

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

TERAPIA DE REEMPLAZO CON FACTORES DE
LA COAGULACION

Dr. Gonzalo Grebe B.

I. INTRODUCCION

En la detención o prevención de una hemorragia, el sistema hemostático necesita de la acción concertada e interdependiente de la pared del vaso sanguíneo, de las plaquetas y de factores plasmáticos de la coagulación (FPC). La terapia de reemplazo con componentes de la sangre o fracciones del plasma tiene utilidad sólo en la sustitución de la función plaquetaria mediante la transfusión de plaquetas, (ver capítulo respectivo) y de los FPC mediante el aporte del factor, solo o combinado, cuya función es deficiente.

Existen 9 factores del sistema de la coagulación cuya deficiencia se ha asociado a síndrome hemorrágico y, como regla general, la intensidad de este síndrome depende de la magnitud de la deficiencia; por tratarse de estructuras moleculares complejas no sintetizables artificialmente, la única fuente de aporte de estos factores es el plasma humano y, excepcionalmente el plasma animal.

La deficiencia de FPC puede ser congénita, en cuyo caso generalmente es única, o adquirida, en la cual generalmente el déficit es múltiple. La única manera de tratar o prevenir el sangramiento en una deficiencia congénita es mediante la administración del factor apropiado; también en muchas de las deficiencias adquiridas, una forma útil y generalmente complementaria de tratamiento es el aporte exógeno del factor o de los factores deficientes.

Como la terapia con componentes o fracciones nace del concepto de reemplazo de funciones específicas, el objetivo de la terapia con factores de la coagulación es restituir la capacidad hemostática disminuida por el déficit del factor respectivo; dicha restitución, por consiguiente, no debe tender a la normalización de la concentración plasmática del factor, sino a dotar al enfermo de una función hemostática suficiente; en general, la concentración de los factores plasmáticos de la coagulación supera ampliamente la cantidad necesaria para una adecuada función hemostática, o sea, existe una reserva funcional generosa. El conocimiento de la cinética y función de los FPC y de la concentración de cada uno necesaria para obtener una hemostasia suficiente en diferentes situaciones fisiopatológicas ha permitido racionalizar la terapia de reemplazo.

Además, el desarrollo de las técnicas de fraccionamiento del plasma ha enriquecido las posibilidades de tratamiento de los pacientes con deficiencia de FPC y progresivamente ha ido permitiendo la sustitución de funciones deficientes en forma específica.

II. PRINCIPIOS GENERALES DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO CON FPC

El uso de cualquiera de los productos terapéuticos de que se dispone en la actualidad se basa en el cono

cimiento de la biología de los diferentes FPC; el manejo de los diferentes parámetros que caracterizan a cada uno de ellos permite adecuar para cada paciente, en su situación fisiopatológica peculiar y para cada una de las diferentes deficiencias de FPC, el tratamiento más apropiado.

Las principales características biológicas que es necesario conocer son:

- a) Nivel Hemostático : Como se dijo, la concentración normal de los FPC supera en mucho el nivel necesario para cumplir una adecuada función hemostática; dicho nivel se detalla en la tabla 1 para cada FPC. Sin pronunciarse sobre su estructura, en la tabla se ha considerado el F VIII como compuesto de 2 unidades funcionales: aquel componente que le otorga su propiedad anticoagulante (F VIII_{AHG}) cuyo déficit constituye la hemofilia clásica o A y aquel que parece asociarse a una buena adhesividad plaquetaria y a un acortamiento del tiempo de sangría, (F VIII_{vWF}) y cuyo déficit se ve en la enfermedad de von Willebrand.

TABLA 1

FACTOR DEFICIENTE	NIVELES PLASMATICOS NECESARIOS PARA LA HEMOSTASIA, % DE LO NORMAL	
	Hemorragias menores	Traumatismos, Cirugía
I (Fibrinógeno)	50 - 100 mg%	100 mg%
II (Protrombina)	10 - 15	20 - 40
V	5 - 15	25
VII	5 - 10	10 - 20
VIII _{AHG}	15 - 20	25
VIII _{vWF}	25	25
IX (Christmas)	10 - 15	20 - 25
X	5 - 10	15 - 20
XI	5 - 15	15 - 25
XII (Hageman)	<10	<10
XIII	1	5

- b) Vida Media Metabólica: En la terapia con FPC no sólo debe administrarse la cantidad suficiente sino de be establecerse también la frecuencia de la administración; el período entre dos dosis dependerá de la rapidez con que el FPC que se está reemplazando sea metabolizado en el organismo; una buena estimación de la velocidad del metabolismo o degradación la proporciona la vida media plasmática, que varía para cada FPC. En la tabla 2 se observan los $T_{1/2}$ de la actividad de los FPC.

