

9 Capítulo

Medicina intensiva

José Mateo Arranz

PUNTOS CLAVE

- La trombocitopenia y las anomalías en las pruebas de coagulación son muy frecuentes en pacientes críticos.
- La utilización de hemoderivados debe considerarse con criterio restrictivo, y en caso de hemorragia, guiada por la monitorización estrecha de la hemostasia.
- La sepsis y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica se asocian a activación de la coagulación.
- El tromboembolismo venoso es frecuente en cuidados intensivos.
- La trombocitopenia por heparina es una situación poco frecuente y grave. En las unidades de críticos se dan las circunstancias para que ocurra.
- La profilaxis antitrombótica debe utilizarse en todos los pacientes críticos con muy pocas excepciones.

INTRODUCCIÓN

Las complicaciones tromboticas y las coagulopatías son frecuentes en los pacientes críticos ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). Las alteraciones biológicas de la hemostasia pueden aparecer en distintas entidades, por lo que

deben valorarse siempre en el contexto clínico del paciente (Tabla I). Situaciones frecuentes en pacientes críticos como la insuficiencia hepática y renal, las microangiopatías tromboticas y la coagulación intravascular diseminada (CID) se desarrollan en otros capítulos de este manual, por lo que aquí se tratarán otras situaciones que se producen en dichos pacientes. En algunas de ellas, la evidencia científica es escasa, lo que lleva a recomendaciones de consenso de expertos y pueden existir opiniones diferentes en cuanto a su manejo.

MANEJO DE LAS COAGULOPATÍAS EN PACIENTES CRÍTICOS

La alteración de los parámetros analíticos es frecuente y no requiere corrección, salvo que el paciente presente un sangrado en ese momento. Las alteraciones de las pruebas de coagulación encaminadas a evaluar posibles deficiencias de factores de coagulación son el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), tiempo de protrombina (TP) o la dosificación de fibrinógeno. Durante años se ha utilizado de manera generalizada la infusión de plasma fresco congelado (PFC)

Tabla I
Alteraciones de laboratorio relacionadas con la hemostasia en pacientes críticos

	TP	TTPa	Fibrinógeno	Dímero D	Función plaquetaria	Recuento plaquetario	Morfología de sangre periférica
Déficit de vitamina K (o uso de cumarínicos)	↑↑	N o ↑	N	NA	NA	NA	
Uso de antiagregantes plaquetarios	NA	NA	NA	NA	A	NA	
Insuficiencia hepática inicial	↑ o NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Insuficiencia hepática avanzada	↑	↑	↓	↑	A	↓	
Uremia	NA	NA	NA	NA	A	NA	
CID	↑	↑	↓	↑↑	NA o A	↓	Esquistocitos
Microangiopatía trombótica	NA	NA	NA	NA		↓↓	Esquistocitos
Hiperfibrinólisis	↑	↑	↓↓	↑↑↑		NA	

A: afectada; CID: coagulación intravascular diseminada; NA: no afectado; TP: tiempo de protrombina; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado.

Nota: El dímero D es un producto de degradación de la fibrina que puede estar elevado en muchas situaciones (trombosis, poscirugía, insuficiencia renal, infecciones, comunes en pacientes críticos), pero en la CID y la hipofibrinólisis el aumento es muy marcado.

para corregir cuagulopatías de manera previa a la práctica de procedimientos invasivos, como la colocación de catéteres venosos centrales. Aun así, no existe evidencia científica que soporte esta práctica. No se ha constatado que la corrección de las anomalías prediga el sangrado ni tampoco que el PFC corrija todas las alteraciones. Se considera que un TTPa y un TP < 1,5 (ratio) son seguros en los procedimientos cruentos o cirugía, aunque en algunas situaciones se llega a < 2,0. Una cifra de plaquetas > 50-75.000/μl se considera segura según la situación y el procedimiento (1-3). No hay evidencia de calidad en el uso de hemoderivados para tratar la hemorragia mayor. Los beneficios del PFC y de los concentrados de plaquetas no se han evaluado en ensayos clínicos controlados. Después de una época de uso restrictivo de hemoderivados con el fin de reducir las complicaciones relacionadas con la transfusión, datos recientes sugieren que una reposición intensiva en caso de hemorragias graves puede mejorar la supervivencia con ratios de transfusión 1:1 o 1:2. El incremento del uso de plasma también ha ocasionado el incremento de la incidencia de TRALI (*transfusión related acute lung injury*) y es un factor de riesgo de síndrome de *distress* respiratorio y disfunción multiorgánica (4). Aunque en los últimos años se propone transfusión intensiva desde el inicio con ratios de plasma:plaquetas:hematíes de 1:1:1 en lugar de 1:1:2, en un metaanálisis reciente se ha evaluado la evidencia disponible y no se han encontrado diferencias de mortalidad a 24 horas o 30 días entre ambas estrategias (5). También existen estrategias guiadas por tromboelastometría rotacional que realizan una terapia dirigida en función de los hallazgos, con administración precoz de concentrados de fibrinógeno, e

incluso concentrado de complejo protrombínico o factor XIII, pero no existe evidencia de calidad que apoye estas estrategias (6). Aun así, las guías actuales recomiendan suplementar fibrinógeno para mantener niveles superiores a 1,5-2,0 g/l en lugar de 1,0 g/l (7).

