

Coagulación intravascular diseminada

Jesús Daniel Mogollón Gallo*
Meike Katheleen Merchán Figueroa*
Carlos Andrés Gualdrón Frías**
Paula Andrea Parra Pinzón*
Diana Patricia Niño Rodríguez*
Vicky Johanna Obando Bustos***

*Médico. Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia. Tunja. Colombia

**Médico. Grupo de investigación ACEMED-UPTC. Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia - UPTC. Tunja, Colombia.

***Médico y cirujano. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá D.C. Colombia.

Correspondencia: Sr. Carlos Andrés Gualdrón Frías. Dirección: Calle 24 No. 5-63. Antiguo Hospital San Rafael de Tunja. Teléfono: +57 8 7405626. Tunja. Colombia. Correo electrónico: carlos.gualdron@uptc.edu.co

Resumen

La coagulación intravascular diseminada es un estado alterado de la coagulación secundario a cuadros inflamatorios locales o sistémicos. Se caracteriza por un aumento de la coagulación y una inadecuada fibrinólisis endógena que da como resultado la formación de fibrina intravascular, trombosis microvascular multiorgánica y un excesivo consumo de los factores de coagulación sanguínea, esto desencadena sangrados severos y trombosis, los cuales conducen a falla orgánica y circulatoria como principal manifestación clínica. Este artículo tiene como objetivo realizar una revisión del estado del arte describiendo su definición, etiología, fisiopatología, manifestaciones clínicas y actualidades en su diagnóstico y tratamiento. Para esto, se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed utilizando el término MeSH “Disseminated Intravascular Coagulation”, seleccionándose 63 artículos por la relevancia y pertinencia de su información al objetivo de la investigación. De esta manera, se espera brindar al clínico las herramientas necesarias para responder adecuadamente frente a esta patología. **MÉD.UIS.2020;33(2):75-84.**

Palabras clave: Coagulación Intravascular Diseminada. Trombina. Fibrinólisis. Hemorragia. Trombosis.

Disseminated intravascular coagulation

Abstract

Disseminated Intravascular Coagulation is an altered state of coagulation secondary to local or systemic inflammatory symptoms. It is characterized by increased coagulation and inadequate endogenous fibrinolysis resulting in intravascular fibrin formation, multi-organ microvascular thrombosis, and excessive consumption of blood coagulation factors, this triggers severe bleeding and thrombosis, which lead to organic and circulatory failure as the main clinical manifestation. This article aims to review the state of the art describing its definition, etiology, pathophysiology, clinical manifestations and news in its diagnosis and treatment. Accordingly, a bibliographic search was carried out in PubMed using the MeSH term “Disseminated Intravascular Coagulation”, selecting 63 articles for the relevance and pertinence of their information to the objective of the investigation. Therefore, it is expected to provide the clinician with the necessary tools to adequately respond to this pathology. **MÉD.UIS.2020;33(2):75-84.**

Keywords: Disseminated Intravascular Coagulation. Thrombin. Fibrinolysis. Hemorrhage. Thrombosis.

¿Cómo citar este artículo?: Mogollón JD, Merchán MK, Gualdrón CA, Parra PA, Niño DP, Obando VJ. Coagulación intravascular diseminada. **MÉD.UIS.2020;33(2):75-84.** doi: 10.18273/revmed.v33n2-2020008

Introducción

La Coagulación Intravascular Diseminada (CID) es un estado alterado de la coagulación que consiste en la activación intensa de los componentes hemostáticos por estados de inflamación de tipo local o sistémicos frecuentes como infección, trauma, cáncer, entre otros.^{1,2,3,4} La CID desencadena sangrados severos y trombosis, los cuales conducen a falla orgánica y circulatoria como principal manifestación clínica^{5,6}. Ejemplos típicos de CID con fenotipo hemorrágico son los casos asociados con leucemia promielocítica aguda, insolación y algunos tumores malignos como el carcinoma de próstata; por otro lado, la CID en la fase tardía del trauma es un fenotipo trombótico⁷.

Dado que se trata de un fenómeno secundario, aún no es muy clara su incidencia sin realizar suposiciones o extrapolación de datos. Un estudio de referencia, realizado por Singh et al, en la Clínica Mayo de Minnesota, Estados Unidos, encontró una disminución en la incidencia de CID pasando de 26.2 en 100 000 al año en el 2004 a 18.6 en 100 000 en el año 2010, sin embargo, se sugieren evaluaciones más extensas durante períodos de tiempo más largo, dado que son escasos dichos estudios a nivel mundial. Su presentación aumenta con la edad y si bien es más frecuente en hombres, la tasa de mortalidad sigue siendo la misma entre ambos géneros⁸. En el momento de la búsqueda bibliográfica no se encontraron datos epidemiológicos certeros sobre la incidencia de CID en Colombia. Es por esto, que disponer de una revisión bibliográfica actualizada sobre CID es de gran importancia para la comunidad médica, ya que se relaciona con diferentes escenarios clínicos frecuentes en el entorno hospitalario tales como trauma, infección, sepsis, neoplasias, hemorragias, quemaduras, inmunodeficiencias, trasplantes, alteraciones metabólicas, isquemia y paro cardíaco^{3,5,8}. En este sentido, el objetivo de la revisión es generar una herramienta útil en el conocimiento y comprensión de esta patología, mediante la revisión de la definición, etiología, fisiopatología, presentación clínica, así como el diagnóstico y manejo de la CID.