TABLA 2

FACTOR	VIDA MEDIA, H _s	% RECUPERACION
I	96 - 144	50
II	50 - 80	50 - 100
V	24	50
VII	5	100
VIII _{AHG}	12	70 - 80
VIII _{AHG} (animal)	12	30 - 40
VIII _{vWF}	± 24	100
IX	20 - 30	30 - 50
X	25 - 60	75 - 100
XI	40 - 84	90
XII	?	?
XIII	150	50 - 100

- c) Volumen de Distribución: Cada FPC tiene una distribución corporal diferente que depende fundamentalmente de las proporciones del pool corporal de dicho factor que se encuentran en el intravascular y en el espacio extravascular. Obviamente, cuando el factor tiene una gran distribución extravascular, el porcentaje de recuperación del factor en el plasma después de la transfusión será menor, pues el factor administrado se distribuirá en el organismo igual que el factor nativo. Por consiguiente, la dosis terapéutica también estará influida por este parámetro. En la tabla 2 se observa también el porcentaje de recuperación post-transfusional.
- d) Dilución Plasmática del Factor Administrado: El volumen de administración y el tipo de solución en que el factor es disuelto también son determinantes del nivel plasmático que se alcanza. Si el factor está contenido en un gran volumen de plasma, se producirá una expansión del volumen plasmático y el porcentaje de recuperación y el nivel alcanzado "in vivo" será menor que si la misma cantidad de factor se administra en forma concentrada.
- e) Tipo de Material Terapéutico Empleado: El método de preparación o de fraccionamiento y el origen de FPC utilizado condicionan también el nivel post-transfusional y el porcentaje de recuperación obtenidos; las diferencias pueden deberse a desnaturalización del producto durante su preparación o a un diferente volumen de distribución. Por ejemplo, el F VIII₁AHG bovino o porcino tiene un porcentaje de recuperación de sólo 30-40 % en comparación con el 70-80 % del F VIII AHG humano.

- f) Dosificación del Factor: El cálculo de la dosis se hace corrientemente en unidades: una unidad es la actividad del factor presente en 1 ml de plasma masculino normal; la dosis adecuada para cada enfermo dependerá de cada uno de los parámetros enunciados anteriormente: el nivel terapéutico del FPC involucrado varía según la condición fisiopatológica que se trata según el volumen de distribución de dicho factor, del tipo de material terapéutico y del volumen administrado, y el intervalo entre las dosis dependerá fundamentalmente de la vida media plasmática del factor que se transfiere.

III. TIPOS DE MATERIAL TERAPEUTICO

- a) Plasma: Con excepción de los F V y VIII, el resto de los FPC son bastante estables cuando se conservan a 4°C en el Banco de Sangre. El decaimiento de la actividad del F V con el almacenamiento se muestra en la figura 1 y el decaimiento del F VIII_{AHG} en la figura 2. Por consiguiente, el plasma conservado a 4°C no es una fuente apropiada de factores lábiles V y VIII, aunque sí conservan cantidades satisfactorias de F II, VII, IX, X, XI, XII y XIII.

El fibrinógeno así conservado, sin embargo, puede degradarse parcialmente, generándose productos de degradación del fibrinógeno, (PDF) que ejercen un efecto anticoagulante; por consiguiente, debe evitarse en lo posible utilizar plasma conservado a temperaturas de 4°C o superiores en el tratamiento de las deficiencias de FPC.

