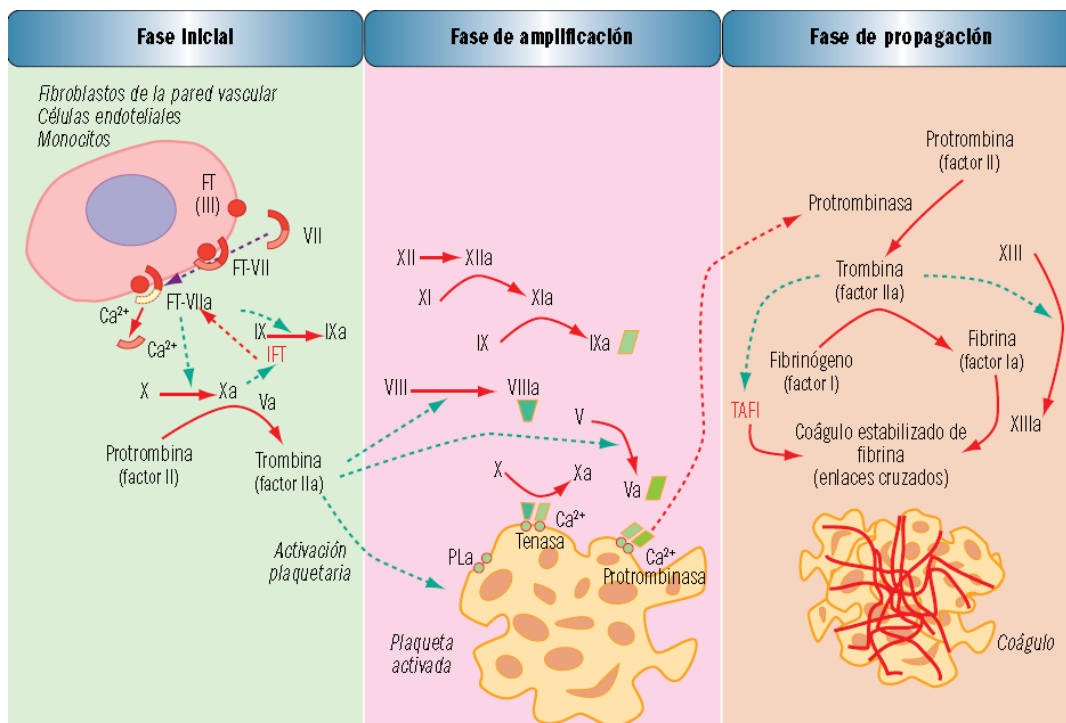


B02BD. FACTORES DE COAGULACIÓN SANGUÍNEA

La coagulación consiste en una serie de reacciones que se genera en la superficie de las células, que expresan en su superficie el factor tisular, y cuyo objetivo es la formación de trombina en sitios de lesión vascular. En ella participan **factores de la coagulación**, que se producen principalmente en el hígado y son liberados en el plasma. El actual modelo de la cascada de la coagulación considera tres fases: inicio, amplificación y acción de la trombina.

La **fase de inicio** se produce tras la lesión vascular, cuando el *factor VII* o *proconvertina* se une al *factor tisular* (FT) y, en presencia de Ca^{2+} , se activa proteolíticamente, dando lugar a *Factor VIIa* o *convertina*. El complejo *FT-VIIa* facilita la activación del factor IX y del factor X (factor Xa) en la superficie de la célula que, junto con el factor Va, cataliza la formación de trombina en muy pequeña cantidad, ya que a su vez va a estimular la producción de *inhibidor del factor tisular* (IFT), interrumpiendo la generación de trombina por esta vía. Sin embargo, esta pequeña cantidad de trombina formada es suficiente como para iniciar la **fase de amplificación**, ya que activa las plaquetas y diferentes factores de coagulación, permitiendo su ensamblaje a los fosfolípidos de membrana (PLa) y la unión a sus cofactores. Así, el *factor VIIIa* (*Factor Antihemofílico A activado*) y el *Factor IXa* (*Factor antihemofílico B o factor de Christmas*) van a constituir, asociados a los PLa y en presencia de calcio, el complejo *tenasa*, responsable de la activación proteolítica del *factor X* (*Factor de Stuart-Prower*). El *factor Va* (*proacelerina activada*), junto con el *factor Xa*, Ca^{2+} y PLa, constituyen el complejo *protrombinasa*.



