

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA: UNA PERSPECTIVA PEDIÁTRICA

Alvaro Iván Narváez Gómez.*

DEFINICIÓN

La Coagulación Intravascular Diseminada (CID) es un proceso caracterizado por la activación patológica de la coagulación, lo que lleva a formación intravascular de fibrina y, en últimas, a obstrucción trombótica de los pequeños y medianos vasos. Al mismo tiempo el uso y depleción de plaquetas y factores de coagulación puede inducir sangrado.

INCIDENCIA

Usualmente ocurre en pacientes muy enfermos. Aparentemente es una complicación más frecuente en niños que en adultos, probablemente por deficiencias en los componentes del sistema fibrinolítico o por funciones subnormales de la depuración hepática, problemas que pueden estar magnificados en recién nacidos pretérmino. Varios estudios retrospectivos sugieren que la CID es una entidad relativamente rara, pero en general en un hospital de referencia puede tener una incidencia de 1 en 1.000 admisiones.

La contribución de la CID a la morbilidad y el riesgo de mortalidad varían dependiendo de la condición clínica subyacente y de la intensidad del desorden de coagulación.

ETIOLOGÍA

La etiología de este síndrome es múltiple, siendo las más frecuentes en la edad pediátrica las reseñadas en la Tabla 1.

Tabla 1
CAUSAS DE CID EN PEDIATRÍA

Infeciosas

- Meningococemia (púrpura fulminans)
- Otras bacterias gramnegativas
- Rickettsias
- Virus (citomegalovirus o herpes neonatal)
- Malaria
- Hongos

Lesión tisular

- Trauma craneoencefálico severo
- Fracturas múltiples con embolia grasa
- Lesión de aplastamiento
- Choque profundo o asfixia
- Hipotermia o hipertermia
- Quemaduras masivas

* Médico Pediatra, Docente Departamento de Pediatría, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca. Unidad de Recién Nacidos, Hospital Universitario San José, Popayán.

Enfermedades malignas

- Leucemia promielocítica aguda
- Leucemia aguda monoblástica o mielocítica
- Neuroblastoma

Venenos o toxinas

- Mordeduras de serpientes
- Picadura de insectos
 - Desórdenes microangiopáticos
- Púrpura trombocitopénica trombótica severa o síndrome hemolítico urémico

Desórdenes gastrointestinales

- Hepatitis fulminante
- Enfermedad inflamatoria intestinal severa
- Síndrome de Reye

Desórdenes trombóticos hereditarios

- Deficiencia de antitrombina III
- Deficiencia homocigota de proteína C
- Neonatales
- Toxemia materna
- Infecciones por estreptococo del grupo B
- Abruption placentae
- Enfermedad de membrana hialina severa
- Enterocolitis necrotizante
- Enfermedad viral congénita (citomegalovirus, herpes)
- Eritroblastosis fetal

Misceláneos

- Rechazo a injerto severa
- Reacciones agudas hemolíticas a transfusiones
- Enfermedades del colágeno severas
- Enfermedad de Kawasaki
- Trombosis inducida por heparina
- Infusión de concentrados de protrombina activados
- Encefalopatía por hiperpirexia, síndrome de choque hemorrágico

MECANISMOS NORMALES DE COAGULACIÓN

Con el fin de comprender mejor la fisiopatología del síndrome es importante recordar los mecanismos normales de coagulación, para luego profundizar sobre los mecanismos patológicos de la enfermedad.

Al producirse sangrado se generan cuatro pasos para detener la hemorragia: contracción del vaso lesionado, acumulación de plaquetas en el sitio de la lesión, activación de la coagulación sanguínea y activación de la fibrinólisis.

La función hemostática normal evita el sangrado excesivo después de las pequeñas lesiones de los tejidos durante la vida diaria.

1. Formación de tapones hemostáticos plaquetarios.

Requiere de la participación del Factor von Willebrand (vWF) subendotelial y plasmático producido por las células endoteliales, el cual por medio de la unión a una sustancia de la matriz subendotelial induce la unión de la plaqueta no estimulada al subendotelio denudado.