- b) Plasma Fresco Congelado (PFC): Si dentro de las primeras 6 horas después de la extracción el plasma se con-

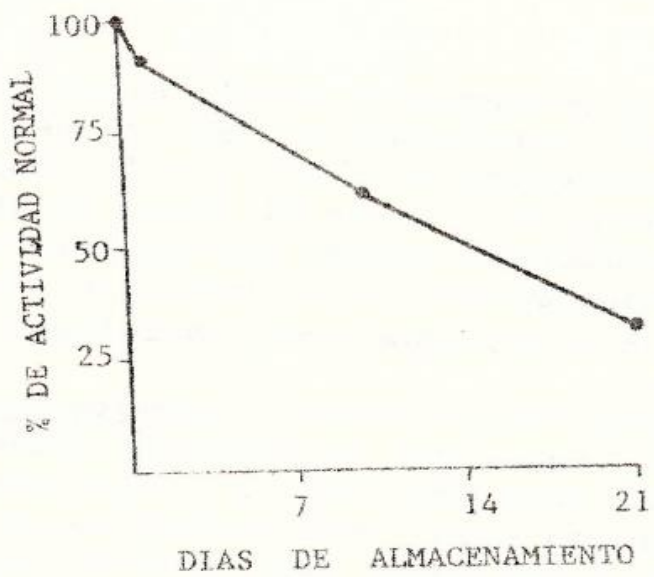


FIG.1 Factor V en Sangre Completa en ACD.
(Ref. 6)

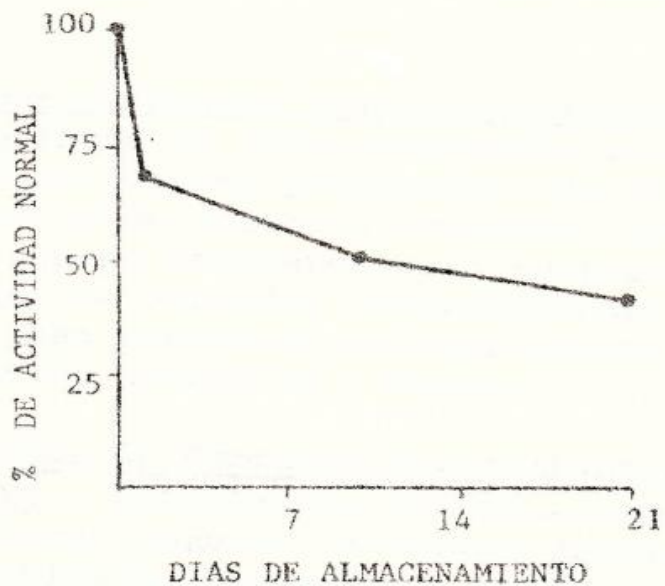


FIG.2 Factor VIII AHG en Sangre Completa
en ACD.
(Ref. 6)

gela en forma rápida y completa, y se conserva a temperaturas de -18°C o inferiores, el contenido en FPC, incluidos el V y VIII se consideran normales por un período de hasta 12 meses. El producto así procesado se denomina plasma fresco congelado (PFC), y ha sido de mucha utilidad en el tratamiento de deficiencias tanto congénitas como adquiridas de FPC.

- c) Crioprecipitado: Cuando el PFC preparado según el procedimiento anterior se descongela lentamente a $1-6^{\circ}\text{C}$, alrededor del 3 % del contenido proteico total de la bolsa no se redisuelve: este crioprecipitado contiene entre 20-85 % del total del F VIII presente en el volumen inicial de plasma; además, contiene entre 3 y 10 veces más fibrinógeno (Factor I) y F XIII por unidad de volumen que el plasma original. Al redissolver este crioprecipitado en un volumen pequeño se obtiene un producto de extraordinaria utilidad, especialmente en el tratamiento de la hemofilia A. El F VIII del crioprecipitado contiene el componente anti-coagulante (F VIII_{AHG}) y el factor von Willebrand (F VIII_v WF).
- d) Preparados de Factor VIII Concentrado: Por diversos procedimientos de fraccionamiento se cuenta en la actualidad con varios preparados de F VIII de alta concentración y de potencia conocida, estables por largo tiempo, que no requieren baja temperatura de conservación y que se expenden comercialmente. Estas características han permitido el tratamiento domiciliario de pacientes de hemofilia clásica.
- e) Concentrados de Complejo Protrombínico. Concentrado de Factor IX: Actualmente se encuentran disponibles bajo diferentes nombres, diversos productos con contenidos variables de factores II, VII, IX y X, de probada

utilidad en el tratamiento de las deficiencias congénitas o adquiridas de factores vitamino-K dependientes. A pesar de que su uso aún encierra ciertos riesgos, se emplea con éxito en el tratamiento de la hemofilia B, para controlar el sangramiento en la sobredosis de cumarínicos, en la insuficiencia hepática y en otras afecciones.

