

autores como púrpuras, las alteraciones del endotelio o las plaquetas, en las que nosotros no vamos a entrar, centrándonos en aquellas que afectan fundamentalmente a las proteínas plasmáticas.

Coagulopatías hemorrágicas adquiridas

Las coagulopatías hemorrágicas adquiridas se producen como consecuencia del desbalance hemostático cuyo origen puede ser carencial, por defecto de síntesis o por consumo o disfunción de los factores que intervienen en la coagulación. Por tanto, son muchas las causas que pueden desencadenarlas, desde infecciones a grandes pérdidas sanguíneas, hepatopatías, iatrogenia o cualquier otra injuria (lo que suele ocurrir en niños enfermos). Habitualmente, la afectación es multifactorial, teniendo como consecuencia la presencia de hemorragia, aunque en ocasiones observaremos ambos fenómenos trombóticos y hemorrágicos simultáneamente.

En cuanto al diagnóstico, es importante tener en consideración la patología de base, la edad de los pacientes, etc. Además, los test de laboratorio que utilizamos no son ideales para testar la coagulación, que es un mecanismo absolutamente dinámico y, probablemente, cuando obtenemos un resultado ya no se corresponden con lo que está ocurriendo *in vivo*. Por otro lado, siempre hay que tener en cuenta que los valores normales de los tests de coagulación son algo diferentes en RN y lactantes (Tabla 1). Estos tienen aún que madurar su hemostasia; sin embargo, son las herramientas que vamos a tener que manejar para hacer un diagnóstico, pero sí debemos tenerlo en consideración con vistas a tomar decisiones terapéuticas.

Respecto al tratamiento, éste se sustenta en gran parte en el aporte de hemoderivados, no exento de efectos adversos: sobrecargas de volumen, daño pulmonar agudo en relación con las transfusiones (TRALI), infecciosas, reacciones alérgicas, etc., por lo que debemos ser lo más conservadores posibles, valorando adecuadamente los datos analítico para evitar sobretratar y aplicando tratamientos innecesarios.

Entre la población pediátrica, las causas más frecuentes de coagulopatías adquiridas están relacionadas con:

1. Hepatopatía
2. Déficit de vitamina K
3. Cirugía cardíaca (by-pass BCP)
4. Transfusión masiva
5. Asociadas a neoplasias
6. Inmunes (inhibidores)
7. Coagulación intravascular diseminada (CID)

Coagulopatía secundaria a hepatopatía

Recordamos que entre las funciones del hígado (Tabla 3) se encuentran la síntesis de casi todos los factores de la

Tabla 2 | Función hepática

Formación y excreción de bilis
Homeostasis de carbohidratos
Síntesis de lípidos
Síntesis de proteínas: <ul style="list-style-type: none"> - F. coagulación - Inhibidores coagulación - Prot. S. fibrinolítico - Urea - Seroalbúmina
Aclaramiento de sustancias entre otros: <ul style="list-style-type: none"> - F. activados de coagulación - Activadores de la fibrinólisis

Tabla 3 | Causas de hepatopatías

Neonatos/lactantes	Niños
Infecciosas: CMV, EB, HV; Adenov, Parvov, B19, rubéola, sífilis, TBC, bacterias	Infecciosas: hepatitis B, C, HV, echo/adeno, bacteria, parásitos, sepsis
Metabólicas: enfermedad mitocondrial, intolerancia a la fructosa, tirosinemia, trastornos metabolismo lipídico, galactosemia, enferm. depóstico de glucógeno	Drogas: valproico, acetaminofeno
Isquémicas: cardiopatía congénita, miocarditis, hipotensión severa	Neoplásicas
Drogas: valproico, acetaminofeno, TPN, hipervitaminosis	Isquémicas
Colestasis: atresia biliar, colestasis intrahepática benigna, progresiva	Metabólica: enfermedad de Wilson, obesidad, NP
Idiopáticas: hepatitis neonatal I, fibrosis quística, déficit de alfa-1 antitrip, hipotiroidismo	Autoinmune: hepatitis inmune, enfermedad inflamatoria intestinal, colangitis esclerosante
	Trombosis: venas hepáticas

coagulación, por tanto, una disfunción o fracaso hepático dará lugar a una coagulopatía de origen multifactorial. Naturalmente, y dependiendo de que predominen una u otras de estas funciones, podemos encontrarnos con clínica hemorrágica o trombótica. En el niño son más frecuentes las hemorrágicas por: una inadecuada síntesis de factores de coagulación, alteración del aclaramiento de factores, defecto de función plaquetaria e incremento de la fibrinólisis⁽⁷⁾.