A medida que las plaquetas se adhieren al subendotelio expuesto se activan, produciéndose más agregación plaquetaria, comenzando a crecer así una masa plaquetaria. Concomitantemente la trombina comienza a coagular fibrinógeno alrededor de las plaquetas y sobre ellas, dando lugar a una armazón de fibrina a la cual se adhieren las masas fusionadas de plaquetas, convirtiendo los tapones de plaquetas en estables y permanentes. Dos agonistas primarios inician la activación de las plaquetas: fragmentos de colágeno del subendotelio y trombina inicialmente formada en el sitio de la lesión, que producen liberación de ácido araquidónico de los fosfolípidos de membrana plaquetaria, llevando por la vía de la ciclooxigenasa a la producción de tromboxano A₂ (el cual amplifica la capacidad del colágeno para funcionar como agonista plaquetario) y prostaglandina I₂ o prostaciclina (que inhibe la activación plaquetaria de las plaquetas circulantes).

Las plaquetas se agregan entre sí mediante puentes de fibrinógeno. Al mismo tiempo liberan el contenido de sus diferentes gránulos alfa, densos y lisosomales, los cuales contienen sustancias que actúan como agonistas para la activación plaquetaria (ADP, fibrinógeno, vWF, factor V de la coagulación y otros).

2. Coagulación Sanguínea

Los agentes que intervienen en la coagulación sanguínea se reseñan en la **Tabla 2**.

El hepatocito se considera la fuente primaria de todos los factores de coagulación en el plasma, excepto el factor VIII, el inhibidor de la vía extrínseca (EPI) y el vWF. La vitamina K es necesaria para la síntesis de las moléculas funcionales de los siguientes factores: protrombina, VII, IX, X, (procoagulantes) y proteína C (anticoagulante) y su cofactor proteína S.

Las vidas medias de los diferentes factores de coagulación son variables. Así, el fibrinógeno tiene una vida media intravascular de cuatro a cinco días, el factor XIII de siete días y la protrombina de tres días. Los otros tienen vidas medias relativamente cortas: el factor X de 1,5 días, el factor VIII de 10 a 12 horas, y el factor VII de cinco horas.

Tabla 2
AGENTES QUE INTERVIENEN EN LA COAGULACIÓN SANGUÍNEA

TIPO	NOMBRE
1. Proenzimas del sistema de contacto	F VIII
	Precalicreína
	F XI
2. Proenzimas coagulantes dependientes de vitamina K	F II (Protrombina)
	F VII
	F IX
	F X
3. Cofactores	Factor tisular
	Lípido plaquetario
	Factor V
	Factor VIII
	Proteína S
4. Factores de depósito de la fibrina	Fibrinógeno (Factor I)
	F XIII
5. Inhibidores	Proteína C
	Antitrombina III
	EPI (inhibidor de la vía extrínseca)

3. Reacciones de la coagulación sanguínea.

Se pueden considerar fundamentalmente tres pasos en la coagulación sanguínea, tal como se puede observar en la Figura 1. En primer lugar están las reacciones que llevan a la producción de un activador de protrombina, luego está la activación de la protrombina a trombina y por último las reacciones de la trombina con el fibrinógeno y el factor XIII, que lleva al depósito de polímeros de fibrina entrecruzados.

Todas las reacciones, excepto las de activación por contacto que llevan a la activación del factor XI, requieren de la presencia de calcio.

Con respecto a la vía intrínseca de la coagulación, los factores que la inician (factor XII, precalicreína y cininógeno de alto peso molecular) desempeñan un papel no conocido en la hemostasia normal y su único papel parece ser la activación del factor XI.

De la vía extrínseca de la coagulación, se debe resaltar el hecho que la clave que inicia la coagulación sanguínea *in vivo* es la exposición de la sangre al factor tisular o tromboplastina, el cual es una proteína de membrana que normalmente no está presente en las células de contacto de la sangre, pero si en pericitos, fibroblastos y muchas células de diferentes órganos. El factor tisular es el cofactor del factor VII, el cual activa el factor IX y el X.

Por último, la protrombina, convertida a trombina a través de las reacciones señaladas en la Figura 1, cataliza la conversión de fibrinógeno a fibrina en el plasma que rodea a la plaqueta y en el líquido extracelular. La fibrina inicialmente

produce monómeros de fibrina y posteriormente forma cadenas de fibrina insolubles.