Metodología de búsqueda

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed utilizando los términos MeSH "Disseminated", "Intravascular", "Coagulation" en octubre de 2018, encontrándose 10718 resultados en total. Posteriormente, las citas se filtraron de acuerdo

con el tipo de estudio seleccionando reportes de caso, ensayos clínicos, revisiones narrativas, metaanálisis, revisiones sistemáticas, cartas al editor y editoriales. Así mismo, se filtró por idioma inglés seleccionando las citas que hubiesen sido escritas en dicho idioma, con lo que se obtuvieron 3608 resultados. Posteriormente, se filtró por fecha de publicación, seleccionando aquella que no sobrepasaran los 5 años, con lo que se obtuvieron 361 resultados. A excepción de 10 publicaciones que se consideraron relevantes para la revisión debido a que son las publicaciones originales de los primeros hallazgos de la enfermedad, manifestaciones clínicas de importancia, por lo que contenían información relevante para la revisión y merecían ser incluidas. De estos, se descartaron 187 artículos debido a que los títulos de los mismos no se ajustaban al objetivo de la revisión. Se leyó el resumen de 174 resultados restantes de los que se excluyeron artículos incompletos, repetidos, que no describieran el desarrollo de CID, que suministraran información superficial del tema a tratar o que se enfocaran en otros estados patológicos; seleccionándose 63 artículos por la relevancia y pertinencia de su información al objetivo de la investigación.

Desarrollo del tema

Definición

La CID se define como un trastorno adquirido de la hemostasia secundario a un cuadro clínico subyacente, se caracteriza por la activación sistémica de la coagulación y una fibrinólisis endógena inadecuada que da como resultado la formación de fibrina intravascular^{5,9,10}. La trombina circulante hace que se formen microtrombos en vasos sanguíneos pequeños y trombos en vasos sanguíneos medianos y grandes, lo que finalmente produce hipoxia de los tejidos¹¹. Debido a la generación excesiva de trombina, el consumo de plaquetas y factores de coagulación; el trastorno paradójicamente produce hemorragia generalizada, hemorragias difusas multiorgánicas y necrosis hemorrágica, que pueden comprometer el suministro de sangre a diferentes órganos y finalmente producir falla orgánica^{11,12}. La CID se asocia con mayor frecuencia a infección sistémica o inflamación y, por lo tanto, se asocia a sepsis, traumatismos, neoplasias y trastornos inmunodeficientes¹¹. La CID implica la evaluación de parámetros de coagulación incluyendo niveles de Dímero D(D-D), Tiempo Parcial de Tromboplastina

(TPT), Tiempo de Protrombina(TP), concentración de fibrinógeno y recuentos de plaquetas¹³. La morfología de glóbulos rojos en un frotis de sangre periférica se evalúa frecuentemente para evaluar esquistocitos, como característica morfológica útil que puede estar presente en CID¹³.

Etiología de la CID

La CID es una complicación que puede surgir de una serie de patologías, que incluyen infección, trauma y cáncer dentro de las causas más frecuentes⁴ pero se pueden encontrar diferentes etiologías de acuerdo a las presentaciones clínicas y grupo etario mencionados a continuación. (Ver Tabla 1)

Tabla 1. Etiología de la coagulación intravascular diseminada.

Neonatos	Infecciones por <i>Streptococcus</i> del grupo β hemolítico, citomegalovirus, enterovirus, infecciones micóticas, enterocolitis necrotizante, asfixia perinatal, distrés respiratorio y alteraciones metabólicas ¹⁴ .
Niños	Infecciones, traumas, tumores, enfermedades neoplásicas, afecciones gastrointestinales, quemaduras, síndrome de Reye e inmunodeficiencias ¹ .
Embarazadas	Hemorragia aguda periparto por atonía uterina, laceraciones cervicales y vaginales, ruptura uterina; abrupción placentaria; preeclampsia, eclampsia, síndrome de HELLP, muerte fetal retenida, aborto séptico e infección intrauterina ¹⁵ .
CID aguda	Alteraciones ginecológicas, traumas severos, leucemia promielocítica, perforación de diverticulitis, ulceración, abscesos intraabdominales, neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda, anafilaxis, rechazo de trasplantes o transfusiones sanguíneas ¹⁶ .
CID crónica	Neoplasias, enfermedades mieloproliferativas y muerte fetal retenida ¹⁷ .
CID localizada	Hemangioma, aneurisma en la aorta abdominal ¹⁸ .

Fuente: autores.

Existen algunos factores predisponentes para el desarrollo de la CID entre los cuales se encuentran la presencia de trombocitopenia, TP y TPT prolongado, fibrinógeno bajo en plasma, elevación del D-D, disfunción renal, hepática, respiratoria, shock y antecedentes de neoplasias¹⁹.

Fisiopatología

La hemostasia normal asegura la formación de un coágulo de sangre en el sitio de la lesión del vaso, seguido de la resolución de este para permitir la reparación del tejido²⁰. En la CID, los procesos de

coagulación y fibrinólisis se activan anormalmente (y a menudo masivamente) dentro de la vasculatura²¹. Para hacer un recuento de la fisiopatología de CID es necesario iniciar por el proceso de homeostasis normal, este proceso tiene lugar en tres etapas esenciales²²: inicia como respuesta a la rotura del vaso o una lesión de este, tiene lugar una cascada compleja de reacciones químicas en la sangre que afecta los factores de la coagulación sanguínea; siendo el resultado neto la formación de un complejo llamado grupo activador de la protrombina²².

Posteriormente, el activador de la protrombina cataliza la conversión de protrombina en trombina²². El proceso finaliza con la trombina actuando como una enzima, convirtiendo el fibrinógeno en fibras de fibrina que atrapan en su red plaquetas, células sanguíneas y plasma para formar el coágulo²².

Las etiologías previamente descritas liberan Factor Tisular (FT) proveniente de células endoteliales y células mononucleares, las cuáles activan lo que antes se denominaba “vía extrínseca” involucrando al factor VII^{14,21,23}. La cascada de la coagulación tiene 3 fases: iniciación, amplificación y propagación²⁴.

1. **Iniciación:** el factor VII se une al FT y es rápidamente activado por proteasas. El complejo factor VIIa/TF activa al factor X y al factor IX²⁴. Factor Xa activa al factor V, el factor Xa junto con el factor Va produce pequeñas cantidades de trombina²⁴. Esta trombina no es suficiente para escindir fibrinógeno en fibrina, sin embargo, juega un papel crítico en la amplificación de la señal inicial de trombina²⁴.

