

TRASTORNOS DE LA COAGULACIÓN

*Laura Robles Pera
Raquel Benavent Boladeras*

Introducción

Hasta hoy en día conocemos poco la influencia de la edad en los trastornos de la coagulación, ya que no tenemos una clara evidencia del papel que juega la edad como factor de riesgo independiente en la trombosis o la hemorragia (1, 2).

En el contexto del diagnóstico, la edad es una variable intermedia para otros factores de riesgo (neoplasias o arterioesclerosis, por ejemplo). Aunque es cierto que con la edad aumentan diferentes enzimas de coagulación (factor VII, VIII, trombina, antitrombina...), y del D-dímero, también es verdad que hay personas centenarias que están sanas, por lo que factores de coagulación elevados pueden no ser marcadores de riesgo aumentado de trombosis (3).

Sistema hemostático-cascada de la coagulación

Como respuesta inicial a la lesión vascular, por acción del propio vaso y de la plaqueta, se inicia la hemostasia primaria, que finaliza con la activación del factor X y la activación del sistema de coagulación. La hemostasia secundaria (coagulación propiamente dicha) tiene como objetivo la formación de un coágulo estable de fibrina. Concomitantemente y con motivo de que este «tapón hemostático» no perdure más tiempo del necesario, poniendo en peligro la circulación del vaso, se pone en marcha la fibrinólisis (ver fig. 1).

Alteraciones hemorrágicas (5, 6, 7)

Ante una hemorragia, el primer paso para llegar a un buen diagnóstico es la exploración física. Una hemorragia de piel y mucosas, con petequias y equimosis, simétrica y difusa, tipo gingivorragia, hemoptisis, hemorragia digestiva, o bien un sangrado inmediato a un traumatismo o a la cirugía, indicará una alteración de la hemostasia primaria (8). Por otra parte, hematomas subcutáneos o musculares, con grandes equimosis, hemartros, hemorragias retroperitoneales o viscerales, o bien un sangrado horas o días posterior al traumatismo o a la cirugía, nos ha de hacer pensar en una alteración de la hemostasia secundaria.

El estudio de cualquier trastorno de la coagulación, se inicia con un hemograma y fórmula completos, plaquetas, tiempo de protrombina (PT) y tiempo de tromboplastina (PTT). A medida que avancemos en el diagnóstico diferencial, serán necesarias nuevas exploraciones complementarias.

Las alteraciones de la hemostasia primaria se deben a una alteración vascular o plaquetar.

Alteraciones vasculares

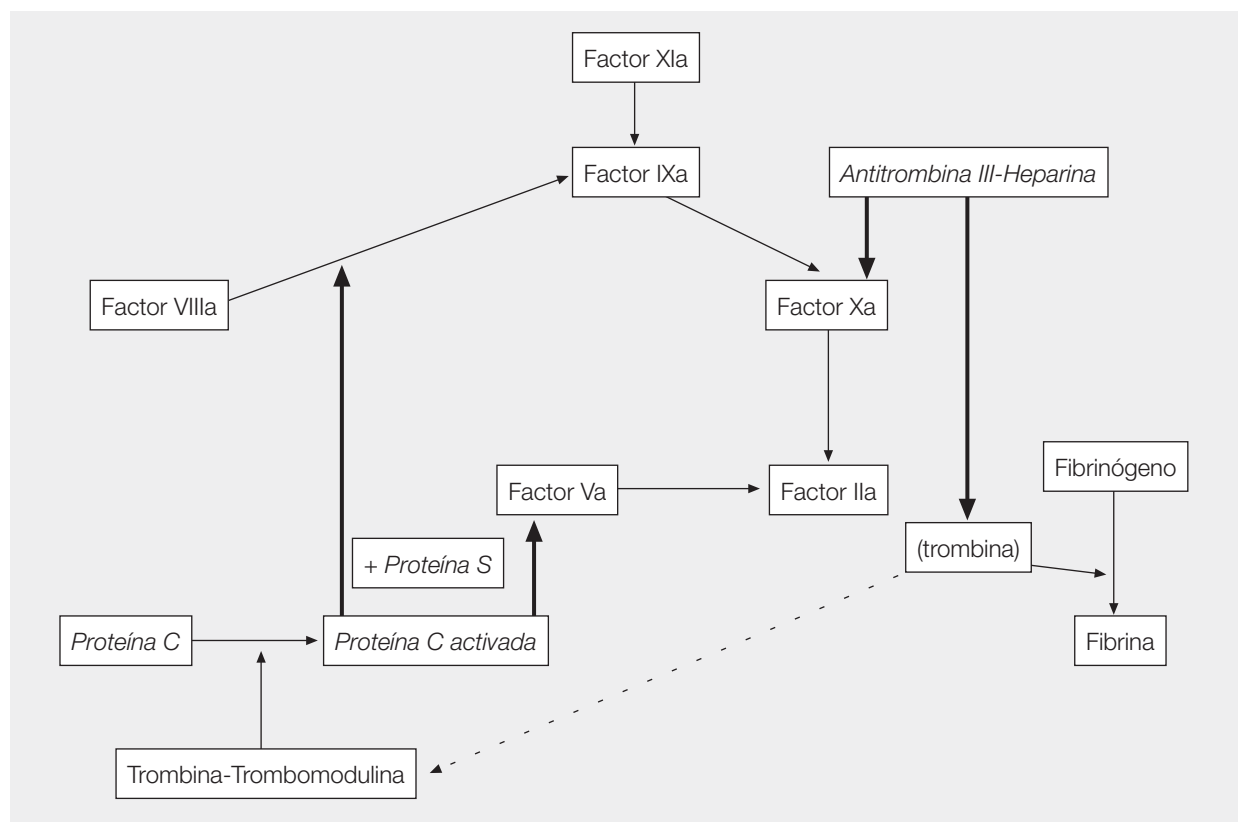
La púrpura senil afecta a ancianos que han estado expuestos de manera excesiva al sol. Presentan en zona extensora de brazos y antebrazos equimosis purpúreas oscuras. Aparecen lesiones sin traumatismo, que se solucionan lentamente dejando un color parduzco, debido a los depósitos de hemosiderina. A lo largo de semanas o meses, esta alteración puede desaparecer, aclarándose previamente, y dejando la piel y el tejido subcutáneo atrófico. No existe tratamiento efectivo. No presenta consecuencias más allá de las estéticas.