4. Regulación de la coagulación sanguínea.

La Antitrombina III inhibe la actividad de la trombina. También es el inhibidor primario de los factores IXa y Xa. La proteína C, junto con su cofactor proteína S inactiva los cofactores de los anteriores, o sea los factores VIIIa y Va. Un complejo de EPI (inhibidor de la vía extrínseca) y el factor Xa neutraliza la actividad catalítica del complejo factor VIIa/Factor tisular.

5. Fibrinolisis

Este proceso se resume en la Figura 2. La fibrinolisis es una respuesta secundaria normal de la hemostasia. Es producida por la Plasmina, que lisa la fibrina, degradándola a fragmentos pequeños, llamados productos de degradación de fibrinógeno.

El precursor inerte de la plasmina es el plasminógeno, proteína sintetizada en el hígado, el cual se convierte en su forma activa a través de dos proteasas, producidas por las células endoteliales, monocitos y fibroblastos. Estas proteasas (o activadores del plasminógeno), tienen una depuración hepática rápida y su vida media en sangre no pasa de 5 minutos. Hay dos inhibidores para los activadores del plasminógeno, llamados PAI 1 y 2. El PAI 1 es secretado por el endotelio vascular y se encuentra en los gránulos alfa de las plaquetas.

El principal inhibidor de la plasmina plasmática es la alfa-2-antiplasmina, sintetizada en el hígado.

Fig. 1. Reacciones de la coagulación sanguínea

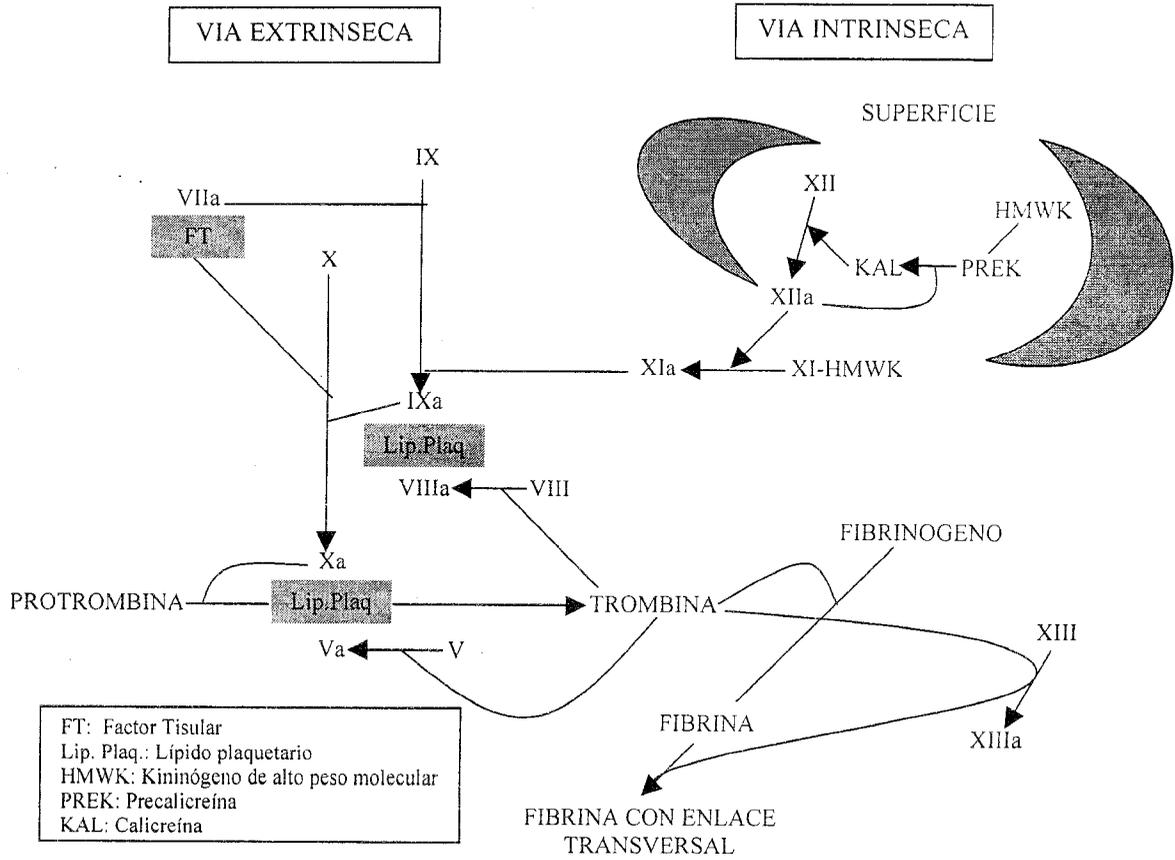
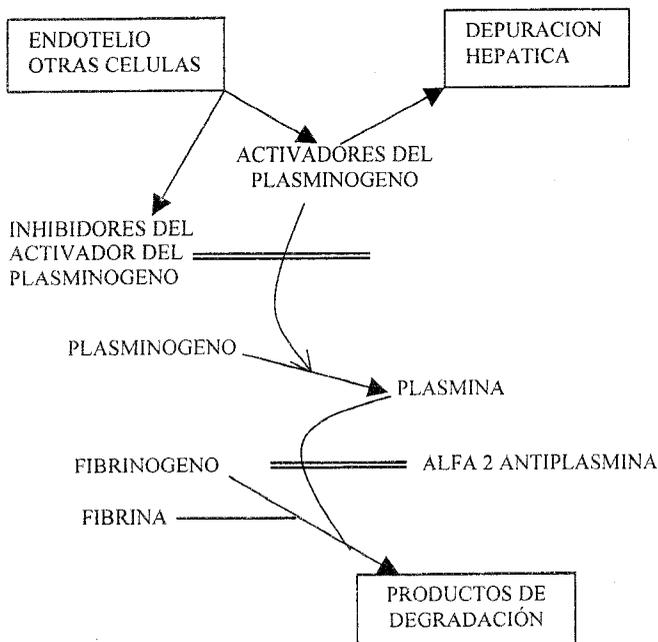