El aporte de antifibrinolíticos, como el ácido tranexámico, ha mostrado beneficios claros en algunas situaciones, como en pacientes traumáticos en los que la administración precoz puede disminuir la mortalidad sin aumentar la incidencia de trombosis (8). En pacientes con hemorragia posquirúrgica existen datos que avalan el uso de tranexámico para reducir la hemorragia y la necesidad de transfusión (9).

TROMBOCITOPENIA

Los pacientes ingresados en cuidados intensivos muestran con frecuencia disminución de la cifra de plaquetas. La trombocitopenia puede deberse a diferentes causas: por disminución de la producción, incremento de la destrucción o secuestro esplénico. Está presente hasta en el 20 % de los pacientes médicos y en el 35 % de los pacientes quirúrgicos ingresados en la UCI. En la tabla II se recogen las causas más frecuentes de trombocitopenia. La clínica debida a la trombocitopenia es la hemorragia, que depende de la cifra de plaquetas y de la situación global del enfermo crítico. Puede ser una trombocitopenia asintomática, que curse con manifestaciones mucocutáneas como petequias, púrpura, equimosis o hemorragia declarada. El diagnóstico es fácil con un recuento

de plaquetas y el examen de la extensión de sangre periférica puede ser de ayuda (10).

Tabla II
Diagnóstico diferencial
de la trombocitopenia en pacientes críticos

- Pseudotrombocitopenia:
 - Muestra coagulada
 - Anticuerpos EDTA-dependientes
- Fármacos:
 - Heparina (TIH)
 - Inhibidores IIb-IIIa (abciximab, eptifibatide, tirofiban)
 - Toxicidad por alcohol
 - Antibióticos (β-lactámicos)
 - Quimioterápicos
 - Miscelánea
- Sepsis
- Coagulación intravascular diseminada
- Hemorragia crítica, politransfusión
- Púrpura postransfusional
- Posterior a cirugía cardíaca con *bypass* cardiopulmonar:
 - Balón de contrapulsación intraaórtico
- Diálisis
- Trombocitopenia autoinmune:
 - Síndrome antifosfolípido
- Microangiopatía trombótica:
 - Púrpura trombótica trombocitopénica
 - Síndrome hemolítico urémico
- Hiperesplenismo
- Relacionadas con la gestación:
 - Trombocitopenia gestacional
 - HELLP
 - Preeclampsia
- Enfermedades hematológicas (mielodisplasia, leucemia)

EDTA: ácido etilendiaminotetraacético; HELLP: high elevated liver enzymes and low platelet count; TIH: trombocitopenia inducida por heparina.

rece de relevancia clínica y puede llevar a tomar decisiones terapéuticas incorrectas. El diagnóstico es sencillo mediante el examen de la extensión de sangre periférica o realizando un recuento plaquetario en sangre anticoagulada con citrato en ausencia de EDTA (10).

Pacientes con sepsis. Mecanismos inmunes

Además de la destrucción no inmune en pacientes con sepsis, pueden aparecer anticuerpos no específicos asociados a plaquetas hasta en el 30 % de los pacientes ingresados en la UCI. Se cree que las inmunoglobulinas se unen a productos bacterianos en la superficie plaquetaria y pueden alterarla. También pueden existir anticuerpos anti-GPIIb-IIIa que cursan con trombocitopenia autoinmune. Se han descrito con frecuencia fenómenos de hemofagocitosis medular en pacientes sépticos con trombocitopenia. La médula puede aparecer hipocelular con disminución de megacariocitos.

Mecanismos no inmunes

La trombocitopenia puede ocurrir en pacientes críticos:

- Durante el tratamiento con heparina. Se trata de un descenso leve en la cifra de plaquetas sin significado clínico en los primeros días de tratamiento. Debe diferenciarse de la trombocitopenia inducida por heparina (véase más adelante).
- Trombocitopenia dilucional que puede ocurrir tras tratamiento de soporte en pacientes politraumáticos o tras cirugías complejas.
- Deficiencia aguda de folato o vitamina B₁₂.
- Causada por entidades subyacentes como en pacientes con cáncer, mielodisplasias, leucemias o en enfermedades que cursen con hiperesplenismo.
- Asociada a coagulopatía de consumo (coagulopatía intravascular diseminada, CID), en este caso con alteración concomitante de los tiempos de coagulación (TP, TTPa, tiempo de trombina), disminución de fibrinógeno y aumento de dímero D.

