

Orientació diagnòstica de la diàtesi hemorràgica

Dr. Josep Lluís Dapena i Díaz
Servei d'Oncologia i Hematologia Pediàtriques
Hospital Universitari Vall d'Hebron
jldapena@vhebron.net

Caso clínico 1

- Niño de 5 años postoperado de estenosis pulmonar, en el 5º día postoperatorio, al que se le practica una analítica de control previo a su traslado desde la UCI a planta.
- ❑ Plaquetas: 220 x 10E9/L
- ❑ TTPA: alargado.
- ❑ TP: normal.
- ❑ TT: alargado.
- ❑ T. Reptilase: normal.
- ❑ Fibrinógeno: normal.

DIAGNÓSTICO: Muestra contaminada por heparina

¿De donde se ha extraído la muestra? Aunque el paciente no esté anticoagulado, es frecuente que las muestras procedentes de catéteres estén contaminadas por heparina. En ocasiones, si la muestra se extrae de un vaso sanguíneo próximo a la vía por la que pasa la heparina el resultado no es indicativo del nivel de anticoagulación del paciente. Los estudios de coagulación siempre se deben hacer de una muestra extraída por punción venosa y en pacientes anticoagulados con heparina la punción se debe realizar en un punto diatante del lugar de infusión de la heparina.

Caso clínico 2

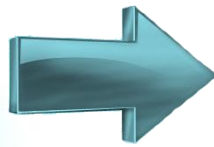
- Lactante de 5 meses de edad ingresado por sospecha de malos tratos. AP: RNAT. Caída del cordón umbilical a la 5ª semana de vida. A los 3 meses ingresa por hematoma en muslo sin antecedente traumático y a los 4 meses por hematoma en antebrazo derecho. El 5º día de ingreso fallece por hemorragia localizada en tronco cerebral.
- ❑ Plaquetas: 220 x 10E9/L
- ❑ TTPA: N.
- ❑ TP: N
- ❑ TT: N.
- ❑ T. Reptilase: N.
- ❑ Fibrinógeno: N.
- ❑ PDF y DD: N

DIAGNÓSTICO: Déficit de factor XIII

El déficit de factor XIII o factor estabilizador de la fibrina se hereda de forma autosómica recesiva. Los pacientes afectados de este déficit presentan retraso en la caída del cordón umbilical, hematomas tras mínimos traumatismos, retraso en la cicatrización de las heridas, alteraciones en la odontogénesis, quistes óseos hemorrágicos, púrpura petequiral tras la ingesta de aspirina, hematuria, hemorragia retroperitoneal y hemorragia intracraneal. Las pruebas de hemostasia básica son normales. Las pruebas de solubilidad del coágulo muestran una inestabilidad del coágulo por lisis en menos tiempo del normal. Se debe determinar la tasa de factor en el paciente y los padres.

Introducción

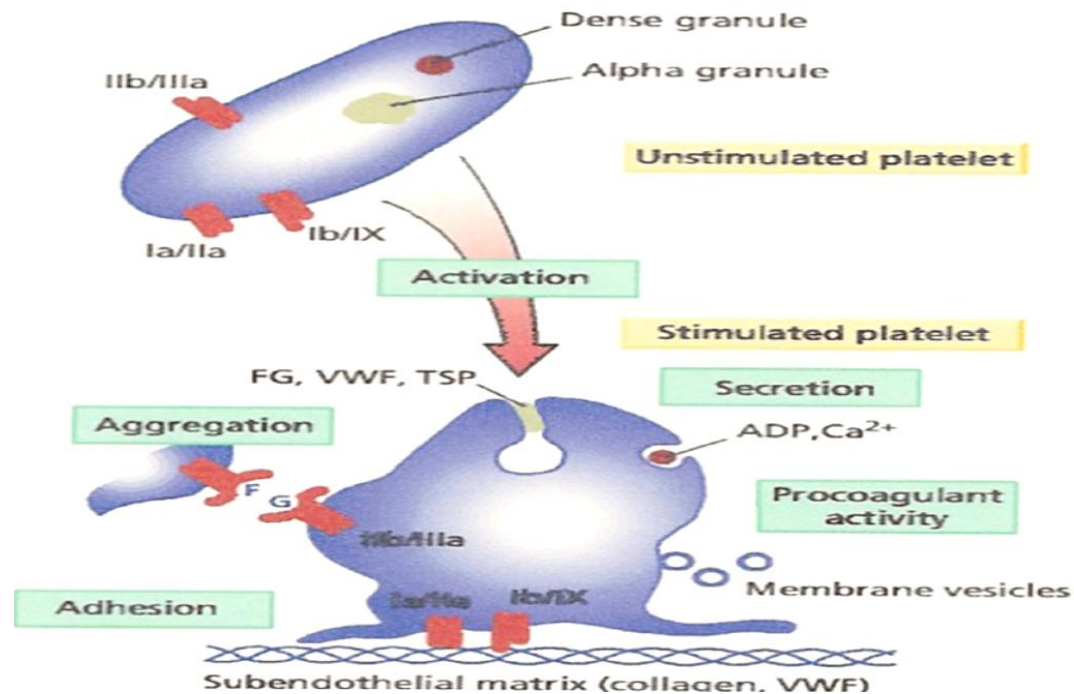
- La hemostasia es un mecanismo fisiológico complejo destinado a salvaguardar la fluidez de la sangre e impedir su salida del torrente circulatorio en el caso de laceración vascular.
- Se necesita una correcta **integridad del árbol vascular**, unas **plaquetas normales** tanto en número como en actividad funcional y un **adecuado funcionamiento** de los mecanismos de **coagulación** y **fibrinólisis**.



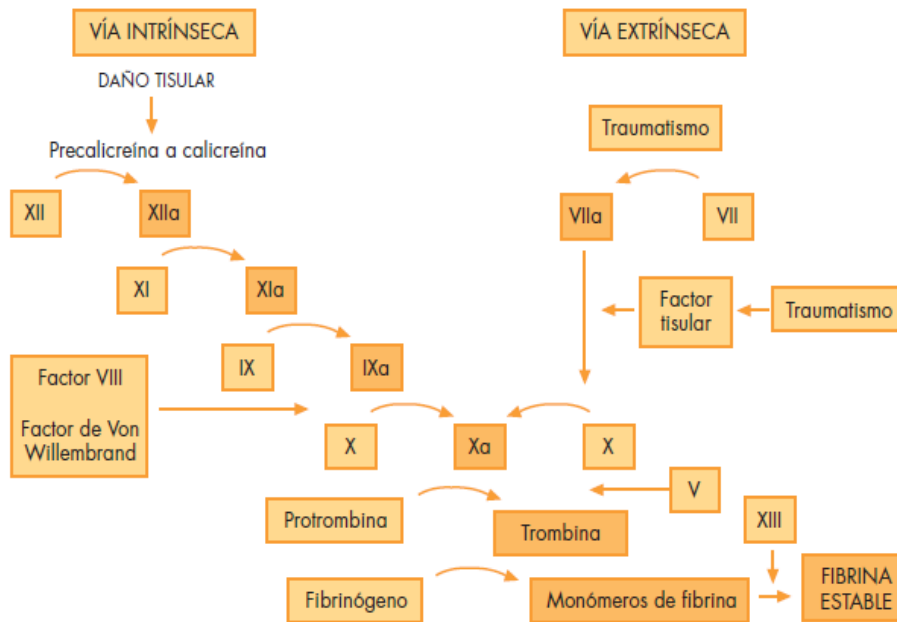
Cuadro hemorrágico

Fisiología

- La **hemostasia primaria** tiene como función la formación del tapón plaquetario o tapón hemostático primario. Su funcionamiento es rápido (3-5 minutos) y se trata de un mecanismo especialmente eficaz en vasos de pequeño calibre. El proceso está mediado por los vasos sanguíneos y las plaquetas circulantes.