Las púrpuras secundarias a medicamentos pueden ser debidas a numerosos fármacos que actúan como haptenos. La mayoría de las veces la retirada del medicamento responsable es suficiente. En ocasiones podemos observar eosinofilia. Entre los fármacos responsables cabe destacar: penicilina, sulfamidas, metilicina, tetraciclina, quinina, cumarina, atropina, ácido acetilsalicílico, fenacetina y metanfetamina.

En la amiloidosis la púrpura aparece en los territorios en que los vasos están infiltrados por sustancia amiloide, que debilita su pared. Es típica la aparición de estrías longitudinales hemorrágicas en los párpados, los codos, y, en general, en los pliegues cutáneos, aunque también pueden aparecer petequias y equimosis. En alguna ocasión se ha observado un déficit aislado del factor X, debido a que se une a la sustancia amiloide y es secuestrado de la circulación.

En la crioglobulinemia mixta esencial aparece una inmunoglobulina que precipita con el frío, habitualmente IgM, que tiene actividad IgG. Es una enfermedad que cursa con púrpura cutánea, fiebre, artralgias, hepatoesplenomegalia y lesiones necróticas en las áreas expuestas al frío. Las lesiones purpúricas son de

Tabla 1. Cascada de coagulación [4]



Cascada de la coagulación. Traducción Clinics In Geriatric Medicine. Anticoagulantes.

→ inhibidores

localización preferentemente en zonas acras, y desencadenados por la exposición al frío.

La púrpura trombótica trombocitopénica (9) (PTT) y el síndrome hemolítico urémico (SHU) son síndromes poco frecuentes, y ninguno de ellos específico de la edad geriátrica. Ambos son muy similares, siendo la principal diferencia que el SHU predomina en niños con antecedente de infección por E. Colli. La PTT es una enfermedad grave, de causa desconocida en la mayoría de los casos, aunque puede asociarse a fármacos, colagenosis y neoplasias (gástricas y de mama). Cursa con una péntada: trombopenia con sangrado, anemia hemolítica microangiopática —esquistocitos en sangre periférica—, fiebre, alteraciones neurológicas transitorias y fluctuantes y disfunción renal. El diagnóstico diferencial debe hacerse con la coagulación intravascular diseminada (CID), donde la clínica neurológica es poco frecuente, y tras el inicio del tratamiento específico, con infecciones por neumococo, meningococo y aspergillosis diseminada. El tratamiento debe iniciarse ante la simple sospecha, incluso antes de la confirmación diagnóstica. Se desaconsejan las transfusiones de plaquetas, por el riesgo de empeoramiento clínico brusco. Más habituales son los recambios plasmáticos. Inicialmente se repone

con plasma fresco-congelado y, si no hay respuesta, con crioprecipitado a dosis de 50-60 ml/Kg. Se realizan a diario hasta alcanzar remisión. Los corticoides al comienzo también se aconsejan, junto con los recambios plasmáticos a dosis de 1,5-2 mg/Kg/día.

Alteraciones plaquetarias se deben principalmente a una alteración funcional de la propia plaqueta o bien a una alteración en el número de plaquetas.

Alteración en el número de plaquetas

Consideramos *trombopenia* un número de plaquetas inferior a $150.000/\text{mm}^3$. Disminuciones inferiores a $50.000/\text{mm}^3$ plaquetas facilitan el sangrado post-traumático y por debajo de $20.000/\text{mm}^3$ se facilita la aparición del sangrado espontáneo. Ante una plaquetopenia diagnosticada en la analítica, lo primero que debemos hacer es confirmarla, ya que hay que tener en cuenta el reactivo que contiene el tubo de extracción de laboratorio: si se trata de citrato puede inducir la plaquetopenia, por tanto, haremos una nueva determinación con EDTA como sustrato.

Si hemos confirmado la plaquetopenia en sangre, debemos descartar primero las causas de *trombopenia*

nia periférica. La destrucción periférica de las plaquetas se puede deber a causas inmunes (como la púrpura trombocitopénica idiopática —PTI— o el síndrome antifosfolípido), a un aumento del consumo (coagulación intravascular diseminada o CID), a un secuestro plaquetar (hiperesplenismo), a un aumento de la destrucción, como el que acontece en las infecciones o, por último, a un aumento de las pérdidas, como sucede en las hemorragias o con los pacientes sometidos a diálisis.

