

Coagulación intravascular diseminada

Disseminated intravascular coagulation

Fondevila CG

Profesor de Medicina Clínica Bazterrica y Universidad del Salvador

c_fondevila@hotmail.com



**SIMPOSIO I
MEDICINA CRÍTICA**

HEMATOLOGÍA
Volumen 22 • Número Extraordinario
XIII Congreso del Grupo CAHT:37-43
Septiembre 2018

Palabras claves: coagulación intravascular diseminada, plasma fresco congelado, plaquetas, microangiopatía trombótica.

Keywords: disseminated intravascular coagulation, fresh frozen plasma, platelets, thrombotic microangiopathies.

La coagulación intravascular diseminada (CID) es una enfermedad de la microvasculatura, una de las microangiopatías trombóticas. Se acompaña de un laboratorio característico que evidencia el consumo de factores, plaquetas e inhibidores naturales y la acción de citoquinas. Es consecuencia de la activación de la coagulación generalizada y persistente, con formación de fibrina y depósito intravascular en vasos pequeños/medianos de lo cual resulta daño orgánico. El consumo sostenido de factores favorece la aparición de sangrado. Simultáneamente se produce, en mayor o menor grado, una activación de la fibrinolisis. La consecuencia clínica será una resultante de estas fuerzas hemostáticas opuestas.

- En la primera etapa de la activación, el laboratorio de rutina no se altera. En esta CID inaparente la

activación permanece compensada y sólo es evidente por la presencia de ciertos marcadores moleculares.

- Cuando los mecanismos de compensación se agotan o son sobrepasados, se produce la alteración del laboratorio de hemostasia convencional. Esta CID aparente se puede clasificar en diferentes grados, cada uno reflejando la descompensación progresiva de la hemostasia:
 - descompensada aguda: descenso de factores, plaquetas e inhibidores.
 - completada, coagulopatía por consumo o síndrome de defibrinación: niveles de factores muy bajos, sobre todo de fibrinógeno.
 - sobrecompensada, de bajo grado o de rebote: coexisten valores normales (o aún aumenta-

dos) de fibrinógeno, FVIII y plaquetas con aumento de PDF/DD.

La CID aparente tiene 5 formas clínicas, de acuerdo al predominio de hipercoagulabilidad y consumo más hipo o hiper fibrinolisis:

- asintomática
- sintomática aguda
 - isquémica (o con síntomas de falla orgánica)
 - hemorrágica
 - sangrado masivo o con hiperfibrinolisis independizada
- (oligo) sintomática crónica o de bajo grado

Etiología

Las principales causas de CID son la sepsis, el trauma,

las calamidades obstétricas y el cáncer. Casos esporádicos se deben a malformaciones vasculares con ectasia, reacciones inmunológicas con liberación masiva de fosfolípidos (transfusión incompatible) y otras listadas en la **Tabla 1**. Cuando la noxa es fugaz, las anomalías del laboratorio y el sangrado suelen ser un reflejo de la activación y el consumo iniciales. En estos casos la CID suele ser transitoria y responder al aporte de glóbulos rojos desplasmalizados GRD y hemocomponentes como único tratamiento y el pronóstico es bueno. Cuando la noxa se perpetúa (sepsis) la CID es sostenida y el pronóstico peor. Ocasionalmente, las neoplasias y el feto muerto y retenido producen una forma de CID de bajo grado o crónica, caracterizada por poca trombosis/sangrado y con escaso o nulo descenso de factores/plaquetas.