En la **fase de propagación**, el complejo protrombinasa, 300.000 veces más activo que el *factor Xa* para generar trombina, hidroliza la *protrombina* (*Factor II*) liberando trombina, ya en gran cantidad, que va a catalizar la formación de *fibrina* (*Factor I*) y, con ella, la formación del coágulo. La trombina y el Ca^{2+} favorecen la activación del *factor XIII* (*Factor Estabilizante de Fibrina*), dando lugar a una *transglutaminasa* que cataliza la formación de enlaces cruzados (gamma-glutamil-epsilon-lisina) entre las cadenas de fibrina, lo que junto con un *inhibidor de la fibrinólisis* (TAFI, *thrombin activatable fibrinolysis inhibitor*) aportan estabilidad al coágulo, haciéndolo resistente a la lisis.

COAGULOPATÍAS HEREDITARIAS

Se trata de un conjunto de enfermedades ligadas a la inadecuada síntesis o función de alguno de los factores de coagulación sanguínea, de origen hereditario; es decir, son enfermedades ligadas a la transmisión de uno o varios genes defectuosos relacionados con la expresión de uno de esos factores de coagulación. Son todas ellas muy infrecuentes y, de hecho, la mayoría están catalogadas como *enfermedades raras*. Adicionalmente, existen también *coagulopatías adquiridas*, generalmente relacionadas con otras enfermedades o con intervenciones médico-quirúrgicas.

La más común de las coagulopatías hereditarias – en realidad, la menos infrecuente – es la **enfermedad de von Willebrand**, caracterizado por el déficit cualitativo y/o cuantitativo del *factor de von Willebrand* (*Factor vW*). Se ha calculado que en determinadas áreas puede llegar a afectar al 1% de la población, aunque los pacientes con problemas hemorrágicos graves no son numerosos. Por su parte, el déficit de *factor VIII* se conoce como **hemofilia A** y afecta entre

uno y tres varones de cada 10.000 personas a nivel mundial. A su vez, la deficiencia de *factor IX* se conoce como **hemofilia B** y afecta a uno de cada 30.000 varones.

El resto de las coagulopatías congénitas son mucho más infrecuentes. En todos los casos, tienen una herencia autosómica recesiva. Clínicamente se expresan con hemorragias de intensidad variable, manifestándose una mayor gravedad en los casos homocigóticos, en los que existe una muy baja concentración de factor de coagulación. El **déficit de protrombina** (factor II) ocurre en 1-2 casos por millón de habitantes. La deficiencia completa del factor II parece ser incompatible con la vida y en la mayoría de los casos se trata de deficiencias tipo I (disminución del factor II antigénico y funcional), aunque hay descritos casos de *disprotrombinemia*. El **déficit de factor VII** tiene una incidencia estimada en un caso por cada 500.000 habitantes y sus manifestaciones clínicas son similares al déficit de factor II. También el **déficit de factor X** tiene una frecuencia similar a la deficiencia de factor II; tiene una clínica similar al déficit de los otros factores del complejo protrombínico (II o VII).

Por su parte, el **déficit de factor XI** o **hemofilia C** tiene una incidencia de 1:1.000.000; la clínica hemorrágica suele ser moderada y el lugar más frecuente son las mucosas. La **deficiencia de Factor V** también tiene una incidencia de un caso por millón de habitantes y se caracteriza por sangrado tras maniobras invasivas y sangrado mucoso. Las **deficiencias de factor XII** o de otras proteínas de la fase de contacto (precalicreína o cininógeno de alto peso molecular) son asintomáticas. Finalmente, el **déficit congénito de factor XIII** está caracterizado por una tendencia hemorrágica, asociada frecuentemente a abortos espontáneos y anomalías de la cicatrización. Se trata del más raro de los déficits de factores de coagulación, estimándose la prevalencia de las formas homocigotas en un caso por cada 2-5 millones de personas.