La *púrpura trombocitopénica idiopática* (inmunológica) del adulto generalmente es consecuencia de la existencia de anticuerpos dirigidos contra antígenos estructurales plaquetarios. Generalmente no tiene causa desencadenante y no suele remontar de forma espontánea. Presenta trombopenia aislada con el resto de las series conservadas y con examen de médula ósea (MO) normal. En la exploración física no hay hallazgos significativos (si hubiera esplenomegalia, pensar otras causas de trombopenia). El test específico que detecta anticuerpos antiplaqueta tiene una sensibilidad del 49-66%, una especificidad del 78-92% y un valor predictivo positivo del 80-83%. El tratamiento debe iniciarse ante la presencia de clínica hemorrágica o bien con plaquetas inferiores a 20.000-30.000/mm³. El tratamiento inicial son los corticoides orales (prednisona 1-2 mg/Kg/día) y se reevalúa la plaquetopenia en 21 días. A continuación se reduce la dosis de corticoides progresivamente. La mayoría de los pacientes no responden de manera adecuada, o recidivan al disminuir la dosis de corticoides. Con la corticoterapia, 2/3 de los pacientes remiten, y el resto

presenta remisión parcial o recaída en los 6 meses siguientes. Se puede considerar la esplenectomía si no hay respuesta o bien si se recae con la retirada de esteroides. Si aparece clínica hemorrágica importante, se deben emplear además de esteroides a dosis altas, infusión de inmunoglobulinas endovenosas a dosis de 0,5 mg/Kg/día durante 5 días. La transfusión de plaquetas sólo está indicada en la hemorragia de riesgo vital, debido a su vida media corta, y a la destrucción por los anticuerpos (Ac). El tratamiento se expone en la tabla 2.

La *coagulación intravascular diseminada* se produce por la activación de la coagulación por un factor tisular, que no puede ser neutralizada. Esto produce isquemia vascular por la formación de microtrombos y a la vez sangrado por consumo de plaquetas, factores de coagulación y fibrinólisis secundaria. Las causas más frecuentes en el adulto son las infecciones (sepsis por BGN, —bacilos Gram negativos— meningococo, neumococo, herpes, tuberculosis, infecciones fúngicas), neoplasias (adenocarcinoma de próstata y páncreas, leucemia promielocítica y otras, neoplasias hematológicas), shock de cualquier etiología, y otras como las quemaduras, golpe de calor, acidosis metabólicas, traumatismos craneales graves, complicación de la cirugía prostática, mordeduras de serpientes venenosas o reacciones al contraste. La CID se puede presentar de forma aguda, subaguda o crónica, según el tiempo de aparición. La forma aguda presenta hemorragias cutáneo-mucosas, digestivas, en pulmón o bien en sistema nervioso central. Los fenómenos microtrombóticos, pueden originar isque-

Tabla 2. Tratamiento de la PTI

Clínica hemorrágica	Plaquetas		
	< 20 x 10 ⁹	20-30 x 10 ⁹	30-50 x 10 ⁹
Asintomático	Corticoides	No tratamiento ^a	No tratamiento
	Hospitalización	Consulta externa	Consulta externa
Púrpura menor	Corticoides	Corticoides	No tratamiento
	Hospitalización	Consulta externa	Consulta externa
Hemorragia Mucosas	Corticoides	Corticoides	Corticoides
	Hospitalización	Hospitalización	Hospitalización
Hemorragia grave con riesgo vital	Hospitalización	Hospitalización	Hospitalización
	Concentrado plaquetas	Concentr. plaquetas	Ig IV
	Ig IV	Ig IV	Corticoides
	Corticoides	Corticoides	

^a En > 60 años, o factores de riesgo hemorrágico: HTA, úlcus, intervención reciente... haremos tratamiento.

Tratamiento:

Corticoides: 1-2 mg/Kg/día o equivalente. Endovenoso si hemorragia grave.

Concentrados plaquetas: 1-1,5 unidades /10 kg/8-12 horas.

Ig IV = inmunoglobulinas endovenosas: 0,4g/Kg/día durante 4-5 días o bien 2g/Kg/día durante 24 horas. Si se transfunden plaquetas, previamente se debe tratar con Ig.

PTI: púrpura trombocitopénica idiopática.

mia y fallo multiorgánico (fracaso renal, distres respiratorio del adulto, hepatitis fulminante, coma), gangrena, necrosis cutánea generalizada —púrpura fulminans—, insuficiencia suprarrenal, hipotensión y shock. La CID subaguda se asocia a complicaciones tromboembólicas de la hipercoagulabilidad (trombosis venosas, endocarditis...) y no suele asociarse a hemorragias. La CID crónica se asocia de forma característica a los carcinomas metastásicos. Presenta clínica trombótica de repetición, ya sea venosa, endocarditis marántica (trombótica no bacteriana), embolias arteriales o bien anemia microangiopatía. El diagnóstico en la CID depende de la instauración. En la CID aguda observamos una plaquetopenia y/o hipofibrinogemia, con o sin hemorragia y un alargamiento del PT, PTTA, y aumento de productos de degradación de fibrinógeno (pdf) y dímero D. En la CID subaguda y crónica el TP y el TTPa pueden estar alargados o normales, y el fibrinógeno elevado, normal o disminuyendo. La plaquetopenia puede ser leve (o plaquetas incluso normales) y la elevación del dímero D y los Pdf es muy ligera. En el frotis de sangre periférica se pueden observar esquistocitos (aunque es más frecuente en la CID crónica).

El tratamiento de la CID consiste en tratar la causa principal. A partir de aquí, trataremos las alteraciones de la coagulación, según predominen en la clínica los fenómenos trombóticos o hemorrágicos.

Si predomina la *hemorragia activa o alto riesgo de hemorragia* (TP < 20%, plaquetas < 20.000 o fibrinógeno < 100 mg/dl) debe realizarse tratamiento sustitutivo con factores de la coagulación y plaquetas:

- a) Plasma fresco congelado (PFC): 10-20 ml/Kg peso.
- b) Concentrados de plaquetas: 1 UI/10 kg de peso.
- c) En caso de hiperfibrinólisis severa, y cuando el sangrado no responde al tratamiento sustitutivo intenso, puede estar indicado el uso de antifibrinolíticos a las dosis habituales (ácido tranexámico, amchafibrin, caproamin).

