

Trastornos de la coagulación en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos

Jim Franco Vásquez Manrique^{1,2}, Percy Antonio Morales Yampufe³,
Claudia Rosalyn Pascual Morales^{4,5}

RESUMEN

En los pacientes que se encuentran en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, el sangrado se asocia con un mayor riesgo de mortalidad. Como objetivo general, se trata de hacer una revisión de las causas más comunes de los trastornos de coagulación, así como de las nuevas terapias. Afortunadamente, la mayoría de los pacientes con un perfil de coagulación anormal, no sangran, porque el sangrado es generalmente secundario a una enfermedad hepática o a la deficiencia de vitamina K inducida por llevar una inadecuada dieta. Cuando los marcadores de laboratorio que evalúan la función de la coagulación, muestran valores que sugieren una coagulación intravascular diseminada (CID), el sangrado es común, y el riesgo de mortalidad aumenta notoriamente. Aunque las intervenciones dirigidas hacia la corrección de los resultados de las pruebas de coagulación anormales, se inician generalmente de manera precoz, en general, no son bien justificadas (en el caso de enfermedad hepática) o no son totalmente exitosas (en el caso de la CID). Terapias recientes, basadas en biológicos, para restablecer la normalidad de la hemostasia en pacientes con una coagulopatía de consumo, no han demostrado que sean eficaces. En conclusión, el tratamiento de elección para la CID (y otras afecciones relacionadas) sigue siendo el tratamiento de los procesos subyacentes que inician el estado coagulopático, así como el apoyo de los componentes hemostáticos administrados por transfusión.

Palabras clave: Coagulación intravascular diseminada. Trastornos de la coagulación. Unidad de Cuidados Intensivos pediátricos.

Bleeding disorder in the pediatric intensive care unit

ABSTRACT

In patients who are in the Pediatric Intensive Care Unit, bleeding is associated with an increased risk of mortality. The general objective is to make a review of the most common causes of bleeding disorders and new therapies. Fortunately, most of the patients with abnormal coagulation profile do not bleed, because bleeding usually follows liver disease or vitamin K deficiency, due to an incorrect diet. When laboratory markers evaluating coagulation function show values that suggest disseminated intravascular coagulation (DIC), bleeding is common, and the risk of mortality increases markedly. Although interventions aimed at correcting the results of tests of abnormal coagulation are generally initiated early, in general, they are not well justified (in the case of liver disease) or not entirely successful (in the case of DIC). Recent biologically-based therapies to restore normal hemostasis in patients with consumption coagulopathy have not shown to be effective. In conclusion, the treatment of choice for DIC (and other related conditions) remains the treatment of underlying processes that start coagulopathy state, as well as the support of hemostatic components administered by transfusion.

Key words: Bleeding disorders. Disseminated Intravascular Coagulation. Pediatric intensive care unit.

1. Servicio de Emergencia Pediátrica. Clínica Internacional. Lima, Perú.

2. Unidad de Cuidados Intensivos. Clínica San Felipe. Lima, Perú.

3. Unidad de Medicina Intensiva Pediátrica de la Clínica San Felipe. Lima, Perú.

4. Servicio de Oncología Pediátrica. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Lima, Perú.

5. Facultad de Medicina. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

Cómo citar el artículo: Vásquez JF, Morales PA, Pascual CR. Trastornos de la coagulación en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. *Interciencia*. 2013;4(4):184-194

INTRODUCCIÓN

Cuando se habla de trastorno de coagulación, se habla de una serie de alteraciones en los mecanismos indispensables para que la sangre permanezca en el lecho vascular (hemostasia y fibrinólisis). El sangrado es una ocurrencia común en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), y aunque podría ser la razón principal para la admisión en la UCI, lo más común es que se produzca como uno de los componentes de un proceso sistémico. La lista de causas médicas de sangrado, las podríamos dividir en heredadas y adquiridas, y estas incluyen: deficiencia de factores de la coagulación, alteraciones del número y función de las plaquetas, anomalías en la regulación de la fibrinólisis, y anormalidades estructurales vasculares (por ejemplo, defectos de colágeno); esta lista también incluye efectos de algún fármaco sobre uno de estos componentes. De las causas estrictamente médicas de sangrado, las coagulopatías consuntivas: la CID y la enfermedad hepática (EH), son las más comunes.

I. COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA

Fisiopatología

La CID es una de las anormalidades hemostáticas más severas que se ven en la UCI pediátrica (UCIP). El propio síndrome clínico resulta de la activación de la coagulación sanguínea, que conduce a la generación de trombina en exceso. El resultado definitivo de este proceso, es la formación generalizada de trombos de fibrina en la microcirculación, con el resultante consumo de ciertos factores de coagulación y de plaquetas. Una vez que la tasa de consumo de factores de coagulación y las plaquetas, es mayor que el aumento de la capacidad de producción, el sangrado se produce¹. Las condiciones asociadas con la CID son las mismas en adultos y niños, y los mecanismos implicados, en general, pueden considerarse en dos categorías: en los procesos intrínsecos que activan enzimáticamente proteínas procoagulantes, y los mecanismos que provocan la liberación de factor tisular (FT), que luego