Y las alteraciones más frecuentes son por:

- Déficit de los factores vitamínicos K dependientes (II, VII, IX, X), siendo el FVII el que primero desciende. En casos de hepatopatía grave es el FV el más específico.
- Disfibrinogenemia en la insuficiencia hepática, hipofibrinogenemia en casos de cirrosis, de ictericia obstructiva y hepatomas.
- Trombopenia, puede ocurrir por secuestro esplénico, consumo y/o disminución de la megacariopoyesis
- CID muy infrecuente, puede ser secundaria a liberación de sustancias (necrosis hepatocito) activadoras de la coagulación o por efecto viral en células mononu-

cleadas, más la disminución síntesis de inhibidores de la coagulación; PC, PS y ATIII, por menor aclaramiento de factores procoagulantes y menores niveles de plasminógeno (propio de la hepatopatía).

- Hiperfibrinólisis 1.^a por descenso de inhibidores de fibrinólisis, y del aclaramiento de los activadores del plasminógeno.

- Disfunción plaquetaria secundaria al incremento de producto de degradación de fibrinógeno (PDF)⁽¹⁵⁾.

Las causas más frecuentes de hepatopatías en el niño son múltiples; según la edad se recogen en la **Tabla 2**. Las manifestaciones clínicas son variables dependiendo del tipo y grado de afectación hepática, pueden ir desde equimosis aisladas a sangrado digestivo severo.

Diagnóstico: Se basará en la clínica y datos analíticos, en cuanto a la hemostasia lo habitual es un TP alargado y en casos de mayor severidad también del TPTA y TT; se pueden afectar el recuento y la función plaquetaria (PFA-100 alargado). Útil la dosificación de FVII y V que estarán bajos. El FVIII se mantendrá con niveles aceptables, aun en hepatopatías graves, dado su síntesis también extrahepática, lo que nos permite diferenciarlo de la CID como veremos.

Tratamiento: No se recomienda si el paciente está asintomático y se basa fundamentalmente en hemoderivados⁽²⁵⁾.

- En algunos casos no graves se pueden dar regularmente vitamina K (1-10 mg/d)

- En caso de urgencia médica por sangrado importante o quirúrgico PFC 10-15 mL/kg, suele tener rápido aclaramiento por lo que hay que repetir a las 8-12 h.

- Concentrados de plaquetas, para mantener niveles superior a 50.000 en casos de cirugía menor o biopsias etc., y de 80.000 para cirugía mayor.

- Fibrinógeno, podremos recurrir a él cuando haya un predominio de hipofibrinogenemia (< 80-100 mg/dL) y a dosis de 10-15 mg/kg.

- Hay que tener en cuenta la mala tolerancia que suelen presentar estos pacientes a la sobrecarga de volumen, por lo que en situación de gravedad o cirugía inminente se puede plantear complejo protrombínico (CCP) o FVIII, teniendo siempre en cuenta su potencial efecto trombótico.

- Antifibrinolíticos, solo se utilizarán si estamos seguros que predomina una hiperfibrinólisis, y nunca asociar con el CCP^(25,26).

Coagulopatía por déficit de vitamina K

Ésta es una vitamina liposoluble (precisa de la bilis para absorberse) y que es necesaria para la síntesis de factores II, VII, IX, X e inhibidores de la coagulación proteína C (PC) y PS; esta vitamina K se produce por la flora intestinal y actúa como cofactor de una carboxilasa que transforma los residuos glutámicos de algunas proteínas en gamma-carboxiglutámicos (gamma GLA). Suele ser la falta de esta vitamina la causa más frecuente de déficit

de estos factores en niños, sobre todo en las primeras semanas de vida, siendo motivo de sangrado en 1/10.000 nacidos.

La clínica que pueden ocasionar va a ser muy variable en función de la edad y podrá ir desde aisladas equimosis sin más, a sangrado severo o hemorragia intracraneal (HIC), como puede ocurrir en los recién nacidos, en los que ocasiona un cuadro denominado enfermedad hemorrágica del RN (EHRN).

Las causas del déficit de vitamina K pueden deberse a:

- Disfunción hepática (hepatitis, S. Reye, cirrosis, enf. de Wilson, etc.).

- Malabsorción intestinal (celiaquía, f. quística, parasitosis intestinal, s. intestino corto, enfermedad inflamatoria intestinal, tratamiento con antibióticos de amplio espectro, etc.).

- Falta de aporte de vitamina K.

- Tratamientos anticoagulantes orales (ACO).

- Nutrición parenteral (NP).

- Ingestión de raticidas, etc.

En el RN, y sobre todo en prematuros, las causas suelen ser:

- Por inmadurez hepática.

