

Coagulación intravascular diseminada

*María Victoria Herrera**

La coagulación intravascular diseminada (CID) es un desorden que siempre ha despertado controversias tanto desde el punto de vista diagnóstico como terapéutico, el cual se observa en diferentes entidades no relacionadas pero que comparten un trastorno común, la activación del sistema procoagulante y del sistema fibrinolítico que desborda los mecanismos de autocontrol, conduciendo a un daño orgánico múltiple o falla multisistémica.

El mecanismo de coagulación activado desencadena la formación de fibrina, con oclusión trombótica de vasos de mediano y pequeño calibre, comprometiendo un adecuado aporte de sangre a los diferentes órganos vitales, que unido a alteraciones metabólicas y hemodinámicas contribuye a la falla multiorgánica. Se acompaña también de depleción plaquetaria y de factores de coagulación los cuales sumados a una alteración de la fibrinólisis inducen un sangrado severo, complicando aún más el manejo del paciente.

ETIOLOGÍA

Diversas entidades clínicas se asocian con CID, estando las más importantes resumidas en la tabla 1. En años recientes se han hecho progresos en el entendimiento del desencadenamiento de la CID en enfermedades infecciosas, especialmente en el curso de la sepsis, observada en 30 a 50% de pacientes con infección por gérmenes Gram negativos, y en proporción similar por gérmenes Gram positivos. Al parecer, las sustancias que disparan la coagulopatía son componentes de las membranas de estos microorganismos (liposacáridos o mucopolisacáridos), endotoxinas o exotoxinas, propiciando una respuesta inflamatoria sistémica.

El proceso inflamatorio incluye el factor de necrosis tumoral α (TNF α), la interleukina 1-b (IL 1-b), y la interleukina-6 (IL-6), capaces de activar la coagulación y de inhibir la fibrinólisis, siendo la trombina el principal procoagulante que estimula múltiples vías, interactuando con la trombosmodulina para activar la proteína C. Durante la sepsis se encuentra una alteración en la regulación de la trombosmodulina por las citocinas inflamatorias, con reducción de la proteína C.

Infecciones virales han sido asociadas también con la CID, siendo los más comunes la varicela, la hepatitis, el citomegalovirus y el *HIV*. Los mecanismos que disparan la CID no son muy claros, pero se cree que están relacionados con la formación de complejos inmunes que activan al factor XII, al igual que al sistema de las kininas, incrementándose la permeabilidad capilar, la hipotensión y el *shock*, e interactuando con las plaquetas, en respuesta a alteraciones endoteliales con exposición del colágeno y de las membranas basales.

Trastornos ginecoobstétricos conducen en un porcentaje importante al desarrollo de la CID. El abrupcio de placenta, la embolia de líquido amniótico y la retención de feto muerto son causas frecuentes de CID. En ellos ocurre liberación de sustancias semejantes a la tromboplastina que causan activación del sistema de coagulación. La preeclampsia severa también puede complicarse en un porcentaje menor del 10% con coagulopatía.

El trauma severo especialmente con extensa lesión de tejidos blandos, o el trauma cerebral con liberación de tromboplastina, ocasionan además de la respuesta inflamatoria sistémica, liberación de grasas y fosfolípidos en la circulación, hemólisis y daño endotelial, asociándose hasta en un 50 a 70% de los casos a CID.

Desórdenes hematológicos y tumores sólidos pueden desencadenar CID. Son frecuentes procesos de CID crónica compensada, pero enfermedades tales como las leucemias mieloides agudas presentan en un 15% CID, mientras los tumores sólidos metastásicos en un 10%. El mecanismo que desencadena el proceso no es claro, excepto en la LMA promielocítica donde hay un estado severo hiperfibrinolítico sumado a la actividad procoagulante.

Pacientes con quemaduras extensas, desórdenes vasculares del tipo de hemangiomas gigantes, o procesos hemolíticos, puede cursar con CID. Las anemias hemolíticas microangiopáticas ocasionan daño endotelial con agregación plaquetaria, formación de trombina y alteración de la fibrinólisis, lo cual se generaliza en un 10% de los casos.

FISIOPATOLOGÍA

Una vez el sistema de coagulación es activado, el comportamiento es similar en todos los desórdenes, encontrando trombina y plasmina activas circulando. La respuesta inflamatoria y procoagulante. El incremento en el factor tisular genera excesiva trombina, la cual sobrepasa la capacidad de los mecanismos antitrombóticos como son la antitrombina III y el inhibidor de la vía del factor tisular.