- f) Fibrinógeno: Se expende comercialmente fibrinógeno humano purificado con grado de coagulabilidad de alrededor de 80 %, bastante estable cuando se conserva a 4°C. Sin embargo, debido a que este producto se fracciona de un pool de plasma de entre 500-1000 donaciones, su uso se ha asociado frecuentemente con la transmisión de hepatitis; existiendo otras fuentes de aporte de fibrinógeno, (PFC, crioprecipitado), que tienen mucho menor riesgo, el uso de fibrinógeno liofilizado ha ido en retirada.
- g) Factor XIII: Se ha recomendado tratar la deficiencia de factor XIII con concentrados parcialmente purificados de este factor; sin embargo, debido a la reducida concentración necesaria para la hemostasia, (5 %), a su prolongada sobrevida circulante, (\pm 6 días), y a su porcentaje de recuperación, (50-100 %), (Tablas 1 y 2), los niveles hemostáticos se alcanzan con facilidad utilizando PFC.

IV. TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA CLASICA

La mayor parte de nuestros conocimientos sobre la terapia de reemplazo con FPC derivan de observaciones efectuadas en el tratamiento de la hemofilia A; ésta es, además, la deficiencia hereditaria de FPC más frecuente y más grave; parece apropiado, por consiguiente, detallar

algunos aspectos atinentes al tratamiento con FPC en esta afección.

Se sabe que existe una relación entre los niveles plasmáticos de factor VIII_{AHG} y la gravedad de las manifestaciones clínicas; dicha relación se destaca en la Tabla 3.

TABLA 3

Nivel de F VIII _{AHG} u.i./100 ml	Síntomas
+ 50 %	Ninguno
25 - 50 %	Tendencia al sangramiento excesivo en cirugía mayor o accidentes serios
5 - 25 %	Sangramiento excesivo después de cirugía menor o traumatismos menores.
1 - 5 %	Sangramiento grave en operaciones menores; ocasionalmente, sangramiento espontáneo.
0	Sangramiento espontáneo en articulaciones y músculos; invalidez si no se trata.

Relación entre niveles plasmáticos de F VIII_{AHG} y gravedad del sangramiento. (Ref. 3)

Cuando un hemofílico sangra, o se prevee que en relación a un acto quirúrgico o extracción dentaria puede sangrar, el médico debe decidir el momento de iniciación, la forma y la duración de la terapia; con el objeto de que el tratamiento tenga un sustento racional es necesario considerar algunas variables, a saber:

1. Tipo, Ubicación y Extensión de la Lesión y Nivel de F VIII_{AHG} que se requiere para una Hemostasia Adecuada.

En la Tabla 1 se aprecian los niveles de F VIII_{AHG} que se estiman cubren los requerimientos hemostáticos de pacientes con hemorragias menores y de pacientes traumatizados o que van a ser sometidos a cirugía; se observa que el nivel F VIII_{AHG} necesario para asegurar la hemostasia después de una injuria es mayor que el que se requiere para controlar un sangramiento espontáneo; existe, además, una relación directa entre el tamaño de una herida y los requerimientos hemostáticos de F VIII_{AHG}.

El sangramiento espontáneo en músculos y articulaciones generalmente se controla si se trata en las primeras 2 ó 3 hrs. y si el nivel de F VIII_{AHG} se eleva a un 15-20 % de lo normal durante algunas horas; cuando el sangramiento es mayor, (hemartrosis graves, hematomas mayores), puede ser necesario obtener niveles sobre 30 % y durante un plazo mayor (24-48 hrs). Cuando un hematoma se localiza en zonas vitales (faringe, cuello, región inguinal), el tratamiento debe ser de emergencia y enérgico para evitar complicaciones graves o vitales (obstrucción de vía aérea, compresión vascular o nerviosa). Cuando el sangramiento afecta zonas que pueden ser fácilmente inmovilizadas, el requerimiento de F VIII_{AHG} es menor.

La vida media de F VIII_{AHG} transfundido es de a proximadamente 12 hrs. (tabla 2); por consiguiente, 24 hrs. después de una dosis única de F VIII_{AHG}, su concentración plasmática será sólo de 25 % del nivel post transfusional; esta velocidad de decaimiento debe con siderarse para determinar los intervalos entre dosis su cesivas evitando que entre ellas el nivel del F VIII descienda bajo los niveles previamente estipulados como de seguridad.