- Niveles basales bajos de factores vitamina K dependiente por inmadurez.

- Ausencia de depósito de vitamina K.

- Escaso aporte por la leche materna.

- Tratamientos maternos.

- Obstrucción v. biliar.

- Infecciones.

- Hipoxia e hipoperfusión, estas últimas sobre todo en prematuros, y el

- No aporte de vitamina K profiláctica⁽²³⁾.

En el RN, la hemorragia puede ser desde moderada a grave y así desde el punto de vista clínico se clasifica la EHRN en:

- Forma precoz, se presenta entre el 1.º-2.º día de vida (se debe a depósitos bajos más a interferencia de tratamiento materno).

- Forma clásica, se da en los primeros 7 días de vida y los motivos suelen ser los mismo más la no aplicación de profilaxis con vitamina K al RN y déficit de síntesis.

- Forma tardía, ocurre entre el 1.º-3.º mes de vida, se relaciona con la no aplicación de la profilaxis, lactancia materna exclusivamente, problemas de malabsorción o hepatopatía.

Se previene aportando profilácticamente vitamina K al RN (1 mg/IM en las primeras horas de vida).

El diagnóstico: se basará en la clínica, momento de presentación, si ha recibido o no la profilaxis en caso del RN, etc.

En cuanto a los datos analíticos a valorar, tendremos un alargamiento del TP y menos llamativo y variable del TPTA, siempre teniendo en consideración los rangos de normalidad de estos parámetros que sabemos son diferentes en función de la edad (**Tabla1**); además, se pueden dosificar los factores II, VII, IX y X que serán deficientes, en muchos casos los primeros que vemos bajar son FVII y FIX.⁽¹²⁾

Tratamiento: consistirá en el aporte de vitamina K con 1-10 mg/d x 3 d, vía im, sc o vo si no hay problemas de absorción; se obtendrá una respuesta en torno a las 12-24 horas y, en casos de urgencias quirúrgicas o sangrado importante como HIC, se puede aplicar la vitamina K y además aportar PFC (10-15 mL/kg)⁽⁹⁾.

Cirugía cardíaca

Las complicaciones hemorrágicas son quizás las más frecuentes causas de mortalidad perioperatoria en este tipo de cirugía en niños, y los factores causales son:

- Trombopenia por hemodilución, adhesión a superficies extrañas, aumento del aclaramiento de plaquetas activadas por sistema monocito-macrófago, secundaria a fármacos (heparina), muy rara vez por consumo (CID).

- Disfunción plaquetaria secundaria a: hipotermia, aumento de PDF, nitroprusiatis, contacto con superficies extrañas, etc. Habitualmente por alteración del almacenamiento y déficit de glucoproteínas de membrana plaquetaria (GPIIb-IIIa y Ib).

- Efecto de hiperfibrinólisis sistémica, probablemente como respuesta a la activación de los factores de contacto y liberación de mediadores inflamatorios. O por exposición de FT (de células dañadas por la propia injuria quirúrgica).

- No adecuada reversión de la heparina con protamina. Ésta se debe hacer con 1-1,5 mg/por cada 100 ui de heparina pautada (teniendo en cuenta el tiempo transcurrido desde la dosificación de la heparina).

- CID muy improbable, salvo en casos que sospechemos una infección.

- O por complicaciones quirúrgicas, de manera que se recomienda que ante un sangrado que no cede con tratamiento y es > 10 cc/kg en la 1.ª hora o 5 cc/kg en las primeras 3 horas se debe reintervenir el paciente⁽⁶⁾.

Transfusión masiva

La coagulopatía asociada a transfusiones masivas son poco frecuente y habitualmente se producen tras grandes traumatismos, hemorragias post-cirugías, etc., cursa con hemorragia microvascular secundaria a alteraciones de la coagulación, fundamentalmente debida al aporte de anticoagulante con hemoderivados, a trombopenia postransfusional, se asocian también a otros factores como dilución post aporte de cristaloideos, coloides, etc., y suelen potenciarse por efecto de la asociación frecuente en estos casos de hipocalcemia, acidosis e hipotermia⁽⁶⁾.

Asociadas a neoplasias

Están más frecuentemente relacionadas con el tratamiento quimioterápico, habitualmente ocasionan trom-

bopenia y en algunos casos déficit o disfunción de factores de la coagulación.

