

Coagulación Intravascular Diseminada

Carlos Fondevila

Prof. Adjunto Medicina II- Hematología. Universidad del Salvador

c_fondevila@hotmail.com



REVISIÓN

SUPLEMENTO, Vol. 16: 36-40
Año 2012

1. DEFINICIÓN (MODIFICADO DE ISTH 2000)

Enfermedad trombohemorrágica sistémica y adquirida, originada en la microvasculatura, debida a activación intravascular y no localizada de la coagulación (generación de IIa) y de la fibrinólisis (acción de plasmina) y evidencia de consumo de factores, inhibidores naturales y plaquetas así como de acción de citoquinas.

El daño en la microvasculatura se manifiesta como microangiopatía y falla orgánica múltiple.

Este cuadro se asocia a situaciones clínicas bien definidas.

Fisiopatología

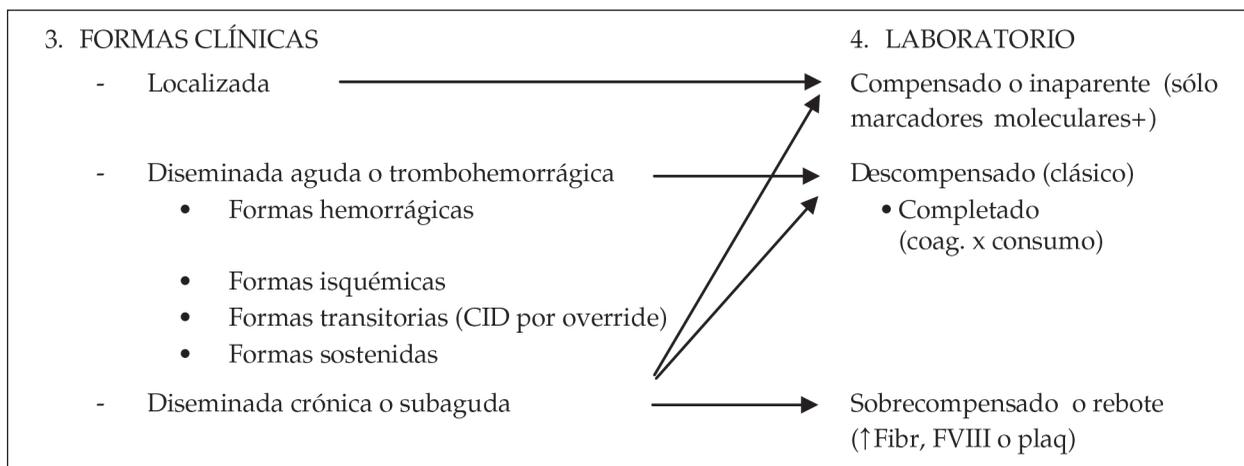
- Daño tisular (liberación de FT u otros procoagulantes)
- Daño endotelial (activación fase contacto)
- Falla del SRE (< aclaramiento de factores activados)

2. CAUSAS

- Sepsis e infecciones
- Trauma y destrucción de tejidos
- Calamidades obstétricas
- Neoplasias sólidas y leucemias
- Cardiopulmonares (SDRA, TEP, post PCR, superficies artificiales)
- Vasculares (hemangiomas, S. de Kasabach-Merritt, Klippel Trenaunay, THH, aneurisma de aorta, pre-eclampsia,)
- Falla hepática severa
- Reacciones inmunológicas y tóxicas (HIT, SAFC, reacción transfusional, rechazo trasplante, venenos animales)
- Hemólisis, hipoxia, acidosis severa, hipotermia, hipertermia

Causas más frecuentes según forma clínica

CID AGUDA	CID CRÓNICA	CID LOCALIZADA
Infeción	Cáncer	Hemangioma gigante
Trauma tisular	Feto muerto y retenido	(sindr. De Kasabach-Merritt)
Calamidades obstétricas	Mieloproliferativos	Aneurisma aorta abdominal
	Hepatopatías	Telangiectasia hemorrágica heredit.
	Colagenopatías (LES, esclerodermia)	SUH, PTT
	Nefropatías (SUH, GNF)	Rechazo agudo de trasplante renal



5. DIAGNÓSTICO

En CID aguda: los eventos isquémicos son precoces pero usualmente no visibles (excepto piel). El sangrado es el dato clínico más obvio.

- *situación clínica proclive (presencia de causa probable)*
- *aparición de plaquetopenia no explicable, púrpura o hemorragia (usualmente 3 o más sitios de sangrado no relacionados: babeo por heridas o sitios de punción, equimosis en napa, bullas hemorrágicas, hematomas en el TCS)*
- *Y/o evidencia de trombosis macro o microvascular (cianosis, isquemia acral, necrosis o gangrena, púrpura fulminans, catástrofe antifosfolipídica).*
- *perfil de laboratorio*

Se han diseñado varios scores para diagnóstico. El score ISTH y el score JAMM (Japón) han sido validados clínicamente.

