

7 Capítulo

Coagulación intravascular diseminada

Luis Javier García Frade

PUNTOS CLAVE

- Activación diseminada de la coagulación.
- Procesos desencadenantes.
- Score diagnóstico.
- Tratamiento del proceso causal y de soporte.

INTRODUCCIÓN

El Comité Científico y de Estandarización de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) sobre coagulación intravascular diseminada (CID) la define como: "Síndrome adquirido caracterizado por activación intravascular de la coagulación con fallo de localización, que se origina por diferentes causas. Puede iniciarse y causar daño en la microcirculación y producir disfunción orgánica. Diferencia a la CID según tenga o no manifestaciones clínicas (1).

PATOGENIA

La hemostasia está dirigida a reparar cualquier brecha vascular; múltiples mecanismos limitan esta acción a la zona lesionada

y previenen su activación inadecuada. En la CID los sistemas de coagulación y fibrinólisis se activan de forma anormal y masiva. La sangre se expone a sustancias procoagulantes de las cuales normalmente se ve protegida. Destacan la lesión endotelial, exposición a factor tisular (normalmente encriptado) a partir de micropartículas y monocitos (2), a enzimas proteolíticas activadoras de factor X, y la liberación de citosinas como TNF e IL-1. Recientemente se ha descrito la importancia de moléculas asociadas al daño celular (DAMP). Con la muerte celular se expone ADN libre y proteínas que se unen a este (histonas y HMGB1) que inducen agregación plaquetaria, activan la coagulación e inhiben la fibrinólisis. El ADN liberado de los neutrófilos (NET) es citotóxico y procoagulante (3) (Figura 1).

ETIOLOGÍA

La causa más frecuente es la sepsis o *shock* séptico, seguido por leucemias agudas (LMA-M3) y cáncer; complicaciones obstétricas, trauma, malformaciones vasculares, reacciones inmunológicas y hepatopatías (4).