Inhibidores

Estos son Ac dirigidos frente a factores de la coagulación, poco frecuentes en niños que no padezcan coagulopatía congénita. Estos inhibidores se pueden ver en relación a patología maligna, como inhibidores frente F. von Willebrand en tumor de Wilms, frente a otros (FII) factores en poscirugía, excepcionales frente a FVIII tras cirugías cardíaca, los Ac antifosfolípidos y A. lúpico (pueden detectarse a veces en relación con infecciones o patología auto-inmune), estos últimos sin repercusión hemorrágica. El diagnóstico se hará con un test de mezcla (TPTA) que no corrige.

Coagulación intravascular diseminada (CID)

La CID quizás sea la 3.ª causa de coagulopatía adquirida en el niño y la primera en complejidad en cuanto a su manejo diagnóstico y terapéutico, con una alta morbi-mortalidad. La CID se produce como consecuencia de una activación de la coagulación incontrolada, con la formación de depósitos de fibrina intravascular (microtrombos con isquemia microvascular,) que conlleva, por un lado, a un consumo de factores de coagulación y de plaquetas y, por otro, como mecanismo regulador se activarán la fibrinólisis; éste junto con el déficit por consumo de factores pro-coagulantes y de plaquetas provocará hemorragia, de ahí que en este cuadro se observen ambas manifestaciones de la hemostasia (trombosis y hemorragia).

El esquema representativo del proceso de la CID⁽¹⁸⁾ se puede observar en la **Figura 1b**.

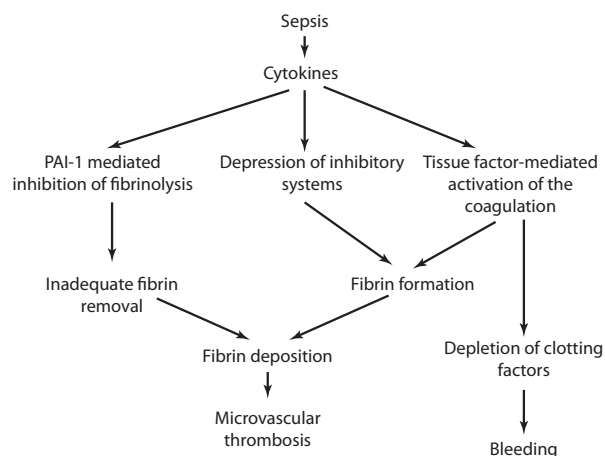


Figura 1b. Esquema representativo del proceso de la CID⁽¹⁸⁾. Adaptado de Levi *et al*.

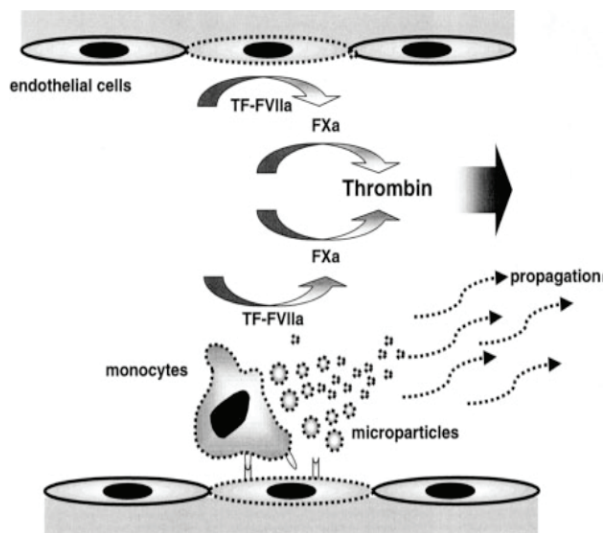


Figura 2. Exponedores de FT. *Chest*. 2005 Oct; 128 (4): 2864-75.

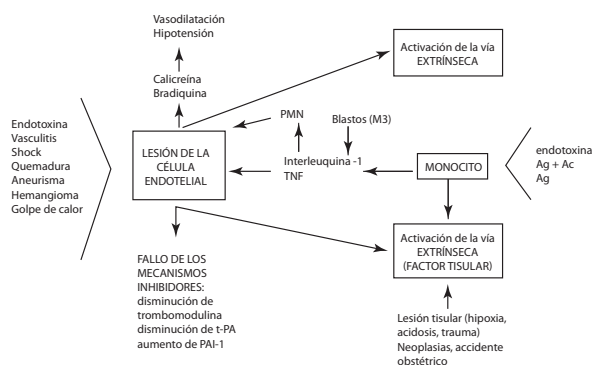


Figura 3. Etiopatogénesis CID. L. Madero, V. Muñoz. *Hematología y Oncología Pediátricas*.