Si predomina la *trombosis, Purpura fulminans o isquemia acral*, tratamiento anticoagulante con:

- a) Dosis bajas de heparina no fraccionada: 5-10 UI/Kg/h IV perfusión continua.
- b) Dosis bajas de heparina de bajo peso molecular cada 12 h (sólo en casos de trombosis de grandes vasos, generalmente asociado a CID crónica, se emplean dosis más altas, con el objetivo de alargar el PTTa 1,5 veces).

También puede valorarse (a comentar con hematología):

- a) Proteína Ca recombinante.
- b) Concentrados de ATIII (50 a 100 UI/Kg/24h).

Una respuesta adecuada se manifiesta por la detención de la hemorragia, aumento del recuento de plaquetas y del fibrinógeno y una disminución del DD, con recuperación de los test de coagulación. Se debe tratar de mantener una cifra de plaquetas superior a 50.000/mm³, el fibrinógeno > 100 mg/dl, el INR < 2 y el TTPa 1,5 veces inferior al normal.

Sin dejar las trombopenias de origen periférico, además de la PTI y la CID, también encontramos las plaquetopenias por hiperesplenismo (10). Es un hallazgo frecuente en cirrosis congestiva. El número de plaquetas no suele disminuir por debajo de 30.000, con poca repercusión clínica, dado que la adrenalina que liberamos en situaciones de stress estimula la formación de plaquetas funcionantes. La esplenectomía normaliza el número de plaquetas, pero sólo debe indicarse en pacientes que requieren transfusiones de plaquetas frecuentes.

Si no conseguimos llegar al diagnóstico etiológico de trombopenia con los estudios iniciales, y en caso de sospechar una trombopenia central, realizaremos un aspirado de médula ósea, que nos dará información sobre el número y características de los megacariocitos. Puede ser necesaria una biopsia de médula ósea para acabar de confirmar un diagnóstico. En presencia de una médula ósea (MO) pobre en megacariocitos, hay que pensar en procesos infiltrativos de la misma (aplasia, mielofibrosis...). Si, por el contrario, nos encontramos ante una MO rica, con línea roja y/o blanca normal, nos encontramos ante una hematopoyesis ineficaz, y deberemos pensar —si no lo hemos hecho antes— en procesos mielodisplásicos, déficit severo de B₁₂, folato o hierro, o la hemoglobinuria paroxística nocturna. Por el contrario, si únicamente se afecta la línea plaquetar, pensaremos en una trombopenia aislada adquirida, idiopática, secundaria a tóxicos, o bien en la aplasia medular con médula heterogénea.

Las transfusiones de plaquetas deben reservarse para pacientes con trombocitopenia de origen central que sufren hemorragia grave o van a someterse a cirugía mayor, o de forma preventiva en cifras inferiores a 20.000/mm³. En ellos cabe esperar mejoría, sobre todo si están febriles. La vida media de la plaqueta normal son diez días.

En el diagnóstico de la hemorragia por alteración del número de plaquetas, no debemos olvidar las causas de *trombocitosis*. Son situaciones en las que, a pesar del aumento del número de plaquetas, pueden presentar clínica hemorrágica. La trombocitosis esencial es un síndrome mieloproliferativo crónico, que se caracteriza por presentar más de 500.000 plaquetas/mm³ en ausencia de causa identificable, serie roja normal, hierro en la médula ósea, ausencia de mielofibrosis y ausencia de cromosoma Filadelfia. Clínicamente puede presentar fenómenos hemorrágicos y/o trombóticos y esplenomegalia. El tratamiento consiste

Tabla 3. Profilaxis y tratamiento de las trombocitopatías

Precauciones generales	Evitar en lo posible maniobras invasivas o tratamiento que afecten la hemostasia (antiagregantes, anticoagulante). Evitar ingesta de AAS, AINEs o antirreumáticos.
Profilaxis	Los antifibrinolíticos pueden ser de utilidad en la profilaxis de sangrado frente a pequeñas intervenciones. En la mujer, la hipermenorrea se controla con antifibrinolíticos, y si es necesario con tratamiento hormonal. Los estrógenos conjugados mejoran la agregación plaquetaria en pacientes cirróticos y urémicos. La EPO (eritropoyetina) mejora la anemia y la función plaquetar en la Insuficiencia Renal Crónica (IRC). Detectar y tratar los estados ferropénicos secundarios a sangrados pequeños y persistentes. Consejo genético y diagnóstico prenatal.
Episodios hemorrágicos agudos	Hemorragia leve y accesible: compresión directa con esponja de fibrina y antifibrinolíticos. Hemorragia moderada o maniobras invasivas: desmopresina (DDAVP) 0,3 µg/kg + maniobras anteriores. Hemorragia grave: restablecer hematocrito (mejorar hemostasia y cualquier otra maniobra). Hemorragia muy grave: transfusión de plaquetas.
Tratamiento etiológico	Sólo indicado en algunas trombocitopatías hereditarias.

(Manual Práctico de hematología clínica, 2.ª edición) (11).

en trasplante de médula ósea, opción terapéutica a la que la mayoría de nuestros pacientes geriátricos no serán candidatos. Debemos utilizar entonces antiagregantes plaquetarios o hidroxiurea. No se aconseja la esplenectomía porque aumentaría el número de plaquetas.

Ante una hemorragia con número de plaquetas normales y tiempo de sangría alargado, pensaremos en una *alteración de la funcionalidad de la plaqueta*, también llamadas trombocitopatías, y que pueden ser adquiridas o congénitas.

