



Coagulopatía en el paciente crítico pediátrico

CRISTINA SCHÜFFELMANN GUTIÉRREZ
UCI Pediátrica. Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid. España.
cschuffelmann@yahoo.es

Puntos clave

- La principal causa de la coagulación intravascular diseminada (CID) en niños es la sepsis.
- No existe una prueba diagnóstica de CID; el diagnóstico se basa en la presunción clínica junto con determinadas pruebas de laboratorio.
- El principal tratamiento de la CID es el tratamiento de la enfermedad que la ha desencadenado.
- La alteración de la coagulación en la enfermedad hepática es multifactorial, con alteraciones que predisponen al sangrado y otras que predisponen a la trombosis.
- El hallazgo más frecuente en la coagulopatía de la enfermedad hepática es el alargamiento del tiempo de protrombina y el factor VII es el primero que disminuye.
- El tratamiento de la coagulopatía en la enfermedad hepática está indicado en situaciones de sangrado y previo a la realización de procedimientos invasivos.



Lectura rápida

Las alteraciones de la coagulación son afecciones frecuentes en el paciente pediátrico crítico, estando implicadas en la fisiopatología de las mismas la respuesta inflamatoria, las alteraciones de la hemostasia y la disfunción endotelial. Constituyen una complicación frecuente en estos pacientes y asocian una elevada morbilidad.

La coagulación intravascular diseminada (CID) es un trastorno que puede aparecer en diferentes enfermedades. La sepsis es la principal causa de CID en niños.

Introducción

Las alteraciones de la coagulación son afecciones frecuentes en el paciente pediátrico crítico, estando implicadas en la fisiopatología de las mismas la respuesta inflamatoria, las alteraciones de la hemostasia y la disfunción endotelial. Constituyen una complicación frecuente en estos pacientes y asocian una elevada morbilidad. La coagulopatía asociada a sangrado es una entidad relativamente frecuente en el paciente pediátrico crítico y suele ocurrir en el contexto de enfermedad sistémica. Son múltiples las causas de coagulopatías con sangrado en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (tablas 1 y 2), siendo el objeto de la presente actualización la coagulación intravascular diseminada (CID) y la coagulopatía asociada a enfermedad hepática por su gravedad y relevancia clínica¹.

Coagulación intravascular diseminada

La CID es un síndrome que se caracteriza por una activación incontrolada de la coagulación, lo cual conduce a la formación de trombos de fibrina, que producen oclusión de los vasos de pequeño y mediano calibre, alterando el suministro de sangre a diferentes órganos, pudiendo aparecer fallo multiorgánico². A su vez, la activación de la coagulación conduce a un consumo de plaquetas y factores de coagulación, pudiendo aparecer hemorragias graves simultáneamente con los fenómenos trombóticos.

Etiología

La CID es un trastorno que puede aparecer en diferentes enfermedades (tabla 3). La sepsis es la principal causa de CID en niños³. Tradicionalmente, se ha asociado la CID a la sepsis por gramnegativos, siendo el paradigma la meningococemia (púrpura *fulminans*) pero se puede asociar a infecciones sistémicas por otras bacterias y por otros microorganismos, como parásitos, virus y hongos. La aparición de CID en la sepsis contribuye a la aparición de fallo multiorgánico y es un predictor de mortalidad. En las infecciones, factores como las endotoxinas o las exotoxinas activan a las células mediadoras de la inflamación que liberan citocinas inflamatorias que activan coagulación. El traumatismo severo, sobre todo el traumatismo craneoencefálico, y otras situaciones en las que se produce daño tisular como grandes quemaduras, *crush-injury*, hipotermia

Tabla 1. Coagulopatías en el paciente pediátrico crítico

Coagulopatías con riesgo de sangrado

Coagulación intravascular diseminada
Enfermedad hepática/insuficiencia hepática
Déficit de vitamina K
Síndrome de transfusión masiva
Sobredosis de anticoagulantes (heparina, anticoagulantes por vía oral)
Trombocitopenia (inmunológica, secundaria a fármacos)
Defectos plaquetarios adquiridos (fármacos, uremia).
Déficits de factores asociados a enfermedades sistémicas: amiloidosis (X), Gaucher (IX), síndrome nefrótico (IX, AT-III)

Coagulopatías con riesgo de trombosis

Púrpura trombótica trombocitopénica/síndrome hemolítico urémico
Trombosis venosa profunda
Tromboembolismo pulmonar

AT-III: antitrombina III.