Fig. 2 Reacciones de la Fibrinolisis



La plasmina, a partir de la degradación de fibrinógeno o fibrina, da origen a cuatro productos de degradación (PDF): los fragmentos X y Y, que son grandes y los fragmentos D y E, más pequeños. Los fragmentos X y Y, si están presentes en cantidades sustanciales pueden disminuir la hemostasia al inhibir la polimerización normal de la fibrina. Los fragmentos X, Y y D también pueden competir con el fibrinógeno para unirse a las plaquetas, impidiendo la formación de los tapones hemostáticos.

PATOGÉNESIS

La patogénesis de la CID es compleja. La trombina es persistentemente elaborada y la fibrina se forma en la sangre circulante. El fibrinógeno, otros factores de coagulación y las plaquetas son consumidos. El sistema fibrinolítico se activa y se producen grandes cantidades de PDF con mayor alteración de la función hemostática.

La formación sistémica de fibrina resulta de un aumento de la generación de trombina, la supresión simultánea de los mecanismos fisiológicos de anticoagulación y la demora en la remoción de fibrina como consecuencia de fibrinólisis alterada.

Lo anterior está mediado por varias citoquinas proinflamatorias. El principal mediador de la coagulación en este caso parece ser la interleukina 6. El factor de necrosis tumoral alfa indirectamente influencia la activación de la coagulación por su efecto sobre la interleukina 6, y es el principal mediador de la alteración de las vías fisiológicas de anticoagulación y del defecto fibrinolítico.

1. Generación de trombina.

En modelos animales se ha visto que la generación de trombina en CID es producida exclusivamente por la vía extrínseca. La fuente exacta del factor tisular no es totalmente clara, pero puede ser producido en los leucocitos mononucleares en respuesta a endotoxinas o complejos inmunes a través de citoquinas proinflamatorias. En el caso de trauma masivo, grandes quemaduras o trauma craneoencefálico que produzca daño en la masa encefálica, el factor que originaría CID sería la expresión del factor tisular en el tejido dañado.

2. Defectos en inhibidores de la coagulación.

Todos los anticoagulantes fisiológicos mayores (antitrombina III, proteína C y factor tisular inhibidor o EPI) están afectados en pacientes con CID. La antitrombina III, el más importante inhibidor de la trombina está marcadamente disminuida por la coagulación repetida, por degradación

producida por la elastasa liberada por los neutrófilos activados y por alteración en su síntesis.