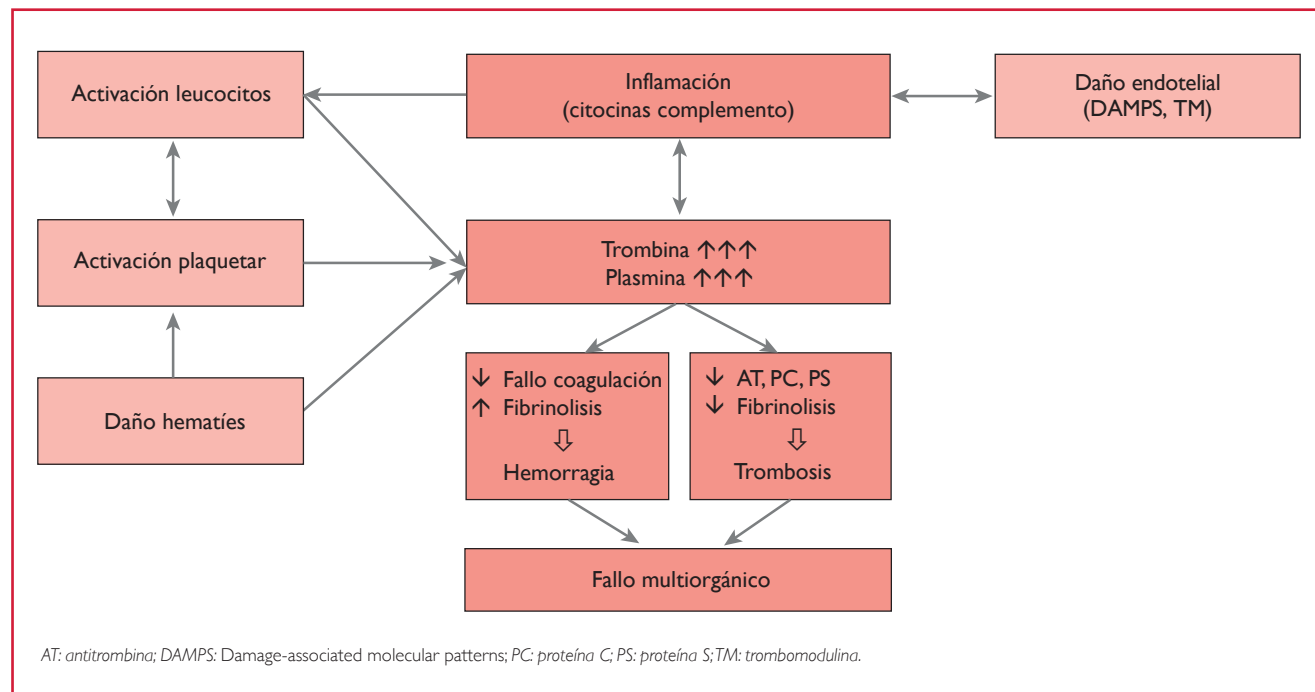


Figura 1. Mecanismo patogénico de la CID.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se caracteriza por hemorragia persistente en lugares de veno punción o de inserción de catéteres venosos, equimosis generalizadas, ya espontáneas o con traumatismos mínimos, hemorragias mucosas y hemorragias en cavidades serosas. Por otra parte, tromboflebitis en localizaciones inhabituales, distrés respiratorio, insuficiencia renal, confusión, convulsiones, necrosis distales (Figuras 2 y 3). Se producen hemorragias extensas e incontroladas en múltiples localizaciones, pero, por otra parte, la isquemia microvascular lleva a disfunción orgánica principalmente en riñón, pulmón y sistema nervioso central. Una generación excesiva de trombina con inhibición de la fibrinólisis lleva a una forma trombótica de CID (ejemplo, sepsis), siendo determinante la elevación de los niveles de PAI-1 (5).



Figura 2. Trombosis en CID. Lesiones isquémicas en extremidad superior derecha hasta antebrazo, necrosis de las falanges distales.

DIAGNÓSTICO

Es primordial identificar una causa subyacente reconocida como asociada a CID. Además, es preciso detectar anomalías de laboratorio que afecten a recuento de plaquetas, tiempos de coagulación, determinación de fibrinógeno y productos de degradación del fibrinógeno (PDF). Estas alteraciones deben ser valoradas de forma evolutiva (6). La trombocitopenia es el hallazgo más frecuente (93 %), en muchos casos no es profunda, por lo que es relevante valorar su descenso. Los tiem-

pos de protrombina (TP) y de tromboplastina parcial activada (TTPa) pueden ser normales hasta en un 50 % de casos. La hipofibrinogenemia marcada solo se encuentra en un 3 %. El dímero D es el más utilizado de los PDF, aunque persisten problemas en su estandarización.

La utilización de un sistema de calificación o score como el de ISTH (1) o el JAAM (Asociación Japonesa Medicina Aguda) (7) suponen una estandarización del diagnóstico (Tabla I). El score ISTH ha sido validado y se correlaciona con la mortalidad del paciente con sepsis, un score > 5 es compatible con CID

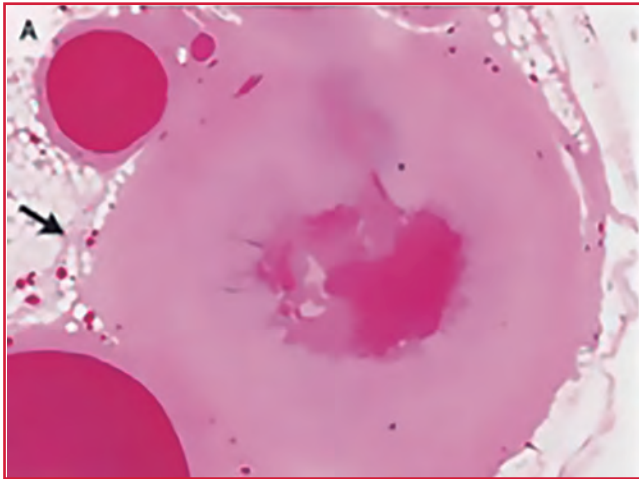


Figura 3. Trombosis en CID. Trombo arterial, organización temprana con inflamación aguda de la adventicia.

descompensada, si es < 5 puede ser sugestivo pero no afirmativo de CID compensada. Es el score más específico en sepsis con CID mientras que el JAAM es el más sensible. Ninguno de ellos se ajusta a los cambios hemostáticos en el embarazo. Erez y cols. (8) han desarrollado un score modificado con una sensibilidad del 88 % y especificidad del 96 %.

TRATAMIENTO

La clave del tratamiento radica en la posibilidad de eliminar la enfermedad subyacente. Como medidas de apoyo se incluyen

soporte hemodinámico, ventilatorio y transfusión de hematíes en hemorragias graves.

La transfusión de plaquetas o plasma se reserva para cuando existe hemorragia significativa o se precisa un procedimiento invasivo. En su ausencia un consenso internacional sugiere un umbral de plaquetas de $20 \times 10^9/l$ (9). Se recomiendan una o dos unidades de concentrado de plaquetas o bien una unidad de aféresis. En caso de intervención urgente, se administrarán plaquetas con umbral $< 50 \times 10^9/l$.

La reposición de factores se recomienda cuando se prolongan TP o TTPa $> 1,5$ veces lo normal y existe hemorragia significativa. Se realiza con plasma fresco congelado 15-30 ml/kg. Si el fibrinógeno es inferior a 100 mg/dl, se recomiendan 2 g de concentrado de fibrinógeno. En caso de sobrecarga de volumen, considerar el concentrado de complejo protrombínico, aunque puede inducir complicaciones trombóticas por llevar trazas de factores activados.

Existe escasa evidencia científica sobre el uso de heparina, excepción hecha del periodo perioperatorio y en hospitalización prolongada. Las Guías Británicas de 2009 (6) recomiendan realizar profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes sin hemorragia (A, IB). En CID subaguda con complicaciones trombóticas (cáncer, sepsis, hemangiomas) se puede valorar heparina no fraccionada con dosis inicial de 500 UI/hora.