Tabla 1. Causas de CID

Infecciones y sepsis	Gram- y Gram+, malaria y otras parasitemias, fiebres hemorrágicas
Neoplasias	Adenocarcinomas, leucemias (LLA, M3, M5)
Trauma	Multitrauma, trauma craneal, quemaduras, sangrado exsanguinante
Calamidades obstétricas	Abruptio placentae, embolismo amniótico, feto muerto y retenido
Malformaciones vasculares	Hemangioma gigante, síndrome de Kasabach-Merritt, grandes aneurismas de aorta, Klippel Trenaunay, Rendu Osler
Reacciones inmunológicas y tóxicas	Reacciones transfusionales, hemólisis intravascular, rechazo trasplante, SAF catastrófico, HIT, venenos y picaduras, rabdomiólisis, vasculitis
Cardiopulmonares	Post paro cardiorrespiratorio, SDRA, TEP, superficies artificiales
Falla hepática severa	Hepatitis fulminante, hepatitis hipóxica (hígado de shock), cirrosis avanzada c/ peritonitis bacteriana
Otros	Golpe de calor, hipertermia, shock con acidosis severa/hipotermia/hipoxia sostenida de la microvasculatura

SDRA síndrome de distrés respiratorio del adulto

Fisiopatología

El factor tisular (FT) es casi siempre el mecanismo iniciador que activa la coagulación. El FT es expresado por monocitos, células del endotelio vascular y células malignas de tumores sólidos y leucemias. La iniciación y propagación de las vías de la coagulación es acompañada por el consumo de los anticoagulantes naturales y por una deficiencia relativa de TFPI (*Tissue factor pathway inhibitor*) así como por la presencia de citoquinas de la inflamación con freno de la fibrinolisis. La hipofibrinolisis es especialmente evidente en CID asociada a sepsis por mayor liberación de PAI-1, lo cual explica la mayor frecuencia de falla orgánica múltiple (FOM) y la

mayor mortalidad observada en estos casos. Por el contrario, en CID asociada a cáncer y leucemias, la fibrinolisis puede verse exacerbada (ej., por la presencia de anexina II en M3), lo que explica el mayor descenso de factores, consumo y sangrado que se observa en estos pacientes.

La inflamación, la coagulación activada y el endotelio vascular se modulan mutuamente a través de Toll-like receptor 4, PARs1,2,3,4 y citoquinas como IL-1, IL-6 y TNF α . Las citoquinas tienen un papel fundamental en la CID asociada a sepsis. IL-1 y TNF α causan la producción de grandes cantidades de FT por monocitos/macrófagos y por el endotelio

vascular. Las citoquinas y lipopolisacáridos (LPS) causan la regulación negativa de trombomodulina (TM) y sobre-expresión de PAI-1 en la superficie de las células endoteliales. A su vez, la inflamación produce el aumento del C4BP con menor disponibilidad de PS funcional. Todo esto explica una menor formación de PC activada y el freno de la fibrinólisis fisiológica.

Antitrombina (AT) se consume a medida que se forman complejos trombina antitrombina (TAT). La elastasa de los neutrófilos activados contribuye a la coagulopatía mediante la degradación inespecífica de AT y de otras proteasas de la cascada. Su presencia se traduce en un aumento de los complejos tripsina- α 1 antitripsina.

Recientemente se ha asignado un papel prominente a las NETs (trampas extracelulares de neutrófilos) compuestas por ADN nuclear desnaturalizado proveniente de células dañadas, proteínas catiónicas (histonas), enzimas (elastasa, mieloperoxidasa, cathepsina G) y FT. Las NETs tienen la capacidad de promover apoptosis de células endoteliales, agregar plaquetas, activar trombina y formar fibrina. Un modelo *in vivo* de sepsis en ratones ha mostrado que el eje NETs-plaquetas-trombina promueve la coagulación intravascular y la hipoperfusión de la microvasculatura. Heparina, trombomodulina y PCa neutralizan histonas e impiden su interacción con las plaquetas, lo que podría explicar parte del beneficio observado en sepsis con CID.

Clínica

La CID es siempre un síntoma que advierte de la presencia de una patología subyacente. El paciente

con sepsis, trauma, cáncer o una condición obstétrica comienza de súbito con evidencia de isquemia micro o macrovascular, trombocitopenia inexplicable o sangrado.

