

Alteraciones de la hemostasia en la Unidad de Terapia Intensiva

Coagulation disorders in the Intensive Care Unit

de Larrañaga G

Laboratorio de Hemostasia y Trombosis. Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz

hemostasia@gmail.com



SIMPOSIO I
MEDICINA CRÍTICA

HEMATOLOGÍA
Volumen 22 • Número Extraordinario
XIII Congreso del Grupo CAHT: 21-29
Septiembre 2018

Palabras claves: coagulación intravascular diseminada, trombocitopenia, NETs.

Keywords: disseminated intravascular coagulation, thrombocytopenia, NETs.

Los pacientes que se encuentran en una Unidad de Terapia Intensiva (UTI) pueden presentar diversas alteraciones en el sistema de la hemostasia, algunas que se reflejan meramente en los datos de pruebas de laboratorio, sin manifestación clínica evidente, pero otros desórdenes son más marcados y sostenidos, con clínica manifiesta de hemorragia y/o trombosis. Pero tanto la coagulopatía que se presenta como su tratamiento específico se encuentran íntimamente relacionados a la patología de base de cada paciente, y se agrava o resuelve a lo largo de los días de in-

ternación dependiendo de factores multicausales⁽¹⁻³⁾. En esta breve reseña describiremos las coagulopatías más importantes que se asocian a pacientes que se encuentran en UTI con sepsis, trauma, quemaduras, enfermedad hepática avanzada, catástrofes obstétricas, cáncer, HIV/SIDA, malaria, Ébola y accidentes ofídicos, por lo que abordaremos las instancias más complicadas de estas coagulopatías. Quedarán sin dudas otras tantas patologías sin mencionar pero que seguramente abordaremos en otras ocasiones.

Sepsis

La **sepsis** representa un desafío para el sistema de salud dada la elevada tasa de morbi-mortalidad que presenta y lo heterogéneo de los casos, y conlleva un impacto económico preocupante en todo el mundo. Recientemente se modificó la definición de sepsis y actualmente comprende la disfunción orgánica causada por una respuesta anómala del huésped a una infección que supone una amenaza para la supervivencia⁽⁴⁾.

Se sabe que el control de las infecciones depende en gran medida de la migración de neutrófilos y su actividad microbicida para evitar la diseminación del microorganismo. En los casos de sepsis severa, a pesar de los altos niveles de quemoquinas, falla la migración de los neutrófilos hacia el sitio de infección debido, entre otras cosas, a que estos neutrófilos expresan menor cantidad de ciertos receptores a estas quemoquinas. Esta falla en la cantidad de neutrófilos en el sitio de infección lleva a una falla en el control local de la infección y, por ende, mayores posibilidades de generalizarse. Consecuentemente, se genera una respuesta inflamatoria sistémica sostenida que se asocia con una tasa de mortalidad elevada. De hecho, los neutrófilos activados en los lechos vasculares ocluyen el lumen de los vasos, liberan citoquinas y factores líticos e inducen isquemia en los tejidos, procesos íntimamente relacionados a la falla multiorgánica vista en los casos más severos⁽⁵⁾. Generalmente los cuadros sépticos suelen acompañarse de coagulopatías, y cerca del 35% de los casos más severos desarrollan coagulación intravascular diseminada (CID)⁽⁶⁾. Durante la sepsis, y por diversos mecanismos donde están involucrados los neutrófilos, macrófagos, células endoteliales y linfocitos, se produce una exacerbación de la respuesta inflamatoria mediada por citoquinas (IL6, IL-1, TNF- α) que lleva a una activación directa del mecanismo de coagulación, vía factores de la coagulación (factor tisular, factor Xa, factor VIIa) y/o vía plaquetas. En paralelo se produce una disminución de los inhibidores naturales del sistema de coagulación (proteína C, S, antitrombina, TFPI) y de la fibrinólisis (aumento de PAI-1), contribuyendo a los depósitos de trombos en microcirculación y falla múltiple de órganos. En los casos severos, debido al consumo de factores de coagulación y plaquetas, además de los microtrombos en microvasculatura, estos pacientes tienen una clara tendencia al sangra-