desencadena la coagulación. La fibrinólisis acompaña invariablemente la formación de trombina en la CID¹, y la trombina genera liberación de activador tisular del plasminógeno, que suele iniciar este proceso. La plasmina se genera a partir del plasminógeno, y digiere, a continuación, al fibrinógeno y a los coágulos de fibrina que se forman. La plasmina también inactiva varios factores de coagulación y perjudica la agregación plaquetaria. Como tal, la CID representa un desequilibrio entre la actividad de la trombina, la cual conduce a trombos microvasculares con factores de coagulación y consumo de plaquetas, y la plasmina, que degrada los coágulos. Por lo tanto, el consumo de factores de coagulación inducida por trombina, la trombocitopenia y la generación de plasmina, contribuirán a la presencia de sangrado. Además de complicaciones hemorrágicas, la presencia de trombos de fibrina en la microcirculación puede conducir a una lesión tisular isquémica. Datos patológicos indican que la insuficiencia renal, acrocianosis, embolia pulmonar multifocal y la isquemia cerebral transitoria, pueden ser relacionadas clínicamente con la presencia de tales trombos. La presencia de los fibrinopéptidos A y B (resultantes de la escisión enzimática de fibrinógeno), produce vasoconstricción pulmonar y sistémica, que pueden potenciar una lesión isquémica existente. En los pacientes con CID, el sangrado o las tendencias trombóticas pueden predominar; en la mayoría de pacientes, el sangrado es el problema predominante, sin embargo, hasta en el 10 % de los pacientes con CID, la presentación es exclusivamente trombótica (por ejemplo, embolia pulmonar con hipertensión pulmonar, insuficiencia renal, alteración del estado mental, acrocianosis) sin hemorragia. Si la presentación de la CID es trombótica, hemorrágica o compensada (es decir, resultados de laboratorio coherentes con CID y sin sangrado evidente), la trombosis microvascular contribuye probablemente al desarrollo y la progresión al fallo multiorgánico.

Presentación clínica y diagnóstico

La sospecha de que la CID está presente, por lo general se debe a una de estas dos condiciones: 1) sangrado generalizado sin explicación y

2) resultados anormales –de parámetros de laboratorio– de hemostasia, sin explicación. El planteamiento de la CID ocurre generalmente en el contexto de un escenario clínico sugestivo o alguna enfermedad asociada (ver Tabla 1).

Tabla 1. Condiciones asociadas a sangrado severo o alto riesgo de sangrado.

1. Coagulación intravascular diseminada
2. Enfermedad hepática / Insuficiencia hepática
3. Depleción / Deficiencia de vitamina K
4. Síndrome transfusional masivo
5. Sobredosis de anticoagulantes (heparina, warfarina)
6. Coagulopatías congénitas (hemofilia A, hemofilia B)
7. Trombocitopenia (inducida por drogas, inmunológicas)
8. Defectos trombóticos adquiridos (inducidos por drogas, defecto urémico)
9. Anormalidades en resultados de análisis de laboratorio no relacionadas a sangrado clínico
10. Anticoagulante lúpico, hiperfibrinogenemia reactiva
11. Depresión de los niveles de factores de coagulación (neonatos)
12. Deficiencia específica de factor de coagulación debida a enfermedad
13. Amiloidosis: deficiencia de factor X
14. Enfermedad de Gaucher: deficiencia de Factor IX
15. Síndrome nefrótico: deficiencia de factor IX, deficiencia de antitrombina-III
16. Cardiopatía congénita cianótica: policitemia, defecto cualitativo plaquetario, enfermedad adquirida de déficit de factor Von Willebrand

Aunque la infección y el trauma múltiple son las condiciones subyacentes más comunes asociadas con el desarrollo de la CID, algunas otras disfunciones de órganos predisponen a padecerla, incluyendo insuficiencia hepática y esplenectomía¹. Ambas condiciones se asocian con el deterioro de la función del sistema reticuloendotelial, y la consiguiente alteración del aclaramiento de proteínas activadas de la coagulación y fragmentos de la degradación de fibrina/fibrinógeno, que pueden inhibir la polimerización de fibrina y formación de coágulos. La gravedad clínica de la CID tradicionalmente ha sido evaluada por la gravedad de sangrado y anomalías de la coagulación. Las herramientas que se utilizan para el diagnóstico son pruebas de para evaluar la probabilidad y la gravedad de la CID, en un intento por determinar el pronóstico en el momento del diagnóstico y para dirigir mejor

la terapia inicial. Aunque no existen datos para pacientes pediátricos, este enfoque tiene un valor pronóstico, especialmente en pacientes con sepsis (ver Tabla 2).

Tabla 2. Enfermedades Relacionadas con el CID.