La mejor forma de evaluación del rendimiento y duración del efecto terapéutico en el período post-transfusional es mediante la dosificación del F VIII_{AHG} en el plasma antes y después de cada nueva dosis; exámenes co mo el tiempo de coagulación y tiempo de tromboplastina parcial activada son poco sensibles y pueden dar resul tados normales aún con niveles de 10-15 % de F VIII_{AHG}.

2. Elección del Material Terapéutico

Dependerá fundamentalmente de las disponibilidades del Centro donde se trata el paciente, de si el tra tamiento se realiza en el hospital o en el domicilio, del costo de los distintos productos. Cualquiera de los preparados ricos en F VIII_{AHG} detallados en el acápite III pueden usarse en el tratamiento de estos pacientes; el uso de sangre completa recién extraída no se reco mienda pues no es posible administrarla con suficiente rapidez y en la cantidad necesaria para alcanzar niveles hemostáticos de F VIII_{AHG} sin sobrecargar el apara to cardiovascular del paciente.

Cuando no se dispone de preparados concentrados F VIII_{AHG} se utiliza el plasma fresco (PF) o el PFC; su uso es efectivo especialmente en sangramientos que re quieren niveles de F VIII menores de 15-20 %. Es muy

difícil obtener concentraciones superiores a 30 % sin provocar sobrecarga circulatoria. La infusión rápida de PFC en un hombre de 70 kilos puede elevar el nivel de F VIII_{AHG} hasta 15-20 %, nivel adecuado para el tratamiento de la hemorragia espontánea o la hemorragia después de un traumatismo menor; si se requiere niveles mayores y mantenidos por algunos días deben emplearse los concentrados de F VIII.

Entre éstos, el crioprecipitado es de menor costo y su uso permite alcanzar niveles de F VIII_{AHG} suficientes y mantenidos, posibilitando así el tratamiento de las hemorragias espontáneas y post-traumáticas y dando un margen de seguridad amplio para la realización de cirugía mayor en los hemofílicos; las complicaciones asociadas a su uso no son mayores que las derivadas del empleo de PF o PFC.

Los preparados de globulina antihemofílica humana liofilizada tiene la ventaja sobre el crioprecipitado que su potencia es conocida y su estabilidad y período útil de conservación a temperaturas sobre 0°C son mucho mayores; además han permitido al tratamiento domiciliario de los hemofílicos y el autotratamiento, liberando a estos pacientes de la dependencia hospitalaria; sin embargo, su costo es mayor, y en nuestro medio este hecho es la principal limitante de su uso.

En aquellos pacientes con anticuerpos anti-F VIII_{AHG} humano, o cuando no se dispone de globulina antihemofílica humana, se puede emplear Globulina Antihemofílica Liofilizada de origen porcino o bovino; su uso permite obtener concentraciones hemostáticas suficientes para sobrellevar procedimientos de cirugía mayor. Estos preparados, sin embargo, son muy inmunogénicos y la mayoría de los pacientes se sensibilizan después de

7-10 días de tratamiento; esta sensibilización se traduce en reacciones pirogénicas y alérgicas, (incluso con anafilaxis grave), y progresiva disminución de la respuesta hemostática a la administración de dichos preparados. Afortunadamente, cuando un paciente desarrolla resistencia a un preparado animal aún puede ser útil en él la administración del preparado animal alternativo o del F VIII_{AHG} humano. Otro problema asociado al uso de estos productos de origen animal es la trombocitopenia inducida por el mismo factor, que puede ser grave y distorsionar aún más el aparato hemostático del paciente, complicando el tratamiento. A pesar de estas desventajas, los preparados animales son muy potentes y se alcanza con relativa facilidad niveles hemostáticos.

3. Dosis Terapéutica

Habiendo previamente evaluado el tipo de lesión o circunstancia del tratamiento y determinado el nivel plasmático de F VIII_{AHG} requerido se debe calcular la dosis a administrar; ésta dependerá, como se vió en el acápite II, del tipo y potencia del material terapéutico a usar y del volumen plasmático del paciente y del volumen de la dosis de F VIII_{AHG}.

