

TRASTORNOS DE LA COAGULACIÓN POCO COMUNES

Paula HB Bolton-Maggs

Departamento de Hematología
Enfermería Real de Manchester
Manchester, Reino Unido



FMH

FEDERACIÓN MUNDIAL DE HEMOFILIA
FÉDÉRATION MONDIALE DE L'HÉMOPHILIE
WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA

Publicado por la Federación Mundial de Hemofilia

© World Federation of Hemophilia, 2006

La FMH alienta la redistribución de sus publicaciones por organizaciones de hemofilia sin fines de lucro con propósitos educativos. Para obtener la autorización de reimprimir, redistribuir o traducir esta publicación, por favor comuníquese con el Departamento de Comunicación a la dirección indicada abajo.

Esta publicación se encuentra disponible en la página Internet de la Federación Mundial de Hemofilia, **www.wfh.org**. También pueden solicitarse copias adicionales a:

Federación Mundial de Hemofilia
1425 René Lévesque Boulevard West, Suite 1010
Montréal, Québec H3G 1T7
CANADA
Tel.: (514) 875-7944
Fax: (514) 875-8916
Correo electrónico: wfh@wfh.org
Página Internet: www.wfh.org

El objetivo de la serie *Tratamiento de la hemofilia* es proporcionar información general sobre el tratamiento y manejo de la hemofilia. La Federación Mundial de Hemofilia no se involucra en el ejercicio de la medicina y bajo ninguna circunstancia recomienda un tratamiento en particular para individuos específicos. Las dosis recomendadas y otros regímenes de tratamiento son revisados continuamente, conforme se reconocen nuevos efectos secundarios. La FMH no reconoce, de modo explícito o implícito alguno, que las dosis de medicamentos u otras recomendaciones de tratamiento en esta publicación sean las adecuadas. Debido a lo anterior, se recomienda enfáticamente al lector buscar la asesoría de un consejero médico y/o consultar las instrucciones impresas que proporciona la compañía farmacéutica, antes de administrar cualquiera de los medicamentos a los que se hace referencia en esta monografía.

Las afirmaciones y opiniones aquí expresadas no necesariamente representan las opiniones, políticas o recomendaciones de la Federación Mundial de Hemofilia, de su Comité Ejecutivo o de su personal.

Editor de la serie
Dr. Sam Schulman

Agradecimiento

Esta monografía está basada en un estudio preparado por el grupo de trabajo sobre trastornos hemostáticos poco comunes, de la Organización de Médicos de Centros de Hemofilia del Reino Unido (OMCHRU), por lo que expreso mi agradecimiento a los coautores de este documento [1].

Esta monografía fue originalmente escrita como un capítulo de *Haemostasis and Thrombosis: Principles and Clinical Practice*, D. Perry y KJ Pasi editores, Imperial College Press, Londres (no publicado todavía), y ha sido modificada para un público internacional. Se publica con autorización del editor.

Índice

Introducción	1
Defectos del fibrinógeno	2
Deficiencia de protrombina	3
Deficiencia de factor V	3
Deficiencia combinada de factores V y VIII	4
Deficiencia de factor VII.....	4
Deficiencia de factor X	5
Deficiencia de factores dependientes de la vitamina K (II, VII, IX, X).....	5
Deficiencia de factor XI	6
Deficiencia de factor XII.....	7
Deficiencia de factor XIII	7
Conclusión	7
Referencias.....	7
Apéndice 1: Concentrados de factor de coagulación para trastornos de la coagulación poco comunes.....	9
Apéndice 2: Concentrados de complejo de protrombina.....	10

Trastornos de la coagulación poco comunes

Paula HB Bolton-Maggs

Introducción

Los trastornos de la coagulación poco comunes son anomalías hemostáticas hereditarias que pueden presentar considerables dificultades de diagnóstico y tratamiento. La frecuencia de estos trastornos en la población general es baja (excepto en el caso de la deficiencia de factor XI). La deficiencia homocigota varía de 1 en 500,000 para la deficiencia de factor VII, a 1 en 2 millones para la deficiencia de protrombina [2]. La prevalencia de estos trastornos está muy influenciada por la mezcla racial de la población. Por consiguiente, el diagnóstico y la vigilancia de las personas afectadas podrían requerir investigaciones fenotípicas y moleculares especializadas que no se encuentran ampliamente disponibles. Puede haber una variación considerable en los patrones de hemorragias entre las personas afectadas, debidos por lo menos parcialmente a la variabilidad del nivel molecular en los trastornos de la coagulación poco comunes.

Todos los trastornos son heredados de manera autosómica y, excepto en el caso de la deficiencia de factor XI, por lo general no presentan manifestaciones clínicas importantes en individuos heterocigotas. Es más probable encontrar deficiencias graves en poblaciones en las que es común el matrimonio entre parientes consanguíneos y, en casos raros, las personas pueden heredar más de un trastorno [3]. En Irán se han elaborado informes sistemáticos (series de casos) para varios trastornos [4-12]; no obstante, no queda claro qué tan representativos puedan ser los descubrimientos clínicos para otras poblaciones y mutaciones.

Los apéndices 1 y 2 incluyen una lista de hemoderivados disponibles para el tratamiento de cada trastorno.

Control del embarazo en mujeres con trastornos poco comunes

El embarazo en mujeres con trastornos poco comunes graves se controla mejor en una unidad obstétrica, dentro de un hospital que cuente con un centro de hemofilia. Si esto no fuera posible, se necesita estrecha colaboración entre la unidad obstétrica y el centro de hemofilia. La buena

comunicación entre pediatras, hematólogos y obstetras es también importante a fin de garantizar el estudio y tratamiento adecuados de un neonato posiblemente afectado, por ejemplo cuando haya parentesco entre los padres y ya tengan un hijo afectado, o cuando se sepa que son portadores de uno de los trastornos. Varios de los trastornos graves están relacionados con un riesgo importante de hemorragia intracraneal (HIC) durante las primeras semanas de vida.