En CID aguda el sangrado es el síntoma clínico más obvio. Generalmente es de tipo hemostasia primaria: petequias, equimosis y extensas sufusiones cutáneo-mucosas, babeo por venopunturas, sitios de acceso vascular o heridas a pesar de que los bordes se encuentren afrontados. En una minoría de pacientes, el cuadro clínico se verá dominado por un sangrado extremo: 5-12% tendrá sangrado grave (intracraneal, intratorácico o abdominal) o sangrado que requiera transfusión. Estos casos suelen presentar hiperfibrinólisis e hipofibrinogenemia profunda. Las plaquetas <50000 cuadruplican el riesgo de sangrado.

La trombosis de vasos de pequeño y mediano calibre es el síntoma más precoz y explica la falla multiorgánica. Está presente en 10-15% de los pacientes con trauma o cáncer y en hasta 40% de los casos asociados a sepsis. Inicialmente sólo será evidente en las alteraciones bioquímicas indicativas de la falla renal, hepática o pulmonar. En aquellas formas donde la noxa hace predominar la hiperfibrinólisis y la hemorragia, el daño orgánico es menos evidente. La piel es el único sitio donde podremos reconocer la isquemia clínica: debemos revisar dedos de manos y pies, nariz y orejas, rodillas, mamas, muslos y extremidades varias veces al día a fin de identificar tempranamente el inicio de áreas de hipoperfusión, de acrocianosis o de púrpura necrotizante.

La CID es una enfermedad grave y su evolución depende de la forma clínica y de la causa de base (**Tabla 2**).

Tabla 2. Mortalidad en CID aguda

<5-10%	>40%
CID transitoria Formas con hemorragia o hiperfibrinólisis	CID sostenida Formas isquémicas
Abruptio placentae Leucemias agudas Cáncer próstata metastásico Aneurisma de aorta	Sepsis (Gram-) Trauma CID + SRIS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica)

La CID crónica suele tener escasa expresión clínica con pocos síntomas de daño orgánico. Puede observarse en neoplasias, feto muerto y retenido, ciertas malformaciones vasculares y mieloproliferativos. El sangrado es escaso y subagudo (púrpura, equi-

mosis en napa). La trombosis, localizada y fugaz (tromboflebitis *migrans et saltans* o síndrome de Trousseau). En esta condición se produce un balance entre activación de la coagulación y fibrinólisis. Periódicamente sufre descompensaciones hacia la

forma con fibrinólisis exacerbada, mostrando el fenotipo agudo trombohemorrágico.

Diagnóstico

Carecemos de una prueba que permita establecer con certeza la existencia de una CID o descartarla.

- Para diagnosticarla, primero pensarla
- Situación clínica (causa probable)
- Aparición de plaquetopenia no explicable, púrpura o hemorragia (sangrado por 3 ó más sitios anatómicamente no relacionados: babeo por heridas o sitios de punción, equimosis en napa, bullas hemorrágicas, hematomas en el tejido celular subcutáneo)
- Evidencia de trombosis microvascular: cianosis o isquemia acral (dedos, nariz, orejas), áreas parcheadas de cianosis/lividez en muslos, mamas y rodillas, púrpura necrótica, púrpura fulminans.
- Laboratorio compatible

La sospecha clínica debe confirmarse con pruebas de laboratorio. Disponemos de pruebas sensibles (monómeros de fibrina soluble, PDF/DD, plaquetopenia) pero que no son específicas ya que pueden dar falsos positivos (coleciones hemáticas, falla renal o hepática). Las pruebas globales son poco

sensibles y poco específicas, ya que también se alteran en anticoagulados y hepatopatías. La caída del fibrinógeno es específica pero poco sensible: está presente en $\approx 30\%$ de los casos. Con frecuencia considerados imprescindibles para el diagnóstico/diagnóstico diferencial, el FVIII y el fibrinógeno no son marcadores sensibles. Excepto en casos severos o con hiperfibrinólisis, pueden estar normales o aun aumentados (reactantes de fase aguda): en estos casos, el descenso progresivo debe tomarse como evidencia suficiente, aun cuando los valores absolutos permanezcan dentro del rango normal. La presencia de esquistocitos es mucho menos evidente que en otras MATs.