La reducción de la actividad del sistema de la proteína C se produce por una disminución de su síntesis, una disminución de la actividad de la trombomodulina endotelial mediada por citoquinas y una disminución en el nivel de la fracción libre de la proteína S (cofactor esencial de la proteína C).

3. Defectos en la fibrinólisis.

El sistema fibrinolítico está muy suprimido al tiempo de la máxima coagulación en CID. Esta inhibición está causada por un incremento sostenido del PAI I. Así, aunque hay algo de actividad fibrinolítica en respuesta a la formación de fibrina, el nivel de esta actividad es demasiado bajo para contrarrestar el depósito sistémico de fibrina.

4. Fisiopatología en algunas causas específicas de CID

Enfermedades infecciosas

Las enfermedades infecciosas y en particular la sepsis, son la causa más frecuente de CID. Aunque cualquier microorganismo puede producir CID, las infecciones bacterianas son las más frecuentemente relacionadas con el síndrome. Se puede observar clínicamente hasta en 30% a 50% de los pacientes con sepsis por gramnegativos. Al contrario de la creencia, la CID parece ser clínicamente tan común entre pacientes con sepsis por gramnegativos como por grampositivos. Los activadores de CID en este caso son componentes específicos de la membrana celular, como lipopolisacáridos o endotoxinas en el caso de gramnegativos o exotoxinas bacterianas en el de grampositivos. Estas sustancias pueden inducir una respuesta inflamatoria sistémica por activación de citoquinas.

Trauma severo

El trauma severo, particularmente el cerebral, se asocia con CID. La liberación de grasas y fosfolípidos de los tejidos a la circulación, así como la hemólisis y el daño endotelial pueden activar la coagulación sistémica. Además, las citoquinas pueden aquí también jugar un papel fundamental. La incidencia de CID entre pacientes que tienen un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica como consecuencia del trauma es de 50% a 70%.

Cáncer

Tanto los tumores sólidos como los hematológicos se pueden complicar con CID. 10% a 15% de pacientes con metástasis y 15% de pacientes con leucemia aguda pueden presentarla. Su mecanismo no es claro, pero parece que está implicada la expresión del factor tisular en la superficie del tumor.

Hemangiomas gigantes

El síndrome de Kasabach-Merrit puede resultar en activación local de la coagulación, con depleción sistémica de plaquetas y factores de coagulación, causando CID. La incidencia de presentación clínica de CID en estos casos es de 25%.

CLÍNICA

La característica clínica mayor de CID es el sangrado, el cual a menudo es serio y de inicio abrupto. A menudo existe una disfunción orgánica mayor, con signos, síntomas y paraclínicos que muestran alteración en la función pulmonar, renal, hepática y del sistema nervioso central. Pueden existir dos formas de CID: la aguda, que es la más frecuente, y la crónica, en la cual la destrucción y formación de plaquetas y factores de coagulación está compensada.

CID Aguda

Se encuentran manifestaciones hemorrágicas prácticamente de cualquier tipo: pulmonar, gastrointestinal, de mucosas, en sitios de venopunción, del sistema nervioso central, hematuria. A esto hay que añadirle las manifestaciones de la enfermedad de base y por disfunción orgánica múltiple, con hipoperfusión, hipotensión, etc.

CID Crónica

Hay episodios recurrentes de equimosis, petequias, epistaxis, sangrado de mucosas a lo largo de semanas o meses. Es rara en pediatría.

DIAGNÓSTICO

En la práctica clínica el diagnóstico de CID puede ser hecho con base en los siguientes hallazgos: una enfermedad de base que se conoce está asociada con CID, un conteo inicial de plaquetas menor de $100.000/\text{mm}^3$ o una disminución rápida del conteo de plaquetas, prolongación de los tiempos de coagulación (TP, TPTa), productos de degradación del fibrinógeno positivos, dímero D positivo, y bajos niveles plasmáticos de inhibidores de la coagulación como la antitrombina III.

Los valores de fibrinógeno plasmático pueden estar en rangos normales a pesar de una actividad de coagulación considerable, porque esta proteína es un reactante de fase aguda. De hecho, estudios han mostrado que la hipofibrinogenemia es de utilidad diagnóstica sólo en casos muy severos de CID.

