

Coagulación Intravascular Diseminada

Dr. José Ernesto Novoa Gregorio

Director del Servicio de Hematología del Hospital Policial-DNSP

Montevideo, Uruguay (novoa.je@gmail.com)

La coagulación intravascular diseminada (CID) es el resultado fisiológico de una sobre estimulación patológica del sistema de coagulación. Su forma de presentación puede ir desde importantes trastornos de la hemostasia con profuso sangrado hasta trombosis con riesgo vital para el paciente. Puede asimismo ser asintomática, como la CID crónica de los pacientes neoplásicos y puede ser ambas cosas, oligosintomática y rica en alteraciones de laboratorio de hemostasis. El recuento de plaquetas puede estar descendido como en la CID aguda asociada a sepsis, aumentado o normal como en la CID crónica vinculada con el cáncer. El riesgo trombótico no es una función del recuento plaquetario y la trombocitopenia no protege al paciente de la trombosis. Luego se estratificarán ambos, el riesgo trombótico y el hemorrágico.

Fisiopatología de la CID

La CID no se presenta como un fenómeno aislado; ella es el resultado de alguna patología sub yacente la cual es habitualmente obvia. Cuando se observan las situaciones clínicas que se asocian con CID (tabla 1) , se evidencia un tipo de paciente gravemente enfermo. Puede deducirse que sus diferentes etiologías tienen algo en común, la injuria tisular, la cual da origen a agentes tromboplásticos que en forma directa o indirecta, activan a monocitos y/o células endoteliales a producir citoquinas, las cuales estimulan la vía extrínseca de la coagulación.

Tabla 1- Procesos que pueden inducir coagulación intravascular diseminada (CID)

Daño Tisular

Trauma

Injuria traumática

Injuria del SNC

Quemaduras

Reacción hemolítica transfusional

Rechazo agudo de trasplante

Neoplasia

Cánceres

Leucemias, especialmente aguda promielocítica

Síndrome de lisis tumoral

Quimioterapia del cáncer

Miscelánea

Shock

Paro cardíaco

Embolia grasa

Aneurisma de aorta

Hemangioma gigante

Mordedura de algunas serpientes

Microorganismos

Bacterias Gram positivas

Bacterias Gram negativas

Espiroquetas

Rickettsias

Hongos

Virus

Condiciones obstétricas

DPPNI / Embolia de líquido amniótico

Placenta previa / Aborto provocado

Feto muerto y retenido / Toxemia gravídica

Monocitos y células endoteliales no elaboran en forma basal factor tisular (FT), sin embargo sí lo hacen cuando son estimulados por patógenos que inducen al endotelio a producir y segregar FT y factor von Willebrand (FVW). Lo que separa la fisiología de la hemostasis de la CID pato

lógica, es el producido en exceso, en gran magnitud y en forma prolongada estos factores procoagulantes que sobrepasan el clearance de tales factores por el sistema reticuloendotelial, los inhibidores fisiológicos de la coagulación y el sistema fibrinolítico.

El sistema de coagulación es estimulado hasta el punto de producirse trombina circulante, libre de los inhibidores fisiológicos, convirtiendo el fibrinógeno en fibrina a nivel sistémico y activando las plaquetas, así como activando los factores V, VIII y XIII, completando la coagulación. Igualmente, la trombina, por la vía del complejo trombina:trombomodulina (TM), activa la proteína C, la cual activa el sistema fibrinolítico e inhibe los factores Va y VIIIa. El sistema fibrinolítico es también activado a través de la liberación endotelial de tPA, quien a posteriori activa a la plasmina. La plasmina, libre de sus inhibidores, degrada sistemáticamente los factores V, VIII, XIII, así como coágulos nacientes de fibrina y fibrinógeno, generando los productos de degradación de fibrinógeno y fibrina (pdf/PDF).

Esta perturbación patológica de un proceso fisiológico produce trombosis, particularmente en la microcirculación. Este fenómeno es responsable por el depósito inapropiado de fibrina y plaquetas a nivel microvascular, con la subsecuente isquemia, resultando en la característica hipofibrinogenemia y trombocitopenia observados en la sangre circulante. Estas alteraciones han dado lugar a que también se denomine a la CID como *coagulopatía de consumo*.

Manifestaciones clínicas de la CID

Existe un amplio espectro de manifestaciones hemorrágicas y trombóticas en los casos de CID. Una de las causas más comunes de CID aguda es la sepsis. Esta forma clínica se caracteriza por presentar más fenómenos hemorrágicos que trombóticos. La forma clínica más habitual es el púrpura fulminans. Puede presentarse trombosis en forma oculta, por ejemplo a nivel de la glándula suprarrenal, con la consecuente hemorragia, provocando el denominado síndrome de Waterhouse-Friderichsen. Una de las más comunes causas de CID crónica es la asociada al cáncer. Su ejemplo más gráfico se encuentra en el síndrome de Trousseau. A pesar de su corta vida media, plaquetas y fibrinógeno se encuentran normales y en ocasiones levemente elevados, en las formas "lentas" de CID. Sin embargo, la hemorragia no es tan característica como forma de inicio o presentación del cáncer y sí lo es la trombosis, que puede presentarse como trombosis venosa profunda (TVP) y embolismo pulmonar (EP), así como trombosis a nivel del sistema nervioso central (SNC) o los órganos abdominales.