Pediatras y neonatólogos necesitan estar al tanto del incremento en el riesgo de graves defectos de la coagulación poco comunes en caso de hijos de padres emparentados. Es muy importante que los neonatos que presentan hemorragias inesperadas se estudien de manera urgente y que los síntomas de la hemorragia reciban tratamiento vigoroso a fin de elevar el nivel del factor de coagulación faltante. El tratamiento inadecuado o retrasado de HIC en un neonato puede causar la muerte o discapacidad grave a largo plazo. También es importante utilizar rangos normales de niveles de factor, adecuados para bebés y niños [13]. En los neonatos, el nivel de muchos de los factores de la coagulación es bajo debido a la inmadurez del hígado y/o a deficiencia de vitamina K (que afecta a los factores II, VII, IX, X, XI); de modo que, en caso de duda, los niveles deben volver a medirse a los seis meses.

Pruebas de laboratorio

Las pruebas de laboratorio usadas para la investigación y el diagnóstico pueden verse afectadas por los métodos de recolección y procesamiento, así como por la elección y ejecución de los ensayos. Es indispensable una buena punción venosa, con sangre que fluya libremente; la sangre debe recolectarse en un anticoagulante (citrato trisódico 0.105-0.109 M) teniendo cuidado de llenar el recipiente adecuadamente. Una punción venosa mala o difícil puede causar la activación del tejido de la muestra, y resultados normales falsos, aun en casos de un trastorno de la coagulación grave. Las muestras deben centrifugarse tan pronto como sea posible y ya sea analizarse o congelarse dentro de las cuatro horas siguientes a su recolección. Las muestras congeladas deben descongelarse rápidamente para realizar el ensayo.

Cuadro: Nivel hemostático de los diferentes factores y semivida de factores transfundidos

Factor	Nivel hemostático U/dl		Semivida de factor transfundido (h=horas, d=días)	
	(a)	(b)	(a)	(b)
Fibrinógeno	10-20	50	4-6 d	2-4 d
Protrombina	40	20-30	3 d	3-4 d
Factor V	10-15	15-20	80 h	36 h
Factor VII	5-10	15-20	4-6 h	4-6 h
Factor X	10-15	15-20	48h	40-60 h
Factor XI	?20-30	15-20	60-100 h	40-70h

Fuentes: Columna (a), datos de Rizza CR. *Management of patients with inherited blood coagulation defects. Capítulo 21 en Haemostasis and Thrombosis, Bloom AL y Thomas DP editores, 1981, Churchill Livingstone, Edimburgo, pág. 371.* Columna (b), datos de Mannucci PM, Duga S, Peyvandi F. *Recessively inherited coagulation disorders. Blood 2004; 104:1243-52.*

La sensibilidad de las pruebas de detección a las deficiencias de factor puede variar considerablemente dependiendo de los reactivos y sistemas de ensayo. Por lo tanto, es importante que cada laboratorio establezca un rango normal local para cada ensayo realizado, y los laboratorios deberían participar en esquemas de aseguramiento de la calidad, tanto internos como externos. Las muestras de pruebas para los ensayos de factor deberían medirse en tres diluciones a fin de garantizar que la curva dosis-respuesta de la prueba sea paralela a la curva de referencia.

Defectos del fibrinógeno

El fibrinógeno es una molécula grande, formada por dos mitades idénticas, cada una compuesta de tres cadenas de proteínas (A alfa, B beta, y gama). Los genes de estas proteínas están ubicados en el cromosoma 4. La trombina escinde al fibrinógeno con la liberación de los fibrinopéptidos A y B, produciendo un monómero de fibrina que luego se polimeriza y se estabiliza por la acción del factor XIII. El fibrinógeno también desempeña un papel en la agregación plaquetaria normal.

Las anomalías del fibrinógeno pueden ser:

1. Ausencia de fibrinógeno: afibrinogenemia;
2. nivel reducido de fibrinógeno, con estructura normal: hipofibrinogenemia;

3. fibrinógeno estructuralmente anormal: disfibrinogenemia.

En la práctica puede ser difícil distinguir entre la hipo y la disfibrinogenemia. Las formas leves probablemente son subdiagnosticadas. Los trastornos del fibrinógeno con manifestaciones hemorrágicas graves son poco comunes. Dos series de casos importantes, una de Irán [10] y otra de Israel [14], describen hemorragia umbilical y hemorragia mucosa como los problemas hemorrágicos más comunes. La hemorragia musculoesquelética fue frecuente y se informó de hemorragia cerebral. Hay ciertos indicios de trastornos en la cicatrización de las heridas. La hemorragia es menos grave en la hipofibrinogenemia, pero puede ocurrir después de intervenciones invasoras.

Las mujeres con afibrinogenemia o hipofibrinogenemia presentan mayor riesgo de aborto, lo cual sugiere que el fibrinógeno desempeña un papel en la implantación. La profilaxis con concentrado de fibrinógeno durante el embarazo puede mejorar los resultados y prevenir hemorragias posparto [15].

De manera paradójica, también hay informes de trombosis en algunas personas con afibrinogenemia, no relacionada con la terapia de reemplazo; el mecanismo no es claro. Hay poca literatura sobre la

disfibrinogenemia y lo que hay consiste principalmente en informes de casos o análisis moleculares. El cuadro clínico es muy variable; en una recopilación de 250 casos se informó de hemorragia en el 26%, trombosis en el 21%, y ausencia de síntomas en el 53%. Un análisis de pacientes con disfibrinogenemia y trombosis demostró una relación inequívoca de la trombosis con 26 mutaciones diferentes [16].

Investigación de laboratorio

Las pruebas de coagulación serán prolongadas en proporción a la reducción de fibrinógeno. Es importante excluir causas adquiridas de hipofibrinogenemia. Los estudios familiares a menudo son útiles. El tiempo de trombina es la prueba más sensible para la disfibrinogenemia. El diagnóstico depende de que se documente una diferencia entre los ensayos de fibrinógeno funcional y antigénico. En pacientes con trombosis, deben excluirse otras causas de trombofilia mediante una prueba de detección de trombofilia. En algunos laboratorios pueden realizarse pruebas genéticas. Puede consultarse una base de datos de mutaciones en <http://www.geht.org/databaseang/fibrinogen/>.