Agregados plaquetarios

Para realizar el hemograma, la sangre se recoge en tubos que contienen EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) que quela el calcio y mantiene la sangre anticoagulada. En determinadas ocasiones, los pacientes desarrollan anticuerpos EDTA-dependientes que causan agregados plaquetarios *ex vivo* que ocasionan una pseudotrombocitopenia. No es un fenómeno frecuente, pero debe conocerse dado que ca-

Umrales para transfusión de plaquetas en caso de hemorragia o procedimientos invasivos

En caso de trombocitopenia, puede ser necesaria la transfusión de plaquetas con diferentes umbrales en función de la etiología, de la situación clínica del paciente, de la necesidad de procedimientos invasivos o cirugía y, sobre todo, de la

presencia de hemorragia (11). Se puede considerar que más de $10 \times 10^9/l$ plaquetas pueden ser suficientes, en ausencia de factores adicionales de riesgo, para asegurar la hemostasia. Conviene restringir las transfusiones profilácticas innecesarias dado que puede producirse aloinmunización, refractariedad u otras complicaciones relacionadas con la transfusión.

Se considera que procedimientos como punción lumbar, anestesia epidural, gastroscopia y biopsia, inserción de catéteres centrales, biopsia transbronquial, biopsia hepática y laparotomías pueden practicarse de forma segura con cifras por encima de $50 \times 10^9/l$ plaquetas. Para cirugía en localizaciones críticas, como intracraneales u oculares, se recomienda por encima de $75 \times 10^9/l$ (11).

En pacientes que reciben antiagregantes que sangran o previamente a un procedimiento, estos fármacos deben suspenderse. Con los fármacos que producen inhibición de la función plaquetaria de manera irreversible, en caso de hemorragia, puede requerirse la transfusión de plaquetas, dado que se precisa que existan plaquetas que no hayan sido afectadas por el fármaco. Aunque la semivida de las plaquetas es de unos 7 días, tras suspender un antiagregante, en 2-3 días puede haber suficiente número de plaquetas no afectadas que garanticen la hemostasia (10).

Transfusión masiva

En la hemorragia masiva, la caída de la cifra de plaquetas es relativamente tardía. Tras la transfusión de un volumen equivalente a dos veces la volemia, las cifras suelen ser aproximadamente de $50 \times 10^9/l$. Debe mantenerse por encima de esta cifra en pacientes que sangran. Algunas guías recomiendan un umbral superior en caso de pacientes politraumáticos o que presenten hemorragia intracraneal (7).

Coagulación intravascular diseminada

En la CID, las transfusiones de plaquetas están indicadas en caso de sangrado. El tratamiento de la enfermedad de base responsable de la coagulopatía es primordial. Es un proceso muy dinámico y deben realizarse hemogramas con frecuencia. En caso de hemorragia se recomienda transfundir para mantener cifras de plaquetas por encima de $50 \times 10^9/l$. No deben administrarse plaquetas para corregir el recuento en ausencia de sangrado, dado que, además, el rendimiento es muy pobre (12).

Trombocitopenia inmune

En pacientes con trombocitopenia inmune (PTI), la transfusión de plaquetas debe reservarse para hemorragias con riesgo vital, dado que la eficacia está muy limitada por su destrucción inmune. En pacientes con PTI las plaquetas residuales son

jóvenes y hemostáticamente muy competentes, por lo que los pacientes no suelen sangrar salvo que el recuento sea muy bajo. La transfusión no produce incremento relevante de plaquetas por destrucción inmune de las plaquetas de donante. En caso de sangrado, se recomienda tratar de subir la cifra de plaquetas con inmunosupresores, administración de inmunoglobulinas a altas dosis o agentes trombopoyéticos (13).

Púrpura postransfusional

Se debe a la presencia de aloanticuerpos antiplaquetarios específicos (habitualmente anti-HPA-1a) en el receptor que reaccionan con las plaquetas del donante. Se pueden tratar con dosis altas de inmunoglobulinas o transfusiones intensivas de plaquetas. Puede intentarse la transfusión de plaquetas HPA-1a negativas.

Microangiopatías trombóticas

Son un conjunto heterogéneo de entidades en las que existe una marcada trombocitopenia con anemia hemolítica microangiopática no inmune. Las entidades más frecuentes son la púrpura trombótica trombocitopénica, el síndrome hemolítico urémico y la síndrome HELLP (*hemolysis, elevated liver function tests and low platelets*). Estas entidades se desarrollan en el capítulo correspondiente.

SEPSIS Y SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA

La sepsis constituye la respuesta inflamatoria sistémica a las infecciones. Es más la respuesta del huésped que el tipo de patógeno lo que determina en mayor medida la evolución del paciente.