Fisiología



- En el **proceso de coagulación** se pueden diferenciar 4 fases secuenciales: generación de actividad protrombinasa por la vía extrínseca o intrínseca, conversión de la protrombina en trombina, conversión del fibrinógeno en fibrina y estabilización del polímero de fibrina por el factor XIII.
- La **fibrinolisis** es el proceso de digestión proteolítica de la fibrina. El principal responsable de esta acción es el plasminógeno que es convertido a su forma activa plasmina y que, en condiciones normales, actúa sobre el coágulo de fibrina. La proteólisis de la fibrina implica la aparición de dímeros D y otros productos de degradación de la fibrina.

Motivos de consulta

- Pacientes que consultan por **historia actual o pasada de hemorragias inesperadas o excesivas.**
- Enfermos en los que se ha detectado la existencia de **alguna anomalía en las pruebas de rutina de hemostasia.**
- Pacientes sin trastornos previos que son sometidos a un **estudio de hemostasia antes de un procedimiento invasivo o cirugía programada.**
- Enfermos que presentan una **hemorragia inesperada o excesiva tras un procedimiento de tipo invasivo o cualquier tipo de cirugía.**

Evaluación clínica

1. ¿Existe una **tendencia hemorrágica**?
2. ¿Es **familiar** o **adquirida**?
3. ¿Afecta a la **hemostasia primaria** o a la **formación y estabilización de la fibrina**?
4. ¿Existe alguna **otra enfermedad** o situación que puede ser la causa o puede exacerbar la tendencia hemorrágica?
5. ¿Es la tendencia hemorrágica inducida por algún **fármaco**?

Historia clínica

Anamnesis	Preguntar, investigar	Orienta
Edad de inicio		Congénita /adquirida
Sexo		Patología ligada al sexo
Características del sangrado	Duración Cede espontáneamente o no Local-generalizado Sangrado inmediato Sangrado diferido	Patológico si o no CID, hepatopatía, uremia Deficiencia de vitamina-K Vaso/plaqueta Coagulopatía
Desde cuando	Agudo - crónico	Congénito - adquirido
Desencadenantes	Traumatismos, cirugía, fármacos, patología asociada	Primario o secundario (forma parte de otro proceso)
Respuesta hemostásica ante situaciones de riesgo de sangrado	Sangrado cordón umbilical. Cefalohematoma relacionado con el parto Administración im de vitamina K Deambulación, dentición, vacunación intervenciones quirúrgicas, traumatismos	Patológico: si o no Congénito/adquirido Gravedad de la patología
Cicatrización	Heridas, Caída tardía de cordón umbilical	Deficiencia de FXIII
Antecedentes familiares	Tendencia al sangrado con la cirugía, extracciones dentales, menstruación, parto Muertes neonatales Consanguinidad Enfermedades maternas	Investigar al menos 3 generaciones Hereditaria Dominante , recesiva, ligada al sexo Trombopenia neonatal

Historia hemorrágica

- ❑ **Hemorragias en piel:** petequias, púrpura, equimosis, hematoma. Todas estas lesiones se relacionan con una situación de trombopenia y/o trombopatía.
 - ***petequias:*** pequeñas manchas rojas de menos de 2 mm que aparecen diseminadas por el cuerpo. Cuando confluyen, la lesión se denomina púrpura.
 - ***equimosis:*** son placas hemorrágicas de varios centímetros de extensión, secundarias al sangrado hipodérmico.
 - ***hematoma:*** es la expresión de una gran equimosis, que infiltra el tejido subcutáneo y puede producir una deformidad de la región anatómica.
- ❑ **Hemorragias en mucosas:** epistaxis, gingivorragia, hematuria, hemoptisis, hematemesis, melenas y rectorragias.
- ❑ **Hemorragias articulares y musculares:** la aparición espontánea, o tras un mínimo traumatismo, de hemartrosis es siempre anormal e indica la existencia de una coagulopatía grave.
- ❑ **Hemorragias quirúrgicas o traumáticas:** la ausencia de sangrado tras cirugía o traumatismos es la mejor evidencia de normalidad de la hemostasia.
- ❑ **Otras hemorragias o alteraciones de interés:** SNC, sangrado por los puntos de venopunción, cordón umbilical, retraso en la cicatrización de las heridas.

Valoración global de la sintomatología hemorrágica

	Puntuación			
Síntomas	0	1	2	3
Epistaxis	No o insignificante	Presente	Taponamiento, cauterización	Transfusión de sangre o terapia sustitutiva
Cutáneos	No o insignificante	Petequias o contusiones	Hematomas	Consulta
Sangrado tras heridas leves	No o insignificante	Presente (1-5 episodios al año)	Consulta*	Hemostasia quirúrgica
Cavidad oral	No o insignificante	Presente	Consulta	Hemostasia quirúrgica/transfusión de sangre
Hemorragia GI	No o insignificante	Presente	Consulta	Cirugía/transfusión de sangre
Extracción dentaria	No o insignificante	Presente	Sutura o compresión	Transfusión de sangre
Cirugía	No o insignificante	Presente	Cirugía o reintervención	Transfusión de sangre
Menorragia	No o insignificante	Presente	Consulta, medicación, tratamiento con hierro	Transfusión de sangre, histerectomía, dilatación y curetaje
Hemorragia postparto	No o insignificante	Presente, tratamiento con hierro	Transfusión de sangre, dilatación curetaje, sutura	Histerectomía
Hematomas musculares	No o insignificante	Presente	Consulta	Transfusión de sangre, cirugía
Hemartrosis	No o insignificante	Presente	Consulta	Transfusión de sangre, cirugía
	0	1	2	3



Tipo de alteración hemorrágica

Tabla 1. Tipo de enfermedad hemorrágica

	<i>Hereditaria</i>	<i>Adquirida</i>
Edad de aparición	Infancia	Cualquiera
Historia de sangrado previo	Presente	Ausente
Historia familiar	Presente	Ausente
Tipo de hemorragia	Localizada	Generalizada
Asociación a enfermedades o fármacos	Ausente	Presente

	<i>Alteraciones hemostasia primaria</i>	<i>Alteraciones hemostasia secundaria</i>
Forma de comienzo	Espontánea	Secundaria a traumatismos
Aparición tras traumatismo	Inmediata	Tardía
Tipo de hemorragia	Prolongada y no recurrente	Prolongada y recurrente
Localización hemorragias:		
Piel	Petequias y equimosis	Hematomas
Mucosas	Frecuentes	Raras
Músculos y articulaciones	Raras	Frecuentes

Exploración física

Exploración		
Estado general	Bueno Enfermo	Primario Secundario
Tipo manifestación hemorrágica	Petequia, equimosis, púrpura Sangrado mucosas: epistaxis, gingivorragia, hipermenorrea, gastrointestinal Hematoma, músculo-esquelético Sangrado intracavitario: Hemartros, retroperitoneal, iabdominal Telangiectasias	Alteración de: Hemostasia primaria: plaqueta- vaso Coagulopatía Vascular
Malformaciones anomalías	Dismorfias faciales, cutáneas, esqueléticas, renales, cardíacas , malformaciones etc.	Síndromes Patología Congénita
Hiperlaxitud cutáneo-articular		Enfermedad de Ehlers-Danlos
Visceromegália	Hepatomegalia, esplenomegalia, adenopatias	Secundario

Historia de enfermedad concomitante o ingesta de fármacos

- Enfermedades renales
- Enfermedades hepáticas
- Enfermedades del tejido conectivo
- Neoplasias
- Sepsis
- Fármacos: Aspirina, AINEs, anticoagulantes orales, corticoides, quimioterápicos, trombolíticos, anticonvulsivantes, antibióticos, alopurinol, sulfamidas.