Tratamiento

Los concentrados de fibrinógeno se describen en las directrices de tratamiento del Reino Unido (RU), recientemente publicadas [17]. La semivida del fibrinógeno infundido es de 3-5 días (basado en datos para adultos). El crioprecipitado es una buena fuente de fibrinógeno, pero tiene la grave desventaja de no estar tratado para inactivar virus transportados por la sangre.

En personas con afibrinogenemia, se recomienda la terapia de reemplazo antes de una cirugía (en una serie [10], hubo hemorragia postoperatoria en el 40% de quienes no recibieron tratamiento), lo cual debería ser suficiente para producir un incremento del fibrinógeno a un nivel de por lo menos 1 g/l, a fin de garantizar la hemostasia. La administración de dosis adicionales dependerá de la vigilancia clínica y de laboratorio, y su objetivo debe ser lograr un nivel mínimo de >0.5 g/l. No está claro si los bebés diagnosticados con afibrinogenemia requieren profilaxis primaria, pero la ocurrencia de HIC en neonatos puede ser un indicador. El tratamiento de la disfibrinogenemia es menos claro [18] y los problemas se abordan en las directrices del RU para el tratamiento de trastornos de la coagulación poco comunes [1]. En personas con riesgo trombótico, puede ser indicada la profilaxis con anticoagulantes, además de la terapia de reemplazo, dependiendo de las circunstancias clínicas.

Deficiencia de protrombina

El factor II (FII) es una carboxilasa dependiente de la vitamina K, sintetizada en el hígado. Es una glucoproteína de una sola cadena, con cuatro dominios. El factor Xa (FXa) la activa en la superficie de las plaquetas, liberando un péptido activador (fragmento 1.2) al momento de la escisión. La deficiencia de FII es muy poco común; se calcula que es de 1 en 2 millones en la población general. La deficiencia puede ser hipoprotrombinemia (nivel reducido de una molécula normal, tipo 1) o disprotrombinemia (actividad reducida, pero antígeno normal, tipo 2). Una deficiencia total puede ser incompatible con la vida (letal en ratones genomanipulados). Sólo se ha informado de un pequeño número de casos a escala mundial [19], y la serie más grande (14 pacientes) es de Irán [6]. La deficiencia grave se relacionó con niveles de 4-10%, y las manifestaciones hemorrágicas más comunes fueron hemartrosis y hematoma muscular. Dos pacientes presentaron hemorragia umbilical que puso en peligro sus vidas y uno presentó HIC. La literatura informa de otros cinco casos de HIC. El cuadro clínico en la disprotrombinemia es más variable.

Investigación de laboratorio

Tanto el tiempo de protrombina (TP) como el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) serán prolongados, pero esto puede ser mínimo y depende del reactivo. Los ensayos del FII pueden realizarse mediante varios métodos y debe tenerse especial cuidado con los bebés [1].

Tratamiento

No hay productos aprobados para el tratamiento de la deficiencia de protrombina, pero varios concentrados de factor contienen FII [17]. A falta de éstos, el plasma fresco congelado (PFC) inactivado viralmente es una fuente potencial de FII.

Deficiencia de factor V

El factor V (FV) es una glicoproteína grande, con una secuencia homóloga en 40% a la del factor VIII (FVIII) en los dominios A y C, y una estructura general similar. El FV está codificado en el cromosoma 1 y se produce en hepatocitos y megacariocitos. Las plaquetas contienen cerca del 20% del FV circulante. Se ha informado de defectos tanto cuantitativos como cualitativos. La deficiencia de FV es poco común y ocurre en 1 persona de 1 millón entre la población general. Los individuos con deficiencias graves tienen niveles de FV de <1 a 10 UI/dl (el rango normal es de 71-125 UI/dl), y

presentan una tendencia hemorrágica ligeramente grave que aparece en la infancia con propensión a moretones y hemorragias en membranas mucosas, particularmente epistaxis. También puede haber hemorragias articulares y musculares, pero generalmente menos que en casos de hemofilia A. Se ha informado de HIC en bebés y varios de los casos incluidos en la literatura se han complicado por el desarrollo de inhibidores después del tratamiento con plasma.

Investigación de laboratorio

Tanto el TP como el TPPA son prolongados, y el diagnóstico se confirma realizando un ensayo del FV. También debería realizarse un ensayo del FVIII para descartar una deficiencia combinada (ver abajo).

Tratamiento

No hay concentrados que contengan FV. El PFC, de preferencia inactivado viralmente, es el tratamiento preferido [20]. Se ha informado que el nivel hemostático mínimo es de 15 UI/dl [6]. Pueden necesitarse grandes cantidades de plasma [20]. La transfusión de plaquetas (con FV en los gránulos) puede ser provechosa. Se ha informado de neonatos con HIC; por lo tanto, es prudente vigilar atentamente a bebés y realizar un ultra-sonido craneal durante los primeros días de vida.

Deficiencia combinada de factores V y VIII

La deficiencia combinada de FV y FVIII es de particular interés por ser el primer trastorno de la coagulación atribuible a defectos genéticos ajenos a los genes de los mismos factores de coagulación, como lo indicaron los patrones hereditarios. El trastorno es causado por el transporte anormal a través del retículo endoplasmático, debido a un defecto en el ERGIC-53, codificado en el cromosoma 18 [21, 22]. Por lo general, los niveles de factor no son menores a 1 UI/dl, de modo que las hemorragias espontáneas son poco comunes. Éstas ocurren después de cirugías y extracciones dentales; las mujeres pueden presentar menorragia y hemorragia posparto.

Investigación de laboratorio

Tanto el TP como el TPPA son prolongados, siendo el último desproporcionadamente largo. Los niveles de FV y FVIII generalmente se encuentran entre 5 y 20 UI/dl.

Tratamiento

Deben corregirse los niveles tanto de FV como de FVIII, usando PFC para que el FV alcance un nivel de >25 UI/dl, y concentrado de FVIII como fuente de FVIII a fin de elevar el nivel a 25 UI/dl en caso de intervenciones menores, y a >50 UI/dl en caso de intervenciones mayores o episodios hemorrágicos. No se ha informado de HIC en neonatos.