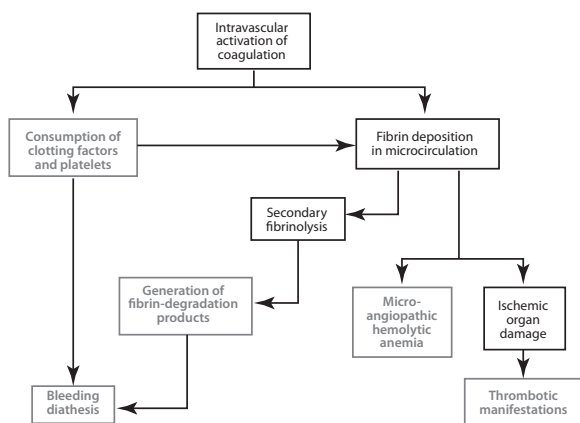


Figura 4. Patogénesis CID. UptoDATE 2012

Fisiopatología

La fisiopatología de la CID viene dada por la activación de células portadoras de FT (fundamental para iniciar la coagulación), como son los monocitos, los macrófagos y las células endoteliales. Esta activación celular la pueden provocar diversos agentes, patógenos, endotoxinas, complejos inmunes, etc., pero además hay una serie de mediadores (citoquinas) de gran importancia en este estímulo celular para favorecer la exposición del FT por estas células (Figura 2) y éstos son: interleucina-6 (IL-6), factor de necrosis tisular (TNF-alfa) e IL-1, lo que ha servido para comprender algo mejor las causas que pueden abocar en una CID. Siendo ésta en muchos casos parte del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), donde se produce una activación descontrolada de proteasas, incluidas las de la coagulación que, por otro lado, puede favorecer el mantenimiento de esta respuesta inflamatoria generalizada (puesto que ambas interactúan entre sí y se potencian), lo que explica que las causas más frecuentes de CID en el niño sea la sepsis y su difícil control (Figura 3).

Finalmente, esta activación de la coagulación y generación de la trombina provocará **depósitos de fibrina**. Por otro lado se produce cierto grado de inhibición de los anticoagulantes naturales AT-III (consumo, defecto de síntesis, efecto de enolasa de los granulocitos activados), PC y S (consumo, defecto de síntesis, efecto de citoquinas sobre trombomodulina y descenso de PS libre) con lo que el **efecto anticoagulante** resulta ser ineficaz. De igual manera, en un principio el **mecanismo de la fibrinólisis puede estar deprimido** en la CID por aumento del PAI-1 (el más importante inhibidor de la fibrinólisis), este último se ha valorado como factor predictor de mortalidad por algunos autores.

Estos tres fenómenos favorecen la trombosis de pequeños vasos (responsable de fallo multiorgánico en muchos casos), posteriormente se ocasionará un consumo de plaquetas y factores y cuya síntesis es incapaz de compensar el rápido consumo (recordemos se da en niños ya enfermos); posteriormente, la fibrinólisis cobra fuerza en este desbalance, a la vez que descenden algunos antifibrinolíticos (alfa-2 antiplasmina, PCI, etc.), lo que junto con la trombopenia finalmente favorecerá la sintomatología hemorrágica (Figura 4) (16,17,22,24).

Hasta aquí hemos visto la importancia de la vía extrínseca en el desarrollo de la CID, sin embargo en muchos otras situaciones de CID, sobre todo las derivadas de grandes traumatismos, cirugías, etc., la activación de la vía de contacto por activación del FXII adquiere importancia, atribuyéndosele la clínica de hipotensión, shock, etc.

A la vista de los mecanismos que la desencadenan, no nos extraña la cantidad de situaciones clínicas que pueden acabar complicándose con una CID, aunque la más frecuente es la sepsis.

Causas de CID en el niño

- Infecciosa: bacteriana en sepsis por bacterias gram negativo, gram positivos; meningococemia; víricas por HIV, CMV, HV; dengue; fúngica: candidas, as-

Tabla 4 | Score propuesto por ISTH. Chest. 2005 Oct; 128⁽⁴⁾

Paso 1. Determinación del riesgo: ¿Tiene el paciente un desorden de base conocido que se asocie a una CD instaurada?