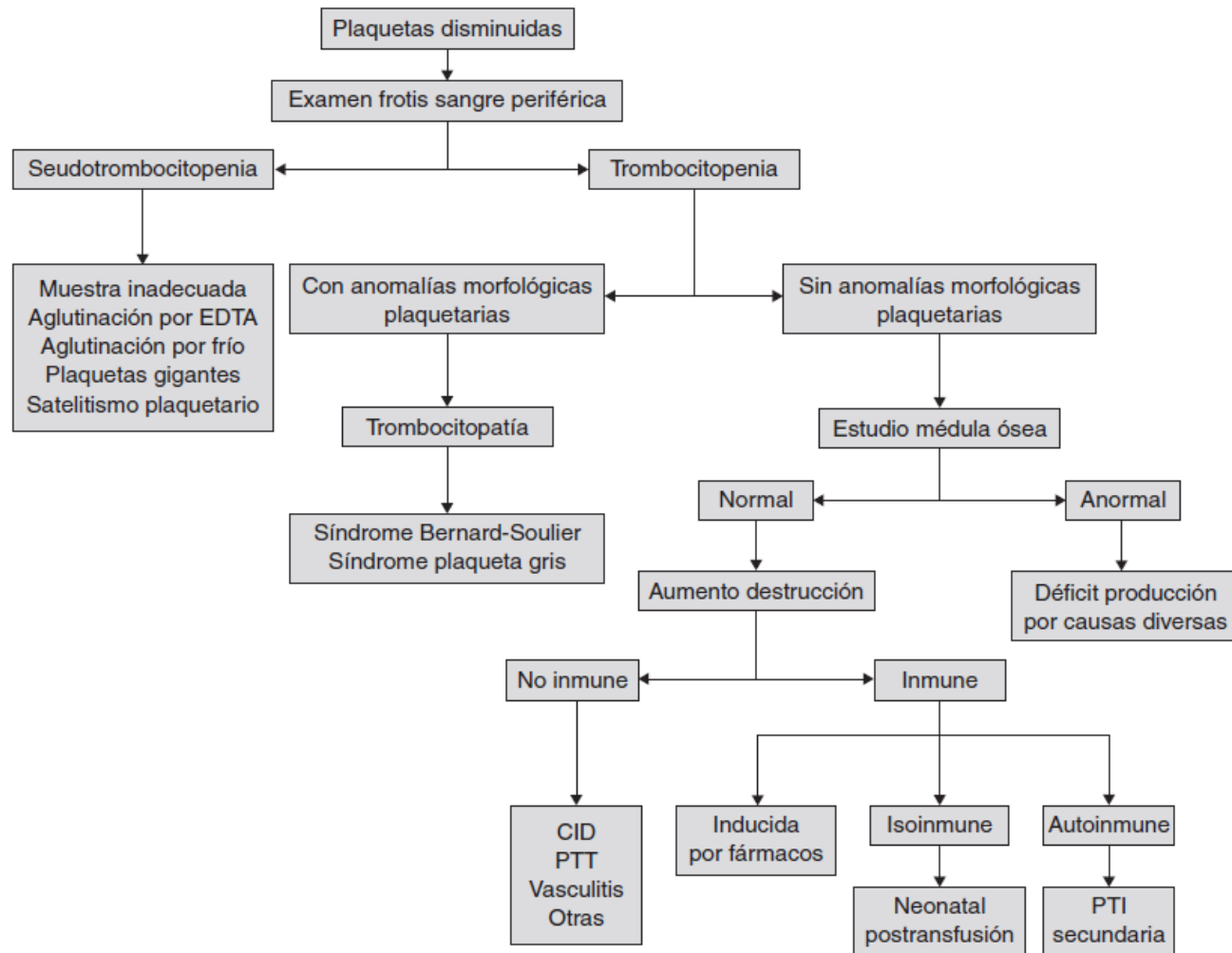
Pruebas básicas

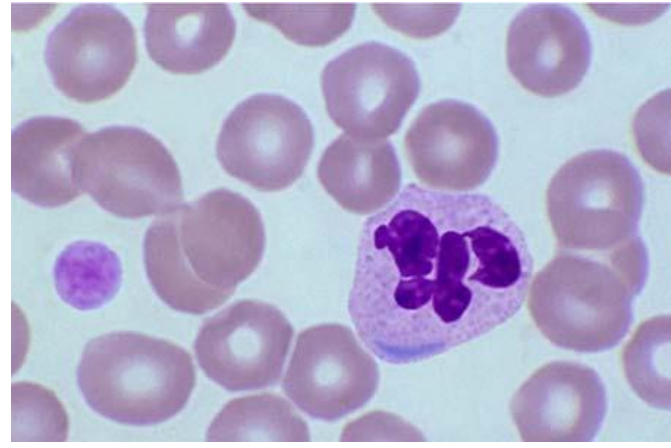
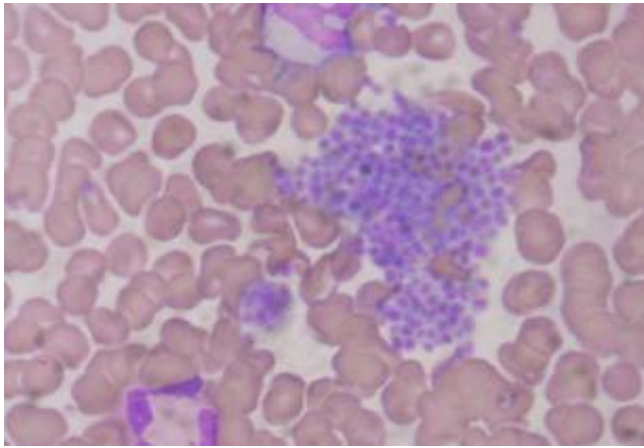
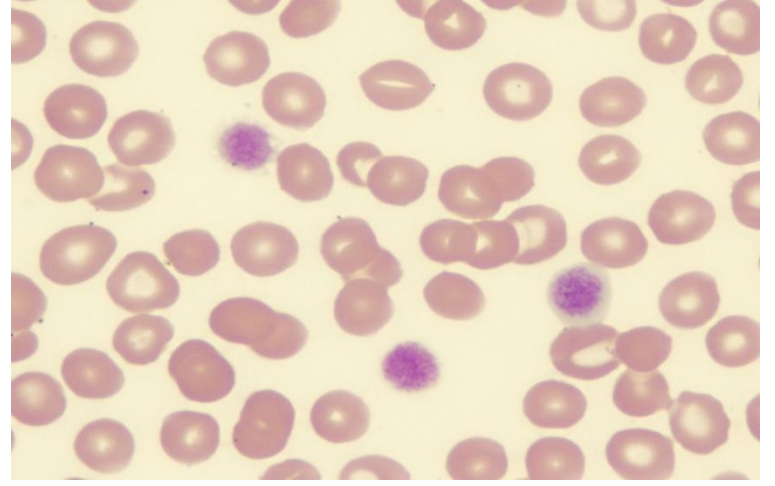
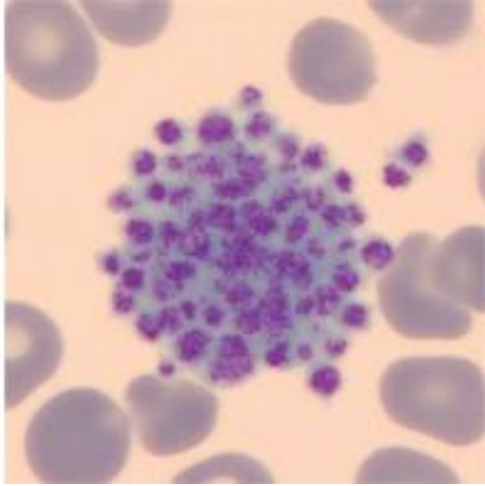
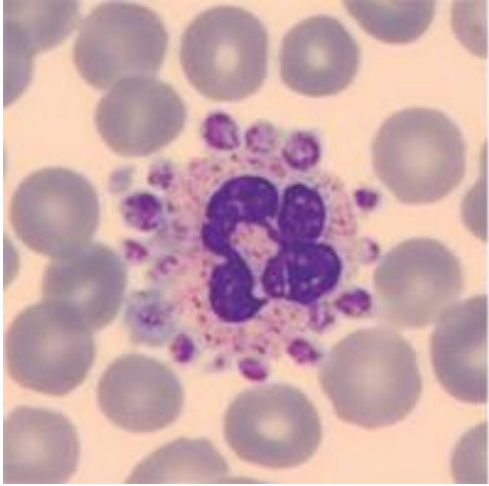
- Es importante una **correcta técnica de extracción**, debiendo ser siempre extraídas por venopunción limpia y no de catéteres venosos, ya que la presencia de heparina o el efecto dilucional por la mezcla de la sangre con los sueros que se inyectan a través del catéter, pueden alterar su resultado. Evidentemente, se deberán tener en cuenta los valores de referencia para cada edad.
- Con estas técnicas se detectan **más del 95% de los déficits graves**, pero son capaces de detectar solamente entre el **50 – 75 % de los leves**.
- La **normalidad de estas pruebas de rutina básicas no excluye**, totalmente, la presencia de una diátesis hemorrágica sistémica. En estos casos, será preciso la práctica de exámenes más específicos, no disponibles en todos los laboratorios.