Respecto al uso de antitrombina, un estudio con 2.314 pacientes sépticos no demostró beneficios en supervivencia y sí un aumento del riesgo de hemorragia (10). La utilización de dos dosis de antitrombina (1.500 UI/24 horas o 3.000 UI/24 horas) (11) en 1.026 pacientes con sepsis más CID y niveles de antitrombina inferior al 70 % no demostró mayores tasas de hemorragias con dosis altas. En Japón la utilización de antitrombina o

Tabla I

CID score. Valoración de riesgo: ¿tiene el paciente un proceso que puede originar CID?

	ISTH	JAAM
	≥ 5 compatible < 5 no afirmativo	> 4 compatible
<i>Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica</i>	No utiliza	> 3 : 1
<i>Plaquetas $\times 10^9/l$</i>	> 100 : 0 < 100 : 1 < 50 : 2	80-120 o reducción $> 30\%$: 1 < 80 , reducción $> 50\%$: 2
<i>PDF</i>	Normal: 0 Aumento moderado: 1 Aumento elevado: 2	10-25: 1 > 25 : 2
<i>Tiempo de protrombina</i>	Aumento < 3 s: 0 3-6 s: 1 > 6 s: 2	Ratio $> 1,2$: 1
<i>Fibrinógeno</i>	> 100 mg/dl: 0 < 100 mg/dl: 1	No utiliza

CID: coagulación intravascular diseminada; JAAM: Asociación Japonesa Medicina Aguda; ISTH: Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia.

trombomodulina recombinante está aprobada en sepsis con CID, AT (antitrombina) para lograr niveles > 70 % y trombomodulina para los casos más graves. Se requieren estudios más amplios para confirmar su utilidad.

Se ha descartado el uso de proteína C recombinante al no demostrar reducción de mortalidad a los 28 días y ante un aumento de hemorragias mayores, del 2 al 3,5 % (12), teniendo en cuenta que en todos los estudios la trombocitopenia < 30 x 10⁹/l fue criterio de exclusión. No obstante, en déficit homocigoto de proteína C con púrpura fulminante sí está indicado.

No se deben usar antifibrinolíticos, excepto en hiperfibrinólisis primaria con hemorragia grave, en este caso utilizar ácido tranexámico 1 g/8 horas (C, IV) (6).

PRONÓSTICO

Depende de la posibilidad de tratar la condición subyacente. La mortalidad en sepsis, trauma o grandes quemados oscila entre 40 y 80 %. En la sepsis una marcada disminución de AT al inicio se considera marcador de mal pronóstico. Las alteraciones analíticas comienzan a mejorar unos días después de desaparecer el agente desencadenante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). *Thromb Haemost* 2001; 86(5):1327-30.
2. Hellum M, Øvstebø R, Brusletto BS, Berg JP, Brandtzaeg P, Henriksen CE. Microparticle-associated tissue factor activity correlates with plasma levels of bacterial lipopolysaccharides in meningococcal septic shock. *Thromb Res* 2014; 133(3):507-14.
3. Liaw PC, Ito T, Iba T, Thachil J, Zeerleder S. DAMP and DIC: The role of extracellular DNA and DNA binding proteins in the pathogenesis of DIC. *Blood Reviews* 2016; 30:257-61.
4. Di Nisio M, Thachil J, Squizzato A. management of disseminated intravascular coagulation: A survey of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Res* 2015; 136:239-42.
5. García Frade LJ, Lorente JA, García Avello A, de Pablo R, Landín L. Plasminogen activator-1 levels determine the profibrinolytic response in disseminated intravascular coagulation. *Am J Hematol* 1992; 41:303-4.
6. Levi M, Toth CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *Brit J Haematol* 2009; 145:24-33.
7. Gando S, Saitoh D, Ogura H, Mayumi T, Koseki K, Ikeda T, et al. Natural history of disseminated intravascular coagulation diagnosed based on the newly established diagnostic criteria for critically ill patients: results of a multicenter, prospective survey. *Crit Care Med* 2008; 36(1):145-50.
8. Erez, O. Disseminated intravascular coagulation in pregnancy - Clinical phenotypes and diagnostic scores. *Thromb Res* 2017; 151(Supl 1):56-60.
9. Squizzato A, Hunt BJ, Kinasevitz GT, Wada H, Ten Cate H, Thachil J, et al. Supportive management strategies for disseminated intravascular coagulation. An international consensus. *Thromb Haemost* 2016; 115(5):896-904.
10. Warren BL, Eid A, Singer P, Pillay SS, Carl P, Novak I, et al. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286(15):1869-78.
11. Iba T, Gando S, Saitoh D, Wada H, Di Nisio M, Thachil J. Antithrombin supplementation and risk of bleeding in patients with sepsis-associated disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res* 2016; 145:46-50.
12. 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.