En base a pruebas habituales, se han publicado diferentes índices de diagnóstico (ISTH, JAAM, JMHW) (**Tabla 3**). En general, estos índices son poco amigables y han sido validados sólo en algunas condiciones de base, lo cual los hace de valor incierto para un uso generalizado. Tener en cuenta que, en ocasiones, los valores alterados se deben a la enfermedad de base y no a la coagulopatía. Por ejemplo, plaquetopenia primaria por cáncer o post quimioterapia, aumento de DD por cirugía, colecciones extravasculares, falla hepática o embarazo, aumento de fibrinógeno o FVIII en inflamación y sepsis.

Tabla 3. Índice del ISTH para diagnóstico de CID aguda

Puntaje:	0	1	2	3
Plaquetas	>100	<100	<50	
PDF o DD	N		<5 x LSN	≥ 5 x LSN
TP	<3 s	≥ 3 s o RIN >1.3	≥ 6 s o RIN >1.5	
Fibrinógeno	>1 g/l	≤ 1 g/l		

Aplicar el índice sólo a pacientes con una enfermedad de base conocida asociada con CID. Un puntaje ≥ 5 tiene una sensibilidad de 93% y una especificidad de 98% para el diagnóstico de CID.

LSN: límite superior normal; s: segundos

En pacientes con sangrado grave y/o cuando el laboratorio no mejora a pesar de la transfusión de hemocomponentes (indicando un consumo sostenido) debemos sospechar CID con hiperfibrinólisis predominante o independizada: estos casos suelen mostrar hipofibrinogenemia profunda, FVIII/FV muy descendidos, PDF/DD muy elevados y $\alpha 2$ -antiplasmina muy disminuida. En estos casos el uso de heparina podría agravar el sangrado y, en cambio,

podrían beneficiarse del agregado de antifibrinolíticos. Se han publicado criterios sugestivos de CID hiperfibrinolítica (**Tabla 4**).

La CID crónica presenta más expresión bioquímica que clínica con presencia de marcadores que evidencian un alto recambio de factores. Mientras que PDF y DD están aumentados de manera constante, el factor VIII, el fibrinógeno y las plaquetas pueden oscilar, en ocasiones por sobre el normal (rebote).

Tabla 4. Criterios de CID hiperfibrinolítica

Pre requisito	TAT \geq 20 ug/l; PAP \geq 10 ug/l
Al menos 2 de:	PDF \geq 80 ug/ml Fibrinógeno \leq 100 mg/dl Relación PDF/DD elevada
Hallazgos sugerentes de sangrado más severo	Plaquetas $<$ 50000 α 2-antiplasmina $<$ 50%

TAT: complejos trombina-antitrombina; PAP: complejos plasmina- α 2-antiplasmina

Diagnóstico diferencial

Se resume en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Diagnóstico diferencial

Déficit de múltiples factores (coagulopatía dilucional, anticoagulantes)	Frotis sin microangiopatía PDF/DD no elevados (no acción de trombina/plasmina)
Hepatopatía	Frotis sin microangiopatía Si hay plaquetopenia, valor \pm estable (CID=caída sostenida) PDF/DD poco elevados FVIII no descendido
Otras MATs	No alteración del coagulograma PDF/DD normales o poco elevados Esquistocitos+++ , ADAMTS13 muy descendida, LDH muy elevada (PTT)
Fibrinólisis primaria (adenocarcinoma, leucemias)	Frotis sin microangiopatía ni plaquetopenia PDF muy elevados DD no elevado α 2-antiplasmina muy descendida

Tratamiento (Figura 1)

Tener en cuenta: enfermedad de base tratable o no; presencia/severidad de trombosis o de sangrado; necesidad de realizar procedimientos invasivos o cirugía, resultados del laboratorio (con mediciones repetidas 2-3 veces/día).

Tratar la causa de base. Es la responsable de gatillar el desbalance hemostático. En el “mientras tanto”, podrá ser necesario soportar las alteraciones de la hemostasia.

Pacientes sin trombosis ni sangrado. No está indicada la corrección “cosmética” de valores anormales. Excepto en casos con deterioro extremo que preanuncie sangrado inminente (por ej., TP $<$ 10% o plaquetas $<$ 20 mil) o como preparación para procedimientos invasivos ante valores no seguros.