Pruebas básicas

- **Pruebas sistemáticas de valoración de la hemostasia primaria**
 - ❑ **Recuento de plaquetas y morfología:** se realiza en contadores automáticos. Los valores de normalidad oscilan entre 150 y $450 \times 10^9/L$. Si se detecta una *trombopenia*, debe de revisarse el volumen plaquetario y la extensión sanguínea para evaluar características de la morfología plaquetaria y descartar la formación de agregados en la muestra. El **EDTA** puede causar aglutinación en las plaquetas y pseudotrombocitopenia.
 - ❑ **Tiempo de hemorragia in vivo:** el tiempo de sangría ha sido utilizado durante décadas pero es poco sensible y específico, sólo útil en manos expertas.
 - ❑ **PFA-100 o tiempo de sangría in vitro:** mide el tiempo de obturación tras el paso de sangre total por un tubo capilar en contacto con cartuchos conteniendo epinefrina o ADP. Se determina automáticamente el tiempo de obturación en segundos (VN: Col/EPI 100-150 seg, Col/ADP 85-120 seg). Útil para el diagnóstico de la enfermedad de Von Willebrand, trombotopatías congénitas o adquiridas y tratamiento antiagregante.

Interpretación de la disminución del recuento de plaquetas





Causas de trombocitopenia

▪ Congénitas/Hereditarias.

Trombopenia amegacariocítica congénita

Trombopenia con aplasia de radio (TAR)

Anemia de Fanconi

Macrocitopenias constitucionales:

Bernard Soulier

MYH9-relacionadas :A. May-Hegglin, S.Epstein, S.Fechtner, S.Sebastian

S. plaqueta gris, S. plaqueta montreal.

T. Paris-Trouseau

S. velocardiofacial, S. Jacobsen

Mediterránea

Otras.

Microtrombocitopenias constitucionales:

S. Wiskott-Aldrich, Trombopenia ligada al X.

▪ Adquiridas.

PTI

Trombopenia neonatal

Púrpura trombocitopénica asociada a otra enfermedad inmune

Infecciones (virus, bacterias, hongos)

PTT y síndrome hemolítico urémico.

Posttransfusional Hiperesplenismo.Cavernoma, Kasabach-Merrit

CID

Carencial (vitamina B12, ácido fólico)

Fármacos, radiaciones

Aplasia medular, síndrome mielodisplásico

Procesos infiltrativos (leucemia, mielofibrosis, histiocitosis, neuroblastoma, linfomas)

Secundaria a enfermedades congénitas: cardiopatía cianósica, osteopetrosis, e. metabólicas o de depósito

Protocolo de estudio y tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria (PTI-2010)

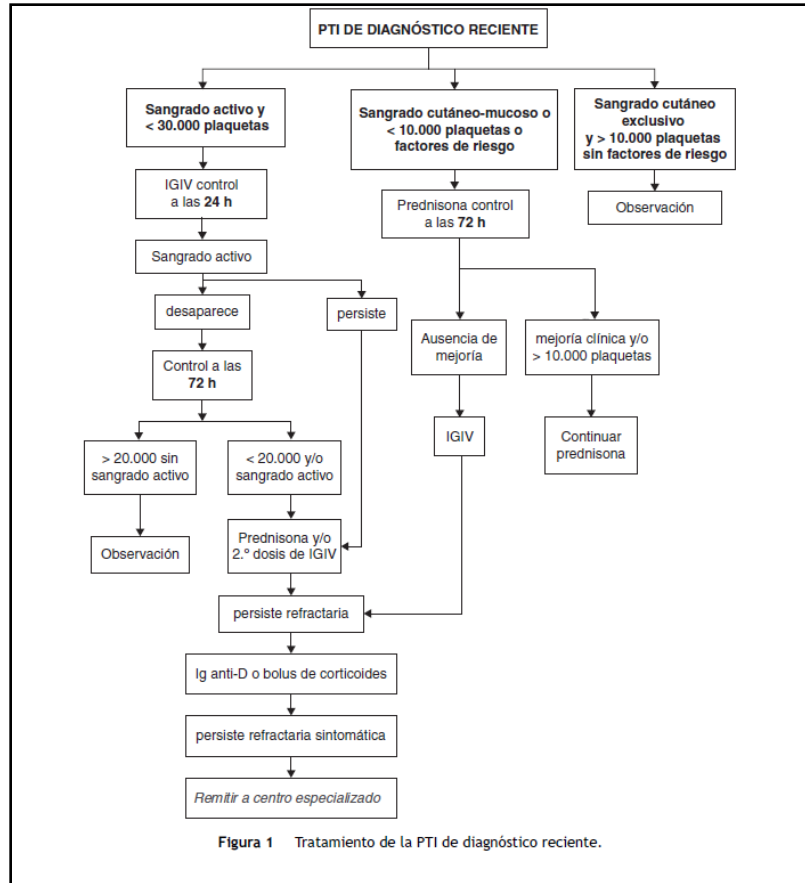


Figura 1 Tratamiento de la PTI de diagnóstico reciente.

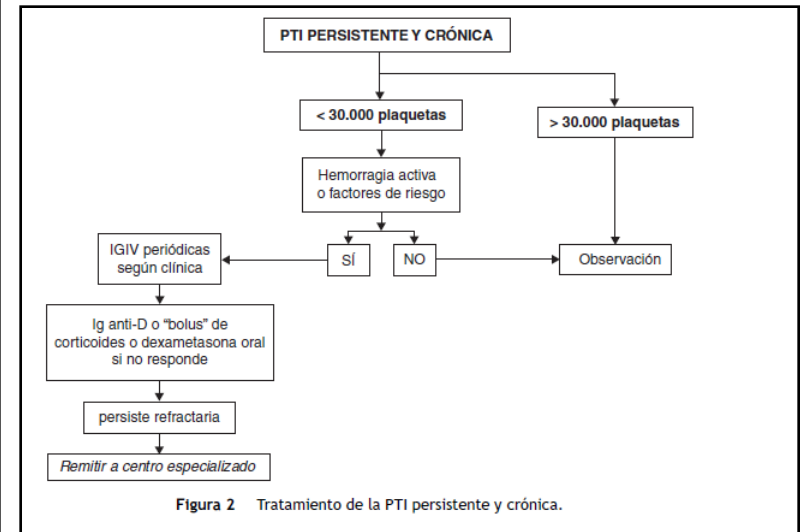


Figura 2 Tratamiento de la PTI persistente y crónica.