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) se manifiesta por 2 o más de los siguientes signos: temperatura $> 38^\circ\text{C}$ o $< 36^\circ\text{C}$, frecuencia cardíaca > 90 lpm, frecuencia respiratoria > 20 rpm o $\text{PaCO}_2 < 4,3$ kPa o leucocitos $> 12 \times 10^9/l$ o $< 4 \times 10^9/l$ o $> 10\%$ de formas inmaduras (10).

La sepsis se define como un SIRS que resulta de infección documentada. La sepsis grave se asocia con disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión. Representa una tasa de mortalidad del 30-50 %. El shock séptico se define como sepsis grave con hipotensión (PA sistólica < 90 mmHg) o reducción de más de 40 mmHg respecto a la basal, en ausencia de otras causas de hipotensión. También si existe necesidad de inotrópicos o vasopresores a pesar del adecuado aporte de fluidos.

En los pacientes con sepsis graves existe activación de la coagulación evidenciada por elevación de marcadores de generación de trombina como los complejos trombina/

antitrombina y fragmentos 1 + 2 de activación de la protrombina. También existe un incremento de fibrinolisis que se refleja en incrementos de dímero D, que es un producto de degradación de la fibrina. Los anticoagulantes naturales como la antitrombina y la proteína C descienden por consumo. El mantenimiento de este estado puede llevar a la depleción de factores de coagulación y producir una CID secundaria.

TRATAMIENTO DEL SIRS

Se han propuesto tratamientos con proteínas anticoagulantes que no han dado los resultados esperados en ensayos clínicos. Por ejemplo, la proteína C activada se llegó a comercializar para el tratamiento adyuvante de la sepsis grave con fallo multiorgánico. La proteína C activada posee efectos antiinflamatorios, antitrombóticos y profibrinolíticos. El ensayo original PROWESS mostró una reducción de mortalidad en pacientes con sepsis grave, pero estudios posteriores no mostraron beneficio y, en cambio, sí graves complicaciones hemorrágicas (14,15). De manera similar, estudios con antitrombina o TFPI no han mostrado beneficios en la supervivencia de los pacientes (16,17).

TROMBOCITOPENIA INDUCIDA POR HEPARINA

La trombocitopenia inducida por heparina (TIH) es un trastorno protrombótico transitorio, en ocasiones grave, en pacientes tratados con heparina (18). La heparina forma complejos con el factor 4 plaquetario (PF4) y estos complejos pueden inducir la formación de anticuerpos IgG que producen activación de las plaquetas. Esta activación produce trombocitopenia y una marcada generación de trombina que incrementa el riesgo de trombosis venosa y arterial (18). Es un fenómeno poco frecuente pero potencialmente grave. Se produce especialmente en pacientes tratados con heparina no fraccionada y es más frecuente en pacientes quirúrgicos en los que coexiste un estado inflamatorio basal importante, como en cirugía cardíaca o cirugía ortopédica, aunque en estos últimos, el uso generalizado de heparinas de bajo peso molecular, en lugar de heparina no fraccionada, hace que esta situación sea poco frecuente. El diagnóstico se basa en criterios clínicos y de laboratorio.

Diagnóstico clínico

El diagnóstico de TIH debe contemplarse en pacientes que presentan trombocitopenia o descenso de la cifra de plaquetas cuando reciben heparina, en especial si se presenta una complicación trombótica. Tanto la trombocitopenia como el uso

de heparina (en profilaxis o tratamiento del tromboembolismo venoso, en mantenimiento de catéteres o circuitos extracorpóreos) son frecuentes en pacientes críticos, por lo que debe tenerse presente esta entidad en el diagnóstico diferencial. Tras la sospecha inicial, la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) recomienda utilizar el sistema de puntuación denominado "de las 4 T" (Tabla III) y después realizar un test de laboratorio confirmatorio (Figura 1) (18,19). En caso de TIH aislada, con trombocitopenia sin trombosis, estudios retrospectivos muestran que el 25-50 % de los pacientes desarrollan trombosis después de suspender la heparina, habitualmente tras la primera semana. La trombosis subclínica puede estar presente. Dado que el estado protrombótico persiste, se recomienda utilizar siempre un anticoagulante alternativo, en lugar de la simple retirada de la heparina.

Alrededor del 25 % de los pacientes con TIH, tras un *bolus* de heparina, pueden presentar síntomas inflamatorios sistémicos como fiebre, escalofríos, hipotensión y dificultad respiratoria. Se ha descrito amnesia global y parada cardiorrespiratoria. También puede haber signos de CID. La trombocitopenia habitualmente no es muy intensa, con un nadir medio de alrededor de $50 \times 10^9/l$ plaquetas, y sucede entre los días 5 y 10 de exposición a heparina. También es posible un descenso del 50 % de la cifra inicial de plaquetas sin llegar a cifras de trombocitopenia. La trombocitopenia intensa o la presencia de hemorragia sugieren causas alternativas. En los pacientes que han recibido heparina en los últimos 3 meses, la reexposición a heparina puede desencadenar un descenso abrupto de plaquetas en el primer día por presencia de anticuerpos anti-PF4/heparina desarrollados durante la primera exposición.