- Si la respuesta es sí, proceda
- Si la respuesta es no, no use este algoritmo

Paso 2. Ordene las pruebas globales de coagulación: recuento plaquetario, tiempo de protrombina (PT), fibrinógeno, monómeros de fibrina soluble o productos de degradación de fibrina

Paso 3. Determine el puntaje global de las pruebas de coagulación:

- Recuento plaquetario ($> 100 = 0$, $< 100 = 1$, $< 50 = 2$)
- Elevación de los marcadores relacionados con fibrina (ej, monómeros de fibrina soluble/productos de degradación de fibrina)
 - No aumento: 0
 - Aumento moderado: 2
 - Aumento significativo: 3*
- PT prolongado (< 3 segundos = 0, > 3 pero < 6 segundos = 1, > 6 segundos = 2)
- Niveles de fibrinógeno ($> 1,0$ g/L = 0, $> 1,0$ g/L = 1)

Paso 4. Calcule el puntaje

Paso 5. Si el puntaje es > 0 o igual a 5: compatible con CID instaurada, repetir el puntaje diariamente.
Si es < 5 : sugestivo pero no confirma la ausencia de una CID instaurada. Repetir en 1-2 días

* En estudios prospectivos, el valor del dímero D considerado moderadamente elevado es aquel alrededor del valor límite superior; un valor alrededor de cinco veces arriba del límite superior se considera significativo

pergillus; parasitarias: rickettsias, malaria.

- Traumáticas: traumatismo craneal; grandes traumatismos o aplastamiento; grandes quemaduras; cirugía importante y prolongada.
- Enfermedades neoplásicas: leucemia A; promielocítica, LLA.
- Enfermedades hemolíticas: reacción transfusional por incompatibilidad de grupo y AH microangiopáticas.
- Hemangioma gigante.
- Hepatopatía aguda o crónica.
- Síndrome de Reye.

En el neonato, las causas más frecuentes son:

- Asfixia perinatal.
- Síndrome de distrés respiratorio (SDR)
- Aspirado de meconio-aspirado de líquido amniótico
- Enterocolitis necrotizante
- Infecciones congénitas (CMV, herpes, bacteria, hongos)
- Secundarias a déficits congénitos de inhibidores naturales como PC y PS en homocigosis o déficit de AT-III^(14,17,23).

Clínica de la CID

Frecuentemente se manifiesta de forma súbita en un niño previamente enfermo, se objetivará púrpura petequeal, importante sangrado por puntos de venopunción o por herida quirúrgica, hematoma o sangrado en una o varias localizaciones y aparición simultánea de trombosis microvascular con necrosis de zonas acras, o en órganos vitales: riñón, hígado, pulmón, SNC (responsa-

Tabla 5 | Diagnóstico diferencial

Hematíes	Déficit vitamina K	Hepatopatía	CID
Plaquetas	Normal	N acan/estom	Esquistocitos
TP	Normal	Normal/baja	↓
TPTA	↑	↑	↑
Dímero-D	N	N ↑	↑ ↑
Factores ↓	II, VII, IX, X	I, II, V, VII, IX, X	I, II, V, VIII, XIII

bles de fracaso multiorgánico). Pudiendo concurrir a la vez hemorragias importantes a nivel digestivo, pulmonar, HIC.

Diagnóstico analítico

Debido al consumo de plaquetas y factores coagulantes, nos encontraremos con recuentos de plaquetas bajos (la trombopenia es un predictor independiente de mortalidad), TP y TPTA alargados, fundamentalmente por consumo de factores II, fibrinógeno V, VIII (aunque estos tests se pueden ver artefactados por los PDF elevados en casos de hiperfibrinolisis intensa), la dosificación del fibrinógeno que por el consumo estará descendido, en ocasiones como es reactante de fase podemos encontrar valores en rango normal. Más importante es la determinación de dímero-D (producto de degradación específicos de la fibrina que estará elevado). Dosificación de factor V y VIII muy descendidos (Tabla 5). Se pueden observar en sangre periférica y como consecuencia de los microtrombos, hematíes fragmentados (esferocitos, esquistocitos y queratocitos en más del 20% de los casos). Hay otras determinaciones analíticas también informativas, pero menos asequibles en todos los laboratorios, como son los complejos resultantes indicadores de consumo (fragmentos inactivos de protrombina = F1 + 2, complejos: plasmina-antiplasmina = P-AP, trombina-antitrombina = T-AT, fibrinógeno = fibrinopéptido A y B) y dosificación de niveles de AT-III, PC, PAI-1, etc.^(9,10,11,12).

En función de los datos de laboratorio se ha llegado a clasificar la CID en: descompensada (alteración de las pruebas citadas) corresponde con CID aguda; compensada (dos determinaciones normales con frecuencia fibrinógeno); sobrecompensada (en la que pueden estar aumentado al menos uno de los datos, habitualmente las plaquetas o fibrinógeno). Aunque la explicación se basaba en la compensación por aumento de síntesis de factores hepáticos o de la trombopoyesis medular, podemos sospechar que lo que realmente detectamos en algunos de estos casos son distintos estadios evolutivos iniciales o en resolución de una CID y de ahí la importancia de hacer controles seriados analíticos, y relacionar con la evolución clínica del paciente.