PFA-100

	Tiempos de Oclusión en el Platelet Function Analyzer (PFA-100)			
	Patrón A	Patrón B	Patrón C	Patrón D
COL-ADP	Normal	Normal	Prolongado	Prolongado >300 s
COL-EPI	Normal	Prolongado	Prolongado	Prolongado >300 s
Orientación diagnóstica	Normal	"Aspirin like" Defectos de almacenamiento y/o liberación	Enfermedad de von Willebrand	Enfermedad de von Willebrand o deficiencias graves de glicoproteínas
Considerar	Si hay discrepancia entre Patrón y puntuación de la clínica hemorrágica: a) Defectos almacenamiento y/o liberación; b) Enfermedad de VW-Normandy; c) Síndrome de Scott	Aspirina/Antiinflamatorios	Pseudo-von Willebrand Trombocitopenia/Anemia Cirrosis/Uremia	Trombocitopenia Anticuerpos Síndromes mieloproliferativos
Estudios sugeridos	a) Estudios de Agregación/ Liberación y detección de gránulos densos por ME; b) Binding FVIII-FVW; c) Consumo de protrombina	a) Estudios de Agregación con ácido araquidónico y U-46619; b) Estudios de liberación y detección de gránulos densos por ME; c) Metabolismo de la COX y metabolitos urinarios; d) Detección de salicilatos en orina	a) Estudios de agregación. Respuesta a la ristocetina*; b) Actividades FVIII, FVW: Ag, FVIII: RiCo; FVIII: Col; c) Composición multimérica; d) Genética molecular *Algunas variantes muestran aumentos de sensibilidad	a) Estudios de agregación; b) Actividades FVIII, FVW: Ag, FVIII: RiCo; FVIII: Col y composición multimérica; c) Citometría de flujo; d) Análisis de glicoproteínas en geles. Inmunoblotting; e) Genética molecular

Trombocitopatías

▪ Congénitas

Tromboastenia de Glazmann

S. Bernard-Soulier

Pseudo von Willebrand tipo plaquetario

Defectos de pool granular:

gránulos alfa: s. plaqueta gris, Quebec, Paris-Trusseau, S. Jacobsen

gránulos densos: S. Hermansky-Pudlak, Chediack-Higashi

S. Scott

Desórdenes MYH99-relacionadas: A. May-Hegglin, S. Epstein, S. Fechtner, Sebastian, Montreal