Diagnóstico de laboratorio

Los anticuerpos anti-PF4/heparina pueden detectarse mediante dos estrategias. La primera se basa en la detección de anticuerpos anti-PF4/heparina mediante inmunoensayo. La segunda, mediante pruebas funcionales de activación y agregación (18).

Los anti-PF4/heparina sin significado clínico son frecuentes en pacientes que han recibido heparina en los 5-100 días previos. En la UCI, la TIH es poco frecuente (0,3-0,5 %), aunque la trombocitopenia es común (30-50 %). La positividad débil de los test inmunológicos es también frecuente. Son test muy sensibles, aunque poco específicos, por lo que deben valorarse en el contexto clínico para no establecer un diagnóstico erróneo que conlleva riesgo de yatrogenia. Existen test inmunológicos rápidos más específicos, especialmente a partir de un umbral de positividad elevado.

Los test de activación plaquetaria tienen mayor especificidad, aunque no están disponibles en todos los centros porque se precisan laboratorios y equipos especializados.

Tabla III
Puntuación de las cuatro T (4T score)

	2 puntos	1 punto	0 puntos
Trombocitopenia (comparar el recuento más alto con el más bajo para determinar el % de disminución)	– > 50 % de descenso y nadir $\geq 20 \times 10^9/l$ sin cirugía en los 3 días previos	– > 50 % de descenso pero cirugía en los 3 días previos – Cualquier disminución y nadir sin corresponder a 2 puntos o 0 puntos	– < 30 % de descenso o cualquier descenso con nadir $\leq 10 \times 10^9/l$
Timing* (del descenso de plaquetas o de la trombosis) Día 0 es el primer día de exposición a heparina	– Descenso de plaquetas en los primeros 5-10 días – Descenso en el día 1 con exposición en los 5-30 días previos	– Coherente con descenso los días 5-10, pero no claro (falta de recuentos) – Descenso en el día 1 y exposición en los pasados 31-100 días – Descenso tras el día 10	– Descenso 4.º día sin exposición en los 100 días previos
Trombosis (u otras manifestaciones clínicas de TIH)	– Nueva trombosis venosa o arterial – Necrosis en la zona de inyección de heparina** – Reacción anafilactoide tras bolo de heparina IV – Hemorragia adrenal	– Trombosis recurrente durante el tratamiento con dosis terapéuticas – Sospecha de trombosis en espera de confirmación – Lesiones eritematosas en puntos de inyección de heparina	– No síntomas de trombosis
Otras causas de trombocitopenia	Sin explicación alternativa evidente	Otra causa posible: – Sepsis sin germen conocido – Trombocitopenia asociada al inicio de ventilación mecánica – Otras	Otra causa probable: – Posoperatorio (72 h) – Bacteriemia o fungemia – Quimioterapia o radioterapia en los últimos 20 días – CID de otra causa – Púrpura postransfusional – Trombocitopenia $< 20 \times 10^9/l$ y fármaco frecuentemente implicado en trombocitopenia – Lesiones no necróticas en los puntos de punción – Otras causas
Interpretación de la puntuación	– 0-3: TIH improbable – 4-5: probabilidad intermedia. – 6-8: TIH muy probable		

* Cronología (timing) de las manifestaciones típicas de la TIH (trombocitopenia, trombosis, lesiones cutáneas, etc.).

** 2 puntos si existen lesiones cutáneas necróticas en los puntos de punción, incluso sin trombocitopenia.

Tratamiento de la TIH

La primera medida es suspender la heparina de manera inmediata, incluida la utilizada en el mantenimiento de la permeabilidad de catéteres y circuitos (18,19). La TIH se asocia con un riesgo muy elevado de trombosis (OR = 12-40), por lo que debe utilizarse un anticoagulante alternativo, incluso si no ha ocurrido trombosis. Los más utilizados son argatroban, danaparoides y fondaparinux. Argatroban es un inhibidor

directo de la trombina de administración intravenosa, semi-vida corta y de eliminación hepática, por lo que es un fármaco conveniente en pacientes críticos. Prolonga el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) que se usa para su monitorización (TTPa entre 1,5 y 3,0 veces el control). También prolonga el tiempo de protrombina. Esto hace que el cambio a antagonistas de la vitamina K no sea fácil, al no poderse diferenciar el efecto de las cumarinas del efecto del