Desde hace ya más de 150 años que se conocen los beneficios de la transfusión de sangre para controlar la hemorragia relacionada con la hemofilia y ya en 1923 Feissly demostró la superioridad del plasma sobre la sangre total para este fin. La introducción en la década de 1970 de los concentrados con factores derivados del plasma permitió un tratamiento mucho más eficaz y funcional de las formas conocidas de coagulopatía hereditaria, así como una notable reducción de la morbilidad y mortalidad asociada a la hemorragia. Esta favorable evolución del **tratamiento de restauración o de reemplazo** de los factores sanguíneos implicados en las coagulopatías hereditarias sufrió a principios de la década de los años 80 del pasado siglo un grave revés. Nada menos que tres de cada cuatro pacientes con hemofilia grave acabaron infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y prácticamente todos con el de la hepatitis C (VHC), como consecuencia de la transfusión de concentrados de plasma contaminados. En las décadas siguientes, la seguridad de estos productos se convirtió un elemento clave y derivó en la producción de concentrados no contaminados biológicamente, gracias a la incorporación de dobles sistemas de inactivación viral. A ello, cabe agregar la disponibilidad de análogos recombinantes de los factores naturales, carentes por completo de riesgo de contaminación por virus humanos. Sin embargo, tanto los medicamentos de origen extractivo, a partir de plasma humano, como los de origen recombinante siguen teniendo un problema importante que puede limitar o incluso anular su utilidad: la producción de *inhibidores* en la sangre de los pacientes.

Los objetivos principales de la terapia son prevenir la hemorragia y en su caso tratarla, así como sus complicaciones y secuelas, restaurar y mantener la función articular e integrar a los pacientes en la vida social normal. Para ello, los hemofílicos A moderados y leves se pueden tratar con desmopresina y antifibrinolíticos en un buen número de ocasiones; por el contrario, en las formas graves, es preciso utilizar un tratamiento sustitutivo con factor VIII o IX, según sea el caso, el cual puede ser concentrado plasmático purificado o recombinante. En todos los casos, la cantidad de factor a infundir depende de la gravedad de la hemorragia. Así, para combatir hemorragias graves o de riesgo vital se debe alcanzar un 100% de factor circulante. Ante una hemartrosis, el tratamiento debe ser lo más precoz posible (antes de 4 horas) y ante la duda, siempre se debe tratar. El objetivo de factor a conseguir es de un 30-50% (habitualmente 20-40 U/kg de factor VIII y 30-60 U/kg de factor IX).

En recién nacidos con sospecha de hemofilia se recomienda administrar vitamina K por vía intravenosa a través de los vasos umbilicales. En caso de que no sea posible, otra alternativa es la vía oral, con una dosis de carga de 1 mg, seguida de 25 µg durante varios días.

La desmopresina es un análogo sintético de la vasopresina capaz de liberar del endotelio Factor vW vascular al torrente circulatorio, con aumentos de 4-5 veces su valor basal y durante 8-10 horas. Los efectos adversos son ligeros, habiéndose descrito enrojecimiento facial, cefalea, hipotensión y taquicardia. La desmopresina se administra por vía endovenosa o intranasal y debe considerarse como primera opción terapéutica en pacientes con hemofilia A leve y hemorragias leves o moderadas o procedimientos invasivos menores. Para las hemorragias mucocutáneas se ha mostrado especialmente útil la administración de ácido tranexámico.

La actividad de los factores de coagulación se expresa en unidades internacionales (UI), que corresponden al 100% de actividad del correspondiente factor en 1 ml de plasma de donantes sanos. La administración de 1 UI/Kg de peso aumenta 1-2% de su nivel en plasma. En general, los pacientes con enfermedad grave aumentan 1% después de la primera inyección mientras que el aumento del 2% solo se produce cuando se consigue un equilibrio entre los compartimentos intra y extravascular. En cualquier caso, los regímenes de dosificación habituales se basan en ajustes según el peso de los pacientes, pero la mejor comprensión de la respuesta farmacocinética de un individuo ha demostrado ser más eficaz en la predicción de los niveles de factor de coagulación que protegen contra episodios de sangrado.