2. **Amplificación:** la pequeña cantidad de trombina inicial se une a las plaquetas que se han adherido a los componentes de la matriz extravascular en el sitio del daño mediado en parte por la unión del factor de Von Willebrand al colágeno²⁴. El proceso de unión a las proteínas de la matriz, especialmente el colágeno, activa parcialmente las plaquetas²⁴. Esto resulta en la desgranulación de estas plaquetas que libera altas cantidades de factor V parcialmente activado²⁴. La trombina escinde el factor V parcialmente activado a una forma completamente activa²⁴. La trombina también escinde el factor VIII, liberándolo del factor Von Willebrand²⁴. Además, la trombina activa el factor XI unido a la superficie plaquetaria²⁴.

3. **Propagación:** el complejo del factor IXa / VIIIa se ensambla cuando el factor IXa alcanza la superficie de la plaqueta²⁴. Además, el factor XIa puede

proporcionar factor IXa adicional directamente en la superficie de las plaquetas²⁴. El factor X se recluta a la superficie de las plaquetas activadas y es activado por el complejo del factor IXa / VIIIa²⁴. El complejo Xa/Va generan una explosión de trombina suficiente para formar un coágulo hemostático estable de fibrina y promueve el efecto inflamatorio de los glóbulos blancos^{24,14}. Esto puede ocurrir en la microvasculatura y/o vasos más grandes²¹.

La formación extensa de trombos, a su vez, conduce al consumo de factores de coagulación endógenos, produciendo una “coagulopatía de consumo”; además de plaquetas y factores anticoagulantes (p. ej., proteína S, proteína C, antitrombina)^{14,21}. La fibrinólisis se activa en los sitios de formación de trombos, con la generación de Productos de Degradación de Fibrina (FDP) que, cuando están presentes en cantidades significativas, interfieren tanto con la formación de coágulos de fibrina como con la agregación plaquetaria²¹. El daño de tejido u órganos puede resultar de una perfusión reducida, trombosis y/o sangrado, dando como resultado una morbilidad y mortalidad significativas²¹.

Cada vez hay más pruebas que sugieren que las Moléculas de Patrón Asociadas a Daño (DAMPs) que incluyen ADN libre de células (cfDNA), histonas extracelulares y proteínas de unión al ADN están asociadas a la patogénesis de CID²⁵. Los niveles elevados de cfDNA extracelular circulante, normalmente encontrados a 1 mcg/ml en personas sanas, se encuentran en diversas condiciones patológicas, incluyendo sepsis, traumatismos, cáncer y enfermedades autoinmunes, y proporcionan evidencia de una extensa formación de Trampas Extracelulares de Neutrófilos (NETs)²⁶. NETs son estructuras similares a redes, compuestas por cromatina descondensada recubierta con una variedad de proteínas celulares como la mieloperoxidasa, la elastasa de neutrófilos, las histonas y la proteína de la caja 1 del grupo de alta movilidad (HMGB1) que se liberan de neutrófilos muertos²⁶.

La netosis parece ser un componente altamente regulado de la inmunidad innata que protege contra patógenos microbianos, pero se desregula en condiciones inflamatorias severas. El cfDNA y otras proteínas nucleares liberadas durante la netosis son citotóxicas y juegan un papel importante en la patogénesis de la CID debido a que es altamente procoagulante^{26,27}.

Según Kim et al, los niveles plasmáticos elevados de complejos de ADN-histonas y ADN bicatenario (dsDNA), considerados marcadores *in vivo* de netosis, se correlacionaron con la gravedad de la coagulopatía en CID y fueron factores pronósticos independientes²⁸.

Manifestaciones clínicas

Debido a que la CID es una manifestación secundaria, el diagnóstico de este trastorno se sospechará a partir de la condición clínica de base^{29,30,31}. En las manifestaciones clínicas existe dominancia de un fenotipo hemorrágico o sangrante, el cual se origina a causa del consumo de plaquetas, factores de la coagulación y/o una producción acelerada de plasmina^{30,31}. Por el contrario, el tipo microtrombótico que representa solo un 5 a 10% de los casos, ocurre por un exceso de trombina, la activación plaquetaria, la netosis, el consumo de los factores anticoagulantes y/o el daño celular, desarrollando así trombos de fibrina; también es frecuente la presentación de cuadros mixtos^{30,31,32,33}.

La trombosis que conlleva a isquemia e hipoperfusión, desencadena estados de disfunción orgánica, manifestándose a nivel cutáneo como púrpura fulminante, a nivel renal como insuficiencia renal aguda, la cual se presenta en un 40% de los pacientes, a nivel hepático es típica la ictericia, a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC) se presentan estados de coma, delirios y síntomas focales neurológicos transitorios y a nivel pulmonar podrá manifestarse como síndrome de distrés respiratorio^{14,30,34}. También puede estar presente el síndrome de Waterhouse-Friderichsen en pacientes pediátricos cuando se produce infarto o hipoperfusión en las glándulas suprarrenales asociado a estados de sepsis meningocócica¹⁴.

Debido al sangrado subcutáneo se pueden apreciar petequias y equimosis, así mismo, este puede ir desde sangrado en puntos de venopunción de tipo leve, hasta sangrados de los órganos y hemorragias de progresión acelerada que pueden comprometer la vida, especialmente si se generan en los pulmones, (cuya clínica se caracteriza por disnea y hemoptisis), en el SNC o en el tracto gastrointestinal se presenta un cuadro muy similar al trombótico^{16,19,29,30,34}.

Los hallazgos clínicos y paraclínicos pueden variar dependiendo de si la CID es aguda o crónica, a continuación, se describirán las manifestaciones clínicas de cada una:

CID aguda: generalmente se manifiesta con sangrados debido al consumo de los factores de coagulación, plaquetas y fibrina²⁹. Un exceso de trombina produce una respuesta exagerada de activación de la coagulación, sin embargo, cuando se inicia la fibrinólisis asociada al consumo de plaquetas, se genera inhibición de la polimerización de la fibrina interfiriendo en la agregación plaquetaria, generando así el sangrado³¹. También se puede presentar disfunción orgánica, principalmente renal, seguida de la hepática y pulmonar, estados de choque, tromboembolias y por último alteraciones del SNC³⁴.