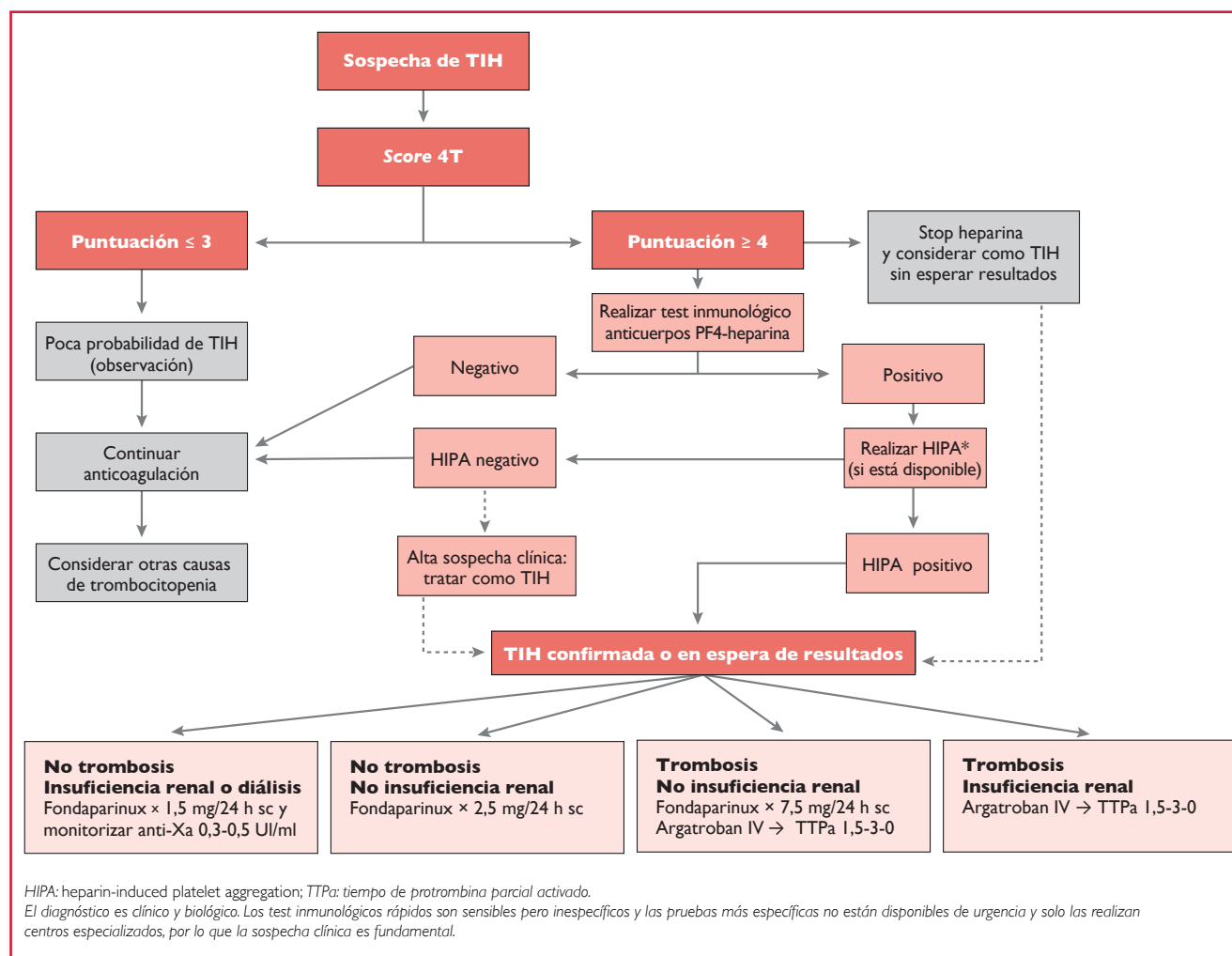


Figura 1. Propuesta de algoritmo diagnóstico y tratamiento de la trombocitopenia inducida por heparina.

argatroban. El danaparoides es un heparinoide que no presenta reactividad cruzada con heparina. Puede utilizarse intravenoso o subcutáneo, no atraviesa la placenta pero es de eliminación renal. Se monitoriza midiendo su capacidad de neutralizar el factor Xa (niveles terapéuticos entre 0,5-0,8 U anti-Xa/ml). Fondaparinux es un pentasacárido con efecto anti-Xa mediado por la antitrombina. Es un fragmento sintético de 5 sacáridos presentes en la heparina, pero se ha utilizado ampliamente y no se han comunicado reacciones cruzadas. Existen otras opciones, como los derivados de las hirudinas (bivalirudina, lepirudina), pero su uso no es tan frecuente. La bivalirudina se ha utilizado en pacientes con TIH que precisan cirugía cardíaca con *bypass* cardiopulmonar urgente.