1. Sepsis
2. Enfermedad hepática
3. Shock
4. Injuria cerebral penetrante
5. Neumonitis necrotizante
6. Necrosis tisular
7. Hemólisis intravascular
8. Leucemia promielocítica
9. Golpe de calor
10. Síndrome de embolismo graso

Estudios limitados han demostrado que la identificación temprana de CID, antes de la aparición de una diátesis hemorrágica franca, mejora la supervivencia en niños críticamente enfermos^{2,3}. La combinación de un tiempo de protrombina (TP) prolongado, hipofibrinogenemia, y trombocitopenia en el contexto clínico adecuado, es suficiente para sospechar del diagnóstico de la CID en la mayoría de situaciones. En la insuficiencia hepática grave (con esplenomegalia y el secuestro esplénico de las plaquetas) puede producirse un perfil similar de laboratorio y debe ser descartado. Además de la enfermedad hepática, otras varias condiciones tienen presentaciones similares a la CID y deben considerarse en el diagnóstico diferencial, que incluyen: la transfusión masiva, la fibrinólisis primaria, la púrpura trombocitopénica trombótica, el síndrome urémico hemolítico (SUH), la terapia con heparina y disfibrinogenemia. Con la excepción del síndrome de transfusión masiva, estos trastornos generalmente tienen solo dos de los tres característicos hallazgos de laboratorio de CID (una comparación de los resultados de laboratorio en estos trastornos se observa en la Tabla 3).

Para confirmar el diagnóstico de sospecha de CID, las pruebas que indican el aumento del consumo de fibrinógeno (es decir, los productos de degradación de fibrina elevados [PDF] o la prueba de dímero D) pueden ser necesarias. La prueba de dímero D, para

Tabla 3. Test de laboratorio para el diagnóstico de la CID.

Plaquetas	Menos de 80 a 100 000/ μ l o una disminución de más del 50 % del valor basal
Fibrinógeno	Menos de 100 mg/dl o una disminución de más del 50 % del valor basal
Tiempo de protrombina	3 segundos más del límite superior
Productos de degradación de la fibrina	Más de 80 mg/dl
Dímero D	Moderado incremento

el fragmento de dímero D de fibrina polimerizada, ha demostrado que es altamente sensible y específica para la degradación proteolítica de fibrina polimerizada (coágulo de fibrina que se ha producido en presencia de trombina). En consecuencia, este examen se usa con mayor frecuencia en los pacientes con sospecha de CID y se utiliza a menudo por ser la prueba preferida de consumo de fibrina/fibrinógeno. Sin embargo, recordando que la trombina se produce siempre que se activa la coagulación ante la existencia de sangrado, el médico debe interpretar una modesta elevación de dímero D en pacientes posoperados o con traumatismos con cierto grado de cautela. La presencia de una marcada elevación de dímero D en pacientes sin sangrado, esencialmente excluye fibrinogenolisis primaria como la única causa de los PDF medibles en el suero. El tiempo de trombina (TT) es una prueba menos sensible para la CID, pero puede ser útil en los casos de sospecha de sobredosis de heparina, porque corrige en el tubo de ensayo con la adición de sulfato de protamina o azul de toluidina. Del mismo modo, el tiempo de la lisis del coágulo de euglobulina no puede ser sensible a la fibrinólisis asociado con CID, pero es significativamente acortado en la mayoría de los casos de la fibrinólisis primaria. Otras pruebas como el monómero de fibrina soluble o la formación del complejo trombina-antitrombina tienen problemas con la sensibilidad o no suelen ser prácticos.

Tratamiento

El tratamiento principal de la CID es la corrección del problema subyacente que condujo a su desarrollo. La terapia específica para la CID no debe llevarse a cabo a menos que los pacientes presenten sangrado

significativo o disfunción de órganos secundarios a la CID, si se ha producido trombosis significativa, o el tratamiento de la enfermedad subyacente (por ejemplo, leucemia promielocítica aguda) es probable que aumente la severidad de la CID. La terapia de apoyo para la CID incluye el uso de varios productos de los componentes de la sangre^{4,5}. La transfusión de paquete globular se da de acuerdo con directrices aprobadas frente un sangrado activo, mientras que la sangre fresca (es decir, menos de 24 a 48 horas de vida) se puede dar para reponer la depleción de volumen y la capacidad de transporte de oxígeno, con el potencial beneficio adicional de proporcionar proteínas de la coagulación, incluyendo el fibrinógeno y las plaquetas. El crioprecipitado es el componente de elección si existe hipofibrinogenemia severa (menos de 75 mg/dl), debido a que contiene una concentración mucho más alta de fibrinógeno que la sangre total o el plasma fresco congelado (PFC). El concentrado de fibrinógeno disponible en Europa aún no está disponible en el Perú o en los Estados Unidos. El PFC tiene un valor limitado para el tratamiento de la hipofibrinogenemia significativa debido a los grandes volúmenes requeridos para producir un aumento significativo en la concentración de fibrinógeno en plasma. Infusiones de PFC pueden aumentar efectivamente otros factores de coagulación consumidos en la CID, tales como PC, aunque el aumento de estas proteínas puede ser muy pequeño al infundirse cantidades mínimas de PFC. El uso de crioprecipitado o PFC en el tratamiento de la CID, ha sido abierto al debate en el pasado, debido a la preocupación que genera el hecho de que estos productos se limiten a proporcionar más sustrato para perpetuar el curso de la CID y, por lo tanto, aumentar la cantidad de trombos de fibrina. Sin embargo, los estudios clínicos no han podido confirmar este hecho. El objetivo de la terapia de componentes sanguíneos no es producir números normales, sino producir la estabilidad clínica. Si el nivel de fibrinógeno en suero es inferior a 50 mg/dl, el objetivo terapéutico es la administración de crioprecipitado para aumentar los niveles de plasma a 100 mg/dl o más. Una dosis inicial de 1 unidad de crioprecipitado por cada 10 Kg de peso cada 8 a 12 horas, es razonable. Debido a que el