Una formulación matemática aproximada para el cálculo de la dosis requerida es la siguiente:

$$\frac{\text{Peso Paciente (Kg)} \times \% \text{ F VIII}_{\text{AHG}} \text{ Deseado}}{\text{K}} = \text{Dosis total de F VIII}_{\text{AHG}} \text{ (unid.)}$$

en que K es un factor bastante constante para cada tipo de preparado de globulina antihemofílica usada y representa el alza obtenida en el plasma del paciente

por cada unidad transfundida por Kg de peso corporal; en otras palabras, K es una constante que efectúa la corrección según el porcentaje de recuperación plasmática, que es variable para cada preparado de F VIII^{AHG} usado. Así, cuando se usa preparado de globulina anti-hemofílica animal este factor se considera 1; cuando se usa plasma tiene un valor de 2 y alcanza valores intermedios cuando se usa concentrados liofilizados humanos.

Se puede decir que se alcanza niveles terapéuticos en la generalidad de los casos cuando se administra 8-14 ui x Kg peso para el tratamiento de sangramientos espontáneos menores y 10-25 ui x Kg de peso cuando se trata de sangramientos más graves.

4. Duración y Frecuencia del Tratamiento

Se recomienda mantener el tratamiento hasta que la herida o lesión que se está tratando esté avanzada en su proceso de reparación. Cuando el tratamiento es precoz, en sangramientos menores, generalmente basta con dosis únicas de globulina antihemofílica; en sangramientos mayores, es recomendable administrar dosis diarias durante 2-4 días. Cuando el tratamiento tiene por objeto prevenir el sangramiento durante procedimientos de cirugía mayor, además de la preparación preoperatoria con globulina antihemofílica debe administrarse el preparado durante y después de la cirugía: al comienzo se recomienda su uso cada 6-8 hrs. para ir progresivamente espaciando el intervalo entre las dosis; generalmente se suspende después de 10-14 días y la mayoría de los pacientes así manejados no presentan sangramiento.

Obviamente, el uso de globulina antihemofílica

debe ir acompañado de otras medidas complementarias como por ejemplo, inmovilización de extremidades, movilización cuidadosa del paciente, compresión local, cuidadoso manejo de los apósitos, uso de pastas hemostáticas, etc.

V. TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA B O ENFERMEDAD DE CHRISTMAS

Se rige también por los principios generales enunciados en el acápite II.

A diferencia del F VIII, el F IX es estable a la conservación "in vitro" y la sangre total almacenada durante varias semanas aún contiene 80-90 % de la actividad original del factor; la vida media plasmática del F IX es también mayor, (20-30 hrs). Los niveles de F IX necesarios para la hemostasia son sensiblemente iguales o discretamente inferiores a los respectivos niveles de F VIII. Sin embargo, el porcentaje de recuperación post-transfusional de F IX es sólo de 30-50 %, (Tabla 2), lo que puede deberse a una difusión extravascular rápida o a un clearance hepático acelerado por la infusión de F IX parcialmente activado.

En el manejo de esta deficiencia se ha empleado el plasma como tal, el PF, el PFC y actualmente existen concentrados de Complejo Protrombínico, (o concentrados de F IX).

La administración de plasma en dosis de 15-20ml/Kg/peso permite una elevación de la concentración de F IX de 5-10 %. La baja recuperabilidad del factor transfundido dificulta ascensos mayores de su concentración; sin embargo, estos niveles pueden ser suficientes para el tratamiento de hemorragias menores.

Frente a cirugía o traumatismos mayores, se recomienda llegar a niveles de ± 25 %, muy difíciles de alcanzar si no se usa preparados concentrados de F IX. El F IX infundido tiene una fase rápida de decaimiento con un

T 1/2 de 5 horas que se asume debido a la difusión extravascular, y otra más lenta con un T 1/2 de 20-30 hrs. que se asume corresponde a su metabolización. Al usar concentrados de F IX se recomienda dosis iniciales de 40-60 u/Kg/peso para compensar la fase rápida de decaimiento plasmático, seguido de dosis de 10 unidades/Kg/peso cada 24 hrs. Cuando la hemorragia compromete estructuras vitales, (compresión tráquea, de laringe, de arterias), la dosis de mantención puede aumentar a 20 u/Kg/peso cada 24 hrs.

En cuanto a la duración del tratamiento se sigue los mismos criterios analizados en el tratamiento de la hemofilia clásica.