Manifestaciones de laboratorio en la CID.

Múltiples autores (Mant & King) demostraron que el plasma de la mayor parte de los pacientes que padecen CID aguda clásica tienen alteraciones en el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo parcial de tromboplastina (TPT) así como trombocitopenia e hipofibrinogenemia. Prácticamente todos los pacientes evidencian importante elevación de los productos de degradación del fibrinógeno y la fibrina (pdf/PDF). Debe destacarse que en las etapas iniciales del proceso, puede observarse acortamiento del TPT.

La Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasis (ISTH) ha propuesto un sistema para la estratificación de la CID y ha validado estas simples técnicas, evitando la realización de técnicas más sofisticadas. Sin embargo, este protocolo de estudios presenta algunas limitaciones, particularmente si se aplica en situaciones clínicas incorrectas que simulan la CID, tales como pacientes ambulatorios sin hemorragia ni trombosis, en la coagulopatía dilucional y en la insuficiencia hepática severa estable.

Evidentemente, la información clínica es de suma importancia, no sólo para el correcto diagnóstico, sino también en el pronóstico y más aún en la elección de las opciones terapéuticas. Recientemente, se ha demostrado que la proteasa que cliva el factor von Willebrand (ADAMTS-13) se encuentra marcadamente descendida en la CID relacionada a la sepsis y se asocia con la falla renal.

En la tabla 2 podemos observar algunos criterios diagnósticos clínicos para CID, asociados a un grupo seleccionado de estudios de laboratorio.

Tabla 2 Diagnóstico clínico y biológico de CID.

- Paciente que sangra y trombosa o ambos fenómenos, con progresión a la disfunción orgánica múltiple.
- Enfermedad de fondo o proceso que pueda causar daño tisular, muerte celular o producción/liberación de factor tisular (FT).
- Alguna alteración habitualmente en recuento plaquetario, tiempo de protrombina tiempo de trombina, tiempo parcial de tromboplastina, PDF/pdf, D-dímero.
Estos parámetros pueden variar si la situación cambia.

Algunos autores han dividido la CID en “abierta” o declarada y “no abierta” CID.

Sin embargo, la noción de que un score numérico derivado de un tan heterogéneo grupo de pacientes podría ser aplicado en todos los casos inequívocamente no es real.

La causa de muerte en pacientes con CID es en general más una función de la enfermedad subyacente, especialmente si la misma es resistente a las medidas terapéuticas. El síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO) es una consecuencia frecuente de la CID y es usualmente debido a hemorragia en múltiples órganos o alteraciones tromboticas a niveles tales como hígado, corazón, SNC, riñón y pulmón.

Consideraciones terapéuticas

Un concepto básico en el encare de la CID es que, la enfermedad de fondo es responsable como disparador, promotor y continuador de la presencia en la sangre de trombina y plasmina circulantes y el tratamiento está dirigido a revertir esas causas. Todos los pacientes deberían ser tratados en forma urgente para optimizar la reposición de fluidos, mantener la presión arterial, la temperatura corporal y el pH sanguíneos. Aquellos pacientes en los cuales el tratamiento del fenómeno disparador pueden hacerse más eficazmente (ej. las urgencias obstétricas), evolucionarán favorablemente. Aquellos con afecciones crónicas e irreversibles, las cuales son de difícil resolución (sepsis en pacientes granulocitopénicos, cáncer diseminado) tendrán una peor evolución. Desde los inicios de nuestra experiencia clínica han existido discusiones acerca de la administración de factores plasmáticos de la coagulación y plaquetas para mejorar la hemostasis, ya que algunos consideraban que se estaba “alimentando el fuego”. La mayoría de los autores sugieren que los niveles de fibrinógeno estén por encima de 50 mg/dL y menos de 100 mg/dL, mientras el recuento de plaquetas debería ser mantenido en 50.000/uL, ya que esos son los niveles mínimos efectivos para una adecuada hemostasis. La fuente de fibrinógeno son usualmente los crioprecipitados en el orden de 10 unidades de crioprecipitado, conteniendo cada uno unos 200 mg de fibrinógeno. El plasma fresco (PF) es raramente recomendado pero frecuentemente utilizado.