crioprecipitado no es un componente normalizado (es decir, su contenido varía de bolsa a bolsa), se debe examinar el nivel de fibrinógeno después una infusión para evaluar su aumento, de modo que la cantidad y el momento de la siguiente infusión, se regulen de acuerdo a estos resultados. Las transfusiones de plaquetas también se pueden realizar cuando se cree que la trombocitopenia contribuye a la hemorragia en curso. Muchos de los fragmentos de fibrina/fibrinógeno producidos en la CID, tienen el potencial de alterar la función de las plaquetas mediante la inhibición de la unión del fibrinógeno a estas. La transfusión de plaquetas en pacientes con CID, debe realizarse con el fin de mantener el recuento de plaquetas hasta en 40 000 a 80 000/ μ l, dependiendo del estado clínico del paciente. En el caso de los niños con sepsis asociada a falla orgánica múltiple (FOM) y bajo ADAMST-13 (proteasa de escisión del factor de von Willebrand), el intercambio de plasma pueden representar una intervención no solo de soporte, sino también terapéutica. El tratamiento farmacológico de la CID tiene como objetivo principal la disminución de la coagulación en curso, de manera que la reposición de los factores de coagulación puede comenzar a impedir la formación de trombos y subsiguiente lesión isquémica. El factor recombinante VII activado (rhFVIIa), un factor recombinante de hemostasia, se ha utilizado para tratar el sangrado en la CID refractaria a otras terapias, así como en el trauma y en otras causas médicas y quirúrgicas graves que son potencialmente mortales^{6,7}. No se ha demostrado mejora de los resultados con las infusiones de rhFVIIa, en comparación con el tratamiento estándar con PFC y/o concentrados de plasma. Varios moduladores sintéticos y naturales de la hemostasia, han demostrado cierta eficacia en la moderación de la disfunción multiorgánica en modelos animales de sepsis. Estos moduladores incluyen moléculas anticoagulantes (por ejemplo, heparina, antitrombina III [AT-III], el factor inhibidor tisular de la vía, proteína C activada) y moduladores trombolíticos (por ejemplo, activador del plasminógeno tisular e inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina). Aunque los informes iniciales de la utilización de proteína C activada (PC-A) humana recombinante en casos de sepsis,

ha demostrado un beneficio en la supervivencia de los adultos con esta condición, se observó que hubo un aumento en el sangrado en las personas mayores; el ensayo pediátrico fue detenido debido a la futilidad y aumento del sangrado en los bebés. Nuevos análisis de los datos, no demostraron beneficio de este agente en el tratamiento de la sepsis y fue retirado del mercado de los EE.UU. Excepto en el entorno de la púrpura fulminante meningocócica, ensayos clínicos que abordan el uso de moduladores naturales de trombosis y fibrinólisis, no han demostrado de forma consistente un beneficio en pacientes con sepsis^{8,9,10}.

II. PÚRPURA FULMINANTE MENINGOCÓCICA

La púrpura fulminante es una coagulopatía sistémica similar (si no idéntica) a la CID, que clásicamente acompaña a la sepsis meningocócica y se observa esporádicamente con otras infecciones graves de manera similar. El sello de este síndrome es la isquemia tisular y necrosis causada por la marcada trombosis microvascular¹¹. Los pacientes se caracterizan generalmente por tener niveles de depresión severa de proteína C (PC), con un grado de supresión que se correlaciona con la mortalidad. La presencia del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) con genotipo 4G/4G, suele producir los niveles plasmáticos más altos de PAI-1, que se han descrito en pacientes con sepsis meningocócica y se ha demostrado que se asocia con aumento de la sepsis y la mortalidad, pero no con meningitis meningocócica. La PC Activada (PC-A) puede estimular la fibrinólisis mediante la formación de un complejo 1:1 con PAI-1, que conduce a la inactivación de este inhibidor de la fibrinólisis. Por lo tanto, debido a los complejos de PC-A con PAI-1, estos hallazgos de aumento de PAI-1 y la disminución de PC, están probablemente relacionados entre sí. Los altos niveles de trombina llevan a que también se eleven los niveles de PC-A, PC-A complejos con PAI-1, y finalmente, la PC es disminuida en su totalidad. Este mecanismo es, posiblemente, la explicación para los niveles extremadamente bajos de PC que se encuentran en la enfermedad meningocócica^{12, 13}. La púrpura que

se ve en esta enfermedad, es similar a la observada en la deficiencia congénita de PC. Desde un punto de vista terapéutico, la sepsis meningocócica ha sido considerada un modelo para la deficiencia de PC asociada a la sepsis; muchos estudios que se realizan con terapia de concentrado de PC han sido publicados en esta población de pacientes. Estudios sugieren que la alteración del proceso de activación de la PC, mediante un análisis semicuantitativo de la expresión de la trombosmodulina y el receptor de PC endotelial, en la microvasculatura dérmica de los niños graves con meningococcemia y lesiones purpúricas petequirales, pone en duda el beneficio terapéutico del concentrado de PC. Recientemente se ha descrito en los pacientes con sepsis y trombocitopenia asociada a FOM, una disminución en el factor de Von Willebrand (FVW); se ha demostrado que el intercambio intenso de plasma por aféresis, invierte el curso de la enfermedad y el fracaso multiorgánico en muchos de estos niños; en algunos pacientes, la prolongación del TP sugirió activación de la coagulación y el consumo de fibrina, en autopsias, se observó a pacientes con trombos ricos en fibrina y FVW similares a los vistos en la CID clásica.