Una vez superada la fase aguda y cuando las plaquetas se han recuperado, se realiza el cambio a anticoagulantes orales,

tradicionalmente antagonistas de la vitamina K, con INR entre 2 y 3 durante al menos 3 meses. Aunque no hay estudios con anticoagulantes orales de acción directa, existen casos comunicados tratados con estos fármacos con buen resultado.

MANEJO DEL TROMBOEMBOLISMO EN CUIDADOS INTENSIVOS

Tromboembolismo pulmonar masivo

El tromboembolismo venoso (TEV) es una importante causa de morbilidad y mortalidad en pacientes críticos. Hasta el 7-27 % de los pacientes que fallecen presentan embolia

pulmonar (EP) en los estudios necrópsicos. Las EP masivas se caracterizan por hipotensión o *shock*. Además de la extensión de los trombos en las pruebas de imagen, o la evaluación por ecografía del estado de la función del ventrículo derecho, los biomarcadores cardíacos (troponina o pro-BNP) pueden ayudar en la decisión de qué pacientes se beneficiarían más del tratamiento de reperfusión pulmonar como la trombolisis farmacológica o la embolectomía por catéter o quirúrgica.

El tratamiento inicial de la EP en pacientes críticos se basa en la administración de heparina. Aunque los anticoagulantes orales directos o fondaparinux pueden utilizarse para tratar el TEV desde el momento inicial, en pacientes graves e inestables, el manejo con heparina es preferible. La trombolisis farmacológica es eficaz en el tratamiento inicial, pero el incremento de riesgo de hemorragia grave y el escaso impacto en la supervivencia hacen que su uso se reserve a pacientes con inestabilidad hemodinámica, que es una proporción pequeña de pacientes con EP (20). Aunque se ha utilizado la estreptokinasa y la uroquinasa con éxito, en la actualidad el fármaco más utilizado es la alteplasa. Dado el riesgo hemorrágico de esta terapia, hay que tener muy presentes las contraindicaciones de su uso, como la hemorragia activa, el ictus reciente, procesos intracraneales, cirugía o procedimientos invasivos recientes. El embarazo o la hipertensión no controlada son contraindicaciones relativas. Siempre ha de evaluarse cuidadosamente el riesgo y el beneficio (21).

En pacientes críticos con contraindicaciones a la anticoagulación, debe contemplarse la inserción de filtros de vena cava inferior recuperables, con el fin de evitar una nueva EP que empeore la situación del paciente. Una vez superada la situación de riesgo de sangrado que motivó la colocación del filtro, es importante iniciar una anticoagulación efectiva y retirar el filtro de vena cava para prevenir complicaciones a largo plazo (21). En algunos casos resistentes al tratamiento médico o a intentos de reperfusión percutánea, puede ser necesaria la embolectomía quirúrgica, aunque es un procedimiento de último recurso por la alta tasa de complicaciones graves y de mortalidad.

Trombopprofilaxis de cuidados intensivos

Los pacientes críticos presentan un incremento significativo del riesgo de tromboembolismo venoso. La mayoría presentan múltiples factores de riesgo de TEV por su patología de base: inmovilización, trauma, cirugía, sepsis, neoplasias, edad avanzada, insuficiencia cardíaca o respiratoria. Estos factores de riesgo son más relevantes si existen antecedentes previos de TEV. El hecho de estar ingresado en cuidados intensivos además supone una marcada inmovilización y posible paralización farmacológica, uso de catéteres, hemodiálisis o presencia de infecciones (22). Los pacientes que muestran un riesgo muy elevado de TEV son los ingresados por politrauma grave (22). Sin una trombopprofilaxis

adecuada, los pacientes con fallo multiorgánico o trauma grave presentan un riesgo de trombosis superior al 50 % y la EP puede ser una causa principal de mortalidad inicial.

Trombopprofilaxis mecánica

Se han realizado estudios que han evaluado procedimientos mecánicos para reducir la estasis venosa en las extremidades inferiores con el fin de obviar la utilización de anticoagulantes que puedan incrementar el riesgo de sangrado en estos pacientes. Sin embargo, un metaanálisis ha mostrado que los procedimientos mecánicos no reducen significativamente el riesgo de TEV en pacientes críticos (23), aunque en pacientes con hemorragia activa o cirugía intracraneal reciente, al menos en las primeras horas, la profilaxis con compresión neumática intermitente puede ser la única opción.

Trombopprofilaxis farmacológica

Tanto las heparinas no fraccionadas como las heparinas de bajo peso molecular han mostrado una reducción del riesgo de TEV en pacientes críticos (24). Uno de los estudios más amplios en estos pacientes que comparaba heparina no fraccionada dos veces al día con dalteparina mostró una tasa similar de trombosis venosa (5,8 vs. 5,1 %) en ecografía, con menos EP en el grupo de dalteparina (1,3 vs. 2,3 %, RR 0,51, $p = 0,01$). Las tasas de sangrado fueron similares y la incidencia de TIH fue inferior en el grupo de dalteparina (25). La insuficiencia renal es frecuente en pacientes críticos, aunque a dosis profilácticas no suele requerirse ajuste de dosis. En pacientes con *shock* y uso de vasopresores, la hipoperfusión cutánea podría reducir la absorción de fármacos subcutáneos y, por tanto, la eficacia de la trombopprofilaxis.