Las *trombocitopatías congénitas* no debutarán en población geriátrica.

La trombopatía adquirida más frecuente es la secundaria a fármacos. El ácido acetil salicílico (AAS) y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) causan disfunción de la síntesis de tromboxano y de su efecto en la agregación. Suele ser la alteración de la hemostasia más frecuente. Dextrano, heparina, ticlopidina, clopidogel y altas dosis de penicilina pueden producir diátesis hemorrágica *per se* o agravar otros existentes previamente. Existen pacientes geriátricos que parecen muy sensibles a dicumarínicos. Esto muchas veces se soluciona administrando vitamina K.

Otras trombopatías adquiridas son debidas a la insuficiencia renal (acumulación de metabolitos tóxicos, diálisis y anemia), a la hepatopatía crónica (donde se produce trombopenia por esplenismo, activación de fibrinólisis y disminución de los factores de la coagulación) y, finalmente, asociadas a síndromes mieloproliferativos, mielodisplásicos y las disproteinemias.

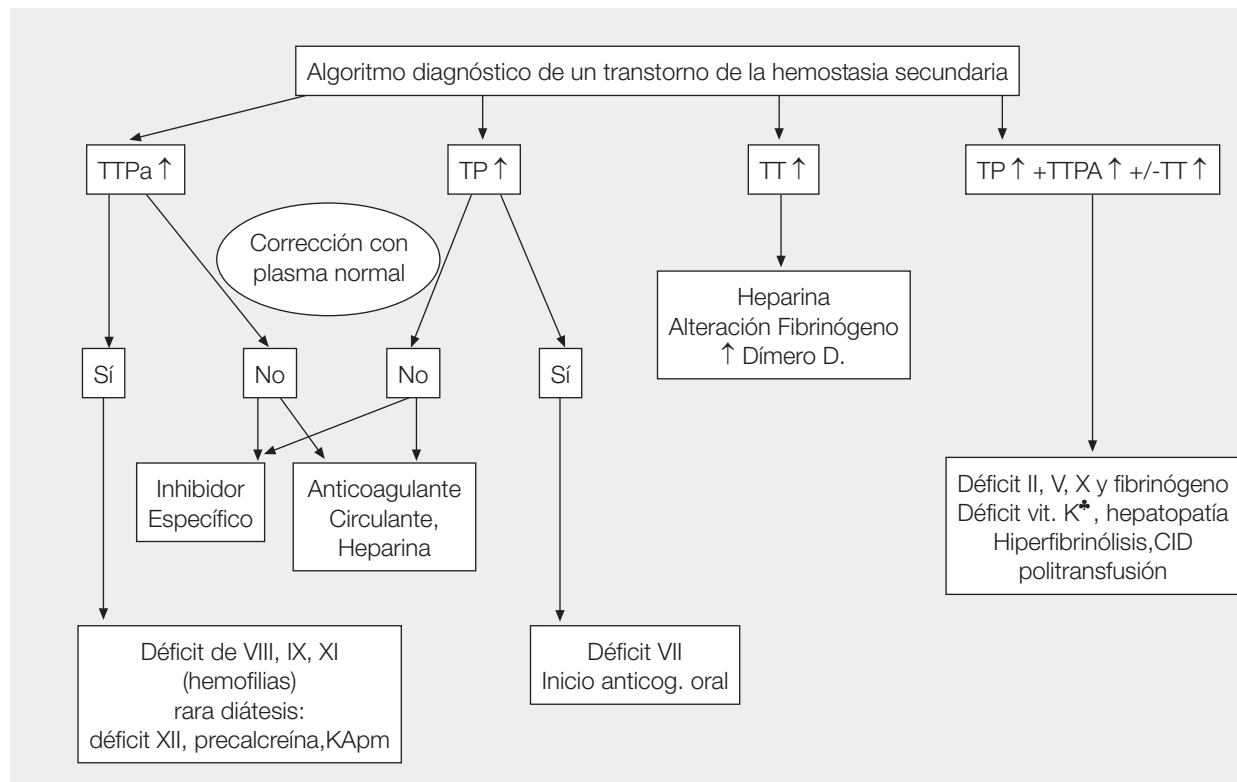
El tratamiento de las trombocitopatías, sean congénitas o adquiridas, se describe en la tabla 3. El pronóstico de las trombocitopatías es muy variable y depende de la respuesta terapéutica frente a episodios hemorrágicos agudos y de la causa que los origine.

Las alteraciones de la hemostasia secundaria (que se manifiestan clínicamente por hematomas subcutáneos o musculares, con grandes equimosis, hemartros, hemorragias retroperitoneales o viscerales, o bien un sangrado horas o días después de un traumatismo o cirugía) incluyen los déficit de factores de coagulación, tanto adquiridos como congénitos. Los déficit congénitos a nuestra consulta ya llegarán diagnosticados. Son los déficit adquiridos los que debemos tener en cuenta ante una hemorragia por alteración de la hemostasia secundaria (tabla 4).

Un papel importante dentro de este grupo es el de la enfermedad de Von Willebrand (12), el trastorno hereditario más frecuente en nuestro país, con una prevalencia 125/1.000.000 habitantes. El debut es más frecuente en la juventud.

Con la edad, existe tendencia a disminuir el sangrado. La clínica principal consiste en sangrados nasales y hematomas. El sangrado duradero por heridas superficiales en piel y mucosas es característico de la enfermedad. El diagnóstico a veces puede ser complicado o erróneo (tiempo de sangría prolongado, y en las formas moderadas, en un 50% de los casos hay un descenso del FC VIII). Se puede determinar mediante inmunología los niveles de proteína von Willebrand, que suele ser un 50% de los valores normales.