VI. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

Los productos de elección son el PFC y el crioprecipitado. La concentración necesaria de F VIII_{AHG} para una hemostasia normal en la enfermedad de von Willebrand es, al igual que en la hemofilia A, de $\pm 25\%$; sin embargo, se requiere además de una administración suficiente de aquella(s) sustancia(s) que, aportada en el PFC y el crioprecipitado junto al F VIII_{AHG}, permiten una mejoría en la retención plaquetaria y un acortamiento del tiempo de sangría y que provisoriamente llamados F VIII_{vWF}. No se recomienda para el tratamiento de esta afección el uso de concentrados liofilizados de F VIII_{AHG} debido a la variabilidad de su aporte en F VIII_{vWF}. Cuando el crioprecipitado se almacena a temperaturas de -50 a -80°C, mejora la capacidad del producto para impedir el sangramiento en estos pacientes.

VII. TRATAMIENTO DE LA DEFICIENCIA CONGENITA DE OTROS FPC

La deficiencia congénita aislada, cuantitativa o funcional de factores I (fibrinógeno), II (protrombina), V, VII, X, XI y XIII son de muy escasa frecuencia para entrar en detalles específicos respecto a su tratamiento, y escapa al objetivo de esta revisión. Sin embargo, debe señalarse que, a grandes rasgos, el tratamiento de la deficiencia de cada uno de ellos se rige por los principios generales de terapia de reemplazo enunciados anteriormente (acápite II).

VIII. TRATAMIENTO DE LA DEFICIENCIA ADQUIRIDA DE FACTORES VITAMINA K-DEPENDIENTES (F II, VII, IX, X)

La deficiencia combinada de estos factores se observa en el déficit de vitamina K de cualquier causa o en el tratamiento cumarínico. Su terapia racional es la administración parenteral de vitamina K, debiéndose observar un alza del nivel de dichos factores a las 6-12 hrs. de iniciando el tratamiento. Si el paciente sangra en forma aguda, se puede elevar momentáneamente la concentración de estos factores mediante aporte de plasma, PF, PFC o de concentrados del Complejo Protrombínico, (o concentrado de F IX). El uso de estos últimos tiene una base racional obvia, aunque su efectividad clínica no ha sido aún fehacientemente comprobada. Algunos de estos preparados, sin embargo, contienen escasa cantidad de F VII, por lo que es preciso efectuar una adecuada selección del producto a usar.

IX. TRATAMIENTO DE LA DEFICIENCIA DE FPC ASOCIADA A LA INSUFICIENCIA HEPATICA

En la insuficiencia hepatocelular, a la deficiencia de los factores anteriores se agrega la del F V y pueden coexistir también otras alteraciones del sistema de la hemostasia (hiperfibrinolisis, trombopenia, trombopatía), todo lo cual hace más complicado el manejo de estos pacientes.

El aporte de F II, V, VII y X mediante la transfusión de PFC permite acortar el tiempo de protrombina y así, posibilita a veces la realización de procedimientos tales como biopsia hepática, cirugía, etc. Sin embargo, no existe un nivel de tiempo de protrombina acordado como "de seguridad" y no está perfectamente probada la utilidad del PFC en estos pacientes. Obviamente, si al cuadro se asocia trombopenia el tratamiento debe acompañarse de transfusión de plaquetas.

X. TRATAMIENTO DE LA COAGULACION INTRAVASCULAR DISEMINADA

Como norma general y aceptada, la alteración de la hemostasia en la coagulopatía de consumo se controla en forma prioritaria mediante el tratamiento de la afección causal, eventualmente mediante el tratamiento anticoagulante, y en forma secundaria mediante la transfusión de plaquetas y de FPC. Las necesidades de una terapia sustitutiva con plaquetas y FPC, incluido el fibrinógeno, solamente se plantean frente a la presencia de sangramiento, cuando éste es causado o se acompaña de un descenso significativo de las plaquetas y/o de los FPC, especialmente de fibrinógeno, en la circulación. El empleo de sustitución ma

siva con sangre fresca y plasma sin tratamiento concomitante anticoagulante, (por ejemplo, heparina), se ha demostrado ocasionalmente beneficioso en el manejo de algunas emergencias obstétricas, tales como el desprendimiento prematuro de placenta. Se debe enfatizar, sin embargo, que la reposición de plaquetas y de FPC, incluido el fibrinógeno, en la coagulación intravascular diseminada, puede ser causa de agravación o perpetuación del proceso si concomitantemente no se controla el aumento de su consumo mediante una anticoagulación efectiva. La indicación de heparina debe ser juzgada en forma individual y en conjunto con el tratamiento de la causa que desencadena el proceso de consumo de las plaquetas y de FPC.