III. ENFERMEDAD HEPÁTICA E INSUFICIENCIA HEPÁTICA

Fisiopatología de la hemostasia anormal en la enfermedad hepática

La enfermedad hepática es una causa común de la hemostasia anormal en los pacientes en la UCI. Resultados anormales de marcadores de coagulación o sangrado evidente, ocurren en aproximadamente el 15 % de pacientes que tienen evidencia clínica o de laboratorio de disfunción hepática. Asimismo, la enfermedad hepática genera comúnmente la aparición de TP y/o tiempo de trombosplastina parcial activada (TTPa) prolongados, a menudo sin ningún tipo de manifestaciones clínicas. El defecto hemostático asociado con la enfermedad hepática es multifactorial, con la afectación casi en su totalidad de las fases de la hemostasia¹⁴. En la enfermedad hepática, la síntesis de muchas proteínas de la coagulación del

plasma, incluyendo los factores II, V, VII, IX y X, se deteriora. La síntesis de fibrinógeno por parte del hígado, por lo general se mantiene a niveles que impiden el sangrado, hasta que la insuficiencia hepática terminal se presente. Los niveles de factor VIII y FVW son generalmente normales o están levemente aumentados en la enfermedad hepática aguda, ya que ambos son reactantes de fase aguda. Además de los niveles disminuidos de proteínas de la coagulación del plasma, muchos pacientes con enfermedad hepática, especialmente cirrosis, exhiben mayor actividad fibrinolítica. Un aumento en el potencial fibrinolítico es un fenómeno frecuente en pacientes que han sufrido derivación portacaval. El mecanismo para este estado fibrinolítico elevado no está claro, a pesar de que a menudo se puede demostrar una mayor cantidad de activador de plasminógeno; puede ser difícil discernir si la fibrinólisis se produce por el mero hecho de la enfermedad hepática grave subyacente, o como un resultado concurrente, compensatorio, ya que los pacientes con cirrosis tienen mayor riesgo para el desarrollo de la CID.

En la enfermedad hepática, los niveles de degradación de la fibrina pueden incrementarse como resultado del aumento de la fibrinólisis y por una disminución de la depuración hepática de los fragmentos de fibrinógeno. Un grado variable de trombocitopenia puede presentarse en pacientes con insuficiencia hepática, esto se suele atribuir a secuestro esplénico; rara vez es profunda, aunque generalmente no produce hemorragia clínicamente significativa en sí misma, puede exacerbar la hemorragia de otras causas. *In vitro*, la agregación plaquetaria y la adhesión pueden verse afectadas. El aumento de las concentraciones plasmáticas de los PDF es una posible causa de estas anomalías. La trombocitopenia de la enfermedad hepática, en conjunción con otros defectos de la coagulación/hemostasia, secundarios a una enfermedad hepática, puede resultar en un sangrado difícil de manejar, particularmente si todos los aspectos del problema no son abordados. Los pacientes con enfermedad hepática también pueden presentar disminución de la síntesis de los factores de coagulación dependientes de vitamina K, así como proteínas anticoagulantes como la Proteína C y la

Proteína S y AT-III¹⁴. La disminución de los niveles de estos anticoagulantes naturales puede aumentar el riesgo de trombosis, que se incrementa aún más si la fibrinólisis se deteriora. Las pruebas habituales utilizadas para medir la coagulación, TP, TTP y TT, son insensibles a las condiciones de aumento del riesgo de trombosis y no se verán afectadas por las variaciones en los niveles de cualquiera de estos anticoagulantes de origen natural.

Enfermedad hepática y el Índice Internacional Normalizado

Muchos médicos utilizan el Índice Internacional Normalizado (INR) como una medida sustituta del TP. El INR se desarrolló para comparar la intensidad de los antagonistas de la vitamina K (AVK) en el tratamiento anticoagulante entre laboratorios clínicos utilizando reactivos de diferentes sensibilidades; aunque se calcula a partir de la TP, no es un sustituto para el TP. Solo se ha estandarizado y validado con el propósito de cuantificar la intensidad de la anticoagulación con AVK. Debido a que el INR se calcula a partir del TP, cualquier condición que produce un TP prolongado dará un aumento del INR. Muchos médicos han asumido que la presencia de un INR elevado indica un mayor riesgo de sangrado, en pacientes en tratamiento con AVK, sin embargo, no existen datos para confirmar este supuesto. Múltiples estudios en pacientes con enfermedad hepática y TP prolongado, han demostrado un equilibrado sistema de hemostasia con el mantenimiento de la generación de trombina y la disminución potencial fibrinolítica, así como un aumento del riesgo resultante de la trombosis en lugar de un aumento del riesgo de sangrado^{15,16}. Sin embargo, otros investigadores han mostrado un aumento en el potencial fibrinolítico global, en pacientes con enfermedad del hígado, pero estos estudios no tienen vinculado este hallazgo a un aumento de sangrado. La falta de correlación del TP (y, en consecuencia INR) en pacientes con enfermedad hepática, puede explicarse por el hecho de que, en contraste con la terapia con AVK en el que solo una vía que participa en la hemostasia se ve afectada, los efectos de la enfermedad hepática son, en esencia, en todas las fases de la hemostasia: la