CID crónica: se asocia con diferentes causas, la más frecuente es el cáncer, se presenta un consumo de factores y plaquetas menos vigoroso que en el estadio agudo además de que existe una compensación del organismo al generar nuevos factores y plaquetas, los FDP se eliminan eficazmente por el hígado, motivo por el cual en este cuadro predomina el estado trombotico sobre el sangrado³¹.

Diagnóstico

La CID posee características dinámicas, por lo cual se precisa de la repetición de las pruebas^{15,33}. Su diagnóstico se confirma solo por paraclínicos los cuales deben ser tomados en una secuencia lógica según la clínica del paciente^{33,35}. Con los estudios de laboratorio se evalúa la vía procoagulante mediante el TP y el TPT, además del recuento plaquetario y los niveles de fibrinógeno³³. En la vía fibrinolítica se evalúa los FDP o D-D, el perfil de laboratorios siempre debe vincularse al estado clínico y desarrollo del paciente, la ventaja que ofrecen estas pruebas de laboratorio es que poseen una alta disponibilidad en la práctica clínica^{14,33}.

Hallazgos en la vía procoagulante

En los tiempos de coagulación se hallará una prolongación cuando existe un consumo de factores de la coagulación mayor o igual al 50%¹⁸. En ocasiones el TPT puede retardarse en su prolongación debido a una respuesta de la fase aguda que eleva los niveles del factor VIII debido a que la metaloproteinasa ADAMTS-13, que escinde el factor de Von Willebrand, se halla reducida; también como respuesta a la heparina o estados especiales como el embarazo en el cual se acortan los tiempos de coagulación^{15,18,33}. La prolongación de los tiempos de coagulación

se presenta hasta en un 95% de los pacientes con CID y en un 14 a 28% de los pacientes en cuidado intensivo³⁶. Debido al retraso en la prolongación del TPT producido durante la fase aguda de la CID, se prefiere el uso del TP o en caso de no estar disponible, la utilización del INR es una buena opción^{12,33}.

La trombocitopenia por debajo de 100 000/mm³ es el hallazgo de laboratorio más común en la CID, con una alta sensibilidad pero escasa especificidad, ya que también puede alterarse en situaciones como infecciones, aplasia medular o por fármacos^{12,18,33}. A la trombocitopenia en la CID se asocia una función anormal de las plaquetas favoreciendo sangrados y agregación plaquetaria junto a la liberación de factores procoagulantes³³. Solo un 35% de los casos de trombocitopenia se debe a la CID, incluso en algunas ocasiones durante la fase hiperaguda donde la coagulopatía por consumo no es tan marcada, el recuento plaquetario puede ser normal, por lo que el cambio con tendencia a la baja en el recuento plaquetario se considera más importante que el hallazgo de recuentos bajos de plaquetas^{12,15,36}. En pacientes con trombocitopenia se debe tener precaución al corregirla pues se ha encontrado que las plaquetas activadas estimulan procesos de netosis, llegando a provocar trombosis venosa o arterial^{12,26,37,38}.

En los niveles de fibrinógeno sucede una situación similar a la de las plaquetas, más que considerar un valor absoluto bajo, se busca la medición continua con tendencia a la baja de los niveles de fibrinógeno, ya que sus valores pueden variar al ser un reactante de fase aguda^{15,33}. Sin embargo, el fibrinógeno bajo aunque con una especificidad del 100%, su sensibilidad es muy baja (22 – 28%) y en ciertas ocasiones, principalmente en fases crónicas de la CID, los valores del fibrinógeno pueden encontrarse normales^{18,33}.

Hallazgos en la vía fibrinolítica

Los FDP y el D-D poseen una alta aplicación en el entorno clínico, principalmente el D-D para el diagnóstico de tromboembolia venosa³³, sin embargo, los FDP resultan poco específicos al no lograr diferenciar entre la degradación de la fibrina reticulada y el fibrinógeno, además de encontrarse elevados en el 42% de los pacientes en UCI, en un 80% de los pacientes con trauma o postoperatorios y un 99% en los pacientes con sepsis y en la CID^{12,36}.

Esta prueba tampoco tiene mucha utilidad en pacientes embarazadas, puesto que sus valores ya se encuentran elevados antes de instaurarse un estado patológico, por lo cual se prefiere evaluar un aumento del D-D en la patología obstétrica o pruebas como la tromboelastografía o la tromboelastometría^{15,39}. Un estudio realizado en 360 casos de CID que evaluó el desempeño de FDP y DD determinó que un valor de FDP mayor a 10mg/L y un valor mayor de 3 µg/ml de D-D poseía una alta sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de CID además de ser capaz de diferenciar en los procesos desencadenantes de CID no convertida y en una CID establecida⁴⁰.

Posibles marcadores para el diagnóstico de CID

Anticoagulantes endógenos como la antitrombina y la proteína C han demostrado poseer un valor más pronóstico que diagnóstico, sin embargo, su limitada accesibilidad y falta de estudios que determinen la sensibilidad y especificidad impiden su uso en el área clínica^{33,41,42}.

Otra técnica es la tromboelastografía que permite evaluar en tiempo real el estado de la coagulación del paciente, esto genera una ventaja aparente pues permitiría evaluar la función plaquetaria y fibrinolítica, sin embargo, no existen pruebas que evalúen la superioridad de esta técnica con respecto a las convencionales^{33,36,41}.

Sistemas de puntuación para CID

La Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH por sus siglas en inglés) desarrolló un sistema de puntuación donde según los hallazgos en las pruebas de laboratorio convencionales se asigna un determinado valor, al sumarse, si se obtiene un valor \geq a 5 se considera positivo el diagnóstico de CID^{33,36,43} (Ver Tabla 2).