do⁽⁷⁾. El déficit de proteína C, resultante del aumento en su degradación y la disminución de su síntesis, impide la inhibición adecuada de la trombina circulante y, por lo tanto, ha sido un marcador por excelencia de la morbi-mortalidad de los pacientes con sepsis. Asimismo, se demostró que la formación no controlada de inmuntrombos, con altas concentraciones de trampas extracelulares de neutrófilos (del inglés *neutrophil extracellular traps*: NETs), es un factor clave en el agravamiento de estos cuadros. Los neutrófilos pueden eliminar patógenos mediante fagocitosis, degranulación o, de manera extracelular, por la formación de NETs. Este mecanismo novedoso consiste en la liberación por parte de los neutrófilos activados de estructuras en forma de redes, compuestas por ADN, histonas y otras proteínas con actividad antimicrobiana como elastasa, catepsina G, mieloperoxidasa, histonas, proteinasa 3, gelatinasa, LL-37, lactoferrina y calprotectina. Estas NETs tienen la capacidad de pegar, desarmar y matar patógenos de manera extracelular, y se cree que lo harían al exponerlos a altas concentraciones locales de antimicrobianos. Asimismo, se ha demostrado que las NETs no son liberadas exclusivamente en respuesta a microorganismos, sino que también pueden ser formadas frente a una infección viral e incluso en situaciones de inflamación estéril como, por ejemplo, en vasculitis de pequeños vasos, pre-eclampsia y diferentes tipos de tumores. El arsenal de armas antimicrobianas de las que disponen los neutrófilos, entre las cuales están incluidas las NETs y sus distintos componentes, puede ser tan peligroso para las células del hospedador como lo son para los microbios invasores, ya que permiten atrapar y matar microorganismos, pero lo hacen bajo el riesgo de provocar daño, tanto en el endotelio, si las despliegan a nivel vascular, como en los tejidos hacia los cuales extravasan⁽⁸⁾. Uno de los componentes más importantes de estas NETs son las histonas que, si bien son consideradas como un componente crucial para frenar el avance de los microorganismos, también promueven la migración de neutrófilos, agregación plaquetaria y muerte de las células endoteliales. Más aún, las histonas están íntimamente relacionadas con los cuadros de CID^(5,6). Tanto las células endoteliales activadas como las plaquetas activadas inducen la formación de NETs en pacientes con sepsis.

La trombocitopenia es la complicación más frecuen-

te y sería en los pacientes sépticos. En más del 50% de los casos los pacientes desarrollan plaquetopenia moderada o severa, siendo ésta un marcador por excelencia de morbi-mortalidad de los pacientes en UTI, en relación directa con la severidad en la falla múltiple de órganos. De hecho, aquellos pacientes con un recuento plaquetario por debajo de 20.000/mm³ y sepsis poseen una mortalidad cercana al 70%⁽⁹⁾. Durante la sepsis las plaquetas se activan por las proteínas asociadas a los patógenos, por las citoquinas inflamatorias, la trombina y las NETs^(6,7,9). La trombocitopenia típica de estos pacientes se debe a múltiples causas: falla en la producción de *novo* de plaquetas, aumento del consumo de éstas por los trombos que se forman, y secuestro plaquetario por el bazo y por las células endoteliales. Estudios recientes demostraron que al ingreso a UTI los pacientes con sepsis poseen recuentos plaquetarios similares. Sin embargo, estos recuentos caen significativamente en los días sucesivos principalmente a expensas del consumo. Los pacientes que cursan plaquetopenias moderadas o leves recuperan los niveles plaquetarios, mientras que los pacientes con plaquetopenia severa suelen no recuperarlos, principalmente debido a la falla en la trombopoyesis. De hecho los niveles plaquetarios entre los días 3 y 5 son predictores independientes de mortalidad⁽⁹⁾. Debido a la exacerbación de los procesos inflamatorios, durante la sepsis se produce una liberación sostenida de factor de Von Willebrand, sobre todo de los multímeros ultra largos, que además de cumplir su rol de ligando entre las plaquetas y el subendotelio, atraen también más leucocitos facilitando la activación del complemento y promoviendo más la adhesión de los microorganismos a la pared vascular. También se ha visto un descenso muy marcado en los niveles plasmáticos de ADAMTS13, que correlaciona inversamente con los niveles de estos multímeros ultra largos del factor de Von Willebrand y con la severidad de la sepsis y falla de órganos. Por ello, los niveles de ADAMTS13 son tan buenos predictores como el índice de severidad APACHE II, comúnmente utilizado en UTI. Estos niveles de ADAMTS13 se encuentran descendidos no sólo por el consumo, sino por la acción proteolítica de enzimas como la elastasa de neutrófilos o la plasmina⁽⁷⁾. Existen diferentes criterios y/o índices diagnósticos para CID: uno establecido por la Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis (ISTH)⁽¹⁰⁾ y otro

basado en los criterios de la Asociación de Medicina Crítica de Japón (JAAM)⁽¹¹⁾ que usan tests básicos para generar el índice, como ser tiempo de protrombina, niveles de fibrinógeno, recuento de plaquetas y niveles de productos de degradación de fibrina/fibrinógeno. Los cambios en los niveles de estos tests suele ser la clave para conocer el comportamiento de la CID y, por ende, valorar de manera precoz el tratamiento más adecuado. La tromboelastografía o la tromboelastometría no demostraron aún ser superiores en la predicción que lo que ofrecen los índices clásicos (ISTH o JAAM)⁽⁷⁾.