o grandes cirugías, son otras de las principales causas de CID. La liberación de enzimas tisulares y fosfolípidos por el daño tisular produce la liberación de citocinas proinflamatorias y la activación de la coagulación. La aparición de CID en las primeras horas del traumatismo se asocia a mayor mortalidad. La liberación de enzimas tisulares y fosfolípidos por el daño tisular produce la liberación de citocinas proinflamatorias y la activación de la coagulación. Los tumores sólidos y las neoplasias hematológicas son otra de las causas de CID⁴. Las leucemias más frecuentes en niños son las agudas linfoblásticas, siendo la CID poco frecuente en este tipo de neoplasias. La CID aparece con más frecuencia en la leucemia promielocítica, en la que se produce una liberación directa de sustancias procoagulantes a la circulación. En los tumores sólidos es más frecuente que aparezca CID crónica, aunque esta manifestación es rara en niños. La aparición de CID en las neoplasias se relaciona principalmente con 2 mecanismos, la expresión de factor tisular por las células tumorales y de una sustancia procoagulante llamada cistina —proteasa que activa el factor X. Otras causas de CID son la reacción transfusional aguda, el síndrome de Kasabach-Merrit y la mordedura de serpiente. Los neonatos, sobre todo los pretérmino, tienen mayor riesgo de desarrollar CID porque tienen un déficit de todos los factores de la coagulación y de factores anticoagulantes como la antitrombina III (AT-III) y sobre todo de la proteína C y S⁵. Puede aparecer CID en situaciones como complicaciones obstétricas, que



Tabla 2. Diagnóstico diferencial de las coagulopatías más frecuentes en UCIP

Situación clínica	Pruebas laboratorio iniciales	Otras pruebas de laboratorio
Coagulación intravascular diseminada	Alargamiento de TP, TT, aPTT; descenso de fibrinógeno y plaquetas	Aumento de PDF y DD; disminución de factores V, VII y II (tardío)
Transfusión masiva	Alargamiento del TP, aPTT; descenso del fibrinógeno y plaquetas ± alargamiento TT	Descenso de todos los factores; PDF —y DD— (salvo si CID); historia + de transfusión
Enfermedad hepática		
Temprana	Alargamiento TP	Descenso del factor VII.
Tardía	Alargamiento TP, aPTT, descenso fibrinógeno (terminal)	Descenso de factores II, V, VII, IX, X; descenso de plasminógeno
Déficit de vitamina K	Alargamiento del TP, ± alargamiento aPTT (si severo); TT, fibrinógeno y plaquetas normales	Descenso de los factores dependientes de vitamina K; V y VIII normales
Sobredosis de anticoagulantes		
Heparina	Alargamiento aPTT y TT	Tiempo de reptilasa normal. Corrección con protamina
Anticoagulantes orales	Alargamiento del TP, ± alargamiento aPTT (si severo); TT, fibrinógeno y plaquetas normales	Descenso de los factores dependientes de vitamina K; V y VIII normales
Púrpura trombótica trombocitopénica	Trombocitopenia, microangiopatía, anemia moderada. TP, aPTT y fibrinógeno normales	ADAMTS 13 déficit/inhibidor, polímeros de vWF; aumento moderado de PDF y DD
Síndrome hemolítico urémico	Microangiopatía, anemia hemolítica ± trombocitopenia. TP y aPTT normales	Insuficiencia renal; DD y PDF generalmente negativos

aPTT: tiempo de tromboplastina parcial activado; DD: dímero D; PDF: productos de degradación de la fibrina; TP: tiempo de protrombina; TT: tiempo de trombina; UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos; vWF: polímero de factor von Willebrand.

producen hipoxia neonatal (*abruptio*, eclampsia, distrés), la enterocolitis necrosante, el síndrome del distrés respiratorio, la hipotermia y la incompatibilidad rH.

Patogenia

La CID se produce por una activación excesiva e incontrolada de la coagulación que conduce a la aparición generalizada de trombos intravasculares. En la CID existe una serie de mecanismos que actúan simultáneamente y que conducen a la activación de la coagulación. La activación del factor tisular, la disminución de la actividad de los anticoagulantes y la inactivación de la fibrinólisis son los principales factores que intervienen en la aparición del estado procoagulante de la CID. El consumo masivo de los factores de la coagulación y de las plaquetas hace que aparezca sangrado simultáneamente a los fenómenos trombóticos^{2,6}. En el desarrollo de la CID desempeña un papel importante la interrelación entre la activación de la respuesta inflamatoria sistémica y de la coagulación, así citocinas proinflamatorias, como la interleu-

cina-6 (IL-6), intervienen en la iniciación de la coagulación y otras citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la IL-1 intervienen en la regulación de los factores anticoagulantes. En los últimos años, se ha visto que esta regulación es bidireccional, y así, diferentes factores de la coagulación como la AT-III, la proteína C y los receptores de las proteasas regulan, a su vez, la respuesta inflamatoria⁷.

Activación del factor tisular

El fenómeno inicial de la activación de la coagulación mediada por la inflamación es la activación del factor tisular. El factor tisular lo expresan células que no se encuentran en contacto con directo con la sangre. El factor tisular toma contacto con la sangre cuando se rompe la integridad del vaso o cuando las células circulantes lo expresan. En la inflamación, la expresión del factor tisular está mediada por la IL-6. En la sepsis grave, las células mononucleares estimuladas por las citocinas proinflamatorias expresan factor tisular, lo que conduce a una activación de la coagulación⁷.

Lectura rápida

La CID se produce por una activación excesiva e incontrolada de la coagulación, que conduce a la aparición generalizada de trombos intravascular. A su vez, el consumo de factores va a conducir a un descenso de los mismos, apareciendo fenómenos hemorrágicos.