Deficiencia de factor VII

El factor VII (FVII) es una de las glicoproteínas dependientes de la vitamina K y está codificado en el cromosoma 13. Se puede consultar una base de datos de mutaciones en <http://www.193.60.222.13/index.htm>. La deficiencia de FVII es el más frecuente de los trastornos de la coagulación poco comunes, excepto por la deficiencia de factor XI (la deficiencia grave de FVII ocurre en 1 persona en 500,000 entre la población general), pero el diagnóstico del estado heterocigota se complica por la considerable variación de los niveles entre la población normal, debido a causas tanto hereditarias (polimorfismos del gen F7 [23]), como adquiridas (grasa proveniente de la dieta, edad, obesidad, etc.). Además, el reactivo (fuente de tromboplastina) puede afectar considerablemente los resultados del ensayo. Existe una correlación relativamente mala entre el nivel de FVII y la amplia variedad de manifestaciones hemorrágicas [7]. Las hemorragias en membranas mucosas, incluyendo epistaxis y menorragia, son comunes. Algunos pacientes con deficiencia grave han sufrido HIC, a menudo durante el periodo neonatal, o hemorragias articulares. Ocasionalmente, los pacientes presentan trombosis paradójica, la cual no se comprende [23].

Investigación de laboratorio

El TP es prolongado, pero las demás pruebas de detección son normales. El FVII se somete a prueba mediante un ensayo de una etapa, a base de protrombina. La tromboplastina humana puede proporcionar una mejor reflexión de niveles *in vivo* que tromboplastinas animales. Las muestras de sangre no deberían almacenarse en hielo antes de realizar el ensayo, ya que esto podría inducir la activación en frío del FVII y causar una sobreestimación del nivel.

Tratamiento

Las personas con deficiencia heterocigota no tienen un riesgo anormal de hemorragia. Los concentrados de FVII derivados de plasma e inactivados viralmente se encuentran disponibles y son eficaces (véase [1] y el apéndice 1). También se han utilizado concentrados de factor IX (FIX) y de complejo de

protrombina que contienen FVII, pero éstos conllevan riesgo de trombosis y ya no se recomiendan. El factor VIIa (FVIIa) recombinante es el tratamiento preferido [17], y ya está aprobado para el tratamiento de este padecimiento [1]. La dosis requerida es mucho menor que la usada en pacientes con inhibidores del FVIII; de 15 a 30 ug/kg parecen ser eficaces. La semivida del FVII es corta y el tratamiento debe administrarse cada 2-4 horas. El nivel hemostático es probablemente 10-15 UI/dl. Para estrategias de tratamiento, favor de consultar las directrices de la OMCHRU [1].

En familias en las que se sabe que ambos padres tienen deficiencia heterocigota, la preparación para el parto de un recién nacido probablemente afectado incluye la elaboración cuidadosa de un plan de tratamiento en colaboración con el obstetra y el pediatra, y evitar el parto con instrumentos. Un recién nacido gravemente afectado corre el riesgo de HIC durante el periodo neonatal.

Deficiencia de factor X

El factor X (FX) es una proteasa dependiente de la vitamina K, y desempeña un papel clave en el sistema de la coagulación, siendo la primera enzima del sistema común y el más importante activador de la protrombina. Junto con el factor Va y las membranas fosfolipídicas, el FXa acelera 280,000 veces la conversión de protrombina a trombina. El gen se encuentra en el cromosoma 13, cerca del gen del FVII, con el que está estrechamente relacionado. El FX se sintetiza en el hígado. Se calcula que la frecuencia general de deficiencia grave es de 1 persona en 1 millón entre la población general. Si bien la mayoría de los heterocigotas no presentan ningún síntoma, algunos tienen una tendencia hemorrágica importante.

La deficiencia grave de FX (FX <1 UI/dl) es por lo general un trastorno de la coagulación grave [8]. Conlleva un riesgo particular de HIC durante el periodo neonatal; por lo tanto, cuando se sabe que ambos padres son heterocigotas, debe prepararse un plan de manejo del parto y vigilarse estrechamente al bebé para detectar HIC. La epistaxis es particularmente común, y 50% de las mujeres presentan menorragia. Las hemorragias articulares pueden causar artropatías graves. Debe considerarse el tratamiento profiláctico para la deficiencia grave de FX.

La deficiencia leve de FX se define con valores de 6-10 UI/dl y puede descubrirse por accidente. Es probable que las personas con más de 10 UI/dl que

no presentan historial hemorrágico a pesar de la deficiencia hemostática no requieran terapia de reemplazo.

Investigación de laboratorio

Tanto el TP como el TPPA son prolongados, y la deficiencia se confirma con un ensayo del FX. Hay varios métodos de ensayo disponibles (basados en el TP o en el TPPA, cromogénicos, inmunológicos). Los resultados pueden variar dependiendo de la fuente de tromboplastina utilizada, y los ensayos cromogénicos pueden dar resultados positivos en algunas variantes disfuncionales del FX.

Tratamiento

Se cree que el nivel hemostático postoperatorio del FX es de 10-20 UI/dl, y que la semivida del FX infundido es de 60 horas. No hay concentrados de FX, pero los concentrados de complejo de protrombina contienen FX y son eficaces. 1 UI/kg de FX eleva el nivel de FX en 1.5%. Estos concentrados están relacionados con un riesgo trombotico y deben utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo adicionales [24]. Los niños que presentan hemorragias articulares repetidas podrían beneficiarse del tratamiento profiláctico una o dos veces por semana. El PFC, de preferencia inactivado viralmente, es una alternativa. Dado que la semivida *in vivo* varía en diferentes personas, el tratamiento normal y la dosis postoperatoria deben guiarse siempre por la medición de los niveles.