S. Wiskott-Aldrich

Otros

▪ Adquiridas

Hepatopatías

Insuficiencia renal

Enfermedad autoinmune

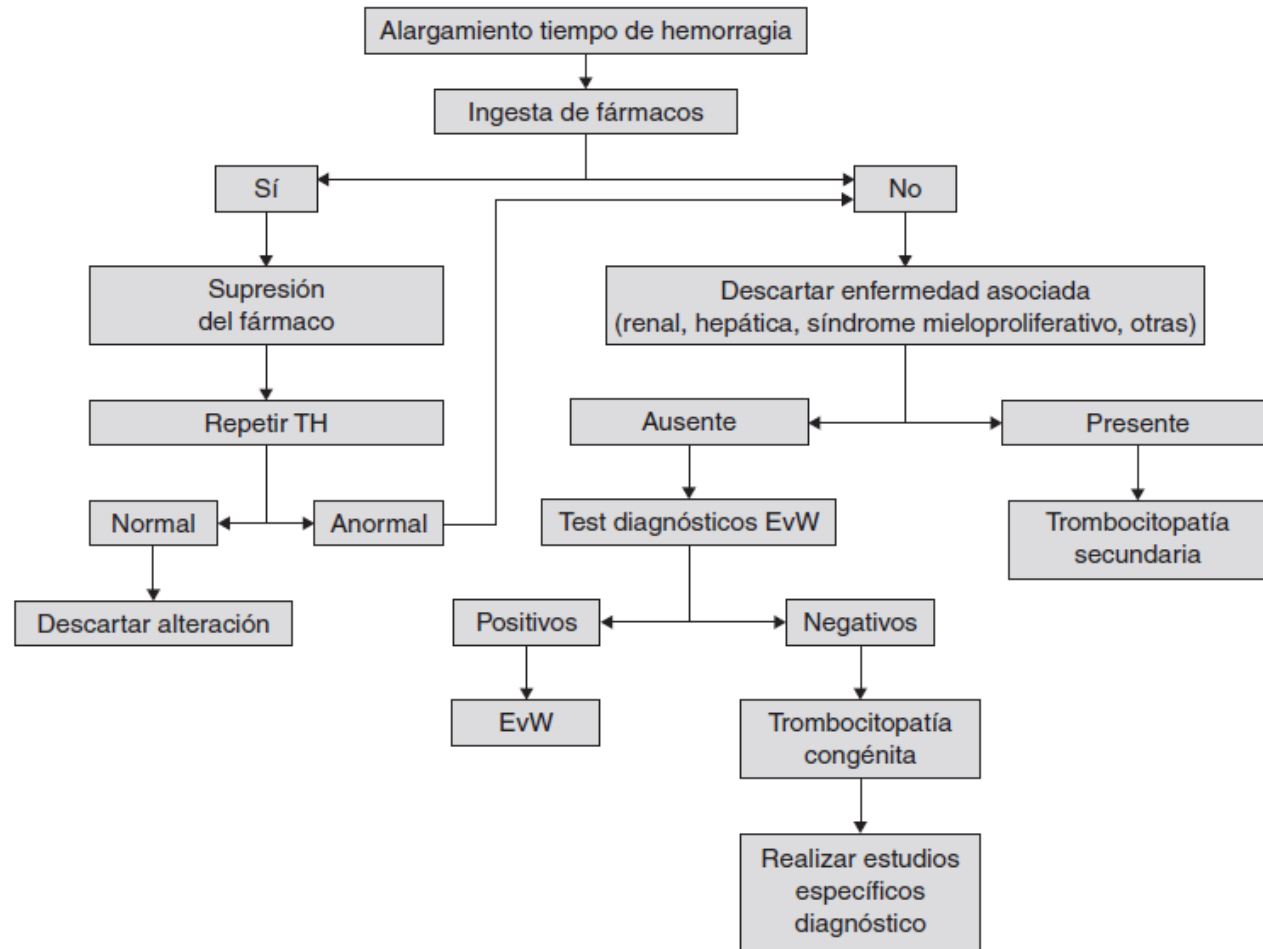
Toxicidad/fármacos: AAS, AINES,

betalactámicos, antidepresivos, valproato, dipiridamol, abciximab

clopidogrel, trifusal

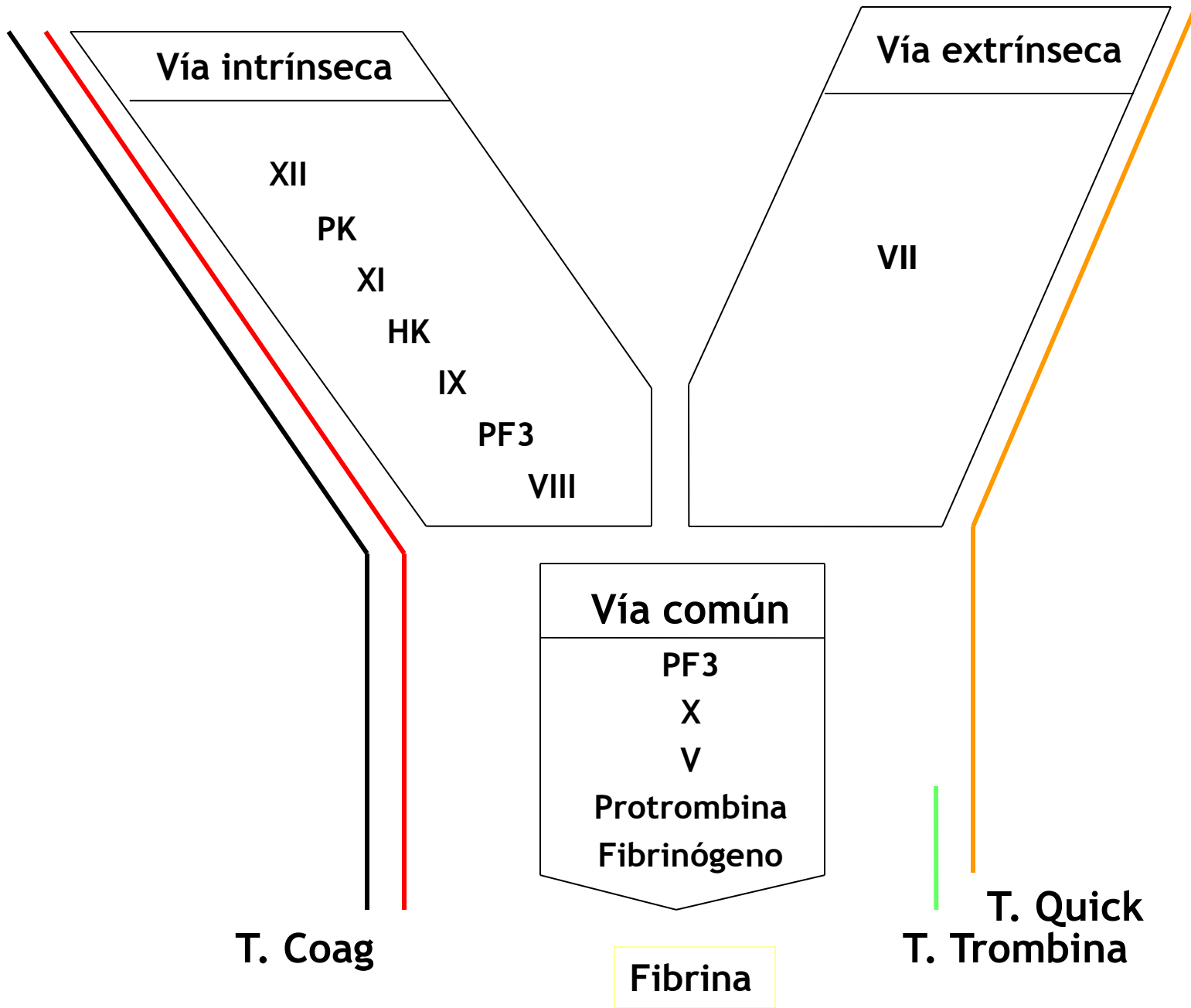
indofuben, ticoplidina, ciclosporina, clorpromacina, dextranos, contrastes radiológicos.

Interpretación del alargamiento del tiempo de hemorragia



Pruebas básicas de coagulación

- **Pruebas sistemáticas de valoración de la hemostasia secundaria**
 - ❑ **Tiempo parcial de tromboplastina (TTPA):** mide esencialmente la *vía intrínseca*. Con la excepción de los factores VII y XIII, el TTPA evalúa todos los factores de la coagulación que intervienen en la formación de la fibrina. Esta prueba se alarga en las alteraciones de las vías intrínseca y común.
 - ❑ **Tiempo de protrombina (TP):** explora la *vía extrínseca*. El TP es anormal en los trastornos de la vía extrínseca y de la vía común, es decir en los déficits de los factores VII, X, V, protrombina y fibrinógeno (como sustrato de la acción de la trombina)
- **Tiempo de trombina (TT):** explora la fase final de la coagulación, y mide el tiempo en que el fibrinógeno se transforma en fibrina. Se alarga cuando hay una deficiencia cuantitativa o cualitativa del fibrinógeno en presencia de heparina u otros anticuerpos antitrombina. Con frecuencia el TT no se prolonga hasta que la tasa de fibrinógeno es < 100 mg/dL. Una discrepancia entre ambos puede indicar disfibrinogenemia. El **tiempo de reptilase**, no se afecta por la presencia de heparina.

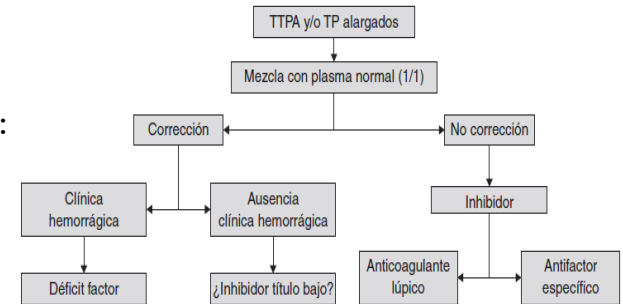


Alargamiento del TTPa con TP normal

- ¿ Existe un anticoagulante circulante ?

Mezcla al 50% del plasma problema con un plasma normal:

- ❑ **Corrige:** deficiencia de factores.
- ❑ **Persiste alargado:** presencia de un inhibidor.



- Una vez descartada la presencia de un inhibidor: **dosificación de los factores de la vía intrínseca VIII, IX, XI o XII.**
- **Si** la dosificación de estos factores es **normal**, se determinará el **factor II** y si esta es normal, se puede pensar en un déficit de precalicreína o quininógeno de alto peso molecular.

Anomalías hereditarias de la vía intrínseca:

Déficit de factor VIII (Hemofilia A o enf. Von Willebrand)
Déficit de factor IX
Déficit de factor XI
Déficit de factor XII
Déficit de precalicreína
Déficit de quininógeno de alto peso molecular

Anomalías hereditarias o adquiridas de la vía común:

Déficit de factor X
Déficit de factor V
Déficit de factor II
Hipofibrinogenemia
Disfibrinogenemia

Inhibidores de la coagulación:

Anticoagulantes circulantes
(antiproteínas circulantes, antifosfolípidos)
Heparinemia
Inhibidores de la polimerización de la fibrina
Plasma citratado.

Caso clínico 3

- Lactante de 5 meses que acude a urgencias por erosión en el labio inferior que sangra de forma continua desde hace 24 horas.
- ❑ Plaquetas: $250 \times 10^9/L$
- ❑ TTPA: alargado.
- ❑ TP: normal.
- ❑ TT: normal.
- ❑ Fibrinógeno: normal.

❑ TTPA mezcla: corrige.

❑ Dosificación de factores de la vía intrínseca: factor VIII 3%, resto normal.

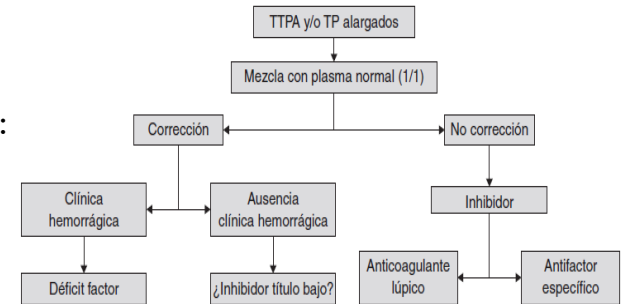
DIAGNÓSTICO: Hemofilia A moderada

Alargamiento del TP con TTPa normal

- ¿ Existe un anticoagulante circulante ?

Mezcla al 50% del plasma problema con un plasma normal:

- ❑ **Corrige:** deficiencia de factores.
- ❑ **Persiste alargado:** presencia de un inhibidor.



- Una vez descartada la presencia de un inhibidor: **dosificación de los factores VII, X, V y II.**
- Si existe un déficit aislado de alguno de estos factores se debe pensar en la posibilidad de una enfermedad hereditaria. Si el déficit es múltiple, el contexto más probable es el de enfermedad hepática, carencia de vitamina K o el inicio de una CID.

Anomalías hereditarias:

Déficit de factor VII
 Déficit de factor X
 Déficit de factor V
 Déficit de factor II
 Fibrinógeno

Anomalías adquiridas:

Enfermedades hepáticas (VII,X,II,V y I)
 Carencia de vitamina K (factores VII,X,II y IX)
 Desfibrinación o fibrinogenolisis: CID (I,II,V,X),
 fibrinogenolisis primaria (I,V).