El encontrar dímero D puede ser útil para diferenciar CID de otras condiciones asociadas con trombocitopenia o tiempos prolongados. Se fundamenta en el hecho de que los productos de degradación de la fibrina contienen fragmentos de más de una única molécula de fibrina, así, la medida de un fragmento de este tipo, un dímero con dos dominios D de fibrina, se puede utilizar como prueba de los depósitos de fibrina, seguidos de la fibrinólisis secundaria. Esto es útil, porque se puede medir específicamente los productos de degradación de la fibrina y no mide los productos de degradación del fibrinógeno.

Hay laboratorios más especializados pero generalmente no disponibles, de utilidad en el diagnóstico de CID, como la medida de la fibrina soluble y la medición de la generación de trombina. Ellos tienen una sensibilidad y especificidad de 80% a 90% para el diagnóstico de CID.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El problema rara vez es difícil de reconocer. Sin embargo, puede haber alguna dificultad en algunas entidades en pediatría.

La enfermedad hemorrágica del recién nacido por déficit de vitamina K puede tener una presentación similar a la CID, con hemorragia masiva por diferentes sitios. Existe aquí el antecedente de parto atendido en casa, sin profilaxis de vitamina K en el neonato. De otro lado, el paciente clínicamente se ve en buen estado si no existe hemorragia intracraneana u otra patología asociada. Igualmente la respuesta a la aplicación de la vitamina K intravenosa es espectacular.

La insuficiencia hepática, cuyo diagnóstico diferencial puede ser difícil con CID, puede estar asociada a trombocitopenia, deficiencia de vitamina K y activación de la fibrinólisis, con PDF positivos. En ella, el dímero D es de utilidad, ya que se encuentra positivo en CID, mas no en la insuficiencia hepática.

Las anemias hemolíticas microangiopáticas, que incluyen la púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome hemolítico urémico y anemia hemolítica microangiopática inducida por quimioterapia, pueden semejar la presentación clínica de CID. Aunque los esquistocitos (glóbulos rojos fragmentados) pueden presentarse en casos severos de CID, ellos siempre se encuentran en los pacientes con anemia hemolítica microangiopática.

TRATAMIENTO

El puntal del manejo de la CID es el tratamiento de la causa de base. No hay consenso hasta el momento sobre cuál es el tratamiento óptimo.

1. Anticoagulantes

La heparina es un activador fisiológico del sistema de la antitrombina III. Su eficacia es indudable en modelos animales de CID, pero su valoración en humanos es más difícil.

La inhibición de la coagulación altera sólo una faceta, aunque fundamental, del ciclo fisiopatológico de la CID. Este medicamento típicamente reduce la severidad del sangrado y las manifestaciones tromboembólicas y produce paralelamente mejoría de las anomalías de laboratorio: caen rápidamente los niveles de dímero D y PDF. En pacientes con sepsis, el resultado del tratamiento con heparina no es tan evidente.

Hay una paradoja aparente en administrar anticoagulante a un paciente con sangrado abundante, pero hay poca evidencia sobre tratamiento con heparina e inusual riesgo de sangrado en CID. Hay gran resistencia entre los médicos para utilizar heparina en pacientes con CID aguda, no existiendo duda sobre utilizarla en casos de púrpura fulminans secundaria a meningococemia, donde hay trombosis microvascular.

Hay desacuerdo sobre la dosis óptima de heparina. Si se utiliza para tratar púrpura fulminans u ocasionalmente CID crónica, se debería iniciar plasma fresco congelado y plaquetas, seguido por una dosis de carga de 100 UI/kg. y un mantenimiento de 10 a 15 UI/kg. por hora IV en infusión. Dosis tan bajas como 5 a 10 UI/kg. por hora en infusión que no prolonguen significativamente los tiempos han dado buenos resultados.

2. Terapia de Reemplazo

No hay evidencia que justifique la administración profiláctica de plaquetas o plasma a pacientes con CID que no estén sangrando o que no estén en alto riesgo de sangrado.