La activación del factor tisular, la disminución de la actividad de los anticoagulantes y la inactivación de la fibrinólisis son los principales factores que intervienen en la aparición del estado procoagulante de la CID.



Lectura rápida

Las manifestaciones clínicas de la CID van a ser muy variables, dependiendo de la severidad del cuadro y de la velocidad de instauración, apareciendo manifestaciones hemorrágicas y trombóticas. La hemorragia es la manifestación más frecuente en la CID. Puede ser leve o moderada (petequias, equimosis, hematomas, sangrado en lugares de venopunción o herida quirúrgica) o grave con compromiso vital (pulmonar, sistema nervioso central, gastrointestinal o en lecho quirúrgico). La formación de microtrombos de fibrina conduce a la aparición de fallo en diferentes órganos, pudiendo aparecer insuficiencia renal aguda, disfunción hepática por daño hepatocelular por hipoperfusión hepática y trombosis, síndrome de dificultad respiratoria aguda, disfunción del sistema nervioso central, insuficiencia suprarrenal aguda, trombosis venosa profunda, fenómenos tromboembólicos e isquemia miocárdica.

Tabla 3. Causas de coagulación intravascular diseminada en niños

Infecciones
Bacterias: meningococemia, sepsis por grampositivos y gramnegativos Virus: VIH, VVZ, CMV, dengue, virus Ébola Hongos: <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> Rickettsia Malaria
Daño tisular
Traumatismo: politraumatismo, traumatismo craneoencefálico grave Crush-injury Gran quemado Cirugías extensas Hipotermia/hipertermia grave Shock e hipoxia grave Pancreatitis aguda
Neoplasias
Leucemias: leucemia aguda promielocítica, leucemia aguda linfoblástica Linfomas Neuroblastoma
Enfermedades hereditarias
Déficit de proteína C y S Déficit de antitrombina III
Enfermedades gastrointestinales
Hepatitis fulminante Síndrome de Reye
Causas neonatales
Asfixia neonatal Síndrome de distrés respiratorio Enterocolitis necrosante Infecciones neonatales: bacterianas, fúngicas, congénitas (herpes, CMV) Hipotermia Hemólisis masiva (incompatibilidad rH)
Miscelánea
Hemangioma gigante (síndrome de Kasabach Merrit) Mordedura de serpiente Reacción transfusional aguda

CMV: citomegalovirus; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VVZ: virus de la varicela zóster.

Disminución de los factores anticoagulantes

Los principales inhibidores de la coagulación (AT-III, proteína C y S) están disminuidos en la CID. Los niveles plasmáticos de AT-III están disminuidos por la combinación de varios factores, como el consumo, la inhibición por medio de la elastasa producida por los neutrófilos activados y por una disminución de la síntesis.

La proteína C activada desempeña un papel importante en la activación de la coagulación en la sepsis por diversos mecanismos⁸. Existen niveles muy bajos de proteína C por alteración en su síntesis y aumento de su degradación por las elastasas de los neutrófilos activados. Además, la contrarregulación por medio de la trombomodulina está alterada por la activación de la IL-1 y el TNF- α , produciendo una disminución de la actividad de la proteína C.

Inactivación de la fibrinólisis

Durante la CID se produce una inactivación de la fibrinólisis. Los principales mediadores de la fibrinólisis durante la inflamación son el TNF- α y la IL-1b. Estos mediadores activan la secreción aumentada y mantenida del factor inhibidor del plasminógeno-1 (PAI-1), por lo que no se produce una degradación de la fibrina y contribuye a la trombosis microvascular.

Microangiopatía trombótica

En los pacientes críticos, la microangiopatía trombótica puede producir trombosis microvascular y fallo multiorgánico^{9,10}. Aunque la CID y la microangiopatía trombótica son entidades diferenciadas; esta última, cuando es grave, puede producir CID. El ADAMTS 13 (*a disintegrin metalloprotease with thrombospondin type 1 motif, number 13*) es una proteasa que degrada los multímeros de factor von Willebrand (vWF). Cuando existe una deficiencia de este factor no se degradan los agregados de plaquetas y vWF, produciéndose trombosis intravascular. En diversos estudios se ha observado la disminución de la actividad del ADAMTS13 y la aparición de multímeros de vWF. Estos resultados iniciales sugieren que el ADAMTS 13 podría desempeñar un papel en el desarrollo de la trombosis microvascular y el fallo multiorgánico que aparece en la CID.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la CID van a ser muy variables, dependiendo de la severidad del cuadro y de la velocidad de instauración, apareciendo manifestaciones hemorrágicas y trombóticas. Clásicamente se han descrito 2 formas de presentación de la CID, la forma aguda y la forma crónica. La forma aguda se produce cuando se liberan grandes cantidades de factor tisular al torrente sanguíneo en un periodo corto, produciendo una clínica con fenómenos hemorrágicos y trombóticos con fallo de diversos órganos. La crónica es una forma más larvada, en la



que los pacientes van a estar asintomáticos o suelen predominar las complicaciones tromboticas (como trombosis venosa profunda) o sangrado leve. Esta forma de presentación suele aparecer en el paciente oncológico y es muy poco frecuente en niños, por lo que nos referiremos a la aguda.