El problema radica en que no existe una sola prueba específica para diagnosticar la CID, de ahí que se hayan intentado hacer clasificaciones de distintos estadios. Por la misma razón que desde hace tiempo se viene diseñando

sistema de *scores* que ayuden al diagnóstico de esta patología, así los japoneses elaboraron un sistema de *score* diagnóstico de CID que posteriormente se vio poco útil para la patología oncológica y no aplicable en niños. En los 90, Bick elabora un sistema de gravedad y respuesta al tratamiento de CID bastante complejo.

Posteriormente, es el subcomité de coagulopatías de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia que elaboran un sistema de *score* para diagnóstico de CID, aplicando un algoritmo en aquellos paciente que tengan una patología que pueda asociarse a CID, si es así se les solicitan TP, plaquetas, d-Dímero y fibrinógeno, y según los resultados se les da un valor de 0, 1 o 2, según el test y si suma > 5 se considera compatible, debiéndose repetir dichas analítica cada 24 h (Tabla 4)^(11,12,13,18,24).

Este sistema ha sido evaluado por Backtiari en 2006, que encontró una sensibilidad del 91% y especificidad del 97% para CID, tanto de origen séptico como no infeccioso, por ejemplo vascular. Además, se le ha reconocido un importante valor pronóstico de mortalidad, incrementando cada punto del *score* un odds ratio de 1.29 para la mortalidad.

Así pues siguiendo con las recomendaciones de la ISTH:

- El diagnóstico deberá ampararse en datos clínicos y resultados analíticos (con niveles de evidencia grado C nivel IV).

- El sistema de *score* de la ISTH es una medida objetiva para el diagnóstico de CID, que si se confirma la CID, este *score* correlaciona la observación clínica y resultados (grado C nivel IV).

Es importante repetir el test para monitorizar los cambios tan dinámicos, basándonos en los resultados de laboratorios y observaciones clínicas (grado B-nivel III).

Tratamiento de CID

El principal se basará en tratar la causa desencadenante o enfermedad basal, pero también es cierto que esto a veces no es suficiente, siendo frecuentemente necesario medidas de soporte para controlar el sangrado y en otras ocasiones los fenómenos trombocitos. En cuanto a los tratamientos se barajan desde los antitrombóticos, sustitutivo a inhibidores de respuesta inflamatoria.

- **Heparina:** Puede inhibir la excesiva generación de trombina; sin embargo, su uso no está claro y aún hoy es muy debatido en casos con sangrado. Aunque no se ha demostrado un incremento en pacientes tratados con heparina, podemos concluir que sería útil en pacientes con evidencias de trombosis más o menos extensas (necrosis acras, P. fulminante etc.). Se están ensayando otros inhibidores más potentes que actuarían frente al VIIa, FT y frente al complejo FT/VII como el FTPI, pero éste en fase III no se observó mejoría en la sobrevida de pacientes con CID en sepsis⁽⁹⁾.

- **Plaquetas y plasma fresco:** Como principio solo se debe transfundir estos hemoderivados si hay clínica hemorrágica, o puede haberla si se va a someter al

paciente a algún procedimiento invasivo o tenga otros factores de riesgo asociados (no debemos nunca transfundir para corregir resultados analíticos, consideración especial en los neonatos).

- **Factores de coagulación:** No suele emplearse, salvo en casos en que se deba evitar aportar grandes volúmenes de plasma o en hepatopatías donde haya un predominio de déficit de complejo protrombínico, recordando siempre que estos preparados pueden tener trazas de factores activados y favorecer o perpetuar el desorden hemostático.

- **La antitrombina III:** Todos los pacientes suelen tener la AT-III disminuida, se han tratado pacientes con dosis muy altas de AT-III con acortamiento de los días de CID, pero sin efecto en la supervivencia. Actualmente se está valorando sus resultados sin asociar a heparina.

- **Proteína C:** Usada en adulto, demostró una mejoría en la supervivencia a los 28 días y mejoría del compromiso de órganos vitales – se ha demostrado su efecto antiinflamatorio y antiapoptótico, además de antitrombótico y fibrinolítico–, tiene licencia para adultos (donde se observaron complicaciones hemorrágicas). En niños los resultados no redujeron la mortalidad, por lo que no se recomienda su uso salvo en casos de P. fulminante por déficit homocigoto de PC. Además, está contraindicada en hemorragia activa, úlcus sangrante, cirugía o traumatismo craneal, catéter epidural o en trombopenia < 30.000^(18,22,26).

- **El FTPIr** no ha demostrado beneficios de la mortalidad en fase III.