hemostasia primaria (dependiente de las plaquetas), la iniciación del coágulo de fibrina, inhibición de la coagulación, y la fibrinólisis. De estas fases, la producción solo de fibrina del coágulo se mide por el TP y el INR. Aunque un TP prolongado en estos pacientes refleja disminución en la formación del coágulo de fibrina *in vitro*, el resultado neto de estos efectos múltiples es un reequilibrio de la hemostasia *in vivo* en pacientes con enfermedad hepática en la que la disminución del coágulo de fibrina es contrarrestada por una disminución de los inhibidores naturales de la coagulación. En consecuencia, una adecuada hemostasia se mantiene y ni el TP ni el INR reflejan con precisión el riesgo de sangrado en estos pacientes. Sin embargo, los pacientes con enfermedad del hígado todavía pueden experimentar hemorragias clínicamente significativas como consecuencia de trombocitopenia severa, un sistema hemostático reequilibrado que no compensa adecuadamente una disminución en los factores de coagulación procoagulantes y/o aumento de la fibrinólisis.

Características clínicas

El defecto hemostático en la enfermedad hepática es multifactorial. El escenario más común es el de un paciente con enfermedad hepática y un TP prolongada sin sangrado evidente, en quienes la posibilidad de sangrado es una preocupación. En pacientes con enfermedad hepática y capacidades sintéticas deterioradas, en especial los que están gravemente enfermos, los niveles de actividad del rhFVIIa son generalmente los primeros en disminuir debido a su vida media corta (de 4 a 6 horas) y el aumento de recambio, esto da como resultado un prolongado TP y puede observarse incluso cuando los marcadores habituales de lesión hepatocelular/insuficiencia hepática siguen siendo relativamente normales. A medida que la severidad de la enfermedad hepática se incrementa, el TTPa también puede verse afectado, lo que refleja problemas más graves de síntesis. En este contexto, las concentraciones plasmáticas de los factores de coagulación dependientes de vitamina K (II, VII, IX, X) disminuyen, al igual que los del Factor V (que se sintetiza en el hígado pero no es dependiente de vitamina K). Un TT prolongada en

el contexto de la enfermedad de hígado, puede indicar la presencia de disfibrinogenemia como resultado de la alteración de la síntesis hepática de fibrinógeno. Aunque la síntesis de fibrinógeno se produce en el hígado, su nivel plasmático se mantiene hasta que la enfermedad se aproxima a la etapa final. Cuando los niveles de fibrinógeno están severamente deprimidos como consecuencia de la disminución de la síntesis y no por aumento de la degradación (fibrinólisis) o consumo (conversión en fibrina), la insuficiencia hepática típicamente ha alcanzado el estadio terminal. La diferenciación entre CID concomitante y la fibrinólisis atribuible a la enfermedad hepática por sí sola, puede ser difícil. El resultado del examen de dímero D debe ser negativo en pacientes que tienen enfermedad hepática, los productos de degradación del fibrinógeno deben estar elevados pero no hay sangrado activo porque no se genera trombina. Si los pacientes no están sangrando activamente, no se requiere tratamiento específico, con ciertas salvedades. En los pacientes con un TP prolongado que están en un estado posoperatorio o son programados para un procedimiento invasivo, la corrección del TP puede ser considerada; el PFC es el componente de elección para este propósito. Múltiples estudios han demostrado que los procedimientos invasivos se pueden realizar de manera segura y sin corrección del TP. Cuando se desea una corrección del TP, una disminución del TP a un valor de 3 o menos segundos más, que el límite superior normal para el laboratorio, se considera adecuado¹⁷⁻¹⁹. El crioprecipitado se requiere solo si los niveles de fibrinógeno son menores que 50 mg/dl o si está documentada una disfibrinogenemia significativa. La deficiencia de vitamina K también es relativamente común en esta población de pacientes, y la sustitución puede ser necesaria. En contraste con los niños que tienen deficiencia de vitamina K por una dieta inadecuada y función hepática normal, la corrección del TP en los pacientes críticos y «vitamina K sensibles», suele requerir dosis repetidas de vitamina K por vía parenteral de 12 a 24 horas. Los pacientes con un peso significativo e insuficiencia hepática pueden responder parcialmente o no responder en absoluto. El uso inmediato de PFC es adecuado,