Trauma

El 50% de la causa de muerte en pacientes **traumatizados** dentro las primeras 48 hs. del ingreso a la UTI sigue siendo la hemorragia⁽¹²⁾. Han existido numerosos avances en el cuidado de los pacientes traumatizados y en el reconocimiento y definición de la coagulopatía asociada a trauma denominada TIC (*trauma-induced coagulopathy*) como un ente clínico característico. Esta TIC se ha convertido en el foco de numerosas investigaciones en los últimos años. Posee un componente agudo que se presenta inmediatamente posterior al trauma (daño endotelial, inflamación, hipoperfusión y shock) y otro componente secundario asociado a la hemodilución, acidosis e hipotermia como consecuencia de la resucitación durante los primeros auxilios⁽¹³⁾. La reposición de fluidos es fundamental para mantener la correcta perfusión de los órganos. Sin embargo, la hemodilución y la consecuente depleción en los factores de coagulación trae como consecuencia una activación anormal de la cascada de coagulación, una producción de trombina deficiente, disminución de la activación plaquetaria, disfibrinogenemia e hiperfibrinólisis^(14,15). Esta coagulopatía puede afectar al 40% de los pacientes que han recibido más de 2000 ml de fluidos de reposición y llega a un 4% los casos graves que cursan con cuadros hemorrágicos⁽¹⁶⁾. La hemodilución es uno de los componentes claves que llevan a la TIC, por ello las guías recomiendan un reemplazo de fluidos de manera controlada. De hecho, en los últimos 10 años ha disminuido a la mitad el uso de fluidos, la severidad con que llegan los pacientes a la UTI, han disminuido los shock hemorrágicos, las coagulopatías asociadas o TIC y hasta los cuadros sépticos y, por ende, ha disminuido la mortalidad en estos pacientes⁽¹³⁾. Sin embargo,

los casos graves siguen siendo los más difíciles para manejar y recuperar, donde la mortalidad aún permanece alta.

El uso de pruebas viscoelásticas es clave para limitar el uso de fluidos de reemplazo, limitar la TIC, y mejorar así la morbi-mortalidad asociada a trauma. Las pruebas viscoelásticas como la tromboelastometría o tromboelastografía, permiten una detección temprana de las coagulopatías y una predicción de las necesidades de hemocomponentes, clave en el manejo de estos pacientes^(13,16). Típicamente la hipofibrinogenemia, la disfunción plaquetaria y la deficiencia en la generación de trombina que se presentan en trauma son claramente visibles en los datos de estas pruebas viscoelásticas. De hecho estas pruebas han sido muy superiores en la predicción de TIC con tendencia hemorrágica a las pruebas clásicas del laboratorio de hemostasia⁽¹⁶⁾.

Quemados

Los pacientes **quemados** comprenden pacientes con quemaduras eléctricas, químicas o térmicas, y las coagulopatías asociadas suelen ser las mismas independientemente de la causa de la lesión. En algunos casos estos pacientes también presentan trauma, por lo que las coagulopatías asociadas pueden ser mixtas.

Es ampliamente utilizado el uso de tests viscoelásticos y arrojan resultados sumamente útiles. En general presentan pruebas dentro de los rangos normales en cuanto llegan a la UTI. Pero a medida que pasa el tiempo, los resultados demuestran un cambio hacia estados de hipercoagulabilidad, aún bajo tromboprofilaxis. Por ejemplo, algunos datos que se desprenden de la tromboelastografías: disminuye el R (tiempo entre la iniciación del test y la formación inicial de fibrina) y el K (el tiempo requerido para alcanzar los 20 nm de fuerza), aumento en α (representa el entrecruzamiento de las malla de fibrina) y aumento en MA (representa la agregación plaquetaria y depende de fibrinógeno)⁽¹⁷⁾. Esto se observa sobre todo en pacientes con quemaduras mayores al 6%. De hecho, los pacientes quemados tienen mayor susceptibilidad a desarrollar una trombosis venosa profunda, dependiendo de la edad, del porcentaje de zonas quemadas, del número de operaciones, de la presencia de catéter central, obesidad, quemaduras inhalatorias y de la cantidad de días con ventilación mecánica. Más aún, estos pacientes

pueden presentar una CID subclínica o clínica (sobre todo en pacientes con más del 40% del cuerpo quemado). También se ha reportado que los datos arrojados de la tromboelastografía podrían ser predictivos de TVP⁽¹⁸⁾. La incidencia de TVP en estos pacientes varía desde 0,2 a 25%. Además, la autopsia de pacientes quemados reveló entre un 5.5 y 35 % de microtrombos en pulmón.