Tabla 4. Algoritmo diagnóstico de un trastorno de la hemostasia secundaria



‡ Normalmente multifactorial: déficit ingesta, patología aguda, hepatopatía...

TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activada.

TP: tiempo de protrombina.

TT: tiempo de trombina.

Manual práctico de hematología clínica 2ª edición.

Las alteraciones de la fibrinólisis se pueden deber a una inhibición defectuosa, o bien a una activación excesiva, donde entrarían enfermedades como neoplasias, cirugía o cirrosis. La indicación del estudio de esta parte de la cascada de coagulación la determina el hematólogo.

Diagnóstico de los trastornos trombóticos (13)

Ante una patología trombótica, es importante conocer cuándo está indicada la realización de un estudio de hipercoagulabilidad (tabla 5).

Tabla 5. Indicaciones para realizar estudio de hipercoagulabilidad

- Historia familiar de trombosis.
- Trombosis familiar en la adolescencia o en adultos jóvenes.
- Trombosis recurrente o sin factor precipitante.
- Trombosis recurrente a pesar del tratamiento anticoagulante.
- Trombosis en territorios inusuales (V. mesentéricas, cerebrales, renales, retinianas).
- Necrosis cutánea inducida por anticoagulantes orales.
- AVC (accidente vascular cerebral) o IAM (Infarto agudo de miocardio) en paciente joven sin otros factores de riesgo.
- Pérdidas fetales, CIR (retraso crecimiento intrauterino), preclamsia y *abruptio placentae*.

Extraído de Manual de diagnóstico y terapéutica médica. Hospital Universitario Doce de Octubre.

* La enfermedad tromboembólica venosa no se trata en este apartado, sino en el capítulo correspondiente.

Trombofilias hereditarias

El déficit antitrombina III

Consiste en la falta de un anticoagulante endógeno, sintetizado en el hígado y llamado antitrombina III. Es una enfermedad autosómica dominante. Todas las trombosis relacionadas con esta enfermedad descritas en la literatura se han objetivado antes de los 60 años. No existen casos de trombosis arterial por esta causa. Por tanto, se trata de un descubrimiento improbable en una paciente geriátrico que presente una trombosis venosa aislada y no está indicado su estudio rutinario en trombosis venosas de pacientes mayores de 50 años. Si se realiza el *screening* y encontramos niveles bajos o funcionalidad alterada, debemos descartar también otras causas secundarias, como la enfermedad hepática, la CID o el síndrome nefrótico.

El déficit de proteína C activada (14)

La proteína C y la S trabajan en tándem para inactivar los factores de la coagulación Va y VIIIa, evitando así la formación de trombos. La deficiencia de proteína C es una alteración autosómica dominante. Se manifiesta en la edad adulta para los portadores heterocigotos. La frecuencia del déficit de proteína C en pacientes con hipercoagulabilidad y trombosis venosa es aproximadamente 5%, y está asociado con un 50% de posibilidades de tener una trombosis antes de los 30 o los 40 años. La mortalidad es más elevada en las familias que presentan una alteración homocigota. Para los heterocigotos, el riesgo es similar a la población general. La morbilidad aumenta con la edad avanzada, cuando los pacientes tienen un riesgo elevado de eventos trombóticos. La trombosis venosa profunda es la manifestación clínica más frecuente. La necrosis cutánea por warfarina puede ocurrir en esta patología cuando se inicia el tratamiento anticoagulante oral. Se deben tomar precauciones para la administración de heparina previa o concomitante con anticoagulantes orales.

El déficit de proteína S (15) puede ser hereditario o adquirido. El déficit hereditario tiene una baja prevalencia en la población general, y entre 1,5-7% en pacientes con trombosis venosa profunda. Raramente los mayores de 71 años que presentan la mutación permanecen libres de trombosis. Más frecuente es la alteración adquirida que la congénita. Cuando se estudia la proteína S, debemos mirar la actividad, la proteína total antigénica y la fracción libre.

Factor V Leyden o resistencia a la proteína C activada

En el estudio del déficit de proteína C activa se objetivó que en algunos casos existía cierta resistencia a la proteína C activada. En muchos casos, el responsable

de este hecho es una mutación en el Factor V de Leyden. Diversos estudios detectaron que esta mutación existía en un 40% de los pacientes con tromboembolismo venoso. Grupos de pacientes ancianos con trombosis venosa han sido estudiados, objetivándose que en hombres de más de 70 años era más frecuente la mutación que en hombres más jóvenes. Teniendo en cuenta estos estudios, sería razonable estudiar el factor V de Leyden en los ancianos con trombosis. Esto no afectaría al tiempo de anticoagulación, pero podría implicar profilaxis en situaciones de riesgo. No se ha relacionado esta patología con el infarto agudo de miocardio (IAM) ni la trombosis arterial.

Protrombina G20210A

Esta patología consiste en una mutación de los nucleótidos Guanina-Adenosina, que tiene lugar en la posición 20210 del gen de la protrombina. Los pacientes portadores de esta mutación presentan niveles aumentados en plasma de protrombina (alrededor de un 125% de los valores normales). Esta alteración se encuentra en el 2% de la población general y el 8% de los que han sufrido trombosis venosa. Cuando existe esta mutación combinada con la alteración del Factor V Leyden, se potencian. No existe evidencia médica de que esta mutación pueda provocar IAM ni alteración vascular cerebral.