Deficiencia de factores dependientes de la vitamina K (II, VII, IX, X)

Para activarse, los factores II, VII, IX y X requieren una etapa esencial de gama-carboxilación durante la síntesis. Los defectos en las etapas de carboxilación causados por deficiencias enzimáticas pueden causar una deficiencia combinada de estos cuatro factores. Se ha informado de defectos genéticos en la gama-glutamyl-carboxilasa y en el complejo epóxido-reductasa de la vitamina K [25, 26]. El defecto es poco común y se hereda como trastorno autosómico recesivo. Hay informes de que se ha presentado sólo en cerca de 20 parientes consanguíneos, con diversa gravedad entre ellos. La deficiencia grave está relacionada con niveles de <5 UI/dl, y puede presentarse durante el periodo neonatal (con hemorragia del cordón umbilical o hasta HIC), momento en el que debe distinguirse de una deficiencia de vitamina K. Las formas más leves pueden presentar hemorragias mucocutáneas o posquirúrgicas.

El defecto también afecta a los otros factores dependientes de la vitamina K, que son las proteínas C y S, la proteína matriz Gla y la osteocalcina. Por lo tanto, los niños con deficiencia grave también pueden presentar otras características clínicas similares a la embriopatía por warfarina, como hipoplasia nasal, hipoplasia digital distal, epífisis punteada, y leve pérdida auditiva de tipo conductivo.

Investigación de laboratorio

El TP y el TPPA son prolongados y el nivel de los cuatro factores es reducido. Deben descartarse deficiencia de vitamina K y exposición a cumarínicos.

Tratamiento

La terapia con vitamina K por vía oral produce una mejora considerable en muchos individuos, pero las personas gravemente afectadas podrían requerir terapia de reemplazo con concentrados de complejo de protrombina antes de cirugías, tomando en cuenta los riesgos protrombóticos. También se ha utilizado PFC, de preferencia inactivado viralmente, para el tratamiento de algunas hemorragias agudas.

Deficiencia de factor XI

El factor XI (FXI) es una serina proteasa dimerica cuya función en la coagulación es reclutar la vía intrínseca del factor luego de que la vía del factor tisular ha generado la trombina. La tendencia hemorrágica puede depender de los niveles de otros factores de coagulación como el FVIII:C y el factor von Willebrand (FvW). El gen está en el cromosoma 4.

La deficiencia de factor XI es la más frecuente entre los trastornos poco comunes. Esta deficiencia es particularmente común en los judíos asquenazí, entre los que el porcentaje de portadores es del 8-9%. En esta población, la mayoría de los individuos tienen una o dos de dos mutaciones particulares: un codón de terminación en el exón 5 (tipo II), y una mutación sustitutiva en el exón 9 (tipo III) que produce una secreción reducida de la molécula. En otras poblaciones las mutaciones son más variables, pero se han señalado mutaciones fundadoras entre los ingleses (hasta en el 1-2% de la población) y los vascos.

Los heterocigotas con FXI a menudo tienen un riesgo hemorrágico que no puede predecirse adecuadamente mediante el nivel de FXI:C [27]. Las mujeres pueden presentar menorragia y hemorragia posparto. Las personas con deficiencias graves (FXI

<10 UI/dl) presentan una leve tendencia hemorrágica posterior a cirugías, especialmente en áreas con alto potencial fibrinolítico como boca, nariz y tracto genito-urinario. Las hemorragias espontáneas son poco comunes y la hemartrosis no es característica. El trastorno pocas veces se presenta durante el periodo neonatal. No se ha informado de HIC, pero puede haber hemorragia después de la circuncisión.

Investigación de laboratorio

El TPPA es prolongado (dependiendo del reactivo) y el diagnóstico se establece con el ensayo de FXI. El límite inferior del rango normal es alrededor de 60-70 UI/dl; por ende, el defecto puede no detectarse con el TPPA. No obstante, debe tenerse cuidado ya que los heterocigotas pueden presentar hemorragia excesiva después de cirugía y parto.

Tratamiento

El tratamiento no es sencillo, en parte debido a la tendencia hemorrágica variable y a los riesgos relacionados con los concentrados de FXI actualmente disponibles. Dichos concentrados se han relacionado con riesgo de trombosis, principalmente en pacientes mayores con otros factores de riesgo. El PFC, de preferencia inactivado viralmente, es una alternativa, pero podrían requerirse grandes cantidades. No está claro cuál es el nivel hemostático, si bien un nivel de 30 UI/dl es probablemente adecuado para cirugía, en casos de deficiencia grave. Para quienes padecen una deficiencia leve y tienen un historial de hemorragias con un nivel basal superior a este, es razonable fijarse como objetivo un nivel de 70 UI/dl. Por lo tanto, el tratamiento óptimo variará dependiendo de las circunstancias individuales. Otra alternativa de tratamiento es el FVIIa recombinante, pero en un estudio piloto también se informó de episodios trombóticos [28]. Las extracciones dentales pueden controlarse con ácido tranexámico oral nada más, aun en quienes padecen deficiencia grave. Durante el parto, el concentrado de FXI es la terapia adecuada para mujeres con deficiencia grave.

La circuncisión debería posponerse en bebés con niveles de FXI:C <10 UI/dl al nacer, y verificarse el nivel a los seis meses. Si sigue siendo <10 UI/dl, la intervención debería realizarse en el hospital, con cobertura adecuada, en coordinación con el Mohel en caso necesario.

Deficiencia de factor XII

La deficiencia de factor XII (FXII) no genera un trastorno de la coagulación. La deficiencia de FXII

(heterocigota) es común entre la población caucásica en general (2.3% de los donantes de sangre [29]) y es la causa más común de un TPPA prolongado inesperado durante las pruebas prequirúrgicas. La deficiencia grave de FXII es muy común entre los asiáticos, en los que por lo general es totalmente asintomática. Existe la posibilidad de que la deficiencia de FXII esté relacionada con episodios trombóticos, pero un análisis reciente indica que no hay tal relación [30, 31].