Inhibidores de la vía extrínseca:

Heparinemia con alta tasa terapéutica
 Anticoagulante circulante
 antiprotrombinasa
 Disfibrinogenemia

Caso clínico 4

- Neonato de una semana de vida que acude a urgencias por hemorragia digestiva.
- ❑ Plaquetas: $250 \times 10^9/L$
- ❑ TTPA: N o discretamente \uparrow .
- ❑ TP: \uparrow .
- ❑ TT: normal.
- ❑ Fibrinógeno: normal.

❑ Dosificación de factores: disminución de factores II, VII, IX y X; resto de los factores dentro de la normalidad.

DIAGNÓSTICO: Déficit de vitamina K

Características de las principales moléculas implicadas en la coagulación y en la fibrinólisis.

	PMx10 ³	Forma activa	Nivel plasmático (nmol/l)	Otras características
Factor tisular	46	Cofactor	---	
Factor VII	50	Serín-proteasa	10	Vitamina-K-dependiente
Factor XII	80	Serín-proteasa	375	
Factor XI	160	Serín-proteasa	31	
Factor IX	56	Serín-proteasa	90	Vitamina-K-dependiente
Factor VIII	330	Cofactor	0.3	
Factor X	58	Serín-proteasa	136	Vitamina-K-dependiente
Factor V	330	Cofactor	30	
Protrombina	72	Serín-proteasa	1.388	Vitamina-K-dependiente
Fibrinógeno	330	Glucoproteína adhesiva	9.090	
Factor XIII	320	Transglutaminasa	31	
Trombomodulina	35	Cofactor	---	
Proteína C	62	Serín-proteasa	65	Vitamina-K-dependiente
Proteína S	69	Serín-proteasa	145	Vitamina-K-dependiente
AT III	58	Serpina	5.000	
TFPI	38	Inhibidor tipo Kunitz	2,25	

Alargamiento del TT

- **En ausencia de anticoagulante circulante**, obliga a determinar la clase de fibrinógeno, así como el dímero D y otros productos de degradación del fibrinógeno. Las posibilidades diagnósticas incluyen la hipo-afibrinogenemia o más frecuentemente una CID. Si todas las determinaciones son normales la posibilidad de una disfibrinogenemia debe ser evocada.

Déficit de fibrinógeno:

Afibrinogenemia

Hipofibrinogenemia

Disfibrinogenemia

Presencia de inhibidores de la fibrinoformación:

Heparinemia

Productos de degradación de la fibrina elevados

Inhibidores de la polimerización

Hiperfibrinogenemia importante

Hípergammaglobulinemia

Antitrombina Pittsburg

Proteinoglicanos circulantes.

Interpretación del TP y TTPA

	Anomalías congénitas	Anomalías adquiridas
TP alargado y TTPa normal	Déficit de FVII	Déficit de vitamina K Enfermedad hepática Tto con anticoagulantes orales
TTPa alargado y TP normal	Déficit de FVIII, FIX, FXI Déficit de FXII, precalicreina o cininógeno Enf. de Von Willebrand	Inhibidor adquirido Anticoagulante lúpico Presencia de heparina Hcto elevado
TP y TTPa alargados	Déficit de FX o FV Déficit de protrombina Déficit de fibrinógeno	Déficit de vitamina K Enfermedad hepática Tto con anticoagulantes orales Hematocrito elevado Anticoagulante circulante Tratamiento trombolítico CID/ Fibrinólisis primaria
TP y TTPa normales	Déficit de FXIII Déficit de α_2 -antiplasmina Disfibrinogenemia Déficit leve de factores	Trombocitopenia y/o trombocitopatía Anomalías vasculares Gammapatía monoclonal

Caso clínico 5

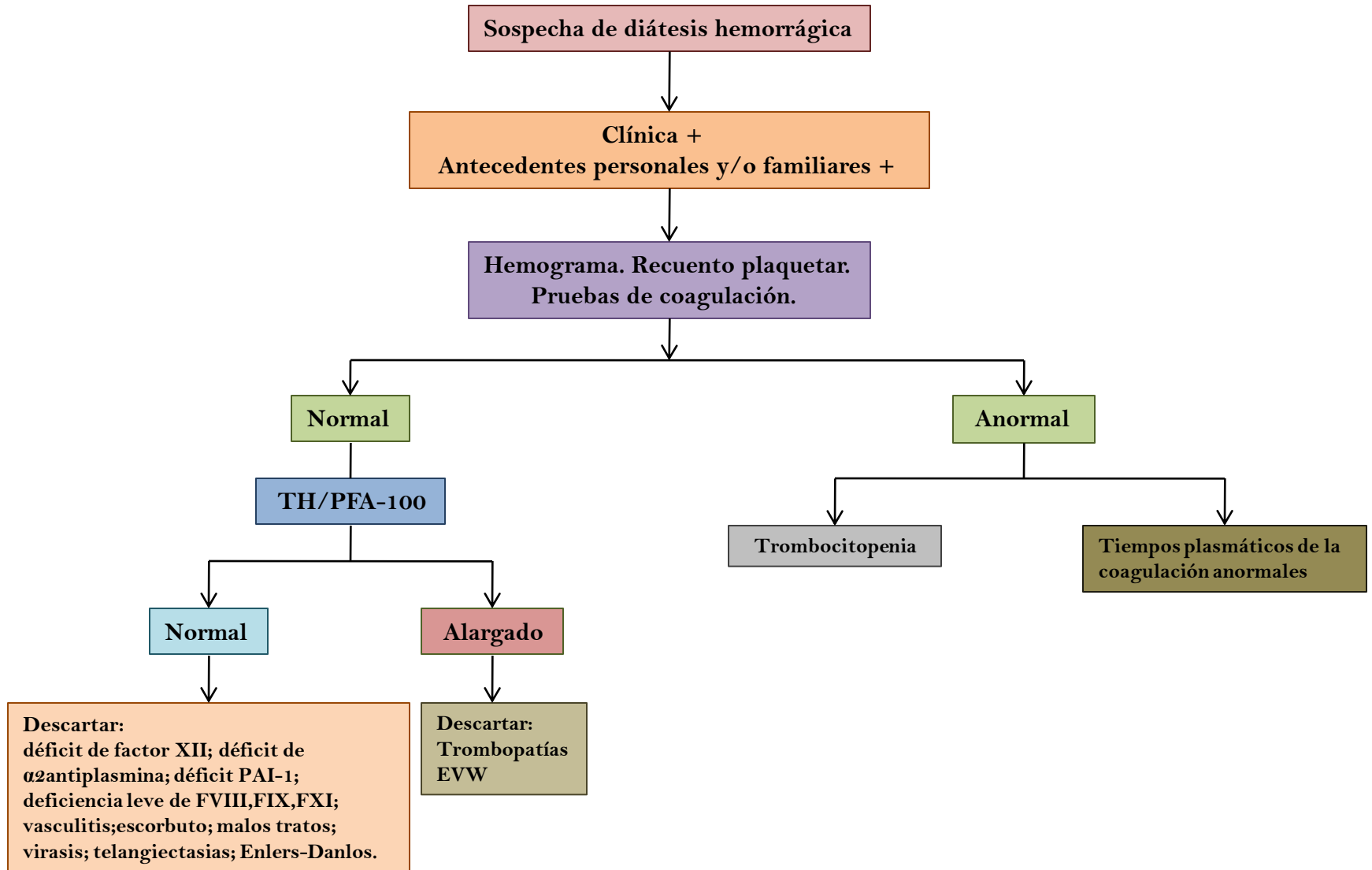
- Recién nacido a término que en las primeras horas de vida presenta una hemorragia cerebral espontánea.
- ❑ Plaquetas: $213 \times 10^9/L$
- ❑ TTPA: ↑.
- ❑ TP: ↑.
- ❑ TT: ↑.
- ❑ Treptilase: ↑.
- ❑ Fibrinógeno: normal. PDF: normal. Dímero-D: normal
- ❑ Determinación cualitativa de fibrinógeno: ↑