- **Los antifibrinolíticos:** No parece razonable inhibir la fibrinólisis cuando tenemos depósitos de fibrina que comprometen órganos, quizás se podrían usar en CID secundaria a L. promielocítica donde predomina la hiperfibrinólisis.

- Se barajan tratamientos orientados a inhibir la inflamación/coagulación/antifibrinólisis con nuevos preparados como: trombomodulina recombinante, C1-Inh, IL-10 recombinante o proteinasa p38, que media la respuesta inflamatoria.

Bibliografía

1. Hoffman M, Monroe DM. A Cell- based Model of Hemostasis. *ThrombHaemost.* 2001; 85: 958-65.
2. Hoffman M. Remodeling the blood Coagulation Cascade. *Journal of Thrombosis and Trombolysis.* 2003; 16: 17-20.
3. Páramo JA, Panizo E, Pegenaute C, Lecumberri R. Coagulación 2009: una visión moderna de la hemostasia. *RevMedUniv Navarra.* 2009; 53 (1): 19-23.
4. Blann A, Apostolakis S, Shantsila E, Lip GYH. The evaluation of the Endothelium: Recent Concepts. *Haematologica.* 2009; 94 (extra 1): 149-54.
5. Angles Cano E. Endothelial Microparticles in Thrombosis and Thrombolysis: Detection and Clinical Implicacions. *Haematologica.* 2009; 94 (extra 1): 155.

6. Haasa T. Management of Dilutional Coagulopathy during Pediatric Major Surgery. *Transfus Med Hemother*. 2012; 39: 114-9.
7. D'Agata ID, Balistreri WF. Evaluation of liver disease in the pediatric patient. *Pediatr Rev*. 1999; 20 (11): 376-90; quiz 389.
8. Santos MT, Valles J, Moscardó A. Mas allá de la hemostasia: Papel de las plaquetas en procesos tromboinflamatorios. *Haematologica*. 2009; 94 (extra 1): 155-61.
9. Liesner R. Management of coagulation disorders in children. *Pediatrics and Child Health*. 2007; 17: 8.
10. Marks PW. Coagulation disorders in ICU. *Clin Chest Med*. 2009; 30: 123-9.
11. Ören H, Cingoz I, Duman M, Yilmaz S. Disseminated intravascular coagulation in pediatric patient: Clinical and Laboratory Features and Prognosis Factors Influencing the Survival. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2005; 22: 679-88.
12. Wada H, Gabbaza EC, et al. Comparison of diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation (DIC), diagnostic criteria of the ISTH and the Japanese Ministry of Health and Welfare for over DIC. *Am J Hematol*. 2003; 74: 17-22.
13. Khemani RG, Bart RD, Alonso TA, Hatzakis G, Hallam D, Newth Ch. Disseminated intravascular coagulation score is associated with mortality for children with shock. *Intensive Care Med*. 2009; 35: 327-33.
14. Wong W, Glader BE. Disseminated intravascular coagulation in infants and children. UpToDate 2007.
15. Warrior I. Approach to the children with bleeding disorders. UpToDate 2009.
16. Leung L. Pathogenesis and etiology of disseminated intravascular coagulation. UpToDate 2009.
17. Menichelli A, Del Príncipe D. Coagulación intravascular diseminada en Pediatría. *Clínica Pediátrica*. Universidad degli Studi di Roma. Tor Vergata. 95-109.
18. Guidelines for the diagnosis and Management of disseminated intravascular coagulation. *British Journal of Haematology*. 2009; 145: 24-33.
19. Kusuma B, Schulz TK. Acute Disseminated Intravascular Coagulation. *Hospital Physician March/April 2009*; 35-40.
20. Quintana Díaz M, Cabestrero Alonso D, García de Lorenzo A. Coagulación y hemorragia en el paciente crítico: patrón, pruebas diagnósticas y etiología. *Med Intensiva* 2003; 27 (9): 605-14.
21. Abshire AU, et al. The coagulopathy of childhood leukemia. Thrombin activation or primary fibrinolysis? *Cancer*. 1990; 15; 66 (4): 716-21.
22. Levi M, et al. New treatment strategic for disseminated intravascular coagulation based on current understanding of the pathophysiology. *Ann Med*. 2004; 36: 41-9.
23. Pilling E. Coagulopathy in the neonate. North Trent Neonatal Network Clinical Guidelines. 2012.
24. Zeerleder S, Erick C, Winllemin WA. Disseminated Intravascular Coagulation in sepsis. *Chest* 2005; 128: 2864-75.
25. Wicklund BM. Bleeding and clotting Disorders in Pediatric Liver Disease. American Society of Hematology.
26. Morley SL. Management of acquired coagulopathy in acute paediatric. September 2012.