- *Ambos son complejos de recordar. Sufren “contaminación” si hay coagulopatía de base (plaquetopenia primaria por cáncer o Qx, aumento del DD en embarazo, aumento de FI y FVIII como reactivantes de fase en inflamación y sepsis).*
- *Score ISTH: es el más específico para CID en sepsis. Menos sensible.*
- *Score JAAM (incorpora presencia de SRIS): el más sensible/precoz para CID en sepsis.*
- *Score JMHW (incorpora presencia de sangrado): el más útil para diagnóstico de CID en leucemias*

La CID crónica presenta más expresión bioquímica que clínica.

- *Sangrado escaso y subagudo (púrpura, equimosis en napa).*
- *Trombosis local y fugaz (tromboflebitis migrans et saltans).*
- *Evidencia bioquímica de alto recambio de factores (rebote) con descompensaciones periódicas a la forma aguda clásica.*

Laboratorio. Hallazgos más frecuentes

- Plaquetopenia 98% (50% <50mil)
 - Caída progresiva aún con recuentos normales
- PDFs (incluye DD)
- Monómeros de fibrina soluble (S≅100% pero baja E)
 - Mide sólo fibrina intravascular. Reacción cruzada con PDFs
 - Carecemos de tests fáciles de aplicar
- TP o APTT 50-60% prolongados (50-60%)
 - Presencia de onda bifásica del APTT (analizadores foto-ópticos); es independiente de si está o no prolongado
- Fibrinógenopenia 30%
- Esquistocitos 10%

Laboratorio. Sensibilidad y especificidad

	S	E
Plaquetopenia	70-95	50
Fibrinogenopenia	20-80 ¹	90
↑TP	75-90	90 ²
↑KPTT	60-90	90 ²
PDFs	95 ³	60 ⁴
dímero D	85-95 ³	97 ⁴
PDFs+DD	100	97
Δ waveform APTT	90	90
Monómeros fibrina soluble	>95 ⁵	65

1 más que una cifra baja, importa encontrar un descenso progresivo, lo cual aumenta la S

2 en ausencia de hepatopatía, heparina o dicumarínicos

3 falsos negativos cuando sólo hay fragmentos tempranos

4 falsos positivos en IH, IR o presencia de fibrina extravascular (trauma local, inflamación, colección o Cx)

5 fibrina soluble en plasma es diagnóstico de CID.

Requiere fragmentos grandes o tempranos (X e Y)

Score ISTH (CID ≥5)			Score JAAM (CID ≥5)		
Plaquetas	>100000	0	Presencia de 3 o+ criterios de SRIS		1
	<100000	1			
	<50000	2	Plaquetas	<120000 />50%↓ en 24hs	1
DD o PDFs	no aumentado	0		<80000 />30%↓ en 24hs	3
	aumento moder	2	PDF	10-20	1
	aumento fuerte	3		>25	3
TP	<3 seg	0	TP ratio	>1.2	1
	>3 seg	1	Fibrinógeno	<3.5	1
	>6 seg	2			
Fibrinógeno	>100	0	JTH 2004, 2:1924 y 2006, 4:90		
	≤100	1	Blood Coagul Fibrinolysis 2005, 16:535		