Se debe enfatizar que el puntaje ISTH solo cobra valor cuando el paciente posee un trastorno de base vinculado a CID, de lo contrario el puntaje obtenido representa un valor nulo⁴³. En caso de que los resultados fueran menores de 5, el sistema de puntuación debe aplicarse cada 24 horas como precaución^{43,44,45}. Esta prueba presenta una sensibilidad del 91% y especificidad del 97%, además los valores de estas pruebas han sido adaptadas según el contexto de la patología de base además de ser capaz de predecir la mortalidad a 28 días^{33,36,43}.

Tabla 2. Criterios de la ISTH para el diagnóstico de CID.

Laboratorio	Valor	Puntaje
Conteo de plaquetas	≥ 100.000	0
	100.000 – 50.000	1
	< 50.000	2
Tiempos de protrombina elevado	< 3 segundos	0
	3 – 6 segundos	1
	≥ 6 segundos	2
Niveles de Fibrinógeno	≥ 1 g/L	0
	< 1 g/L	1
Niveles de FDP o similares como D-D	No incrementados	0
	Moderadamente incrementados	1
	fuertemente incrementados	2

Fuente: Adaptado de Toh CH, Alhamdi Y, Abrams ST. Current Pathological and Laboratory Considerations in the Diagnosis of Disseminated Intravascular Coagulation. *Ann Lab Med.* 2016;36(6):505-12.

Existen otros sistemas de puntuación para CID con sensibilidad y especificidad similar, estos criterios se han catalogado de primera generación cuando usan exclusivamente pruebas que evalúan la coagulación como lo hace la ISTH; de segunda generación como los usados por la Asociación Japonesa de Medicina Aguda (JAAM) que se basa en pruebas de la coagulación y cambios en el tiempo de las mismas y actualmente se habla de pruebas de tercera generación a las nuevas escalas que además de los dos ítems anteriores agrupan los nuevos biomarcadores moleculares hemostáticos⁴⁶.

Los criterios de la ISTH son los más usados desde el 2001, aunque se utilizan también los de la JAAM que presenta un mejor valor pronóstico en disfunción multiorgánica y mortalidad en pacientes con sepsis intrahospitalaria y los del Ministerio Japonés de Salud y Bienestar (JMHW) el cual fue el primero en usarse para el diagnóstico de CID^{43,44,47}. Además de estos sistemas de puntuación se suele utilizar puntaje de mortalidad y de disfunción orgánica como son el APACHE II y la escala SOFA^{33,47}.

Tratamiento

Tres pilares fundamentales guían al buen manejo del paciente con CID⁴⁸, la piedra angular la constituye abordar el trastorno subyacente o precipitante asociado con este síndrome²¹. Así

mismo, la sustitución de componentes hemostáticos deficientes⁴⁸ y por último, control del proceso trombótico o fibrinolítico⁴⁸.

Si no hay control de la causa precipitante, las últimas dos medidas no serán de utilidad^{31,49}. Si no hay control del proceso de la coagulación así haya sido manejada la causa subyacente, se iniciará con la sustitución de los componentes hemostáticos deficientes solo en aquellos enfermos que tienen hemorragia o están en riesgo de tenerla, como los pacientes que van a ser llevados a cirugías o a procedimientos invasivos, en los cuales se debe normalizar primero los parámetros de laboratorio^{36,49}.

El umbral para la transfusión de plaquetas y del plasma fresco congelado, depende del estado clínico del paciente^{48,49}. Un paciente con hemorragia y una concentración plaquetaria menor a $50\ 000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{l}$) o un paciente no hemorrágico pero con una concentración plaquetaria menor a $20\ 000/\text{mm}^3$, son motivo para la transfusión de plaquetas en dosis de 1- 2 U/kg/día¹⁹. Si el paciente tiene unos tiempos de coagulación prolongados (TP, TPT) o un nivel reducido de fibrinógeno ($<1.5\ \text{g/dl}$) es recomendado usar plasma fresco congelado de 15 ml/kg⁴⁹. Como las deficiencias específicas en fibrinógeno asociadas con el tipo de hemorragia masiva de CID pueden corregirse con la administración de concentrados de fibrinógeno purificado o crioprecipitado⁴⁹, la sociedad europea de anestesia, aconseja una reposición de 5ml/kg de crioprecipitado (aproximadamente 2,5 U por cada 10 kg) o 3-4 g de concentrado de fibrinógeno⁵⁰.

La terapia anticoagulante se recomienda cuando la actividad protrombótica domina en la CID⁵¹. La dosis terapéutica depende de las condiciones clínicas del paciente, se ha demostrado en diversos ensayos clínicos aleatorizados, que la heparina de bajo peso molecular es superior a la heparina no fraccionada para el tratamiento de la CID⁴⁹.

Si el paciente con un episodio de CID, tiene factores de riesgo para desarrollar enfermedad tromboembólica tales como tener una edad avanzada, cirugía reciente, inmovilización, o antecedentes de dicha enfermedad, debe recibir dosis profiláctica de anticoagulante ya sea heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular junto con métodos mecánicos^{48,52}.

El uso de dosis bajas de heparina (70 U/kg/24horas por infusión continua durante 5 – 7 días) para CID

causada por sepsis mejora la puntuación APACHE y disminuye los días de ventilación mecánica y la estancia total en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)⁵³. Es importante recordar que el uso de heparina no se recomienda para pacientes con hemorragia masiva debido al mayor riesgo de sangrado⁵².

Los inhibidores naturales de la coagulación contrarrestan el desequilibrio hemostático de esta enfermedad⁵². Se ha pensado en el uso de concentrados de antitrombina, proteína C activada recombinante y trombomodulina como tratamiento de la CID⁵⁴. Estos agentes inhiben los efectos de las proteasas que actúan tanto en la activación de la coagulación además de ejercer un efecto antiinflamatorio⁵⁴.

La trombomodulina es una proteína de membrana celular ubicada en el endotelio vascular, esta se une a la trombina e inhibe su función, generando su acción anticoagulante⁵⁵. El uso de trombomodulina recombinante (rhTM) utilizado para la CID, ha sido evaluado por múltiples estudios. En Japón, del año 2000 al 2005 se realizó un ensayo clínico fase III multicéntrico, prospectivo, aleatorizado de este medicamento en 234 pacientes con CID secundaria a infecciones o procesos neoplásicos, se demostró que el uso de rhTM (0.06 mg/kg/día) se asoció a una resolución de la CID en un 16,2% más que el grupo que utilizó heparina sódica (8 U/kg/día), además el uso de rhTM disminuye los efectos adversos relacionados con la hemorragia y mejora el curso clínico del paciente^{55,56}.