Las pruebas clásicas de coagulación también pueden ir variando a lo largo de los días, pero en el inicio de la internación en la UTI encontramos disminución del tiempo de protrombina y del recuento plaquetario, prolongación del APTT, disminución en los valores de fibrinógeno (puede estar aumentado en un inicio por ser reactante de fase aguda), proteína C, proteína S, antitrombina, TFPI, plasminógeno; y en contrapartida se observa aumento de los niveles de VIIa, complejos trombina-antitrombina, tPA, PAI-1 y dímero-D. Estas pruebas se pueden ir normalizando a medida que pasan los días. Generalmente existe un estado de hiperfibrinólisis y luego hipofibrinólisis. Aquellos pacientes que presentan quemaduras e injurias inhalatorias son los que presentan mayores coagulopatías⁽¹⁸⁾. Además de las alteraciones en el sistema de la hemostasia ya referidas, los pacientes quemados exhiben una hemodilución debida a los volúmenes transfundidos, hipotermia e hipoperfusión debida al shock. Pero a diferencia de lo que ocurre con los pacientes con trauma, los pacientes quemados exhiben una clara tendencia trombótica⁽¹⁹⁾. Los eventos hemorrágicos están principalmente relacionados a cirugía y no a la coagulopatía.

Enfermedad hepática avanzada

La **cirrosis hepática** es una enfermedad heterogénea, que progresa en la mayoría de los casos. Cuando la enfermedad avanza se va perdiendo la capacidad y las funciones del hígado, que a la larga también impacta en las funciones renales, neurológicas (encefalopatía hepática) y circulatorias (várices esofágicas y/o gástricas)⁽²⁰⁾. La enfermedad hepática es la 5^a causa de muerte a nivel mundial y los costos en el sistema de salud crecen cada año.

En los casos de enfermedad hepática avanzada, estos pacientes suelen tener complicaciones asociadas que requieren internaciones en la UTI. Hay pacientes con un estadio terminal de su enfermedad hepática, pero otros pacientes sufren una descompensación aguda de una falla hepática crónica y estable

(diferente que una falla hepática aguda propiamente dicha). En ambos casos, estos pacientes requieren internación en la UTI y suelen presentar infecciones, lo que conlleva una alta tasa de mortalidad⁽²¹⁾.

Como es de prever, estos pacientes presentan anormalidades en el sistema de coagulación, como bajos niveles de fibrinógeno, descenso en el recuento de plaquetas, tiempo de protrombina y APTT prolongados. En ciertas situaciones complejas pueden estos pacientes complicarse con una CID, sobre todo si presentan infecciones⁽⁷⁾. Estos pacientes presentan trombocitopenia en más del 75% de los casos y recuentos plaquetarios menores a 75.000/mm³ en el 10% de los casos. Generalmente se produce por secuestro esplénico, sumado a menores niveles de trombotopoyetina y consumo plaquetario⁽²²⁾.

La cirrosis representa un estado frágil pero balanceado del sistema de la hemostasia. Por ejemplo, si bien el recuento de plaquetas se encuentra disminuido, el factor de Von Willebrand se encuentra aumentado. Además, los factores de coagulación están descendidos, pero también lo están los inhibidores del sistema de coagulación, y podemos encontrar un aumento muy marcado del factor VIII como reactante de fase aguda. Por ello se considera que el sistema presenta un rebalance. Este sistema, como mencionamos, es frágil y este balance puede romperse durante la estadía en la UTI, generalmente por infecciones o por una falla renal que pueda instalarse. Muchas veces, como los tests de coagulación convencionales dan alterados, se presupone que estos pacientes están en riesgo de sangrado. Sin embargo, estos pacientes suelen tener complicaciones tromboembólicas. Se han reportado trombosis en vena porta, más aún, trombosis durante el trasplante hepático. Existen circunstancias que se relacionan con sangrado en estos pacientes, que son condiciones que no forman parte del trastorno de la hemostasia puramente: alteraciones hemodinámicas debido a la hipertensión portal, disfunción endotelial, desarrollo de sustancias similares a heparinas endógenas, infecciones bacterianas o por insuficiencia renal⁽²¹⁾.

Se recomienda el uso de la tromboelastografía o tromboelastometría en pacientes con cirrosis, pues brindan un panorama más completo del sistema de la hemostasia, incluyendo del sistema fibrinolítico. De hecho se demostraron beneficios en los pacientes sometidos a trasplante y ha disminuido el uso de hemocomponentes⁽²³⁾.