XI. COMPLICACIONES DE LA TERAPIA CON FPC

La transfusión de FPC tiene algunas complicaciones, pero en su generalidad no son graves para constituir problemas serios, más aún si se balancean contra los beneficios que la terapia proporciona. Sólo se entrará en cierto detalle en aquellos problemas causados específicamente por la terapia con FPC y no en las complicaciones comunes a toda terapia transfusional.

- a) Hipervolemia: Constituye un riesgo que puede ser serio, especialmente cuando el tratamiento de una deficiencia debe realizarse con plasma y no con el producto concentrado. Por supuesto, el riesgo es mayor cuando se usa grandes volúmenes en infusión rápida. La administración de más de 2 litros de plasma por día es tolerada sólo durante muy pocos días por un adulto de constitución normal.
- b) Reacciones Alérgicas: Generalmente mediados por antígenos proteicos del plasma. (ver Complicaciones Inmunológicas de la Transfusión Sanguínea).

- c) Hepatitis Post-Transfusional: Es un riesgo serio de la terapia con FPC especialmente asociado al uso de productos obtenidos de un pool grande de dadores. (ver Transfusión de Sangre y Hepatitis). En el centro de Tratamiento de Hemofílicos en Oxford, aproximadamente el 50 % de los pacientes tratados tienen anticuerpos anti Hb_s Ag, lo que traduce una alta exposición al virus.
- d) Anticuerpos Anti F VIII: Aproximadamente un 6% de los hemofílicos A, desarrollan anticuerpos contra el F VIII; esta es una complicación seria pues el anticuerpo, (generalmente una inmunoglobulina 7S), inactiva al F VIII transfundido dificultando el logro de una concentración hemostática adecuada. La mayoría de los pacientes que desarrollan anticuerpos son portadores de la forma grave de la afección, aunque existe poca correlación entre su aparición y la frecuencia, cantidad y tipo de preparado rico en F VIII empleado.

Al suspender el tratamiento, el título de anticuerpo desciende lentamente a lo largo de meses e incluso puede desaparecer completamente; si se readministra el factor, sin embargo, el anticuerpo reaparece dentro de 5-10 días. Cuando el título de F VIII es muy elevado puede inactivar también al F VIII transfundido de origen animal, aún cuando no hubiera existido exposición previa a éste.

El tratamiento corticoidal e inmunosupresor no es efectivo en el manejo de estos enfermos; actualmente se recomienda en ellos tratar el sangramiento menor sólo con medidas conservadoras, sin transfusión, reservando ésta en el sangramiento mayor: aquí la terapia de reemplazo debe ser intensiva, con altas dosis de F VIII, en la idea de neutralizar los anticuerpos, sobrepasarlos y mejorar la hemostasia para detener el san -

gramiento. Algunos autores han recomendado recientemente usar Concentrados de Complejo Protrombínico en el tratamiento de estos pacientes, pero la base racional para su uso no es clara.

- e) Anemia Hemolítica: La mayoría de las veces por transfusión de aglutininas ABO incompatibles, especialmente cuando se usa plasma o crioprecipitado en dosis masiva.
- f) Tromboembolia: Existen algunos casos documentados de tromboembolia grave con el uso de ciertos preparados concentrados del Complejo Protrombínico (Concentrados de F IX) en pacientes con Hemofilia B, aparentemente por la infusión de algunos factores parcialmente activados.

B I B L I O G R A F I A

1. RIZZA, C. R.
Coagulation Factor Therapy
Clinics in Hematology, 5: 113, 1976
2. BLOOM, A.L., PEAKE, I.R.
Factor VIII and its Inherited Disorders
Brit. Med. Bull. 33: 219, 1977
3. RIZZA, C.R.
Clinical Management of Haemophilia
Brit. Med. Bull. 33: 225, 1977
4. URBANIAK, S.J. CASH, J.D.
Blood Replacement Therapy
Brit. Med. Bull. 33: 273, 1977
5. JOHNSON, A.J., ARONSON, D.L., WILLIAMS, W.J.
Preparation and Clinical Use of Plasma and Plasma
Fractions.
En Hematology, Eds. Williams, W.J., Beutler, E.,
Erslev, A.J., Rundles, R.W.
2a. Edición, Mc Graw-Hill, pág. 1561, 1977
6. HUESTIS, D.W.
Fresh Blood: Fact and Fancy
En Seminar on Current Technical Topics, Ed. Amer.
Assoc. Blood Banks, pág. 117, 1974