Clínica hemorrágica

La hemorragia es la manifestación más frecuente en la CID. Puede ser leve o moderada (petequias, equimosis, hematomas, sangrado en lugares de venopunción o herida quirúrgica) o grave con compromiso vital (pulmonar, sistema nervioso central, gastrointestinal o en lecho quirúrgico). En neonatos, los lugares de sangrado más frecuentes son los sitios de venopunción y la hemorragia gastrointestinal.

Clínica tromboembólica

La formación de microtrombos de fibrina conduce a la aparición de fallo en diferentes órganos, pudiendo aparecer insuficiencia renal aguda, disfunción hepática por daño hepatocelular por hipoperfusión hepática y trombosis, síndrome de dificultad respiratoria aguda, disfunción del sistema nervioso central, insuficiencia suprarrenal aguda, trombosis venosa profunda, fenómenos tromboembólicos e isquemia miocárdica.

Diagnóstico

No existe una prueba diagnóstica específica para el diagnóstico de la CID. Se basa en la presunción diagnóstica apoyada en diferentes pruebas de laboratorio. En la CID, debido al consumo de factores de coagulación, se observa un alargamiento de los tiempos de protrombina (TP) y el tiempo parcial de tromboplastina activada (aPTT) en más del 95% de los pacientes con CID. El aPTT representa la activación de la vía extrínseca incluido el factor VIII, que es un factor que se encuentra elevado de forma paradójica en la CID, por lo que puede que el aPTT se encuentre en valores normales con prolongación del TP en los pacientes con CID. La trombopenia y el descenso progresivo de las mismas evolutivamente son parámetros sensibles de CID, especialmente en pacientes con sepsis, aunque pueden estar normales en fases tempranas. En esta situación, el descenso progresivo de plaquetas en diferentes medidas es mejor que los valores absolutos. El fibrinógeno disminuye en la CID aunque, como es un reactante de fase aguda, no suele disminuir hasta fases avanzadas de la enfermedad, por lo que es un parámetro con baja sensibilidad (22%)¹¹. En la CID también existe un descenso de los anticoagulantes naturales, como la AT-III y la proteína C. Otros

parámetros utilizados para el diagnóstico de la CID son aquellos que reflejan la activación de la coagulación y la fibrinólisis, y la generación de plasmina y trombina, como el dímero D (DD) y los productos de degradación de la fibrina (PDF). La elevación de estos marcadores es necesaria para confirmar el diagnóstico. Además, valores muy elevados de PDF y DD se pueden ver en la CID con hiperfibrinólisis, como la que aparece en la leucemia promielocítica. Sin embargo, en la CID asociada a PAI-1 elevado, se observa una elevación menor de DD y PDF. La elevación del DD y de los PDF tiene una sensibilidad elevada y moderada especificidad para el diagnóstico de CID, ya que estos marcadores se pueden elevar en otras situaciones, como trombosis venosa profunda o traumatismo y cirugía recientes. Además de estas pruebas de laboratorio, existen marcadores moleculares que detectan la generación de trombina (fragmento de protrombina 1 y 2), la generación de trombina y su neutralización (complejo trombina-AT), la activación de la trombina (fibrina soluble, fibrinopéptido A), para la generación de plasmina y su neutralización (complejo plasmina-antiplasmina) y para la activación de plasmina (fibrinopéptido B 15-42). Estos marcadores tienen alta sensibilidad y escasa especificidad. Su utilidad clínica en la actualidad es escasa, ya que son pruebas caras y que no están disponibles en la mayoría de los centros.

Se han desarrollado diferentes *scores* clínicos en adultos para el diagnóstico de CID combinando los hallazgos de laboratorio de manera evolutiva para el diagnóstico de la CID manifiesta y no manifiesta^{12,13}. No se ha estudiado la utilidad de estos *scores* en niños, si bien existe un estudio que relaciona el *score* con la mortalidad en pacientes pediátricos sépticos con CID¹³ (tabla 4).

Tratamiento

El principal tratamiento de la CID es el tratamiento de la enfermedad de base que la ha desencadenado. Sin embargo, en ocasiones, es necesario administrar un tratamiento de soporte basado en la restitución de plaquetas y factores de la coagulación y tratamiento anticoagulante. La administración de hemoderivados no debe estar basada en la corrección de alteraciones de laboratorio, sino reservarse a pacientes con sangrado activo o bien a pacientes con alto riesgo de sangrado por procedimientos invasivos. Se administrarán plaquetas en el paciente con sangrado activo con cifras < 50.000 y en los pacientes que no tienen sangrado con valores entre 10.000 y 20.000, teniendo en cuenta que estas cifras de transfusión se basan en estudios en pacientes

Lectura rápida

En la CID, debido al consumo de factores de coagulación, se observa un alargamiento de los tiempos de protrombina (TP) y el tiempo parcial de tromboplastina activada (aPTT) en más del 95% de los pacientes con CID. La trombopenia y el descenso progresivo de las mismas evolutivamente es un parámetro sensible de CID.