El desarrollo de la artropatía hemofílica está directamente relacionado con el número de episodios de sangrado, aunque algunos estudios sugieren que el deterioro de las articulaciones puede ocurrir incluso sin evidencia clínica de he-

martrosis. La artropatía, una vez establecida, es irreversible y progresiva; por lo tanto, la profilaxis, definida como la administración a largo plazo regular de los correspondientes factores implicados para prevenir hemorragias articulares, constituye el eje central de la gestión para los niños con hemofilia severa.

La profilaxis primaria consiste en la infusión regular de concentrados del factor deficitario, que se mantiene durante más de 46 semanas al año, y es iniciada antes de la aparición de alteraciones articulares. Hay datos clínicos que demuestran que la profilaxis iniciada a temprana edad protege contra el daño de las articulaciones y disminuye la frecuencia de las hemartrosis y otras hemorragias.

Como ya se ha indicado, el desarrollo de un inhibidor es la complicación más importante del tratamiento de restauración en el paciente hemofílico. Se trata de una inmunoglobulina IgG policlonal - la más común es la de tipo IgG4 - que se une a los dominios funcionales del Factor VIII e impide la interacción con los factores de la coagulación relacionados. Los inhibidores que reconocen epítomos propios del dominio A2 (aminoácidos 484-508) o A3 (aminoácidos 1811-1818) suelen bloquear de forma directa los lugares de unión de alta afinidad del Factor VIII activado con el Factor IX activado y el Factor X, impidiendo la formación del complejo tenasa. Los inhibidores dirigidos contra el dominio C2 (aminoácidos 2181 y 2243) suelen interferir en la unión del Factor VIII a fosfolípidos y al Factor von Willebrand. En general aparece tras las primeras exposiciones al factor - por término medio al cabo de 10-12 días de exposición - y con una frecuencia del 20-30% en los pacientes con hemofilia A grave.

Es recomendable realizar una detección precoz mediante la realización de determinaciones analíticas cada cinco dosis administradas, hasta la vigésima dosis y, posteriormente, cada 10 dosis hasta los 50 días. Superadas las 150 dosis, el riesgo de que aparezca baja notablemente, por lo que es suficiente un control anual. También se realiza una determinación antes de una intervención quirúrgica cuando se cambie el tipo de concentrado administrado, y si se observa ineficacia del tratamiento en el control de un episodio hemorrágico.

La elección del tratamiento hemostático está condicionada por el nivel o título del inhibidor (alto o bajo), y la respuesta después de una nueva estimulación. Se considera como inhibidor de título bajo aquél por debajo de 5 unidades Bethesda por mililitro (UB/ml), que se mantiene a pesar de la estimulación con sucesivas administraciones de Factor VIII. Se considera además como de bajo título y alta respuesta cuando se observa una respuesta rápida (alrededor de siete días) después de la administración de una dosis. Los pacientes con inhibidor de bajo título y poco respondedores son tratados con dosis más elevadas de Factor VIII, y un control estrecho de sus niveles. Para el cálculo de las dosis necesarias se debe tener en cuenta que se precisa una cantidad para neutralizar el efecto del inhibidor, más la cantidad de factor necesario para alcanzar los niveles terapéuticos deseados, de ahí la necesidad de un control estricto y personalizado. En pacientes con título alto puede disminuir el título en ausencia de administración de Factor VIII durante periodos prolongados de tiempo. En caso de pacientes con título alto de inhibidor deben ser tratados con agentes capaces de inducir la hemostasia en ausencia de Factor VIII o Factor IX.

La mayoría de los pacientes con hemofilia A sometidos a un tratamiento profiláctico reciben tres dosis semanales o una dosis cada dos días de 25-40 UI/kg, aunque, es habitual el tratamiento a demanda.