Con pocas excepciones, la trombopprofilaxis debe ser utilizada en todos los pacientes críticos. La profilaxis farmacológica, usualmente con heparinas de bajo peso molecular con posología de alto riesgo, es la opción más recomendable, dado que son eficaces, seguras y con mínima incidencia de TIH. Las decisiones sobre qué estrategia es preferible deben basarse en la apreciación del balance entre riesgo de sangrado y beneficio. En los pacientes con riesgo de sangrado muy elevado, la profilaxis mecánica con dispositivos de compresión neumática intermitente es una opción.

BIBLIOGRAFÍA

1. Desborough M, Stanworth S. Plasma transfusion for bedside, radiologically guided, and operating room invasive procedures. *Transfusion* 2012;52(Suppl. 1):20S-29S.

2. Hall DP, Lone NI, Watson DM, Stanworth SJ, Walsh TS; for the Intensive Care Study of Coagulopathy (ISOC) Investigators. Factors associated with prophylactic plasma transfusion before vascular catheterization in non-bleeding critically ill adults with prolonged prothrombin time: a case-control study. *Br J Anaesth* 2012;109:919-27.
3. Collins PW, Macchiavello LI, Lewis SJ, Macartney NJ, Saayman AG, Luddington R, et al. Global tests of haemostasis in critically ill patients with severe sepsis syndrome compared to controls. *Br J Haematol* 2006;135:220-7.
4. Inaba K, Branco BC, Rhee P, Blackbourne LH, Holcomb JB, Teixeira PG, et al. Impact of plasma transfusion in trauma patients who do not require massive transfusion. *J Am Coll Surg* 2010;210:957-65.
5. McQuilten ZK, Crighton G, Brunskill S, et al. Optimal Dose, Timing and Ratio of Blood Products in Massive Transfusion: Results from a Systematic Review. *Transfus Med Rev* 2018;32:6-15.
6. Godier A, Greinacher A, Faraoni D, Levy JH, Samama CM. Use of factor concentrates for the management of perioperative bleeding: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018;16:170-4.
7. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care* 2016;20:100.
8. Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, et al.; CRASH-2 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376:23-32.
9. Hunt BJ. The current place of tranexamic acid in the management of bleeding. *Anaesthesia* 2015;70(Suppl 1):50-3.
10. Hunt BJ. Intensive and critical care. In: Key NS, Makris M, Lillicrap D, editors. *Practical Haemostasis and Thrombosis*. D. Chichester; West Sussex; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons Inc., 2017. p. 414-32.
11. Slichter SJ. Evidence-based platelet transfusion guidelines. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007;2007:172-8.
12. Levi M, Scully M. How I treat disseminated intravascular coagulation. *Blood* 2018;22;131:845-54.
13. Stasi R, Evangelista ML, Stipa E, Buccisano F, Venditti A, Amadori S, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: current concepts in pathophysiology and management. *Thromb Haemost* 2008;99:4-13.
14. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, López-Rodríguez A, et al. Recombinant human protein C World-wide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.
15. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, Dhainaut JF, Douglas IS, Finfer S, et al.; PROWESS-SHOCK Study Group. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med* 2012;366:2055-64.
16. Afshari A, Wetterslev J, Brok J, Møller AM. Antithrombin III for critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(3):CD005370.
17. Abraham E, Reinhart K, Opal S, Demeyer I, Doig C, Rodríguez AL, et al.; OPTIMIST Trial Study Group. Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:238-47.
18. Warkentin TE. How I diagnose and manage HIT. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2011;2011:143-9.
19. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence based Practical Guidelines. *Chest* 2012;141:e45S-530S.
20. Sekhri V, Mehta N, Rawat N, Lehrman SG, Aronow WS. Management of massive and nonmassive pulmonary embolism. *Arch Med Sci* 2012;8:957-69.
21. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jiménez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149:315-52.
22. Geerts W, Cook D, Selby R, Etchells E. Venous thromboembolism and its prevention in critical care. *J Crit Care* 2002;17:93-104.
23. Limpus A, Chaboyer W, McDonald E, Thalib L. Mechanical thromboprophylaxis in critically ill patients: a systematic review and metaanalysis. *Am J Crit Care* 2006;15:402-10.
24. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133(Suppl 6):381S-453S.
25. Cook D, Meade M, Guyatt G, Walter S, Heels-Ansdell D, Warkentin TE, et al. PROTECT Investigators. Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. *N Engl J Med* 2011;364:1305-14.