DIAGNÓSTICO: Disfibrinogenemia

Interpretación del TP y TTPa

	Anomalías congénitas	Anomalías adquiridas
TP alargado y TTPa normal	Déficit de FVII	Déficit de vitamina K Enfermedad hepática Tto con anticoagulantes orales
TTPa alargado y TP normal	Déficit de FVIII, FIX, FXI Déficit de FXII, precalicreina o cininógeno Enf. de Von Willebrand	Inhibidor adquirido Anticoagulante lúpico Presencia de heparina Hcto elevado
TP y TTPa alargados	Déficit de FX o FV Déficit de protrombina Déficit de fibrinógeno	Déficit de vitamina K Enfermedad hepática Tto con anticoagulantes orales Hematocrito elevado Anticoagulante circulante Tratamiento trombolítico CID/ Fibrinólisis primaria
TP y TTPa normales	Déficit de FXIII Déficit de α_2 -antiplasmina Disfibrinogenemia Déficit leve de factores	Trombocitopenia y/o trombocitopatía Anomalías vasculares Gammapatía monoclonal

Orientación diagnóstica de procesos hemorrágicos del niño



Caso clínico 5

- Paciente de 15 años que acude a Ucías por anemia en rango transfusional secundaria a metrorragia. AP: la madre refiere hematomas espontáneos tras la toma de AAS.
 - ❑ Plaquetas: $220 \times 10^9/L$
 - ❑ TTPA: alargado. TTPA mezcla: corrige.
 - ❑ TP: normal.
 - ❑ TT: normal.
 - ❑ Fibrinógeno: normal.
- ❑ Tiempo de hemorragia: alargado.
 - ❑ Pruebas de agregación plaquetaria: disminución de la agregación plaquetaria inducida por ristocetina.
 - ❑ Dosificación de factores VI: disminución de factor VIII 50%, resto normal.
 - ❑ Factor vW antigénico: disminuído.

DIAGNÓSTICO: Enfermedad de von Willebrand

Enfermedad de Von Willebrand.

- ❑ Deficiencia cualitativa o cuantitativa del FvW (cromosoma 12).
- ❑ Afecta ambos sexos.
- ❑ **Causa hereditaria más común de hemorragia mucocutánea.**
- ❑ **Incidencia en niños:** 1%, pero en los pacientes sintomáticos 1/ 10.000.
- ❑ El FvW se sintetiza en la célula endotelial y megacariocitos. Se localiza también en los gránulos alfa de las plaquetas.
- ❑ FvW: mediador de la adhesión de las plaquetas (receptores GP IIb/IIIa y GP Ib/IX/V) al colágeno del subendotelio dañado y da soporte al FVIII, al que protege de la degradación proteolítica prematura.
- ❑ **Clínica:** hemorragias cutáneo-mucosas (epistaxis, gingivorragia, metrorragia)
hemartros y hemorragias intramusculares (formas graves)

Enfermedad de Von Willebrand. Clasificación.

Subtipo	Definición	Frecuencia	Herencia
Tipo 1	Deficiencia parcial cuantitativa del FvW.	70 – 80%	Dominante
Tipo 2	Deficiencia cualitativa del FvW.		
2A	Disminución de la función del FvW, plaquetario dependiente, asociada a ausencia de los multímeros de mayor tamaño del FvW	10 – 15%	Dominante Rara vez recesivo
2B	Aumento de la afinidad del FvW por la GPIb plaquetaria.	< 5%	Dominante
2M	Disminución de la función del FvW, plaquetario dependiente, sin ausencia de multímeros de mayor tamaño del FvW.	Raro	Dominante
2N	Disminución de la afinidad del FvW por el FVIII.	Raro	Recesiva
Tipo 3	Deficiencia virtualmente completa del FvW.	1-5/10E6 hab	Recesiva

Enfermedad de Von Willebrand. Diagnóstico.

Subtipo	Clínica	FVIII:C	FvW:Ag	FvW: Rco/CB	RIPA	MAPM	Unión FVIII/Fv W	R DDAVP
Tipo 1	Leve Moderada	↓ (N)	↓	↓	↓ (N)	N	N	+++
Tipo 2								
2A	Leve Moderada	↓ (N)	↓ (N)	↓↓	↓	Ausencia MAPM	N	+/-
2B	Leve Moderada	↓ (N)	↓ / N	↓↓	↑	↓ MAPM(N)	N	CI
2M	Variable	N (↓)	N (↓)	↓↓ CB:N (↓)	↓	N	N	----
2N	Variable	↓↓	N (↓)	N (↓)	N	N	↓↓↓ Ausente	----
Tipo 3	Severa	↓↓↓	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	----	Ausente

Enfermedad de Von Willebrand. Tratamiento.

- **DDAVP:** liberación de FvW de las células endoteliales.
 - ↑ 2-5 veces del valor basal de FVIII u FvW plasmáticos.
 - Respuesta individual (test de respuesta).
 - Dosis: 0.3 µg/kg. Diluir en 50-100 mL de suero salino. 20-30 minutos.
 - Respuesta máxima: 30-120 minutos. Se puede repetir dosis (taquifilaxia)
 - Restricción hídrica y vigilar natremia. Taquicardia, cefalea.
- **Concentrados de FVIII ricos en FvW** (Hemate-P, Fandhi) **o crioprecipitados:**
en el tipo 3, en los pacientes que no responden a DDAVP, y en cualquier circunstancia grave o procedimiento quirúrgico mayor en los demás tipos.
- **Antifibrinolíticos:** hemorragias mucosas leves. No en hemorragia vías urinarias.
 - Ác. Tranexámico: 20-25 mg/kg/8 horas vo o 10-15 mg/kg/8horas ev
 - Ác. Aminocaproico: 100 mg/kg/6 horas vo o ev.

Deficiencias congénitas de factores de la coagulación

Factor	Herencia	Prevalencia	Sintomatología	Vida media horas	Nivel hemostático	Tto. sustitutivo
Fibrinógeno	AR	1:1x10E6	Hipofibrinogenemia:asintomática Afibrinogenemia:abortos, HIC, hemorragia umbilical, mucosas Disfibrinogenemia:abortos, hemorragia, trombosis o ambos.	72	100 mg/dL	Crioprecipitado Haemocomplettan-P
FII	AR	1:3x10E6	Cutaneomucosa, digestiva, menorragia, hemartros	70	20-30 UI/dL	PFC:15-20 ml/kg + 10 ml/kg cada 24-48 h PCC: FII 20-30 ml/kg cada 48 h
FV	AR/AD	1:1x10E6	Hemorragia: tasa < 10% y defecto plaquetar Cutáneo mucosa, menorragia, hemartros	30-40	15-25 UI/dL	PFC:15-20 ml/kg + 5 ml/kg cada 12 h Plaquetas en compromiso vital
FVII	AR	1:5x10E6	Nivel Si < 1%, similar a la hemofilia Si > 5%, clínica hemorrágica moderada	3-5	10-20 UI/dL	PFC:15-20 ml/kg + 5 ml/kg cada 12 horas PCC:50 U/kg cada 8 h FVIIpd:30-40 U/kg cada 6-12 horas rFVIIa: 20mcgr/kg/4-6 horas
FX	AR	1:1x10E6	Cutaneomucosa, hemartros	20	15-20 UI/dL	PFC:15-20 ml/kg + 10 ml/kg cada 24-48 horas PCC: FX 30 UI/kg/48 horas FX (X-IX) 10-20 UI/kg/48 horas
FXI	AR	1:1x10E6		50	15-20 UI/dL	PFC:10-20 ml/kg. Luego 5-10/kg/día C de FXI: Hemoleven
FXIII	AR	1:2x10E6	Cordón umbilical: sangrado, caída tardía, hemorragia tardía en las heridas con mala cicatrización, quistes óseos hemorrágicos, hemorragia intracraneal	7-10 días	5-10 UI/dL	FXIII (fibrogamin) profilactico: 50-75 U/kg/mes Crioprecipitado