por lo tanto, cuando es necesaria una corrección rápida. La Infusión de rhFVIIa ha demostrado cierto control del sangrado en la enfermedad grave del hígado, aunque no en la reducción de la mortalidad. Hasta la fecha, ningún estudio ha sido concluyente. Cuando la capacidad de síntesis del hígado se torna profundamente alterada y el TTPa es prolongado, pueden ser necesarios mayores volúmenes de PFC o alguna terapia más específica. El uso de concentrado de Factor IX o rhFVIIa se ha reportado, principalmente si el sangrado está presente, sin embargo, su uso sigue siendo controvertido, pudiendo incluso eventos tromboembólicos. Los productos generados a partir de una mezcla de plasma de múltiples donantes, llevan a un nivel relativamente bajo, pero aún riesgoso de hepatitis B y C, así como del virus de inmunodeficiencia humana¹⁹. El uso concentrado de Factor IX o rhFVIIa debe reservarse para los pacientes con sangrado mal controlado que no responden a otra terapéutica establecida. Inicialmente, se puede administrar PFC de 10 a 15 ml/Kg de peso corporal cada 6 a 8 horas hasta que el sangrado se desacelera significativamente; debe entonces continuarse a niveles de mantenimiento según lo dictado por la condición clínica y los estudios de coagulación. Infusiones continuas de PFC (dosis inicial de 2 a 4 ml/Kg/h) también se han utilizado con éxito para controlar el sangrado después de la administración de un bolo. El rhFVIIa o los concentrados complejos de protrombina se pueden utilizar en aquellos pacientes que no responden al PFC. El crioprecipitado debe ser infundido por los niveles de fibrinógeno a menos de 50 a 100 mg/dl. Las transfusiones de plaquetas también pueden ser necesarias si el recuento de plaquetas es menor que 40 000 a 80 000/ μ l, dependiendo de la situación clínica. La vitamina K debería ser empíricamente administrada en la presunción de que una parte del defecto sintético puede ser el resultado de una falta de este cofactor. Sin embargo, se debe prever una mala respuesta a la vitamina K en presencia de enfermedad hepática severa. Las transfusiones de concentrado de hematíes se realizan a criterio del médico. En el futuro, los concentrados de complejo de protrombina-4 (CCP que contienen factores II, VII, IX y X) y el fibrinógeno pueden estar disponibles

para el tratamiento de la hemorragia refractaria y la hipofibrinogenemia que no responden eficazmente a los productos sanguíneos actuales^{20,21}.

IV. NUEVAS TERAPIAS

El rhFVIIa es un nuevo factor de coagulación que potencia la formación del coágulo de fibrina mediante la mejora de la generación del factor X activado (F.Xa). Esta mejora se produce mediante la formación de un complejo con FT en sitios de lesión vascular, que a continuación cataliza la conversión de factor X a factor X activado. El aumento en la formación del complejo VIIa/FT se produce en parte por el aumento de las concentraciones de F.VIIa después de la infusión, y en parte por la unión de F.VIIa a la superficie de las plaquetas, lo que resulta en la concentración de F.VIIa en los sitios de la lesión vascular. Se ha reportado el uso de la infusión de rhFVIIa para el control del sangrado refractario a la terapia con PFC y plaquetas. La mayoría de los reportes son de casos individuales o series de casos

con un número limitado de ensayos controlados aleatorios. Debido a los informes en la literatura, y a la dificultad de controlar la hemorragia grave con las terapias usuales, el uso de rhFVIIa ha aumentado dramáticamente en la última década, tanto en adultos como en niños^{22,23}. Aunque la mayoría de los estudios aleatorizados han demostrado eficacia en el control de la hemorragia, la mayoría no ha demostrado una reducción de la mortalidad. La mayor parte de los ensayos controlados aleatorios informados, han comparado los efectos del rhFVIIa con el placebo en vez de compararlos con PFC o CCPs²²⁻²⁵. El factor activado recombinante (rhFVIIa) también ha demostrado su efectividad para corregir el defecto hemostático causado por la aspirina y los antiagregantes plaquetarios como clopidogrel, para ser beneficioso en el tratamiento de la hemorragia secundaria a defectos plaquetarios congénitos, y para invertir con eficacia la anticoagulación producida por el fondaparinux (agente anti-Xa). Los informes han observado que el uso de rhFVIIa puede resultar en un aumento en la trombosis y los eventos tromboembólicos en pacientes adultos; aunque la

Tabla 4. Síndromes hemorrágicos y hallazgos de laboratorio asociados.

Síndrome clínico	Test inicial	Test auxiliar
CID	TP, TTPa y TT prolongados, fibrinógeno y plaquetas disminuidas, microangiopatía.	PDF(+), disminución de factor V, VIII y II (tardío).
Síndrome transfusional masivo	TP, TTPa prolongados, fibrinógeno y plaquetas disminuidas, TT prolongado(+/-).	Todos los factores disminuidos: (-)PDF.
Sobredosis de anticoagulantes		
Heparina	Prolongado TT, TTPa; +/- TP prolongado.	Tiempo de reptilasa normal.
Warfarina (similar a la deficiencia de vitamina K)	Prolongado TP, +/- prolongado TTPa(severo), normal TT, fibrinógeno y plaquetas normales.	Factores V y VIII normal, factores dependientes de Vitamina K disminuidos.
Enfermedad hepática		
Precoz	TP prolongado.	Disminución de FactorVII.
Tardía	TP, TTPa prolongado; disminución del fibrinógeno (enfermedad hepática terminal), plaquetas normales (si esplenomegalia ausente).	Disminución de FactorII, V, VII, IX y X, disminución de plasminógeno.
Fibrinólisis primaria	TP, TTPa y TT prolongados, fibrinógeno disminuido, plaquetas +/- disminuidas.	PDF(+), dímero D (-), acortamiento del tiempo de lisis del coagulo de euglobina.
Púrpura trombocitopénica trombótica	Plaquetopenia, anemia, microangiopatía, TP, TTPa y fibrinógeno normal o ligeramente alterados.	Deficiencia del ADAMTS-13.
Síndrome urémico hemolítico	Anemia hemolítica microangiopática, TP y TTPa generalmente normales.	Insuficiencia renal, productos de degradación de la fibrina (PDF) y dímero D generalmente negativos.