Hiperhomocisteinemia

La homocisteína es un aminoácido que participa en la síntesis de DNA, en el metabolismo de la metionina. En él interviene, en diferentes niveles, la vit B₁₂, vit B₆ y el folato. La elevación moderada de homocisteína es un factor de riesgo para aterosclerosis, y un factor independiente para hipertensión arterial y dislipemia. Existe una causa genética, más severa, en forma de síndrome, que cursa con retraso mental. La forma moderada afecta a un 5-7% de la población, predisponiéndolos a la trombosis a partir de la tercera o cuarta década de la vida, con el debut temprano de enfermedad arterial o venosa. Aproximadamente entre un 5-30% de la población que ha sufrido una trombosis arterial presenta esta alteración. Ante una sospecha de hiperhomocisteinemia debemos solicitar niveles de homocisteína y, según la literatura, test de provocación con metionina. Existe relación entre la baja ingesta de folatos o los niveles bajos en plasma y los niveles aumentados de homocisteína. La suplementación de folato en la dieta podría disminuir el impacto de la hiperhomocisteinemia en la población geriátrica, aunque no está demostrado que la normalización de los niveles de folato sérico reduzca el riesgo de trombosis. El aumento de folato en la dieta de 200 µg/día provoca una disminución de la homocisteína de 4 µmol/l.

En todas estas enfermedades autosómicas dominantes es importante recordar en nuestros pacientes geriátricos la importancia de su detección, en casos en que tenga implícito el consejo genético, pues el estudio de trombofilia a los familiares de primer grado puede implicar medidas preventivas especiales ante situaciones de mayor riesgo trombótico (inmovilizaciones, viajes largos, etc.).

Trombofilia adquirida

Sd. Antifosfolípido (= anticuerpos antifosfolípidos, anticuerpos anticardiolipínicos, anticoagulante lúpico)

Se define por la co-existencia de uno de los siguientes *criterios clínicos* (trombosis arteriales o venosas, abortos o trombopenia) con la presencia de anticuerpos antifosfolípido, frecuentemente anticuerpos anticardiolipina de tipo IgG. Puede aparecer de forma aislada (*SAF primario*), siendo lo más frecuente el *SAF secundario*, en presencia de otra enfermedad, más frecuentemente de tipo autoinmune. Más frecuente en mujeres. Lo presentan un 50% de los pacientes con LES, pero sólo un pequeño porcentaje de la población normal. Las trombosis pueden ser tanto arteriales como venosas. No hay, de momento, datos claros sobre la relación con el IAM, aunque existen estudios prospectivos que demuestran que los anticuerpos anticardiolipina o/y el anticoagulante lúpico predice un aumento de la tasa de IAM y muerte precoz en hombres asintomáticos de edad media. En un paciente con trombosis venosa o arterial sin causa justificada, o bien una trombosis en localización poco frecuente, está indicado solicitar los anticuerpos antifosfolípido y anticardiolipina. El mecanismo de trombosis probablemente sea multifactorial. Está documentado un 50% de retrombosis en caso de persistir la producción de anticuerpos. El *tratamiento* en los pacientes con fenómenos trombóticos consiste en la anticoagulación prolongada, consiguiendo INR 2,5-3. Si a pesar de la anticoagulación presentan nuevos episodios, deberíamos plantear añadir al tratamiento corticoides o inmunosupresores. Los pacientes con trombopenia deben manejarse de forma similar a la PTI. En caso de presentar anticuerpos, sin manifestaciones clínicas, es controvertido no tratar o bien antiagregar. El *SAF catastrófico* es una forma especialmente grave caracterizada por el desarrollo de manifestaciones trombóticas multisistémicas, especialmente renales, pulmonares, cardíacas y neurológicas.

Trastornos mieloproliferativos

De los cuatro tipos de síndromes mieloproliferativos, la policitemia Vera (PV) y la trombocitosis esencial se asocian a trombosis. Respecto a la PV, se reco-

mienda la reducción del hematocrito por debajo del 45% para prevenir alteraciones trombóticas. El uso de la aspirina no está bien estudiado.

Carcinomas

La incidencia de trombosis en pacientes con carcinomas es del 15%. Clínicamente es importante identificar la presencia de CID. No está indicado el realizar estudios de coagulación en pacientes portadores de neoplasia maligna conocida. La pauta de anticoagulación estándar puede ser suficiente. El cáncer, en sí mismo, no contraindica la anticoagulación, a menos que exista un sangrado evidente. En un paciente con tromboflebitis migrans, sin neoplasia conocida, debemos iniciar un estudio básico de malignidad (ver tabla).

Hemoglobinuria paroxística nocturna

Debe sospecharse en enfermos con hemólisis de causa poco clara, procesos que cursan con pancitopenia o trombosis de repetición. Se trata de una anemia hemolítica. Consiste en hemólisis con hemoglobinuria, trombocitopenia o episodios trombóticos de repetición (ésta es la presentación más frecuente). La trombosis puede aparecer en extremidades, cerebro, venas suprahepáticas (Sd de Budd-chiari) o venas mesentéricas. El rango de presentación está entre los 6 años y los 82. El diagnóstico es la prueba de la hemólisis ácida o prueba de Ham. La más fiable es la citometría de flujo, que demuestra la ausencia de proteínas CD55 y CD59. El tratamiento curativo es el trasplante de médula ósea. En ocasiones, la hemoglobinuria crónica puede presentar ferropenia, que debe tratarse con suplementación oral. Este tratamiento, al aumentar la formación de células sanguíneas, aumenta también la hemólisis.