Cáncer

Las complicaciones clínicas relacionadas al **cáncer** son comunes en el curso de la enfermedad y muchas veces requieren manejos en la UTI, como en los casos de postoperatorios, fallas respiratorias y sepsis⁽²⁴⁾. También existen problemas puntuales con estos pacientes como las emergencias oncológicas, fallas multiorgánicas en cánceres invasivos, quimio toxicidad, radio toxicidad, etc. Las tasas de mortalidad han disminuido en las últimas décadas, mayoritariamente debido al mejor manejo que se tiene del cáncer y de las fallas multiorgánicas. Sin embargo son tasas altas (entre el 30% al 70% según la serie) comparadas con otro tipo de patologías, siendo los pacientes que requieren ventilación mecánica y/o con sepsis los que registran las tasas de mortalidad más altas (50%)⁽²⁵⁾.

La sepsis es una de las complicaciones más frecuentes en pacientes con cáncer que requieren de UTI. Se suma que estos pacientes pueden presentar una CID debido a la sobreexpresión de factores procoagulantes de manera constitutiva en las células tumorales (entre otros factor tisular, TNF alfa, interleuquina 1 beta, factor de crecimiento endotelial). La célula maligna produce y libera sustancias con actividad procoagulante, proteínas fibrinolíticas y citoquinas. Esta CID se ve principalmente en hasta un 20% de los adenocarcinomas metastásicos o enfermedades linfoproliferativas⁽⁷⁾. En los casos de plaquetopenias muy marcadas pueden presentarse también hemorragias.

Catástrofes obstétricas

En el caso de las **catástrofes obstétricas** como es el abrupto placentario, o embolización del líquido amniótico o muerte fetal intrauterina, la gran exposición de factor tisular en la circulación materna provoca una rápida activación del sistema de coagulación que lleva a una CID, muchas veces con cuadros clínicos severos⁽²⁶⁾.

VIH/SIDA

Después de 30 años de epidemia del **VIH**, se ha logrado un progreso significativo en el conocimiento de la enfermedad y su tratamiento. Hoy, la reducción de la mortalidad asociada al VIH la ha transformado en una enfermedad crónica para un gran número de pacientes⁽²⁷⁾. A pesar de los avances, las complicaciones de los pacientes con VIH que requieren UTI

ocurren, sobre todo en sujetos que no conocen su estatus serológico y, por consiguiente, no están bajo tratamiento, ni reciben profilaxis antimicrobiana (se ha reportado cerca del 50%), en pacientes con abandono del tratamiento o en sujetos con falla virológica e inmunológica.

En la era de los tratamientos antirretrovirales de alta eficiencia (HAART), no se ha modificado la mortalidad de los pacientes VIH en UTI, pero notoriamente se ha modificado la etiología de las admisiones, ya que muy pocos pacientes cursan infecciones oportunistas. Generalmente en estos pacientes la falla respiratoria es la principal causa de admisión a UTI, luego son los cuadros de sepsis y le siguen los desórdenes neurológicos. Se ha podido determinar que el recuento de linfocitos CD4+ y los cuadros de sepsis son variables independientes de mortalidad⁽²⁸⁾. Incluso la sepsis ha resultado ser una variable de predicción de mortalidad no sólo a 28 días, sino a los 6 meses de admitidos en UTI. Estos datos son comunes en diversas regiones incluyendo Asia, EEUU, América Latina y Europa, donde cambian mínimamente algunos porcentajes. Las alteraciones de la hemostasia más comunes vistas en estos pacientes corresponden a las coagulopatías relacionadas a la sepsis.

Malaria

La **malaria** es una enfermedad transmitida por mosquitos que mata cerca de 2000 personas por día en el África subsahariana. De las 5 especies de *Plasmodium* que causan malaria, el *Plasmodium Falciparum* es responsable de los casos más severos y fatales⁽²⁹⁾. El ciclo comienza en el hígado y luego de unos días se libera el parásito en circulación donde infecta los glóbulos rojos (es un parásito intracelular). En este segundo ciclo consume el contenido y la energía de los eritrocitos, cambia la membrana eritrocitaria haciéndola más adherente a la pared vascular, y se sintetiza gran cantidad de ácido úrico y hemozoína (metabolito insoluble de la hemoglobina). Luego se produce una lisis sincronizada de los eritrocitos, liberando su contenido a circulación. De hecho, el mecanismo patogénico fundamental de una infección severa es cuando se produce infección y destrucción masiva de los eritrocitos, inflamación aguda y obstrucción vascular llevando a una vasculopatía muy típica por falta de perfusión en los tejidos.

Recientemente se ha demostrado que la vasculopatía típica de la malaria es causada por NETs. Como mencionamos anteriormente, las NETs son estructuras extracelulares que permiten estratégicamente eliminar patógenos, aun de tamaños grandes como son los parásitos⁽³⁰⁾. Cuando se produce la ruptura masiva de los eritrocitos, se libera el ácido úrico y la hemozoína en forma de cristales, que son potentes inductores de la formación de NETs, siendo éste el factor clave en el desarrollo de las formas clínicas más severas⁽³¹⁾.