A primera vista, si la antitrombina (AT) es el inhibidor primario de la trombina circulante y la misma es el componente que define CID aguda, parecería altamente probable que la terapia de reemplazo con AT fuera eficaz, pero tal fenómeno no pudo ser probado por los trabajos clínicos. Sin embargo, la infusión de preparados de proteína C activada (PCA) han mostrado algún suceso, disminuyendo la mortalidad en pacientes con sepsis severa. El uso de heparina en la CID continúa siendo controvertido. En muchos estudios, incluyendo el de Mant y King, la muerte por hemorragia parece estar aumentada por el empleo agresivo de heparina. Los agentes antifibrinolíticos, tales como el ácido tranexámico o el AEAC (ácido epsilon amino caproico) pueden ser empleados sólo en casos de hemorragias extremas por hiperfibrinólisis secundaria. Estos agentes deben utilizarse luego de la administración de heparina para evitar una catástrofe trombotica. Son de interés los estudios de Aoki, que investigaron la eficacia de la infusión de PCA en pacientes con todos los tipos de CID, encontrando una mejoría significativa en todos los scores pronósticos en comparación con heparina. Los investigadores del estudio PROWESS también encontraron que el sistema de estratificación ISTH-DIC ha sido más usado para evaluar el riesgo hemorrágico que el trombotico en la CID. Ellos notaron que hay pocos parámetros de laboratorio para cuantificar el riesgo trombotico y al momento la trombosis presente es prácticamente evaluada por hallazgos clínicos. Si la CID representa riesgos hemorrágicos y tromboticos, qué debería hacer entonces el médico clínico?. En primer lugar identificar y encarar la causa subyacente de la CID y tratarla lo antes posible. En segundo lugar evaluar clínicamente utilizando el juicio clínico cuál de los dos fenómenos predomina. En tercer lugar considerar la terapia de sostén con sangre y produc

tos sanguíneos. En los casos de sepsis ha de iniciarse la antibióticoterapia. Es frecuente que se desarrolle un púrpura fulminans con necrosis cutánea de rápida progresión. Debería en tales casos administrarse heparina por infusión intravenosa hasta obtener un rango terapéutico con niveles plasmáticos de 0,4 a 0,6 u/mL, sabiendo que no existe evidencia publicada en el sentido de que esta medida ha de ser eficaz.

Algunos pacientes con cáncer y síndrome de Trousseau, reciben heparina y a pesar de la misma progresan a TVP y “recaen” bajo terapia con warfarina. Es probable que estos pacientes puedan desarrollar trombocitopenia inducida por heparina (TIH) y deban ser tratados con fondaparinux 7,5 mg SC hasta que el screening de ELISA para TIH sea negativo.

Se está ensayando en forma terapéutica y existe experiencia en CID puerperales con trombo modulina recombinante (TMr). En estudios comparativos, doble ciego no se observaron efectos adversos por la TMr, concluyéndose que la misma puede ser una terapia complementaria eficaz en el manejo de la CID con Hemorragias post parto severas.

En resumen, la CID es un mecanismo intermediario de enfermedad. Se produce una exacerbación de la coagulación fisiológica y la fibrinolisis. Es usualmente secundario a otra enfermedad subyacente. Puede ser aguda o crónica y su tratamiento irá dirigido en primer lugar a cohibir la enfermedad de fondo, siendo su pronóstico determinado por la eficacia del mismo y la tolerancia adecuada al tratamiento instituido. Nuevos fármacos como la TMr parecen evidenciar nuevos caminos en el tratamiento de la CID.

Lecturas recomendadas

1 Novoa, JE, De Bellis R, Nese M et al. Coagulación intravascular crónica en una población de pacientes con neoplasias del tubo digestivo. Congreso Uruguayo de Medicina Interna, 1978.

2 Kitchens C, Thrombocytopenia and thrombosis in disseminated intravascular coagulation-DIC Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009:240-6

3 Sugawara J, Suenaga K Hoshiai T et al. Efficacy of Recombinant Human Soluble Thrombomodulin in Sever Postpartum Hemorrhage with Disseminated Intravascular Coagulation. Clin Appl Thromb Hemost. 2012, Apr 11 (Epub ahead of print).

4 Martí-Carvajal AJ, Aïmancas D & Cardona AF. Treatment for disseminated intravascular coagulation in patients with acute and chronic leukemia. Cochrane Database Syst Rev.2011 Jun 15;suppl (6).

5 Franchini M, Di Minno MN, Coppola A et al. Disseminated intravascular coagulation in hematologic malignancies. Semin Thromb Hemost. 2010 Jun;36(4):388-403.

6 Pandit TN, Sarode R. Blood component support in acquired coagulopathic conditions: is there a method to the madness?. Am J Hematol. 2012 May;87 Suppl 1:S56-62

7 Lin Y, Zhu X, Liu F, et al. analysis of risk factors of prolonged intensive care unit stay of critically ill obstetric patients: a 5 years retrospective review in 3 hospitals in Beijing. Chinese 2011 Aug;23(8):449-53.

8 Visser M, Vermeulen MA, Richir MC et al. Imbalance of arginine and asymmetric dimethylarginine is associated with markers of circulatory failure, organ failure and mortality in shock patients. Br J Nutr. 2012 May;107(10):1458-65.

9 Kelley JM, Onderdonk AB, Kao G. Bacillus cereus septicemia attributed to a matched unrelated bone marrow transplant. Transfusion. 2012 May 25.

10 Ali M, Annanthakrishnan AN, McGinley EL et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in hospitalized patients with cirrhosis: a nationwide analysis. Dig Dis Sci. 2011

Jul;56(7):2152-9.