Deficiencia de factor XIII

La deficiencia de factor XIII (FXIII) es poco común y se calcula en 1 persona por millón de la población general. Como en el caso de los otros trastornos poco comunes, los heterocigotas son asintomáticos. El FXIII es un tetrámero con dos cadenas 'a' (en las que se encuentra el sitio de escisión de la trombina y un sitio de unión del calcio) y dos cadenas 'b' que se escinden cuando se activa el FXIII; en otras palabras, la unidad 'b' es portadora de la unidad activable 'a'. La molécula activada estabiliza luego a la fibrina, al entrecruzar las cadenas alfa y gama mediante la formación de enlaces lisina-glutamina. El inhibidor de la alfa2-plasmina se enlaza también a las cadenas 'a' de fibrina mediante el FXIIIa. De manera interesante, las subunidades tienen diferentes sitios de síntesis y ubicación. Las subunidades 'a' se localizan en plaquetas y megacariocitos, placenta, útero y macrófagos; mientras que las unidades 'b' se sintetizan en el hígado. Por lo tanto, el trasplante de hígado cambia la subunidad 'b' a la del donante, mientras que la unidad 'a' permanece sin cambios; y en caso de trasplante de médula ocurre lo contrario. El gen de la subunidad 'a' del FXIII está en el cromosoma 6, y el gen de la 'b' está en el cromosoma 1. La mayoría de las mutaciones relacionadas con la deficiencia de FXIII que han sido descritas son de la unidad 'a' [32].

El trastorno presenta considerable heterogeneidad molecular y, por lo tanto, gravedad clínica variable, lo cual abordan Anwar et al. [32]. Las personas afectadas tienden a presentar hemorragias excesivas del muñón umbilical y corren el riesgo de padecer HIC, la cual podría presentarse durante el periodo neonatal. También son comunes extensos moretones y hemorragias cutáneas, y los pacientes pueden padecer hemorragias musculares y articulares. El embarazo con frecuencia está relacionado con aborto, a menos que se administre tratamiento profiláctico.

Investigación de laboratorio

Todas las pruebas de coagulación estándar dan resultados normales. La solubilidad del coágulo se incrementa con trombina y suspensión en ácido acético al 2%, que es más sensible que la solubilidad en urea. Hay varios métodos para la medición del FXIII disponibles comercialmente, pero la rareza de este trastorno implica que los laboratorios no están familiarizados con esta prueba y podría ser recomendable enviar muestras a un laboratorio especializado para obtener una confirmación.

Tratamiento

Debido al alto riesgo de HIC, debería ofrecerse profilaxis a las personas con deficiencia grave. Hay concentrado de FXIII disponible y, dada la larga semivida del FXIII, sólo es necesario administrarlo cada 4-6 semanas. Otras fuentes de FXIII son el PFC, el crioprecipitado y el plasma almacenado. Debido a la dificultad para medir los niveles de FXIII, es difícil hacer recomendaciones sobre niveles mínimos o niveles hemostáticos para cirugía [1].

Conclusión

La expresión clínica de los trastornos de la coagulación poco comunes es más variable que la de la hemofilia y puede presentar desafíos tanto en su diagnóstico como en su tratamiento. La conciencia sobre un incremento en el riesgo de estos trastornos en grupos de población determinados generará un índice de sospecha más elevado y, por ende, el diagnóstico más precoz de bebés gravemente afectados que corren el riesgo de padecer hemorragias serias, particularmente HIC.

Referencias

1. Bolton-Maggs PH, Perry D, Chalmers EA, et al. The rare coagulation disorders - review with guidelines for management from the UKHCDO. *Haemophilia* 2004; 10:593-628.
2. Mannucci PM, Duga S, Peyvandi F. Recessively inherited coagulation disorders. *Blood* 2004; 104:1243-52.
3. Menegatti M, Karimi M, Garagiola I, Mannucci P, Peyvandi F. A rare inherited coagulation disorder: combined homozygous factor VII and factor X deficiency. *Am J Hematol* 2004; 77:90-1.
4. Peyvandi F, Asselta R, Mannucci PM. Autosomal recessive deficiencies of coagulation factors. *Rev Clin Exp Hematol* 2001; 5:369-88.
5. Peyvandi F, Duga S, Akhavan S, Mannucci PM. Rare coagulation deficiencies. *Haemophilia* 2002; 8:308-21.