Trombosis asociada a fármacos

Trombocitopenia por heparina

La frecuencia estimada de trombocitopenia por heparina es del 3% (menor con heparina de bajo peso molecular) y la frecuencia de trombosis en pacientes que presentan trombocitopenia por heparina es del 10-20%. La trombocitopenia por heparina aparece, generalmente, a los 5-10 días de inicio de la terapia con heparina. El descenso en el recuento de plaquetas es superior o igual al 50%, o entre 40.000 y 60.000 / μ l. En los pacientes que han recibido heparina en los tres meses previos el intervalo puede ser más estrecho. Ante la sospecha de trombocitopenia por heparina, el tratamiento empieza por la suspensión de la droga. No está recomendado el cambio por otro tipo de heparina, por las posibilidades de presentar reacciones cruzadas. Una segunda opción sería cambiar la heparina por

warfarina. Aunque esto es apropiado a largo plazo, durante el aumento de la warfarina se recomienda mantener la descoagulación completa, dado el riesgo potencial de trombosis que existe. Para poder conseguir este efecto, se recomienda la sustitución de heparina por hirudina. Un compuesto que se obtiene de la hirudina de las sanguijuelas utilizadas para usos medicinales. Este tratamiento se mantiene mientras era necesaria la heparina, o bien hasta que conseguimos la dosis de descoagulación completa con warfarina.

Necrosis cutánea por warfarina

Tiene lugar entre el tercer y el octavo día de tratamiento, como consecuencia de una trombosis extensa de vénulas y capilares del tejido celular subcutáneo. Es más frecuente en personas con déficit de proteína C o S, pero también puede aparecer sin estos defectos. Clínicamente se presenta con petequias hemorrágicas, que se convierten en bullas, necrosis y exudado. Se afectan, principalmente, pechos, muslos, nalgas y en ocasiones las piernas. Las personas que lo presenten, deben tratarse con heparina. En caso de conocerse el déficit de proteína C, se recomiendan dosis de warfarina inferiores a las habituales.

Trombosis asociada a estrógenos

Importante tener en cuenta el tratamiento hormonal sustitutivo, que durante el estudio HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) fue reconocido su potencial protrombótico.

Bibliografía

1. Lipschitz DA. Coagulación. Geriatrics Review Syllabus. 5.ª ed. America Geriatrics Society. Medical Treas SL; 2003. p. 354-56.
2. Arjmani RS, Rijkkel JM. Hemorheological changes during human aging. Gerontology 1998; 44 (2): 11-120.
3. Böhm G, Al-khaffaf H. Trombophilia and arterial disease. Int angiolo 2003; 22: 2.
4. Thromboembolic disease and anticoagulation in the elderly. Clin Geriatr Med 2001; 1 (17).
5. Romero-Pizarro Y. Diátesis hemorrágicas. En Moya Mir MS, editor. Guías de actuación en Urgencias. Madrid: McGraw-Hill Interamericana de España, SAU; 1999. p. 263-69.

6. Gil García S. Diátesis hemorrágicas. En: Moya Mir MS, editor. Guías de actuación en Urgencias. Madrid: McGraw-Hill Interamericana de España, SAU; 2005. p. 365-71.
7. Hipercoagulabilidad y anticoagulación. En: Beers MH, Berkow R, editores. Manual Merk de Geriatria. 2.ª ed. Madrid: Harcourt; 2001. p. 131-4.
8. Manual CTO de medicina y cirugía. Madrid: CTO medicina; 2003.
9. Marik PE. Handbook of evidence-based critical care. New York: Springer; 1999.
10. Lewis J, Kaplan MD. Splenomegaly. (E-medicine). Author: FACS, Director, Emergency General Surgery, Associate Professor, Department of Surgery, Division of Trauma and Critical Care, Yale University School of Medicine. Last Updated: October 5; 2004.
11. Sanz Alonso MA, Carreras E. Manual práctico de Hematología Clínica. 2.ª ed. Barcelona: Antares; 2005.
12. Eleanor S, Pollak MD. Von willebrand disease. (E-medicine) Author: Associate Director of Special Coagulation, Assistant Professor, Department of Pathology and Laboratory Medicine, Section of Hematology and Coagulation, University of Pennsylvania. Last Updated: August 18; 2004.
13. Quirós V, García SM, Hervás R. Trastorno de la hemostasia. Anticoagulación. En: Blanco-Echevarría A, Cea-Calvo L, García-Gil ME, Menassa A, Moreno-Cuerda VJ, Muñoz-Delgado G, Olalla J, Varona JF, editores. Manual de diagnóstico y terapéutica médica. Hospital 12 de Octubre. 5.ª ed. Madrid: COE SA; 2003. p. 651-660.
14. Eleanor S, Pollak MD. Protein C deficiency (E-medicine) Associate Director of Special Coagulation, Assistant Professor, Department of Pathology and Laboratory Medicine, Section of Hematology and Coagulation, University of Pennsylvania. Last Updated: September 3; 2004.
15. John E, Godwin MD. Protein S deficiency. E-medicine. MS, Associate Director, Associate Professor, Department of Internal Medicine, Division of Hematology/Oncology, Foster McGaw Hospital, Loyola University at Chicago Medical Center. Last Updated: September 3; 2004.

Lectura recomendada

Owen J. Thrombotic and hemorrhagic disorders in the elderly. En: Hazzard WR, Bierman EL, Blass JP, Ettinger WH, Halter JB, editores. Principles of Geriatric Medicine and Gerontology. 4.ª ed. New York: McGraw-Hill; 1997. p. 639-44.

Salgado Alba A, Guillén Llera F, Ruipérez I. Manual de Geriatria. 3.ª ed. Barcelona: Masson; 2002.

Farreras Rozman. Medicina Interna. 15.ª edición. Barcelona: Elsevier; 2004.