Otros parámetros utilizados para el diagnóstico de la CID son aquellos que reflejan la activación de la coagulación y la fibrinólisis, y que se ha generado plasmina y trombina, como el DD y los PDF. La elevación de estos marcadores es necesaria para confirmar el diagnóstico.

Lectura rápida

El principal tratamiento de la CID es el tratamiento de la enfermedad de base que la ha desencadenado. Sin embargo, en ocasiones, es necesario administrar un tratamiento de soporte basado en la restitución de plaquetas y factores de la coagulación y tratamiento anticoagulante. La administración de hemoderivados no debe estar basada en la corrección de alteraciones de laboratorio, sino reservarse a pacientes con sangrado activo o bien a pacientes con alto riesgo de sangrado por procedimientos invasivos.

Las hepatopatías son una causa frecuente de alteración de la coagulación en el paciente pediátrico crítico, apareciendo alteración en las pruebas de coagulación o sangrado manifiesto en el 15% de los pacientes que tienen manifestaciones clínicas o analíticas de disfunción hepática.

Tabla 4. Score diagnóstico de CID de la International Society of Thrombosis and Hemostasia

¿Tiene el paciente una enfermedad desencadenante de CID?			
Sí: realizar el algoritmo			
No: no realizar el algoritmo			
	Puntuación 0	Puntuación 1	Puntuación 2
Plaquetas	> 100 x 10 ⁹ /l	< 100 x 10 ⁹ /l	< 50 x 10 ⁹ /l
DD/PDF	No elevados	Elevación moderada	Elevación marcada
TP (s)	< 3 s	3-6 s	3-6 s
Fibrinógeno	> 1 g/l	< 1 g/l	
Score			
≥ 5: compatible con CID manifiesta, realizar el score diariamente			
< 5: indicativo de CID no manifiesta, repetir el score cada 1-2 días			

CID: coagulación intravascular diseminada; DD: dímero D; PDF: productos de degradación de la fibrina; TP: tiempo de protrombina.

con trombopenia secundaria a quimioterapia y no en CID. Se administrará plasma fresco congelado (PFC) al paciente sangrante con alargamiento del TP y aPTT, si bien no hay evidencia de que la administración de plasma frene la activación de la coagulación. Además, se necesitarían grandes cantidades de plasma para conseguir restaurar las cifras de factores de la coagulación. Estará indicado reponer el fibrinógeno bien con crioprecipitado o con concentrado de fibrinógeno cuando exista hipofibrinogenemia con cifras < 50-75 mg/dl. La administración de concentrado de factores protrombóticos es discutida en la CID, ya que no aporta todos los factores (no tiene factor V) y puede contener trazas de factores activados que empeoren la CID. Se reservará para aquellos pacientes con importante sobrecarga de volumen. Existen varios estudios sobre la utilización de factor VII recombinante en el niño sangrante, si bien no existen estudios específicos en CID, por lo que no se puede en la actualidad recomendar en CID¹⁴. Basándose en el hecho de que en la CID se produce una activación incontrolada de la coagulación, se ha propuesto diferentes anticoagulantes para el tratamiento de la CID. Existen estudios experimentales en los que se ha observado que la heparina inhibe la activación de la coagulación en la CID, si bien no existen estudios prospectivos aleatorizados al respecto. Su uso estaría indicado en pacientes con CID en los que predomine la trombosis con tromboembolismo arterial o venoso, púrpura *fulminans* severa con isquemia acra¹¹. Como existe, a su vez, alto riesgo de sangrado, se utilizaría heparina sódica en perfusión continua por su vida media corta y su potencial reversibilidad. Estudios con otros anticoagulantes, como el factor inhibidor del

factor tisular, en pacientes con CID mostraron resultados prometedores en pacientes con sepsis, si bien no se han comprobado en el ensayo en fase III¹⁵. La AT III se ha utilizado en pacientes adultos con CID. Su administración se ha relacionado con una mejoría de los parámetros de laboratorio, si bien no se ha demostrado un descenso de la mortalidad¹⁶. La escasa evidencia sobre su uso hace que este no esté recomendado. Se ha postulado que el uso de proteína C activada podría restaurar la anticoagulación y reducir la severidad de la CID. Se han realizado diferentes estudios en niños y en adultos con proteína C recombinante (drotrecogin α) en pacientes con sepsis severa (con o sin CID)¹⁷. En alguno de ellos se observaba disminución de la mortalidad con una mayor incidencia de sangrado. En la población pediátrica no se han demostrado estos hallazgos y el riesgo de sangrado es mayor, por lo que no estaría indicado su uso en el paciente pediátrico¹⁸⁻²⁰. No está indicado el uso de fármacos antifibrinolíticos en la CID, salvo en los pacientes con CID con hiperfibrinólisis asociada a leucemia promielocítica, en los que se podría usar el ácido tranexámico. En los niños trombocitopenia asociada a fallo multiorgánico y descenso del ADASMTS13 estaría indicada la realización de recambio plasmático²¹.