6. Peyvandi F, Mannucci PM. Rare coagulation disorders. *Thromb Haemost* 1999; 82:1207-14.
7. Peyvandi F, Mannucci PM, Asti M, et al. Clinical manifestations in 28 Italian and Iranian patients with severe factor VII deficiency. *Haemophilia* 1997; 3:242-246.
8. Peyvandi F, Mannucci PM, Lak M, et al. Congenital factor X deficiency: spectrum of bleeding symptoms in 32 Iranian patients. *Br J Haematol* 1998; 102:626-8.
9. Peyvandi F, Tuddenham EG, Akhtari AM, Lak M, Mannucci PM. Bleeding symptoms in 27 Iranian patients with the combined deficiency of factor V and factor VIII. *Br J Haematol* 1998; 100:773-6.
10. Lak M, Keihani M, Elahi F, Peyvandi F, Mannucci PM. Bleeding and thrombosis in 55 patients with inherited afibrinogenemia. *Br J Haematol* 1999; 107:204-6.
11. Lak M, Peyvandi F, Ali Sharifian A, Karimi K, Mannucci PM. Pattern of symptoms in 93 Iranian patients with severe factor XIII deficiency. *J Thromb Haemost* 2003; 1:1852-3.
12. Lak M, Sharifian R, Peyvandi F, Mannucci PM. Symptoms of inherited factor V deficiency in 35 Iranian patients. *Br J Haematol* 1998; 103:1067-9.
13. Williams MD, Chalmers EA, Gibson BE. The investigation and management of neonatal haemostasis and thrombosis. *Br J Haematol* 2002; 119:295-309.
14. Fried K, Kaufman S. Congenital afibrinogenemia in 10 offspring of uncle-niece marriages. *Clin Genet* 1980; 17:223-7.
15. Kobayashi T, Kanayama N, Tokunaga N, Asahina T, Terao T. Prenatal and peripartum management of congenital afibrinogenemia. *Br J Haematol* 2000; 109:364-6.
16. Haverkate F, Samama M. Familial dysfibrinogenemia and thrombophilia. Report on a study of the SSC Subcommittee on Fibrinogen. *Thromb Haemost* 1995; 73:151-61.
17. United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. Guidelines on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. *Haemophilia* 2003; 9:1-23.
18. Roberts HR, Stinchcombe TE, Gabriel DA. The dysfibrinogenemias. *Br J Haematol* 2001; 114:249-57.
19. Girolami A, Scarano L, Saggiorato G, et al. Congenital deficiencies and abnormalities of prothrombin. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9:557-69.
20. Horowitz MS, Pehta JC. SD Plasma in TTP and coagulation factor deficiencies for which no concentrates are available. *Vox Sang* 1998; 74 (Suppl 1):231-5.
21. Nichols WC, Seligsohn U, Zivelin A, et al. Mutations in the ER-Golgi intermediate compartment protein ERGIC-53 cause combined deficiency of coagulation factors V and VIII. *Cell* 1998; 93:61-70.
22. Neerman-Arbez M, Johnson KM, Morris MA, et al. Molecular analysis of the ERGIC-53 gene in 35 families with combined factor V-factor VIII deficiency. *Blood* 1999; 93:2253-60.
23. Perry DJ. Factor VII Deficiency. *Br J Haematol* 2002; 118:689-700.
24. Kohler M. Thrombogenicity of prothrombin complex concentrates. *Thromb Res* 1999; 95:S13-7.
25. Brenner B, Sanchez-Vega B, Wu SM, et al. Missense mutation in gamma-glutamyl carboxylase gene causes combined deficiency of all vitamin K-dependent blood coagulation factors. *Blood* 1998; 92:4554-9.
26. Oldenburg J, von Brederlow B, Fregin A, et al. Congenital deficiency of vitamin K dependent coagulation factors in two families presents as a genetic defect of the vitamin K-epoxide-reductase-complex. *Thromb Haemost* 2000; 84:937-41.
27. Bolton-Maggs PH, Patterson DA, Wensley RT, Tuddenham EG. Definition of the bleeding tendency in factor XI-deficient kindreds—a clinical and laboratory study. *Thromb Haemost* 1995; 73:194-202.
28. O'Connell N, G P, et al. Prevention of surgical bleeding with recombinant factor VIIa in patients with factor XI deficiency. *Blood* 2002; 100:697a.
29. Halbmayer WM, Mannhalter C, Feichtinger C, Rubi K, Fischer M. [Factor XII (Hageman factor) deficiency: a risk factor for development of thromboembolism. Incidence of factor XII deficiency in patients after recurrent venous or arterial thromboembolism and myocardial infarction]. *Wien Med Wochenschr* 1993; 143:43-50.
30. Girolami A, Morello M, Girolami B, Lombardi AM, Bertolo C. Myocardial infarction and arterial thrombosis in severe (homozygous) FXII deficiency: No apparent causative relation. *Clin Appl Thromb Hemost* 2005; 11:49-53.
31. Koster T, Rosendaal FR, Briet E, Vandenbroucke JP. John Hageman's factor and deep-vein thrombosis: Leiden thrombophilia study. *Br J Haematol* 1994; 87:422-4.
32. Anwar R, Miloszewski KJ. Factor XIII deficiency. *Br J Haematol* 1999; 107:468-84.

Apéndice 1: Concentrados de factor de coagulación para trastornos de la coagulación poco comunes

MARCA	COMPANÍA	LUGAR DE FABRICACIÓN	PROCEDECENCIA DEL PLASMA	EXPORT./ NACIONAL	MÉTODO DE FRACCIONAMIENTO	INACTIVACIÓN VIRAL	COMENTARIOS
Clottagen (fibrinógeno)	LFB	Francia	Europa Occidental: no remunerada	Ambos	Crioprecipitado, absorción en gel de hidróxido de aluminio, cromatografía de intercambio de aniones	TNBP/polisorbato 80	
Fibrinogen HT	Benesis	Osaka, Japón	Japón: no remunerada	Nacional	Fraccionamiento con etanol, precipitación con glicina	TNBP/polisorbato 80; calor seco, 60° C, 72 hr; 35 nm nanofiltración	Sin adición de albúmina
Fibrinogen	SNBTS	Edimburgo, Escocia	EE. UU. y Alemania: no remunerada	Ambos	Precipitación múltiple, cromatografía de intercambio de iones	TNBP/polisorbato 80; calor seco, 80° C, 72 hr	Sin adición de albúmina
FIBRORAAS (fibrinógeno)	Shanghai RAAS	Shanghai, China	China: aféresis remunerada y no remunerada	Ambos	Fraccionamiento múltiple	TNBP/polisorbato 80	
Haemocomplettan P = Haemocomplettan HS (fibrinógeno)	ZLB Behring	Marburg, Alemania	EE. UU., Austria, Alemania; remunerada y no remunerada	Ambos	Precipitación múltiple	Pasteurización a 60° C, 20 hr	Adición de albúmina
Factor VII*	Baxter BioScience	Viena, Austria	EE. UU., Austria, Rep. Checa, Alemania, Suecia: Principalmente aféresis remunerada	Ambos	Absorción de hidróxido de aluminio	Calor por vapor, 60° C, 10 hr a 190 mbar; luego 80° C, 1 hr a 375 mbar	
Factor VII*	Bio Products	Elstree, Inglaterra	EE. UU.: aféresis remunerada	Ambos	Cromatografía de intercambio de iones	Calor seco, 80° C, 72 hr	AE 1.5 – 2 U/mg proteína
FACTEUR VII*	LFB	Francia	Francia: recuperada no remunerada y aféresis	Ambos	Absorción DEAE, cromatografía de intercambio de aniones	TNBP/polisorbato 80	AE 1-2 U/mg proteína; sin adición de albúmina
Factor XI	Bio Products	Elstree, Inglaterra	EE. UU.: aféresis remunerada	Ambos	Cromatografía de afinidad de la sefarosa de la heparina	Calor seco, 80° C, 72 hr	Adición de heparina, anti-trombina III, AE 3- >5 U/mg proteína
HEMOLEVEN (Factor XI)	LFB	Francia	Europa Occidental: no remunerada	Ambos	Diálisis, cromatografía de intercambio de cationes	Solvente/detergente, 15 nm nanofiltración	Adición de heparina, anti-trombina III, e inhibidor de la C-1 esterasa
NovoSeven = Niasase (en Canadá)	Novo Nordisk	Copenhague, Dinamarca	Ninguna	Ambos	Factor VIIa recombinante	Ninguna	En EE. UU., también aprobado para deficiencia congénita de factor VII
Fibrogammin P = Fibrogammin HS (Factor XIII)	ZLB Behring	Marburg, Alemania	EE. UU., Austria, Alemania: remunerada y no remunerada	Ambos	Precipitación múltiple	Pasteurización a 60° C, 10 hr	Adición de albúmina

Fuente: Reimpreso de Kasper C y Brooker M. *Registro de concentrados de factor de coagulación*, 7ª edición. Montreal, Canadá, FMH, 2006.