TP: tiempo de protrombina, TT; tiempo de trombina, TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado.

REFERENCIAS

1. Oren H, Cingoz I, Duman M. Disseminated intravascular coagulation in pediatric patients: clinical and laboratory features and prognostic factors influencing survival. *Pediatr Hematol Oncol.* 2005;22(8):679-88.
2. Gando L, Iba T, Eguchi Y. A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria. *Crit Care Med.* 2006;34(3):625-3.
3. Bick RL, Arun B, Frenkel EP. Disseminated intravascular coagulation. Clinical and pathophysiological mechanisms and manifestations. *Haemostasis.* 1999;29(2-3):111-34.
4. Nguyen TC, Han YY, Kiss JE. Intensive plasma exchange increases a disintegrin and 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.
5. Goldenberg NA, Manco-Johnson MJ. Pediatric hemostasis and use of plasma components. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2005;19(1):143-55.
6. Mathew P, Young G. Recombinant factorVIIa in paediatric bleeding disorder review. *Haemophilia.* 2006;12(5):457-72.
7. Yank V, Tuohy CV, Logan AC. Systematic review: benefits and harms of in-hospital use of recombinant factorVIIa administration. *Ann Intern Med.* 2011;154:529-40.
8. Afshari A. Evidence based evaluation of immune-coagulatory interventions in critical care. *Dan Med Bull.* 2011;58:B4316.
9. Jaimes F, de la Rosa G, Arango C. A randomized clinical trial of unfractionated heparin for treatment of sepsis (the HETRASE study): design and rationale. *Trials.* 2006;7:19.
10. Munteanu C, Bloodworth LL, Korn TH. Antithrombin concentrate with plasma exchange in purpura fulminans. *Pediatr Crit Care Med.* 2000;1:84-7.
11. Leclerc F, Hazelzet J, Jude B. Protein C and S deficiency in severe infectious purpura of children: a collaborative study of 40 cases. *Intensive Care Med.* 1992;18(4):202-5.
12. El-Nawawy A, Abbassy AA, El-Bordiny M. Evaluation of early detection and management of disseminated intravascular coagulation among Alexandria University pediatric intensive care patients. *J Trop Pediatr.* 2004;50(6):339-47.
13. Geishofer G, Binder A, Muller M. 4G/5G promoter polymorphism in the plasminogen-activator-inhibitor-1 gene in children with systemic meningococcaemia. *Eur J Pediatr.* 2005;164:486-90.
14. Lisman T, Potre RJ. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood.* 2010;116:878-85.
15. Dasher K, Trotter JF. Intensive care unit management of liver-related coagulation disorders. *Crit Care Clin.* 2012;28:389-98.
16. Bonduel MM. Oral anticoagulation therapy in children. *Thromb Res.* 2006;118(1):85-94.
17. Segal JB, Dzik WH. Paucity of studies to support that abnormal coagulation test results predict bleeding in the setting of invasive procedures: an evidence-based review. *Transfusion.* 2005;45:1413-18.
19. Youssef WI, Salazar F, Dasarathy S. Role of fresh frozen plasma infusion in correction of coagulopathy of chronic liver disease: a dual phase study. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:1391-4.
20. Witmer CM, Huang YS, Lynch K. Off-label recombinant factorVIIa use and thrombosis in children: a multi-center cohort study. *J Pediatr.* 2011;158:820-5.
21. Yuan ZH, Jiang JK, Huang WD. A meta-analysis of the efficacy and safety of recombinant activated factorVII for patients with acute intracerebral hemorrhage without hemophilia. *J Clin Neurosci.* 2010;17:685-93.
22. Simpson E, Lin Y, Stanworth S. Recombinant factorVIIa for the prevention and treatment of bleeding in patients without haemophilia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(3):CD005011.
23. Marti-Carvajal AJ, Karakitsiou DE, Salanti G. Human recombinant activated factorVII for upper gastrointestinal bleeding in patients with liver diseases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(3):CD004887.
24. White GC. Congenital and acquired platelet disorders: current dilemmas and treatment strategies. *Semin Hematol.* 2006;43(Suppl 1):S37-41.
25. Elmer J, Wittels KA. Emergency reversal of pentasaccharide anticoagulants: a systemic review of the literature. *Transfus Med.* 2012;22:108-15.
26. O'Connell KA, Wood JJ, Wise RP. Thromboembolic adverse events after use of recombinant human coagulation factorVIIa. *JAMA.* 2006;295(3):293-8.
27. Puetz J, Darling G, Brabec P. Thrombotic events in neonates receiving recombinant factorVIIa or fresh frozen plasma. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;53:1074-8.
28. Young G, Wicklund B, Neff P. Off-label use of rFVIIa in children with excessive bleeding: a consecutive study of 153 off-label uses in 139 children. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;53:179-83.

Correspondencia:

Jim Franco Vásquez Manrique.

Ca. José Manuel Quiroz 120 departamento 301. Santiago de Surco, Lima, Perú.

Tel: (51) 969649821

E-mail: jim.vasquez.m@upch.pe