Casos con sangrado: soporte con hemocomponentes. Mantener plaquetas $>$ 50 mil, TP y APTT $<$ 1.5xN, fibrinógeno $>$ 150. Cuando la enfermedad

de base sea intratable (ej., cáncer), administrar soporte sólo por tiempo limitado (hasta el cese del sangrado).

Antifibrinolíticos: no de rutina. En casos con hiperfibrinólisis demostrada o en sangrado refractario a tratamiento, considerar tranexámico. Suele bastar con una dosis única. En sangrado menor o local, considerar antifibrinolíticos orales o tópicos.

Los inhibidores de proteasa (gabexato, nafamostat) permiten controlar el sangrado por su potente efecto antitrombina y antiplasmina. Sin embargo, y debido a su disponibilidad limitada, su uso no se ha generalizado.

Profilaxis con heparina/HBPM: en especial cuando se trate de pacientes críticamente enfermos, pacientes con sepsis o púerperas. Suspender en caso de sangrado o laboratorio de riesgo (plaquetas $<$ 20-30 mil, TP o APTT $>$ 1.5xN o fibrinógeno $<$ 100). En

pacientes con sepsis, disponemos de evidencia indirecta, aunque creciente, de que la heparina tendría efectos beneficiosos más allá del efecto anticoagulante: modula la inflamación y protege el glicocálix.

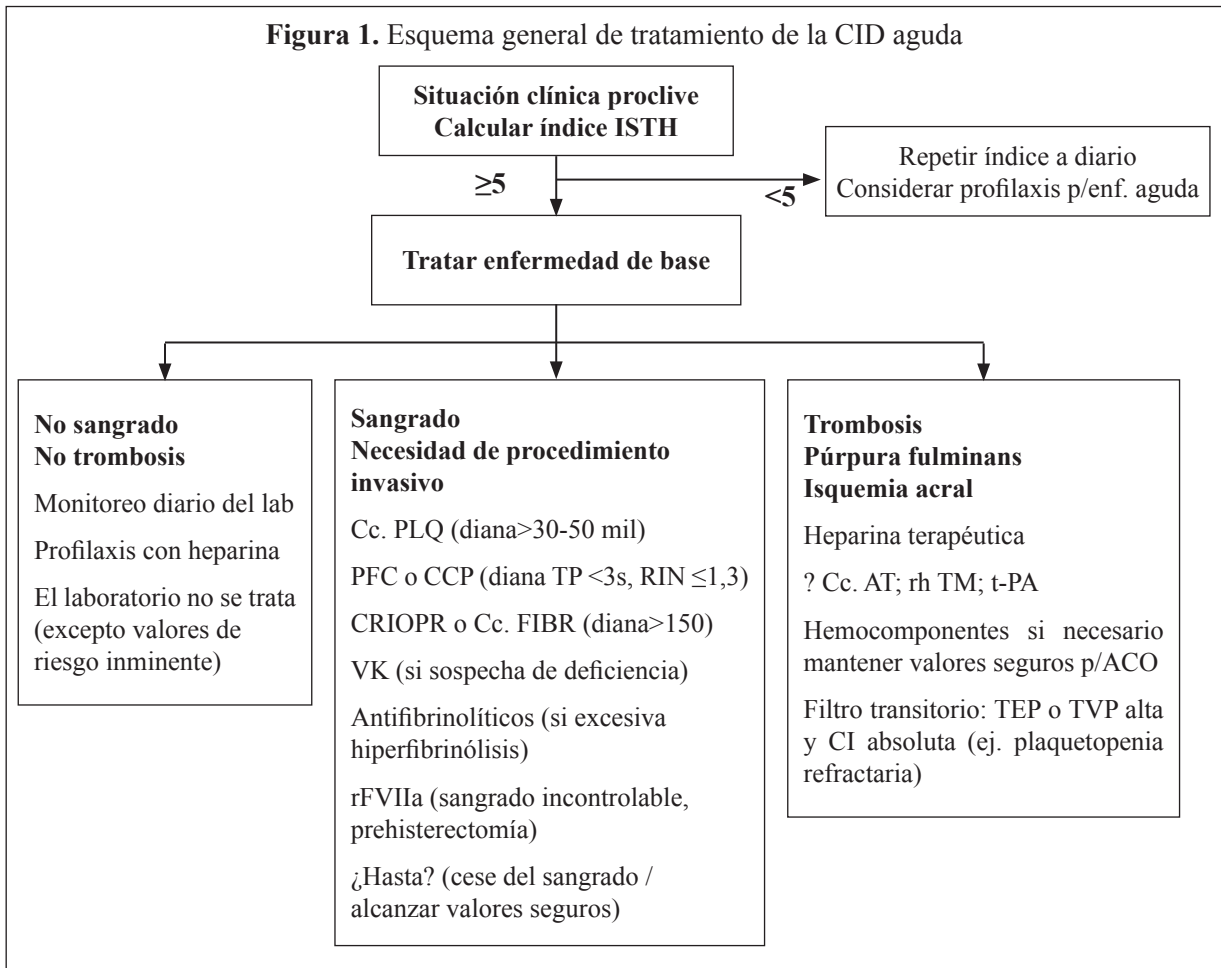
Pacientes con trombosis macrovascular (TVP o TEP), púrpura fulminans o isquemia acral: dar dosis plenas de heparina (más soporte transfusional para mantener valores seguros de plaquetas y fibrinógeno), aún si hubiera sangrado menor.

