomendaciones

El eje fundamental del tratamiento de la CID lo constituye el adecuado control del cuadro subyacente. En el caso de CID asociada a sepsis esto implica drenaje del foco infeccioso, tratamiento antimicrobiano adecuado, reanimación hemodinámica y soporte de adecuado de otras disfunciones orgánicas.

Los bajos niveles de factores de coagulación y la trombocitopenia puede exponer a los pacientes con a hemorragias, especialmente en relación a procedimientos invasivos y quirúrgicos. El uso de hemoderivados para corregir los defectos en la coagulación tiene riesgos específicos por lo que su indicación no puede sustentarse solo en los resultados de laboratorio.

La corrección de los defectos de coagulación esta indicada en pacientes con hemorragia activa o que deban ser sometidos a un procedimiento invasivo. Debido al activo consumo de factores de coagulación puede requerirse de grandes volúmenes de PFC para corregir el defecto en la coagulación. Siempre deben controlarse las pruebas de coagulación después de la transfusión para asegurar un nivel hemostático adecuado.

La transfusión de plaquetas esta indicada cuando el recuento de plaquetas sea inferior a $50 \times 10^9/L$ en pacientes con hemorragia activa o que deban ser sometidos a un procedimiento invasivo.

Hasta ahora nunca se ha demostrado un efecto beneficioso del uso de heparina en estudios clínicos y existen justificadas dudas de su seguridad. No se recomienda el uso de agentes antifibrinolíticos

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 17 años con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en recaída que logra remisión completa tras un ciclo de quimioterapia. Es hospitalizado para segundo ciclo de quimioterapia. Evoluciona estable, pero durante la fase de aplasia (recuento de neutrófilos $< 50 \text{ xmm}^3$) presenta fiebre, se toman hemocultivos y se inicia terapia antibiótica de amplio espectro. En pocas horas presenta un marcado deterioro clínico y requiere ser trasladado a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Hemocultivos resultan positivos a *Klebsiella pneumoniae*. En UCI se instala soporte vital avanzado y se objetiva falla orgánica múltiple: hemodinámica (shock séptico), respiratorio (SDRA), renal (IRA oligúrica) y hepática (hiperbilirrubinemia). Clínicamente destaca aparición de equimosis en tronco y extremidades, cianosis distal de extremidades y sangramiento desde los sitios de punción y desde la vía aérea. Laboratorio revela TP 23%, TTPA 64 segundos, Fibrinógeno 84 mg/dL, dímero D 24.000 ng/ml (máximo normal 500), recuento de plaquetas 5.000. Puntaje CID de ISTH= 8 puntos, concordante con CID franca. Debido al sangramiento de la vía aérea se decide transfundir con plaquetas, plasma fresco congelado y crioprecipitado, con lo que ceden las manifestaciones hemorrágicas. En los siguientes días requiere nuevas

transfusiones de plaquetas. Se logra progresiva estabilidad clínica y en su quinto día en UCI el puntaje de CID es de 4.

Este caso se caracteriza por un cuadro de CID de rápida instalación que clínicamente se caracterizó por la presencia de manifestaciones hemorrágicas y trombóticas. El manejo se basó en el uso de hemoderivados para controlar las manifestaciones hemorrágicas y en el tratamiento del cuadro de base. Este caso reafirma que las bases del tratamiento de la CID son el manejo de la etiología.

BIBLIOGRAFÍA

General

- Colman RW, et al (eds). Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice, 5th Edition 2006, Lippincott Williams & Wilkins.

Hipercoagulabilidad

- Capítulo 40 Síndromes de Hipercoagulabilidad: Dr. Guillermo Conte y Dr. Daniel Araos. En: Hematología Diagnóstica y Terapéutica. Editor: Dr. Guido Osorio Solís, 3era. Edición Editorial Mediterráneo. 2008, pags. 562 a 575.
- Capítulo 24 Trombofilias. Dres; Jaime Pereira, Guillermo Conte y Sr. Ivan Palomo. En : Hematología Fisiopatológica y Diagnóstico. Editores: Ivan Palomo, Jaime Pereira y Julia Palma, 1ª Edición, Editorial Universitaria de Talca, 2005 Pags. 601a624.
- Dahlbäck B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. Blood 2008;112:19-27.
- Garcia DA, Khamashta MA, Crowther MA. How we diagnose and treat thrombotic manifestations of the antiphospholipid syndrome: a case-based review. Blood 2007;110:3122-7.
- Hirsh J, Lee AY. How we diagnose and treat deep vein thrombosis. Blood. 2002;99:3102-10.
- Bauer KA. Management of thrombophilia. J Thromb Haemost 2003;1:1429-34.

Enfermedad Hepática Crónica

- Tripodi A, Mannucci PM. Abnormalities of hemostasis in chronic liver disease: reappraisal of their clinical significance and need for clinical and laboratory research. J Hepatol 2007;46:727-33.

- Northup GP. Hypercoagulation in liver disease. Clin Liver Dis 2009;13:109-116.
- Argo CK, Balogun RA. Blood products, volume control, and renal support in the coagulopathy of liver disease. Clin Liver Dis 2009;13:73-85.

Coagulación Intravascular Diseminada

- Levi M, et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Hematology. 2009
- Taylor FB Jr, et al; Scientific Subcommittee on DIC of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Towards definition, clinical and laboratory criteria and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. Thromb Haemost. 2001;86:1327-30.
- Bakhtiari K, et al. Prospective validation of the International Society of Thrombosis and Haemostasis scoring system for disseminated intravascular coagulation. Crit Care Med. 2004;32:2416-21.