Ébola

Dentro de las familias de virus que causan fiebres hemorrágicas se encuentran los filovirus, como son el virus de Marburg y el virus **Ébola**. Estos ARN virus zoonóticos se encuentran asociados a una tasa muy alta de casos fatales, por lo que producen impactos devastadores en las poblaciones, condición que los lleva a ser un problema de salud pública mundial.

La patogénesis de la fiebre hemorrágica por filovirus se encuentra íntimamente relacionada a las alteraciones en la permeabilidad vascular y no siempre causa signos de hemorragia de manera uniforme. La enfermedad por virus Ébola progresa a una fase hemorrágica, en algunos casos severa, que puede conducir a la muerte. Los pacientes sangran profusamente, sangran por los ojos, la nariz, las orejas, los riñones, el intestino, la piel y la mayoría de los órganos.

Después de ingresar al cuerpo, principalmente por mucosas, el virus Ébola infecta principalmente monocitos, macrófagos y células dendríticas. Las células dendríticas infectadas se ven afectadas en su capacidad de activación, lo que probablemente contribuye a la supresión inmune que se produce durante la infección, supresión de la respuesta inmune innata y adaptativa, lo que favorece la diseminación sistémica del virus. Paralelamente, los monocitos/macrófagos se activan inmediatamente después del contacto viral y liberan al sistema vascular cantidades importantes de citoquinas que afectan particularmente a las células endoteliales⁽³²⁾. Se encontró alteración del complejo endotelial cadherina/catenina vascular, alteración en la fosforilación de tirosina, aumento en la expresión de moléculas de adhesión celular y de factor tisular y efectos de proteínas virales solubles liberadas de células infectadas al to-

rente sanguíneo, que en su conjunto producen una pérdida de la unión adherente entre células. Esta pérdida de la continuidad de las células endoteliales, lleva a una pérdida masiva de sangre. No sólo se produce alteración en la integridad vascular sino también hipotensión.

El virus Ébola causa, como lo mencionamos, leucopenia, principalmente por apoptosis vía TNF y trombocitopenia muy marcada. La diseminación del virus también lleva a daño por necrosis en hígado, necrosis en los riñones y consecuentemente desórdenes en el sistema de coagulación: aumento de dímero-D y disminución de los factores de coagulación. De hecho, los casos fatales mostraron niveles de dímero-D muy superiores que los casos no fatales. Quizá la exacerbación en la expresión de factor tisular y citoquinas en general, junto con los procesos necróticos, gatillen mecanismos similares a los de la CID^(32,33).

Ofidios

Por último, daré un panorama de lo que ocurre cuando se presentan casos de mordeduras de **ofidios**. Aproximadamente el 15% de las 3000 especies de serpientes encontradas en el mundo son consideradas peligrosas para el hombre. Según la OMS hay 300.000 casos de mordedura de serpiente por año en el mundo, pero este dato está subestimado^(34,35). En América hay más de 150 especies de serpientes, 40 se consideran venenosas. En Argentina las serpientes venenosas más importantes son la coral, la yarará y la cascabel.

Los venenos de las serpientes son una saliva especializada de composición muy compleja y heterogénea, una mezcla de más de 20 proteínas y péptidos que afectan directamente el sistema de coagulación, a las plaquetas, al endotelio y a los órganos; contiene componentes coagulantes, anticoagulantes, fibrinolíticos y toxinas (neurotoxinas, miotoxinas, nefrotoxinas). Dada la heterogeneidad, es difícil predecir el efecto final que tendrán y además hay otros aspectos como la cantidad de veneno inyectado, la zona de la mordedura, especie de serpiente o comorbilidades de la persona afectada que resultan importantes en dicho efecto final. Entre la mezcla de proteínas que contienen estos venenos, muchas tienen actividad enzimática como nucleotidasas, fosfolipasa A2, metaloproteasas y serinoproteasas; pero también hay otras sin actividad enzimática como las desinte-

grinas y lecitina C. En general estos venenos causan hemorragias debido a la degradación de los factores de la coagulación, sobre todo del fibrinógeno⁽³⁶⁾. Las nucleotidasas inhiben la agregación plaquetaria, y algunas fosfolipasas A2 actúan como anticoagulantes, aunque se describieron también efectos como antiagregantes plaquetarios. Las metaloproteasas y las serinoproteasas son las que degradan los factores de coagulación y las proteínas de las células endoteliales; sin embargo, en algunas circunstancias también actúan activando la cascada de coagulación o el sistema fibrinolítico. También hay desintegrinas y lecitina C que son proteínas no catalíticas. Las desintegrinas son inhibidoras de la agregación plaquetaria. Recientes análisis proteómicos pudieron mostrar la composición de ciertos tipos de veneno de víbora, donde se evidenció que las metaloproteasas representan el mayor componente de los venenos. Claramente estas metaloproteasas tienen una función hemorrágica, por su relación con la actividad lítica sobre la fibrina o el fibrinógeno, pero también activa la protrombina, el factor X, poseen actividad apoptóticas, inhiben la agregación plaquetaria, y posee capacidad proinflamatoria⁽³⁷⁾.