Así mismo, también en Japón entre enero de 2006 y junio de 2011 se hizo un estudio de cohortes retrospectivo a 162 pacientes ingresados a UCI por CID secundaria a infección y con necesidad de ventilación mecánica para estabilizar el estado general del paciente⁵⁷. Los resultados del estudio afirman que la administración de rhTM disminuye el tiempo de ventilación mecánica y el uso de vasopresores, sumado la reducción de la estancia en UCI, además de mejorar la mortalidad y la normalización rápida de los puntajes del ISTH y la JAAM⁵⁷.

Otra vía anticoagulante se da debido a la formación del complejo trombina-trombomodulina que activan la proteína C, la cual es amplificada por el Receptor Endotelial de la Proteína C (EPCR) y lleva a la inactivación de cofactores importantes para mantener la formación de la trombina como lo son el Va y VIIIa⁶.

El uso de proteína C activada recombinante fue el anticoagulante recomendado para el tratamiento de la sepsis grave y CID hasta el 2011, posteriormente fue retirado del mercado mundial, al no mostrar una reducción de la mortalidad del paciente y aumentar el riesgo de sangrado en pacientes con CID en un ensayo controlado aleatorizado PROWESS-SHOCK⁵⁸. Sin embargo la utilización de la proteína C activada recombinante es controversial, puesto que existen otros estudios que demuestran una reducción de la mortalidad de los pacientes con shock séptico⁵⁸.

Estos tratamientos que reemplazan los anticoagulantes naturales, han sido probado principalmente en pacientes en sepsis grave o en shock séptico⁵⁹. Tal es el caso de la antitrombina III (AT III) probada en un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado donde la administración de AT III a dosis inicial de 3000 UI seguida por una dosis de mantenimiento de 1500 UI cada 12 horas por 5 días, redujo la mortalidad a un 39% durante los primeros 30 días además de disminuirla la estancia en UCI y mejorar la falla orgánica múltiple⁵⁹. Un ensayo aleatorizado, controlado y multicéntrico dio como resultado una disminución de los puntajes de la JAAM y el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) usando dosis de AT III de 30UI/kg/día durante 3 días y con ninguna hemorragia relacionada durante el tratamiento con antitrombina⁶⁰.

Estudios indican que el uso de AT III en conjunto con rhTM en pacientes con sepsis grave y que confluyen en CID, es efectiva para mejorar el número de plaquetas, los niveles de dímero D y la mortalidad de la misma⁶¹.

El factor VIIa recombinante se considera en situaciones de sangrado masivo, se recomienda un vial de 4,8mg (50 – 100 µg/kg para un paciente entre 50 – 100 kg); sin embargo se necesitan más estudios para implementar este tipo de medicamento⁶².

Se ha probado el uso de otros medicamentos para tratar la coagulación intravascular diseminada, como lo es el ácido tranexámico y el dermatán sulfato donde se concluyó que no hay diferencia significativa en cuanto a la mejoría de estos pacientes. Se sugiere nuevos estudios de la misma⁶³. Finalmente se presenta un resumen del abordaje y manejo terapéutico de la coagulación intravascular diseminada (Ver Figura 1).

Algoritmo de tratamiento para la CID

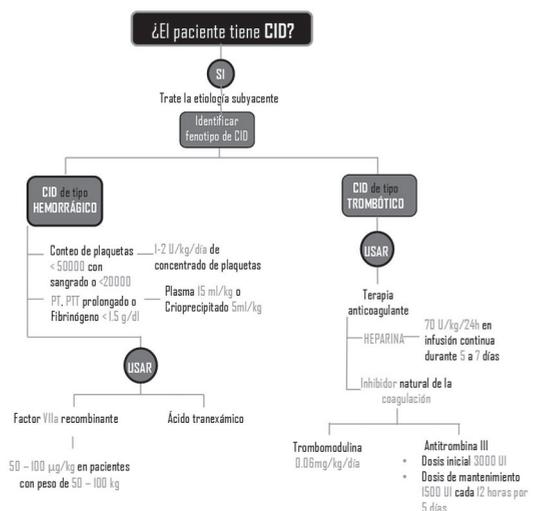


Figura 1. Algoritmo de tratamiento para la CID

Fuente: autores.

Conclusiones

La coagulación intravascular diseminada es un estado alterado de la coagulación secundario a diversas patologías cuya fisiopatología se fundamenta en el consumo de factores hemostáticos y producción simultánea de microtrombos. Esto permite al clínico la comprensión de cada estado de la historia natural de la enfermedad además de explicar el dinamismo de los hallazgos paraclínicos en el paciente y el porqué de su tratamiento.

Dado que se trata de un fenómeno secundario, resulta fundamental asociarlo a una patología de base principalmente de carácter inflamatorio para que esta condición pueda darse. Por lo anterior el pilar del tratamiento, es resolver la enfermedad de base; así como clasificar la CID en hemorrágica o trombótica según las manifestaciones clínicas y abrir el abanico limitado de posibilidades medicamentosas que el médico tratante posee para la resolución de esta enfermedad.