JTH 2004, 2:1924 y 2006, 4:90

Blood Coagul Fibrinolysis 2005, 16:535

6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

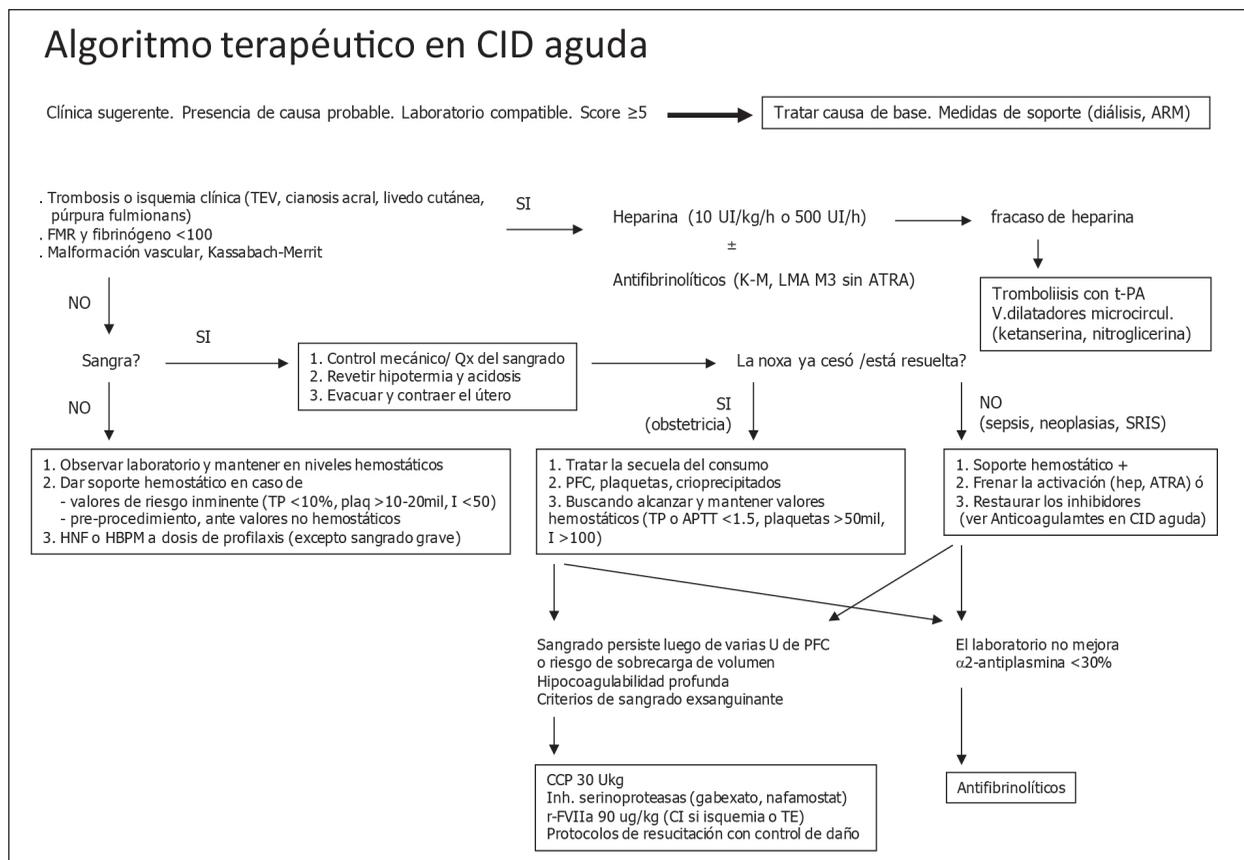
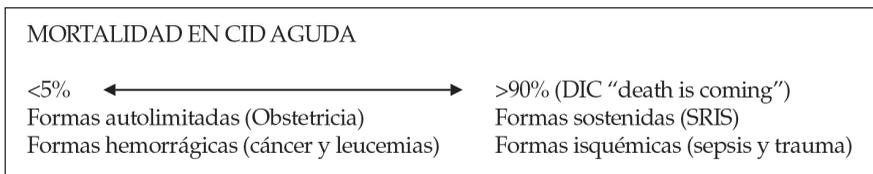
- Déficit múltiple de factores (falla de síntesis, hepatopatía, depleción/dilución por sangrado exanguinante)
 - no evidencia de acción de trombina o plasmina (DD/ PDFs -). Frotis sin microangiopatía
- Otras microangiopatías con plaquetopenia, marcadores moleculares+ y trombosis o hemorragia
 - no consumo de factores ni fibrinogenopenia
 - en PTT plaquetas MUY bajas, LDH muy elevada, esquistocitos muy abundantes
- Fibrinólisis primaria (ca' mama o próstata, LMA M3, post CEC, hemangioma cavernoso gigante).

Diagnóstico diferencial. CID vs. Fibrinólisis Primaria

	CID	Fibrinólisis primaria
<i>De utilidad práctica</i>		
Frotis	microangiopatía	normal
Plaquetas	disminuidas	normales (excepto enf. de base)
dímero D	elevado	normal
AT	disminuida	normal
<i>Útiles pero difíciles de implementar en la práctica</i>		
Fibrina soluble	presente	ausente
Tests paracoagulación	positivos	negativos
F ₁₊₂	elevado	normal
FPA	elevado	normal
FP4	elevado	normal
TAT	elevado	normal
B β 15-42	elevado	normal
α 2-AP	descendida	MUY descendida
<i>No útiles</i>		
Factores	descendidos	descendidos
PDF/pdf	elevado	elevado
B β 1-42	elevado	elevado

8. TRATAMIENTO DE LAS FORMAS AGUDAS

- Formas asintomáticas (sólo Δ laboratorio) → conducta expectante
- 2/3 formas con sangrado clínico → soporte transfusional
- 1/3 formas con isquemia clínica → anticoagulantes (heparina), inhibidores de la coagulación (AT, rhPCa)
- Recomendaciones terapéuticas (UK 2009, Japón 2009) basadas en evidencia de baja calidad o consenso de expertos.
- Discrepancias en la forma de evaluar la eficacia del tratamiento: sobrevida (EEUU y Europa), mejoría del laboratorio (Japón), prevenir la trombosis (UK)