Coagulopatía asociada a la enfermedad hepática

Las hepatopatías son una causa frecuente de alteración de la coagulación en el paciente pediátrico crítico, apareciendo alteración en las prue-



bas de coagulación o sangrado manifiesto en el 15% de los pacientes que tienen manifestaciones clínicas o analíticas de disfunción hepática^{22,23}.

Patogenia

La alteración de la hemostasia que aparece en el paciente con hepatopatía es multifactorial, coexistiendo un estado anticoagulante con riesgo de sangrado junto con riesgo de trombosis en estos pacientes^{24,25}. En la enfermedad hepática se produce una alteración de la síntesis de múltiples proteínas plasmáticas, incluyendo los factores de la coagulación II, V, VII, IX y X. La síntesis de fibrinógeno se mantiene hasta estadios más avanzados de la enfermedad. Las plaquetas suelen estar disminuidas en los pacientes con hepatopatía, sobre todo en los pacientes con hipertensión portal, si bien los niveles altos de vWF y el descenso del ADAMTS-13 en estos podrían contrarrestar este efecto. También aparece un aumento de la fibrinólisis, observándose un aumento de los niveles de activador del plasminógeno y del *thrombin activated fibrinolysis inhibitor*. Los pacientes con enfermedad hepática también pueden presentar un descenso de las proteínas anticoagulantes dependientes de vitamina K, como la proteína C, la proteína S y la AT-III. Este hecho, junto con los niveles elevados de factor VIII y vWF, hacen que estos pacientes presenten también mayor riesgo de trombosis²⁶. Como coexisten tanto alteraciones que predisponen al sangrado como alteraciones que predisponen a la trombosis, se cree que en la tendencia al sangrado que aparece en el paciente con hepatopatía terminal desempeñan un papel importante otras condiciones, como las alteraciones hemorrágicas secundarias a la hipertensión portal, la disfunción endotelial, las infecciones bacterianas y la insuficiencia renal²⁷ (tabla 5).

Diagnóstico

El hallazgo más frecuente en el enfermo con hepatopatía es el alargamiento del tiempo de protrombina. El factor VII es el primero que desciende debido a su corta vida media (4-6 h). Según va avanzando la enfermedad aparece alargamiento del aPTT, reflejando la alteración en la síntesis de otros factores como los dependientes de vitamina K (II, VII, IX y X) y del factor V. Los niveles de fibrinógeno se suelen mantener estables hasta fase avanzadas de la enfermedad. El aumento de la fibrinólisis hace que aumenten el DD y los PDF, siendo difícil el diagnóstico diferencial entre la fibrinólisis de la hepatopatía y la existencia de CID concomitante. El recuento plaquetario suele estar disminuido. Está en estudio la utilidad de otros métodos de diagnóstico en estos pacientes, como el tromboelastograma y los test de generación de trombina, para poder evaluar el riesgo procoagulante en estos pacientes, si bien su uso aún no está generalizado.

Tratamiento

No se recomienda el tratamiento del paciente asintomático solo por las alteraciones en la coagulación, estando el tratamiento reservado a las situaciones con riesgo de sangrado o a las situaciones de sangrado activo. El PFC se puede usar de forma profiláctica o como tratamiento cuando existe sangrado activo. Se administrará PFC en el paciente no sangrante con alteración de los tiempos de coagulación cuando vayan a ser sometidos a procedimientos invasivos, teniendo como umbral PT/aPTT > 1,5, si bien existe poca evidencia sobre esta indicación. El uso de plasma fresco de forma profiláctica no ha demostrado un descenso del riesgo de sangrado o mejoría del pronóstico. A su vez,

Lectura rápida

La alteración de la hemostasia que aparece en el paciente con hepatopatía es multifactorial, coexistiendo un estado anticoagulante con riesgo de sangrado junto con riesgo de trombosis en estos pacientes.

El hallazgo más frecuente en el enfermo con hepatopatía es el alargamiento del TP. El factor VII es el primero que desciende debido a su corta vida media (4-6 h). Según va avanzando la enfermedad, aparece alargamiento del aPTT, reflejando la alteración en la síntesis de otros factores como los dependientes de vitamina K (II, VII, IX y X) y del factor V.

No se recomienda el tratamiento del paciente asintomático solo por las alteraciones en la coagulación, estando el tratamiento reservado a las situaciones con riesgo de sangrado o a las situaciones de sangrado activo. Este tratamiento estará basado en la administración de plasma fresco congelado, plaquetas y vitamina K, usándose recientemente otros agentes, como el factor VII activado recombinante.