En el caso puntual de la víbora yarará (*Bothrops alternatus*), causa la mayoría de los problemas en Argentina y Brasil. Produce una lesión local muy importante, mionecrosis, edema, y una tendencia hemorrágica muy marcada, falla renal, falla respiratoria, shock y sepsis. En los casos de envenenamientos moderados o severos, el veneno se distribuye en forma sistémica. Las metaloproteasas son las proteínas principales en el veneno de esta víbora, causante de los efectos tóxicos, sobre todo renales, pero también exhibe numerosas proteínas con actividades serinoproteasas, menos tóxicas, pero con capacidad fibrinolíticas y coagulantes. En total estos 2 componentes representan el 78% de las proteínas halladas en el veneno. Algunos estudios proteómicos muestran resultados interesantes acerca de la composición de este veneno, siendo la base de drogas nuevas para el control de la presión arterial, debido a sus funciones sobre el fibrinógeno. Los componentes de fosfolipasa A2 muestran efectos miotóxicos y neurotóxicos, pero son los componentes en menor cantidad. También este veneno incluye numerosos inhibidores de trombina que ayudan a los efectos hemorrágicos. Las desintegrinas poseen capacidades de ser antiagregantes plaquetarios, an-

timetastásicos y antiangiogénicos. En general estas desintegrinas son conocidas por sus cualidades anticancerígenas⁽³⁸⁾. En el caso de una emergencia por mordeduras de yará es común encontrar un tiempo de protrombina disminuido, APTT prolongado, niveles de fibrinógeno y factores muy bajos, altos niveles de PDF, recuentos plaquetarios normales, y hasta se ha llegado a tener muestras de sangre totalmente incoagulables. Sin embargo, la clínica de sangrado no es manifiesta, salvo en los casos más graves.

Existen otras patologías que requieren de la UTI y que cursan con coagulopatías, específicas de cada cuadro pero que seguramente serán abordadas en otras oportunidades cuando hablemos más extensamente de coagulopatías en Terapia Intensiva.

Declaración de conflictos de interés:

La autora declara que no posee conflictos de interés.

Bibliografía

- Rice TW, Wheeler AP. Coagulopathy in critically ill patients: part 1: platelet disorders. *Chest*. 2009;136(6):1622-30.
- Marks PW. Coagulation disorders in the ICU. *Clinics in Chest Medicine*. 2009;30(1):123-9, ix.
- Retter A, Barrett NA. The management of abnormal haemostasis in the ICU. *Anaesthesia*. 2015;70 Suppl 1:121-7, e40-1.
- Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):775-87.
- Sonego F, Castanheira FV, Ferreira RG, Kanashiro A, Leite CA, Nascimento DC et al. Paradoxical Roles of the Neutrophil in Sepsis: Protective and Deleterious. *Frontiers in Immunology*. 2016;7:155.
- Okamoto K, Tamura T, Sawatsubashi Y. Sepsis and disseminated intravascular coagulation. *Journal of Intensive Care*. 2016;4:23.
- Levi M. Pathogenesis and diagnosis of disseminated intravascular coagulation. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2018;40 Suppl 1:15-20.
- Aranda F, Perés Wingeyer S, de Larrañaga G. Inmunotrombosis: implicancias de las trampas extracelulares de neutrófilos en el desarrollo y progresión de la enfermedad tromboembólica venosa. *Hematología*. 2015;19(3):231-45.
- Koyama K, Katayama S, Muroi T, Tonai K, Goto Y, Koinuma T et al. Time course of immature platelet count and its relation to thrombocytopenia and mortality in patients with sepsis. *PLoS One*. 2018;13(1):e0192064.
- Taylor FB, Jr., Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M, Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thrombosis and Haemostasis*. 2001;86(5):1327-30.
- Gando S, Iba T, Eguchi Y, Ohtomo Y, Okamoto K, Koseki K et al. A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria. *Critical Care Medicine*. 2006;34(3):625-31.
- Evans JA, van Wessel KJ, McDougall D, Lee KA, Lyons T, Balogh ZJ. Epidemiology of traumatic deaths: comprehensive population-based assessment. *World Journal of Surgery*. 2010;34(1):158-63.
- Frohlich M, Mutschler M, Caspers M, Nienaber U, Jacker V, Driessen A et al. Trauma-induced coagulopathy upon emergency room arrival: still a significant problem despite increased awareness and management? *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2017.
- Kutcher ME, Redick BJ, McCreery RC, Crane IM, Greenberg MD, Cachola LM et al. Characterization of platelet dysfunction after trauma. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2012;73(1):13-9.
- Martini WZ. Fibrinogen availability and coagulation function after hemorrhage and resuscitation in pigs. *Molecular Medicine*. 2011;17(7-8):757-61.
- Chang R, Fox EE, Greene TJ, Swartz MD, DeSantis SM, Stein DM et al. Abnormalities of laboratory coagulation tests versus clinically evident coagulopathic bleeding: results from the pre-hospital resuscitation on helicopters study (PROHS). *Surgery*. 2018;163(4):819-26.
- Van Haren RM, Thorson CM, Valle EJ, Busko AM, Guarch GA, Andrews DM et al. Hypercoagulability after burn injury. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2013;75(1):37-43; discussion
- Meizoso JP, Ray JJ, Allen CJ, Van Haren RM, Ruiz G, Namias N et al. Hypercoagulability and venous thromboembolism in burn patients. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2015;41(1):43-8.
- Wiegele M, Kozek-Langenecker S, Schaden E. Point-of-Care Testing in Burn Patients. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2017;43(4):433-8.
- Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2008;371(9615):838-51.
- Olson JC. Intensive Care Management of Patients with Cirrhosis. *Current Treatment Options in Gastroenterology*. 2018;16(2):241-52.
- Lisman T, Leebeek FW. Hemostatic alterations in liver disease: a review on pathophysiology, clinical consequences, and treatment. *Digestive Surgery*. 2007;24(4):250-8.
- Alamo JM, Leon A, Mellado P, Bernal C, Marin LM, Cepeda C et al. Is "intra-operating room" thromboelastometry useful in liver transplantation? A case-control study in 303 patients. *Transplantation Proceedings*. 2013;45(10):3637-9.
- Schellongowski P, Sperr WR, Wohlfarth P, Knoebl P, Rabitsch W, Watzke HH et al. Critically ill patients with cancer: chances and