ANTICOAGULANTES EN CID AGUDA [CALIDAD DE LA EVIDENCIA]

Heparina no fraccionada [3]

- Menor mortalidad que placebo en análisis retrospectivo de trials de AT y rh-PCa
- Más sangrado con uso simultáneo de AT o rh-PCa
- RCT (HETRASE) 500 U/h no beneficio vs. placebo (tampoco en aquellos con coagulograma anormal). Crit Care Med 2009, 37:1185
- Guía UK recomendando su uso a dosis de profilaxis TVP (aún con sangrado no grave). Br J Hematol 2009, 145:24
- NO: obstetricia, hepatopatía aguda, compromiso SNC

HBPM

- 1 RCT dalteparina más eficacia y menos sangrado que HNF [2b]. Sakuragawa, Thromb Res 1993
- Guía Japón recomienda su uso con el objetivo puesto en revertir la coagulopatía. Thromb Res 2010,125:6

Cc. AT

- Beneficio vs. placebo en sepsis grave (KyberSept) [1b]. Crit Care Med 2006, 34:285 y JTH 2006, 4:90
- 1ra. elección en hígado graso agudo, hepatitis fulminante

Cc. rh-PCa en sepsis con o sin CID

- Dosis estándar (24ug/kg/h x 4d) beneficio sobre placebo en sepsis grave de alto riesgo con o sin CID (PROWESS) [A 1b]. NEJM 2001, 344:699; JTH 2004, 2:1924; Br J Haematol 2009, 145:24
- En sepsis severa: sólo resultaría costo efectiva si ≥3 disfunciones orgánicas y bajo riesgo de sangrado. Crit Care. 2011, 15(5):R228.
- No beneficio en sepsis grave de bajo riesgo (ADRESS). NEJM 2005, 353:1332. No beneficio en niños con más sangrado cerebral (estudio RESOLVE)
- Recomendación en contra de su uso en pacientes con trombocitopenia o alto riesgo de sangrado (guías BCSH Br J Haematol 2009, 145:24). No CI el uso

- concomitante de heparina a dosis de profilaxis. Am J Resp Crit Care Med 2007, 176:483
- Uso en púrpura fulminans (sepsis por neumo o meningococo)
 - Suspender infusión 2hs antes de cirugía.
 - Recomendación *en contra* (FDA, EMA, guías BCSH) luego de que los resultados preliminares del estu-

dio PROWESS-SHOCK no mostraron reducción de mortalidad (ni aún en subgrupo con déficit severo de PC). Thachil J, Br J Hematol 2012 (en prensa)

Cc. rh-PCa en CID

- Dosis baja: 1 RCT rh-PCa 2.5ug/kg/h beneficio sobre HNF [2b]. Int J Hematol 2002, 75:540

Tratamiento de otras formas de CID

CID crónica	CID localizada
<ul style="list-style-type: none"> - Tratar enfermedad de base (neoplasia) - HNF o HBPM SC (laboratorio con perfil de consumo y valores de riesgo) - Antifibrinolíticos ±HBPM (ca´ próstata) - Tratar la trombosis o tromboflebitis migratriz <ul style="list-style-type: none"> - Dicumarínicos (fallas aún en rango) - HNF o HBPM 	<ul style="list-style-type: none"> - Frenar activación y consumo (si hay laboratorio de riesgo) - HNF o HBPM - Antifibrinolíticos - Ambos - Cirugía

Circulation 2005, 69: 1150. Haematologica 2005, 90 (Supl) ECR29

BIBLIOGRAFÍA

1. Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M; Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. Thromb Haemost. 2001 Nov;86(5):1327-30
2. Dempfle CE, Wurst M, Smolinski M, Lorenz S, Osika A, Olenik D, Fiedler F, Borggreffe M. Use of soluble fibrin antigen instead of D-dimer as fibrin-related marker may enhance the prognostic power of the ISTH overt DIC score. Thromb Haemost. 2004 Apr;91(4):812-8.
3. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol. 2009 Apr;145(1):24-33.
4. Iwai K, Uchino S, Endo A, Saito K, Kase Y, Prospective external validation of the new scoring system for disseminated intravascular coagulation by Japanese Association for Acute Medicine (JAAM). Thromb Res. 2010 Sep;126(3):217-21
5. Okamoto K, Wada H, Hatada T, Uchiyama T, Kawasugi K, Mayumi T, Gando S, Kushimoto S, Seki Y, Madoiwa S, Asakura H, Koga S, Iba T, Maruyama I; Japanese Frequency and hemostatic abnormalities in pre-DIC patients. Society of Thrombosis Hemostasis/DIC subcommittee. Thromb Res. 2010 Jul;126(1):74-8
6. Levi M. Japanese consensus for disseminated intravascular coagulation (DIC): is it a small world after all? Thromb Res. 2010 Jan;125(1):4-5.