* Nota de la autora: Las tres empresas que fabrican concentrados de FVII derivados de plasma cesarán su producción ya que el FVIIa recombinante está aprobado para el tratamiento de la deficiencia de FVII.

Apéndice 2: Concentrados de complejo de protrombina (“CCP”; concentrados de protrombina y factores VII, IX y X)

MARCA	COMPAÑÍA	LUGAR DE FABRICACIÓN	PROCEDENCIA DEL PLASMA	EXPORT./ NACIONAL	MÉTODO DE FRACCIÓNAMIENTO	INACTIVACIÓN VIRAL	AE: UI/mg FIX	COMENTARIOS
Proplex – T	Baxter BioScience	Los Ángeles, CA, EE. UU.	EE: UU: aféresis remunerada	Ambos	Absorción de fostafo tricálcico, fraccionamiento PEG	Exposición a 20% etanol; calor seco, 60° C, 144 hr	> 8	Adición de heparina; máximo 3.5 U factor VII por UI de factor IX
Prothraas	Shanghai RAAS	Shanghai, China	China: aféresis remunerada y no remunerada	Ambos	Precipitación PEG, DEAE sephadex	Solvente/detergente, nanofiltración		
Beriplex P/N	ZLB Behring	Marburg, Alemania	EE. UU., Austria, Alemania: remunerada y no remunerada	Ambos	DEAE-sephadex	Pasteurización a 60° C, 10 hr y nanofiltración	3.5 – 5	Contiene 700-900 UI de proteína C por 500 UI de factor IX; adición de anti-trombina III, heparina y albúmina
Faktor IX HS Behring	ZLB Behring	Marburg, Alemania	EE. UU, Austria, Alemania: remunerada y no remunerada	Ambos	DEAE-sephadex y precipitaciones	Pasteurización a 60° C, 10 hr	15	Contiene cantidad elevada de factor X; adición de antitrombina III y heparina; sin adición de albúmina
Haemosolvex Factor IX	National Bioproducts	Durban, Sudáfrica	Sudáfrica: no remunerada	Ambos	DEAE-sephadex	TNBP/polisorbato 80	1.5	Sin adición de albúmina; adición de heparina
Profiline SD	Grifols	Los Ángeles, CA, EE. UU.	EE. UU.: aféresis remunerada	Ambos	Doble cromatografía DEAE celulosa	Solvente/detergente	4	Sin adición de albúmina, heparina o antitrombina III
Prothrombinex - HT	CSL Bioplasma	Melbourne, Australia	Australia, Nueva Zelanda, Hong Kong, Malasia: no remunerada	Ambos	Absorción DEAE celulosa	Calor seco, 80° C, 72 hr	1 – 5	Sin adición de albúmina
Prothromplex-T	Baxter BioScience	Viena, Austria	EE. UU., Austria, Rep. Checa, Alemania, Suecia: principalmente aféresis remunerada	Ambos	Absorción por intercambio de iones	Calor por vapor, 60° C por 10 hr a 190 mbar, luego 80° C por 1 hr a 375 mbar		Adición de antitrombina III y heparina
Bebulin VH	Baxter BioScience	Viena, Austria	EE. UU: aféresis remunerada	Exportado a EE. UU.	Igual al anterior	Igual al anterior		Adición de heparina
HT DEFIX	SNBTS	Edimburgo, Escocia	EE. UU. y Alemania: no remunerada	Ambos	Cromatografía de intercambio de iones	Calor seco, 80° C, 72 hr	2	Adición de antitrombina III
Octaplex	Octapharma	Viena, Austria y Lingolsheim, Francia	Suecia, Austria, Alemania y EE. UU.	Ambos	Cromatografía de intercambio de iones	TNBP/polisorbato 80 y nanofiltración	1 o más	Adición de heparina; sin adición de antitrombina o albúmina; bajo contenido de factor VIIa
Facnyne	Greencross Corp	Seúl, Corea	Corea: no remunerada	Nacional	Cromatografía de intercambio de iones	TNBP/polisorbato 80	@ 6 – 7	Sin adición de albúmina
Cofact	Sanquin	Ámsterdam, Holanda	Holanda: no remunerada	Nacional	Cromatografía de intercambio de iones DEAE	TNBP/polisorbato 80 y 15 nm nanofiltración		Adición de antitrombina III
PPSB-human SD/Nano 300/600	NSTOB Cruz Roja Alemana	Springe, Alemania	Alemania: no remunerada	Nacional	DEAE-sephadex, cromatografía de intercambio de iones	TNBP/polisorbato 80 y dos etapas de nanofiltración: 50 nm y 15-19 nm	1	Adición de antitrombina III y heparina; sin adición de albúmina
UMAN Complex D.I.	Kedrion	Italia	Europa y EE. UU.: remunerada y no remunerada	Ambos	Intercambio de aniones: DEAE-sephadex/ cromatografía de sefariosa	TNBP/polisorbato 80 y calor seco, 100° C, 30 min	< 1.6	Adición de antitrombina III y heparina; sin adición de albúmina; títulos de factor II y factor X
KASKADIL	LFB	Francia	Europa Occidental: no remunerada	Ambos	Absorción DEAE-sephadex, cromatografía de intercambio de aniones	TNBP/polisorbato 80	0.6	

Fuente: Reimpreso de Kasper C y Brooker M. *Registro de concentrados de factor de coagulación*, 7ª edición, Montreal, Canadá, FMH, 2006.

La publicación de esta monografía se
realizó con el apoyo de un donativo
educacional irrestricto de

LFB

(Laboratoire français du fractionnement
et des biotechnologies)