Referencias bibliográficas

1. Oba Y, Hoshida S, Mitama T, Shinohara H, Komori T, Kabutoya T, et al. Recurrent Early Coronary Stent Thrombosis under Chronic Disseminated Intravascular Coagulation. *Int Heart J.* 2017;58(6):988-92.
2. Costello RA, Nehring SM. Disseminated Intravascular

- Coagulation (DIC). StatPearls Publishing. 2017.
3. Levi M. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation. *Int J Lab Hematol.* 2014;36(3):228-36.
 4. Wan P, Tong H-S, Zhang X-Q, Duan P-K, Tang Y-Q, Su L. Diagnosis of overt disseminated intravascular coagulation in critically ill adults by Sonoclot coagulation analysis. *Int J Hematol.* 2014;100(2):125-31.
 5. Lee DH, Lee BK, Jeung KW, Jung YH, Lee SM, Cho YS, et al. Disseminated intravascular coagulation is associated with the neurologic outcome of cardiac arrest survivors. *Am J Emerg Med.* 2017;35(11):1617-23.
 6. Iba T, Yamada A, Hashiguchi N, Nagaoka I. New therapeutic options for patients with sepsis and disseminated intravascular coagulation. *Pol Arch Med Wewn.* 2014;124(6):321-8.
 7. Gando S, Wada H, Thachil J. Differentiating disseminated intravascular coagulation (DIC) with the fibrinolytic phenotype from coagulopathy of trauma and acute coagulopathy of trauma-shock (COT/ACOTS). *J Thromb Haemost JTH.* 2013;11(5):826-35.
 8. Singh B, Hanson AC, Alhurani R, Wang S, Herasevich V, Cartin-Ceba R, et al. Trends in the incidence and outcomes of disseminated intravascular coagulation in critically ill patients (2004-2010): a population-based study. *Chest.* 2013;143(5):1235-42.
 9. Haram K, Mortensen JH, Mastroli SA, Erez O. Disseminated intravascular coagulation in the HELLP syndrome: how much do we really know? *J Matern-Fetal Neonatal Med.* 2017;30(7):779-88.
 10. Wei Q, Niu T, Wang M, Yang J, Liu P, Yi Y. A Revised Fibrinogen Cutoff Value in the Chinese Disseminated Intravascular Coagulation Scoring System May Provide a Better Prognostic Value for Hematological Malignancies. *Acta Haematol.* 2017;137(3):132-40.
 11. Erez O. Disseminated intravascular coagulation in pregnancy - Clinical phenotypes and diagnostic scores. *Thromb Res.* 2017;151 Suppl 1:S56-60.
 12. Levi M, van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb Res.* 2017;149:38-44.
 13. Shahmarvand N, Oak JS, Cascio MJ, Alcasid M, Goodman E, Medeiros BC, et al. A study of disseminated intravascular coagulation in acute leukemia reveals markedly elevated D-dimer levels are a sensitive indicator of acute promyelocytic leukemia. *Int J Lab Hematol.* 2017;39(4):375-83.
 14. Rajagopal R, Thachil J, Monagle P. Disseminated intravascular coagulation in paediatrics. *Arch Dis Child.* 2017;102(2):187-93.
 15. Erez O, Mastroli SA, Thachil J. Disseminated intravascular coagulation in pregnancy: insights in pathophysiology, diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(4):452-63.
 16. Levi M, van der Poll T. A short contemporary history of disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost.* 2014;40(8):874-80.
 17. Vincent J-L, Ramesh MK, Ernest D, LaRosa SP, Pachl J, Aikawa N, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 2b study to evaluate the safety and efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin, ART-123, in patients with sepsis and suspected disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med.* 2013;41(9):2069-79.
 18. Hossain N, Paidas MJ. Disseminated intravascular coagulation. *Semin Perinatol.* 2013;37(4):257-66.
 19. Gando S, Levi M, Toh C-H. Disseminated intravascular coagulation. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16037.
 20. Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. *Indian J Anaesth.* 2014;58(5):515-23.
 21. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol.* 2009;145(1):24-33.
 22. Hall JE. Hemostasia y coagulación sanguínea. Elsevier Health Sciences. Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica. Duodécima edición; 2011. 451-461.
 23. Hellum M, Øvstebø R, Brusletto BS, Berg JP, Brandtzaeg P, Henriksson CE. Microparticle-associated tissue factor activity correlates with plasma levels of bacterial lipopolysaccharides in meningococcal septic shock. *Thromb Res.* 2014;133(3):507-14.
 24. Monroe DM, Hoffman M, Roberts HR. Platelets and thrombin generation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22(9):1381-9.
 25. 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 Rev.* 2016;30(4):257-61.
 26. Martinod K, Wagner DD. Thrombosis: tangled up in NETs. *Blood.* 2014;123(18):2768-76.
 27. Martinod K, Demers M, Fuchs TA, Wong SL, Brill A, Gallant M, et al. Neutrophil histone modification by peptidylarginine deiminase 4 is critical for deep vein thrombosis in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(21):8674-9.
 28. Kim J-E, Lee N, Gu J-Y, Yoo HJ, Kim HK. Circulating levels of DNA-histone complex and dsDNA are independent prognostic factors of disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res.* 2015;135(6):1064-9.
 29. Witmer CM. Hematologic manifestations of systemic disease (including iron deficiency, anemia of inflammation and DIC). *Pediatr Clin North Am.* 2013;60(6):1337-48.
 30. Hunt BJ. Bleeding and Coagulopathies in Critical Care. *N Engl J Med.* 2014;370(9):847-59.
 31. Boral BM, Williams DJ, Boral LI. Disseminated intravascular coagulation. *Am J Clin Pathol.* 2016;146(6):670-80.
 32. Delabranche X, Quenot J-P, Lavigne T, Mercier E, François B, Severac F, et al. Early detection of disseminated intravascular coagulation during septic shock: a multicenter prospective study. *Crit Care Med.* 2016;44(10):930-9.
 33. Toh CH, Alhamdi Y, Abrams ST. Current pathological and laboratory considerations in the diagnosis of disseminated intravascular coagulation. *Ann Lab Med.* 2016;36(6):505-12.
 34. Siegal T, Seligsohn U, Aghai E, Modan M. Clinical and laboratory aspects of disseminated intravascular coagulation (DIC): a study of 118 cases. *Thromb Haemost.* 1978;39(1):122-34.
 35. Feinstein DI. Disseminated intravascular coagulation in patients with solid tumors. *Oncology (Williston Park).* 2015;29(2):96-102.
 36. Levi M, van der Poll T. Disseminated intravascular coagulation: a review for the internist. *Intern Emerg Med.* 2013;8(1):23-32.
 37. Goel R, Ness PM, Takemoto CM, Krishnamurti L, King KE, Tobian AA. Platelet transfusions in platelet consumptive disorders are associated with arterial thrombosis and in-hospital mortality. *Blood Rev.* 2015;125(9):1470-6.
 38. Thachil J. Disseminated intravascular coagulation - new pathophysiological concepts and impact on management. *Expert Rev Hematol.* 2016;9(8):803-14.
 39. Mallaiah S, Barclay P, Harrod I, Chevannes C, Bhalla A. Introduction of an algorithm for ROTEM-guided fibrinogen concentrate administration in major obstetric haemorrhage. *Anaesthesia.* 2015;70(2):166-75.
 40. Li WJ, Sha M, Ma W, Zhang ZP, Wu YJ, Shi DM. Efficacy evaluation of D-dimer and modified criteria in overt and nonovert disseminated intravascular coagulation diagnosis. *Int J Lab Hematol.* 2016;38(2):151-9.
 41. Iba T, Ito T, Maruyama I, Jilma B, Brenner T, Müller MC, et al. Potential diagnostic markers for disseminated intravascular coagulation of sepsis. *Blood Rev.* 2016;30(2):149-55.
 42. Koyama K, Madoiwa S, Nunomiya S, Koinuma T, Wada M, Sakata A, et al. Combination of thrombin-antithrombin complex, plasminogen activator inhibitor-1, and protein C activity for early identification of severe coagulopathy in initial phase of sepsis: a prospective observational study. *Crit Care.* 2014;18(1):R13.
 43. Gando S, Meziani F, Levi M. What's new in the diagnostic criteria of disseminated intravascular coagulation? *Intensive Care Med.* 2016 ;42(6):1062-4.
 44. Gando S, Saitoh D, Ogura H, Fujishima S, Mayumi T, Araki T, et al. A multicenter, prospective validation study of the Japanese Association for Acute Medicine disseminated intravascular coagulation scoring system in patients with severe sepsis. *Crit Care.* 2013;17(3):R111.
 45. Taylor FB, 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;86(5):1327-30.
 46. Wada H, Matsumoto T, Hatada T. Diagnostic criteria and laboratory tests for disseminated intravascular coagulation. *Expert Rev Hematol.* 2012;5(6):643-52.
 47. Ha SO, Park SH, Hong SB, Jang S. Performance Evaluation of Five Different Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) Diagnostic Criteria for Predicting Mortality in Patients with Complicated Sepsis. *J Korean Med Sci.* 2016;31(11):1838-45.
 48. Venugopal A. Disseminated intravascular coagulation. *Indian J Anaesth.* 2014;58(5):603-8.

49. Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines. *J Intensive Care*. 2014;2(1):15.
50. Rourke C, Curry N, Khan S, Taylor R, Raza I, Davenport R, et al. Fibrinogen levels during trauma hemorrhage, response to replacement therapy, and association with patient outcomes. *J Thromb Haemost*. 2012;10(7):1342-51.
51. Yahata M, Sakamoto Y. Anti DIC therapy. *Nihon Rinsho Jpn J Clin Med*. 2016;74(2):257-61.
52. Iba T, Nagaoka I, Boulat M. The anticoagulant therapy for sepsis-associated disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res*. 2013;131(5):383-9.
53. Liu XL, Wang XZ, Liu XX, Hao D, Jaladat Y, Lu F, et al. Low-dose heparin as treatment for early disseminated intravascular coagulation during sepsis: A prospective clinical study. *Exp Ther Med*. 2014;7(3):604-8.
54. Wada H, Matsumoto T, Aota T, Yamashita Y. Progress in diagnosis and treatment for disseminated intravascular coagulation. *Rinsho Ketsueki*. 2015;56(2):169-76.
55. Hagiwara A, Tanaka N, Uemura T, Matsuda W, Kimura A. Can recombinant human thrombomodulin increase survival among patients with severe septic-induced disseminated intravascular coagulation: a single-centre, open-label, randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2016;6(12):e012850.
56. Saito H, Maruyama I, Shimazaki S, Yamamoto Y, Aikawa N, Ohno R, et al. Efficacy and safety of recombinant human soluble thrombomodulin (ART-123) in disseminated intravascular coagulation: results of a phase III, randomized, double-blind clinical trial. *J Thromb Haemost*. 2007;5(1):31-41.
57. Yamakawa K, Ogura H, Fujimi S, Morikawa M, Ogawa Y, Mohri T, et al. Recombinant human soluble thrombomodulin in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a multicenter propensity score analysis. *Intensive Care Med*. 2013;39(4):644-52.
58. Iba T, Gando S, Thachil J. Anticoagulant therapy for sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: the view from Japan. *J Thromb Haemost*. 2014;12(7):1010-9.
59. Eisele B, Lamy M, Thijs LG, Keinecke HO, Schuster HP, Matthias FR, et al. Antithrombin III in patients with severe sepsis. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicenter trial plus a meta-analysis on all randomized, placebo-controlled, double-blind trials with antithrombin III in severe sepsis. *Intensive Care Med*. 1998;24(7):663-72.
60. Gando S, Saitoh D, Ishikura H, Ueyama M, Otomo Y, Oda S, et al. A randomized, controlled, multicenter trial of the effects of antithrombin on disseminated intravascular coagulation in patients with sepsis. *Crit Care*. 2013;17(6):R297.
61. Yasuda N, Goto K, Ohchi Y, Abe T, Koga H, Kitano T. The efficacy and safety of antithrombin and recombinant human thrombomodulin combination therapy in patients with severe sepsis and disseminated intravascular coagulation. *J Crit Care*. 2016;36:29-34.
62. Goodnough LT, Shander AS. Recombinant factor VIIa: safety and efficacy. *Curr Opin Hematol*. 2007;14(5):504-9.
63. Martí-Carvajal AJ, Anand V, Solà I. Treatment for disseminated intravascular coagulation in patients with acute and chronic leukemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(6):CD008562.