Filtro de vena cava inferior: casos de TEP y casos con trombo masivo, ilíaco o flotante e imposibilidad del uso de dosis plenas de heparina (por sangrado severo o imposibilidad de corregir coagulopatía/plaquetopenia a valores seguros).

El uso de heparina podría agravar el sangrado en casos de CID hiperfibrinolítica. En estos casos se ha publicado el uso de nafamostat o la combinación de heparina + tranexámico.

Restaurar la acción de los inhibidores naturales mediante el aporte de concentrados de AT y de rh-PCa. En estudios iniciales, beneficio en pacientes con sepsis, en especial en aquéllos con CID. Mejoría de la coagulación. Poco impacto en sobrevida. Más sangrado (en especial si uso concomitante de heparina o plaquetopenia). Hay estudios actuales que reconsideran el lugar de Cc. AT en sepsis severa y CID así como estudios en marcha con rhTM soluble.

Figura 1. Esquema general de tratamiento de la CID aguda



Declaración de conflictos de interés:

El autor declara que no posee conflictos de interés.

Bibliografía

1. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol. 2009;145:24-33.

2. Di Nisio M, Baudo F, Cosmi B y col. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation: guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISIT). Thromb Res. 2012;129:e177-e184.

3. Asakura H. Classifying types of disseminated intravascular coagulation: clinical and animal models. J Intensive Care. 2014;2:20-27.

4. McDonald B, Davis RP, Kim SJ y col. Platelets and neutrophil extracellular traps collaborate to promote intravascular coagulation during sepsis in mice. *Blood*. 2017;129:1357-1367.
5. Levi M and Scully M. How I treat disseminated intravascular coagulation. *Blood*. 2018;131:845-854.
6. Squizzato A, Hunt B , Kinasevitz G y col. Supportive management strategies for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost*. 2016;115:896-904.
7. Zarychanski R, Abou-Setta AM, Kanji S y col. The efficacy and safety of heparin in patients with sepsis: a systematic review and metaanalysis. *Crit Care Med*. 2015;43:511-8.
8. Li X, Ma X. The role of heparin in sepsis: much more than just an anticoagulant. *Br J Haematol*. 2017;179:389-398.
9. Umemura Y, Yamakawa K, Ogura H, Yuhara H. Efficacy and safety of anticoagulants therapy in three specific populations with sepsis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost*. 2016;14:518-30.
10. Allingstrup M, Wetterslev J, Ravn FB, Møller AM, Afshari A. Antithrombin III for critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Feb 8;2.