Tabla 5. Patrones de alteraciones procoagulantes y anticoagulantes en los pacientes con hepatopatía crónica en cada fase de la hemostasia

Fase de la hemostasia	Alteraciones procoagulantes	Alteraciones anticoagulantes
Hemostasia primaria	Aumento vWF, disminución ADAMTS-13	Disminución de plaquetas
Coagulación	Descenso anticoagulantes antitrombina III y proteínas C y S	Descenso de fibrinógeno y factores II, V, VII, IX, X, XI
Fibrinólisis	Plasminógeno disminuido, aumento de PAI	Aumento t-PA, descenso TAFI, descenso del inhibidor del plasminógeno

PAI: factor inhibidor del plasminógeno; TAFI: *thrombin activated fibrinolysis inhibitor*; t-PA: activador del plasminógeno; vWF: factor von Willebrand.

Bibliografía recomendada

Levi M, Van der Poll T. Inflammation and coagulation. *Crit Care Med.* 2010;38:26-34.

Artículo de revisión en el que se analizan al detalle las interacciones entre la coagulación y la inflamación en la patogenia de la coagulación intravascular diseminada (CID), así como las implicaciones clínicas que conlleva.

Levi M, Toch CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for standards in Hematology. *Br J Haematol.* 2009;145:24-33.

Guías británicas para el diagnóstico y tratamiento de la CID, con recomendaciones según la evidencia existente.

existe poca evidencia sobre la dosificación del plasma, tanto en adultos como en niños; las últimas guías británicas recomiendan dosis 15 ml/kg (10-20 ml/kg)²². La administración de plasma no está exenta de riesgo, pudiendo aparecer lesión pulmonar aguda (TRALI), sobrecarga de volumen, reacciones alérgicas y transmisión de infecciones. Se administrará vitamina K a los pacientes con enfermedad hepática, asumiendo que en estos pacientes los niveles de vitamina K están disminuidos, si bien la respuesta a la vitamina K en la hepatopatía grave es muy pobre. La dosis es 0,3 mg/kg, máxima 10 mg por vía intravenosa u oral. Se administrará fibrinógeno con valores por debajo de 100 mg/dl. Se puede administrar en forma de crioprecipitado o en forma de concentrado de fibrinógeno. La dosis de crioprecipitado es de 4-5 ml/kg. El concentrado de fibrinógeno se utilizó originariamente en los pacientes con hipofibrinogenemia congénita. Su uso en hipofibrinogenemia adquirida está ampliamente extendido, aunque en la actualidad no existe suficiente evidencia científica para poder generalizar su uso.

La transfusión de plaquetas se realizará si están por debajo de 50.000 en el paciente con sangrado activo o a aquel que va a ser sometido a un procedimiento invasivo. El factor VII activado se usa en situaciones de sangrado grave refractario al tratamiento con plasma y plaquetas. El uso de factor VII activado ha aumentado significativamente en niños y en adultos en los últimos años²⁸. Existen escasos estudios que demuestran su eficacia en el control del sangrado, en los que no se observa una reducción de la mortalidad. La mayor parte de los estudios comparan el factor VIIa con placebo, en lugar de con plasma o concentrado de factores protrombóticos²⁹. Estudios en neonatos indican también una mayor incidencia de trombosis; sin embargo, esta no es mayor a la que se produciría con el tratamiento con PFC²⁸. Se podría concluir que el factor VIIa es eficaz en el control del sangrado, pudiendo estar indicado en los pacientes con sangrado incontrolable a pesar de la transfusión de plasma y plaquetas, y en aquellos pacientes con sangrado y sobrecarga de volumen tras una dosis inicial de plasma³⁰. El complejo de factores protrombóticos contiene los factores II, VII, IX y X junto con proteína C y S, y trazas de AT. La mayor parte de las limitaciones que existen con respecto al uso de factor VIIa existen con respecto al uso del complejo de factores protrombóticos, por la falta de estudios prospectivos aleatorizados al respecto. Actualmente, podría estar in-

dicado en el paciente con hemorragia grave que no se controla con las medidas habituales y en aquellos con sobrecarga de volumen y como preparación para la cirugía electiva o el trasplante en el paciente con enfermedad hepática grave³¹. Por último, no se ha comprobado la utilidad de los fármacos antifibrinolíticos en el paciente pediátrico con coagulopatía asociada a hepatopatía.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía



- Importante
- Muy importante
- Metanálisis
- Ensayo clínico controlado

1. Parker RI. Coagulopathies in the PICU: DIC and liver disease. *Crit Care Clin.* 2013;29:319-33.
2. Levi M. Disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med.* 2007;35:2191-95.
3. Levi M, Schultz M, Van der Poll T. Disseminated intravascular coagulation in infectious diseases. *Semin Thromb Hemost.* 2010;36:363-77.
4. Franchini M, Di Minno MN, Coppola A. Disseminated intravascular coagulation in hematologic malignancies. *Semin Thromb Hemost.* 2010;36:388-403.
5. Veldman A, Fischer D, Nold MF, Wong FY. Disseminated intravascular coagulation in term and preterm neonates. *Semin Thromb Hemost.* 2010;36:419-28.
6. Dhainaut JF, Shorr AF, Macias WF, Kollef MJ, Levi M, Reinhart K, et al. Dynamic evolution of coagulopathy in the first day of severe sepsis: relationship with mortality and organ failure. *Crit Care Med.* 2005;35:341-8.
7. ●● Levi M, Van der Poll T. Inflammation and coagulation. *Crit Care Med.* 2010;38:26-34.
8. Faust SN, Heyderman RS, Levin M. Coagulation in severe sepsis: a role for thrombomodulin and activated protein C. *Crit Care Med.* 2001;29:62-8.
9. Gando S. Microvascular thrombosis and multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med.* 2010;38:35-42.
10. ● Nguyen TC, Carcillo JA. Bench to bed side review: thrombocytopenia-associated multiorgan failure--a newly appreciated syndrome in the critically ill. *Crit Care Med.* 2006;10:235-42.
11. ●● Levi M. Disseminated intravascular coagulation: What's new? *Crit Care Clin.* 2005;21:449-67.
12. ●● Levi M, Toch CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for standards in Hematology. *Br J Haematol.* 2009;145:24-33.
13. Wada H, Thachil J, Dinisio M, Mathew P, Kurosawa S, Gando S, et al, and The Scientific and Standardization Committee on DIC of the ISTH. Guidance for diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thromb Hemost.* 2013;11:761-7.
14. ● Mathew P, Young G. Recombinant factor VIIa in paediatric bleeding disorders --a 2006 review. *Haemophilia.* 2006;12:457-72.
15. Abraham E, Reinhart K, Svoboda P, Seibert A, Olthoff D, Dal Nogare A, et al. Assessment of the safety of recombinant tissue factor pathway inhibitor in patients with severe sepsis: a multicenter, randomized, placebo-controlled, single-blind, dose escalation study. *Crit Care Med.* 2001;29:2081-9.

16. Warren BL, Eid A, Singer P, Pillay SS, Carl P, Novak I, et al; KyberSept Trial Study Group. Caring for the critically ill patient. High dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;286:1869-78.
17. Laterre PF. Clinical trials in severe sepsis with drotrecogin α (activated). *Crit Care*. 2007;11 Suppl 5:S5.
18. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al; Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) Study Group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*. 2001;344:699-709.
19. Abraham E, Laterre PF, Garg R, Levy H, Talwar D, Trzaskoma BL, et al; Administration of Drotrecogin Alfa (Activated) in Early Stage Severe Sepsis (ADDRESS) Study Group. Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and low risk of death. *N Engl J Med*. 2005;353:1332-41.
20. ● Nadel S, Goldstein B, Williams MD, Dalton H, Peters M, Macias WL, et al; REsearching severe Sepsis and Organ dysfunction in children: a gLobal perspective (RESOLVE) study group. Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: a multicenter phase III randomized controlled trial. *Lancet*. 2007;369:836-43.
21. ● Nguyen TC, Han YY, Kiss JE, Hall MW, Hassett AC, Jaffe R, et al. Intensive plasma exchange increases a disintegrin metalloprotease with thrombospondin motifs-13 activity and reverses organ dysfunction in children with thrombocytopenia-associated multiple organ failure. *Crit Care Med*. 2008;36:2878-87.
22. Morley SL. Management of acquired coagulopathy in acute pediatrics. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2011;96:49-60.
23. Wicklund BM. Bleeding and clotting disorders in pediatric liver disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:170-7.
24. Al Ghumias AK, Gader A, Faleh FZ. Haemostatic abnormalities in liver disease: could some hemostatic tests be useful as liver function tests? *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2005;16:328-35.
25. Lisman T, Caldwell SH, Leebeck FW, Porte RJ. Is chronic liver disease associated with bleeding diathesis? *J Thromb Haemost*. 2006;4:2059-60.
26. Lisman T, Porte RJ. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood*. 2010;116:878-85.
27. ●● Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med*. 2011;365:147-56.
28. ● Witmer CM, Huang YS, Lynch K, Raffini LJ, Shah SS. Off-label recombinant VIIa factor use and thrombosis in children: a multicenter cohort study. *J Pediatr*. 2011;158:820-5.
29. Chavez-Tapia NC, Alfaro-Lara R, Tellez-Avila F, Barrientos-Gutiérrez T, González-Chon O, Mendez-Sanchez N, et al. Prophylactic activated recombinant factor VII in liver resection and liver transplantation: systematic review and meta-analysis. *PLOS One*. 2011;6:e22581.
30. Logan AC, Goodnough LT. Recombinant factor VIIa: an assessment of evidence regarding its efficacy and safety in the off-label setting. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:153-9.
31. Liunbruno GM, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G; Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology Working Party. Recommendations for the use of antithrombin concentrates and prothrombin complex concentrates. *Blood Transfus*. 2009;7:325-34.

Bibliografía recomendada

Morley SL. Management of acquired coagulopathy in acute pediatrics. Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2011;96:49-60.

Artículo de revisión sobre el tratamiento de la coagulopatía en niños, analizando la evidencia de los diferentes tratamientos disponibles en la población pediátrica.

Mathew P, Young G. Recombinant factor VIIa in paediatric bleeding disorders – a 2006 review. Haemophilia. 2006;12:457-2.

Revisión de las diferentes recomendaciones para el uso del factor VII activado en niños tanto en coagulopatías congénitas y adquiridas.