- **Plasma fresco congelado:** En un paciente con CID se buscan dos objetivos principales: Reemplazo de factores de coagulación que se están consumiendo y reemplazo de anticoagulantes naturales. El plasma fresco congelado aporta los dos elementos. La dosis es de 10 cc/kg. cada 8 a 12 horas, según la severidad del cuadro.

- **Crioprecipitado:** Es rico en fibrinógeno y cada unidad en un volumen de 10 a 20 cc., tiene entre 100 a 250 mg. de él. Su administración en CID persigue precisamente este objetivo y estaría indicado en casos severos con hipofibrinogenemia. La dosis en neonatos es de 10 cc/kg. cada 12 a 24 horas. En niños mayores una unidad por cada 5 kg.

- **Concentrado de plaquetas:** se debería administrar en pacientes con CID, hemorragia y plaquetas menores de 50.000/mm³ (o menores de 100.000/mm³ en neonatos). Esto debido a que hay una disminución de la reserva plaquetaria y una inhibición de su función por los PDF. Cada unidad viene en un volumen de aproximadamente 40 cc y la dosis es de 10 cc./kg. en recién nacidos o de 1 unidad por cada 5 a 10 kg. en niños mayores cada 24 horas, requiriéndose en ocasiones dosis mayores o más frecuentes. Con esta dosis se espera incrementar el conteo de plaquetas en 50.000 a 100.000/mm³.

3. Otras medidas

- **Concentrados de inhibidores de la coagulación:** La restauración de las vías fisiológicas de la anticoagulación puede ser un enfoque apropiado del tratamiento de la CID. Los pacientes con CID casi invariablemente tienen deficiencia adquirida de antitrombina III. En animales, la administración de concentraciones suprafisiológicas de este producto han disminuido la mortalidad relacionada con sepsis. En humanos los resultados de diferentes estudios han sido muy diferentes. De esta manera puede ser considerada como una opción en pacientes con CID severa, aunque su costo puede ser un limitante importante.

- **Agentes antifibrinolíticos:** Su uso generalmente no se recomienda y puede resultar en complicaciones tromboembólicas serias y aún fatales. Una excepción a esto es CID asociada a leucemia promielocítica o cáncer, en quienes el tratamiento con agentes antifibrinolíticos ha controlado la coagulopatía.

- **Exanguineotransfusión:** en el neonato puede ser el más rápido método para reemplazar las deficiencias de enzimas procoagulantes y anticoagulantes, además de remover PDF y otras toxinas que pueden perpetuar el proceso de consumo.

4. Opciones terapéuticas hacia el futuro

- **Inhibidores del factor tisular:** Un inhibidor recombinante del complejo FT-FVIIa-Fxa está actualmente en evaluación en pruebas clínicas. Es una intervención terapéutica lógica enfocada hacia el gatillo del síndrome.

- **Suplemento de proteína C activado:** Se basa en la alteración del sistema de la proteína C. Puede ser benéfico, según modelos animales.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Gando S.** Activation of the estrinsic coagulation pathway in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 1998; 26: 2005-9.
2. **Kaplan K.** Coagulation Activation in sepsis (editorial, comment). *Crit Care Med* 2000; 28: 585-6.
3. **Levi M, Ten H.** Disseminated Intravascular Coagulation: Current Concepts. *N Engl J Med* 1999; 341: 586-592.
4. **Nathan D, Oskey F.** Hematology of Infancy and Childhood. 4 ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1993, p. 1584-1585, 1639-1640, 1810-1811.
5. **Parker R.** Etiology and treatment of acquired coagulopathies in the critically ill adult and child. *Crit Care Med* 1997; 25: 13: 591-609.
6. **Rakel T.** Conn's Current Therapy. 51 ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1999, p. 400-402.
7. **Warkentin P.** Blood Component Therapy for the Neonate. En: **Fanaroff A, Martin R.** Neonatal-Perinatal Medicine Diseases of the fetus and Infant. Vol. 2. 6 ed. Mosby - Year Book Inc.; 1997, p. 1252-1287.
8. **West J.** Bases Fisiológicas De La Práctica Médica. 12 ed. Buenos Aires: Editorial Panamericana; 1993, p. 474-497.
9. **Wintrobe J.** Clinical Hematology. 10 ed. Lippicott Williams and Wilkins Inc.; 1999, p. 1740-1752.