- limitations of intensive care medicine-a narrative review. *ESMO open*. 2016;1(5):e000018.
25. Martos-Benitez FD, Soto-Garcia A, Gutierrez-Noyola A. Clinical characteristics and outcomes of cancer patients requiring intensive care unit admission: a prospective study. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2018;144(4):717-23.
 26. Thachil J, Toh CH. Disseminated intravascular coagulation in obstetric disorders and its acute haematological management. *Blood Reviews*. 2009;23(4):167-76.
 27. High KP, Brennan-Ing M, Clifford DB, Cohen MH, Currier J, Deeks SG et al. HIV and aging: state of knowledge and areas of critical need for research. A report to the NIH Office of AIDS Research by the HIV and Aging Working Group. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2012;60 Suppl 1:S1-18.
 28. Chiang HH, Hung CC, Lee CM, Chen HY, Chen MY, Sheng WH et al. Admissions to intensive care unit of HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy: etiology and prognostic factors. *Critical Care*. 2011;15(4):R202.
 29. White NJ, Pukrittayakamee S, Hien TT, Faiz MA, Mokuolu OA, Dondorp AM. Malaria. *Lancet*. 2014;383(9918):723-35.
 30. Branzk N, Lubojemska A, Hardison SE, Wang Q, Gutierrez MG, Brown GD et al. Neutrophils sense microbe size and selectively release neutrophil extracellular traps in response to large pathogens. *Nature Immunology*. 2014;15(11):1017-25.
 31. Boeltz S, Munoz LE, Fuchs TA, Herrmann M. Neutrophil Extracellular Traps Open the Pandora's Box in Severe Malaria. *Frontiers in Immunology*. 2017;8:874.
 32. Basler CF. Molecular pathogenesis of viral hemorrhagic fever. *Seminars in Immunopathology*. 2017;39(5):551-61.
 33. Schnittler HJ, Feldmann H. Molecular pathogenesis of filovirus infections: role of macrophages and endothelial cells. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. 1999;235:175-204.
 34. Lu Q, Clemetson JM, Clemetson KJ. Snake venoms and hemostasis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis : JTH*. 2005;3(8):1791-9.
 35. Warrell DA. Bites of venomous snakes. *The New England Journal of Medicine*. 2002;347(22):1804-5; author reply -5.
 36. Braud S, Bon C, Wisner A. Snake venom proteins acting on hemostasis. *Biochimie*. 2000;82(9-10):851-9.
 37. Markland FS, Jr., Swenson S. Snake venom metalloproteinases. *Toxicon : official journal of the International Society on Toxicology*. 2013;62:3-18.
 38. Ohler M, Georgieva D, Seifert J, von Bergen M, Arni RK, Genov N et al. The venomomics of *Bothrops alternatus* is a pool of acidic proteins with predominant hemorrhagic and coagulopathic activities. *Journal of Proteome Research*. 2010;9(5):2422-37.