La trombina genera fibrina a partir del fibrinógeno con liberación de los fibrinopéptidos A y B y de monómeros de fibrina, éstos últimos son polimerizados en el coágulo de fibrina, llevando a trombosis micro y macrovascular, con atrapamiento de plaquetas y trombocitopenia secundaria. La plasmina circulante cliva el grupo carboxiterminal del fibrinógeno generando los productos de degradación del fibrinógeno o PDF (X, Y, D y E), los cuales interfieren con la polimerización de la fibrina solubilizándola y conduciendo por tanto a la hemorragia. Los fragmentos D Y E se unen a la membrana plaquetaria ocasionando disfunción plaquetaria y contribuyendo a la hemorragia.

La plasmina circulante también actúa sobre otros factores biodegradándolos, tales como el factor V, VIII, XI y XII, y sobre otras proteínas plasmáticas incluyendo la hormona del crecimiento, la ACTH y la insulina, etc. Actúa también sobre la fibrina liberando el dímero D (D-D) y puede activar el complemento, especialmente la fracción C1 y C3 y eventualmente las fracciones C8 y C9, con lisis de glóbulos rojos y lisis plaquetaria.

Una vez activado el factor XII de la coagulación, se activa también el sistema de las kininas, en el cual incrementa la permeabilidad vascular causando hipotensión y *shock*. Se ha demostrado en pacientes con sepsis que la activación de la proteína C puede estar alterada como resultado de una regulación negativa de la trombomodulina por citokinas inflama-torias, observándose una reducción en los niveles de proteína C en la mayoría de estos pacientes y asociado con riesgo incrementado de muerte.

Estudios clínicos recientes han confirmado mecanismos de supresión de la fibrinolisis mediada por incremento del inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno (PAI-1), ocasionando una disminución en la actividad fibrinolítica en respuesta a la formación de fibrina.

Todos los mecanismos anteriores contribuyen al desarrollo de procesos hemorrágicos y trombóticos con compromiso sistémico que desemboca en falla orgánica múltiple.

DIAGNÓSTICO

No existe un prueba de laboratorio específica para su diagnóstico, ello debido a su fisiopatología compleja. Sin embargo, con base en los siguientes hallazgos se puede hacer el diagnóstico: una enfermedad de base conocida que se asocie a CID, una disminución progresiva y rápida del recuento plaquetario o un recuento inicial menor de 100.000, prolongación de los tiempos de coagulación, presencia de productos de degradación del fibrinógeno / fibrina, y un bajo nivel plasmático de inhibidores de la coagulación como son la ATIII (estando anormal en el 89% de los casos) y la proteína C. La determinación de la ATIII es la llave para el diagnóstico y monitoreo de la terapia. Mediciones de los niveles de

fibrinógeno se han propuesto, pero no debemos olvidar que es una proteína reactante de fase aguda y sólo en casos severos se encuentra hipofibrinogenemia. Las pruebas de productos de degradación del fibrinógeno como son los PDF, son sólo diagnóstico de presencia de plasmina, pero pueden presentarse en otras situaciones clínicas incluyendo embolia pulmonar, uso de anovulatorios, pacientes con ciertas enfermedades renales, algunos con IAM o con otros eventos trombóticos. El Dimero-D es una prueba más específica para productos de degradación de la fibrina encontrándose elevado en el 93% de los pacientes, el fibrinopéptido A en el 88% de los casos y los PDF en el 75% de los casos. EL FPA también sirve para evaluar la eficacia de la terapia de la CID. La presencia de profragmentos 1+2 del fibrinógeno y el complejo trombina-antitrombina evidencian una generación excesiva de factor Xa y de trombina, pero no son fácilmente disponibles.

Otras pruebas para demostrar la actividad del sistema fibrinolítico valoran el nivel de plasminógeno el cual se haya disminuido y la plasmina circulando presente, esta última difícil de medir por la presencia de la alfa2-antiplasmina. El complejo plasmina-antiplasmina (PAP) también se encuentra elevado en CID, ofreciendo evidencia de activación del sistema fibrinolítico.

TRATAMIENTO

Lo más importante para el manejo de la CID es el control de la enfermedad de base que la originó y la aplicación de las medidas de soporte.

En algunos estudios se ha encontrado que la heparina puede inhibir parcialmente la activación de la coagulación y sirve de profilaxis para evitar el riesgo de tromboembolismo venoso, pero su uso se sigue debatiendo en pacientes con sangrado. Sin embargo, su uso es probablemente útil especialmente en pacientes con evidencia o sospecha de trombosis por daño orgánico, púrpura fulminans o isquemia acral. La dosis es variable dependiendo de la experiencia del médico y si se desea puede utilizarse heparina de bajo peso. Se ha utilizado también los concentrados de ATIII demostrándose beneficio al reducir la mortalidad de 56 a 44%, según un metaanálisis reciente. La mayoría de los estudios se han conducido en pacientes con sepsis, pero en la actualidad hay algunos en curso con otras enfermedades de base.

En pacientes que no responden y presentan evidencia de sangrado la transfusión de concentrado plaquetario y plasma es efectiva. El uso de agentes antifibrinolíticos no se considera apropiado excepto en caso de pacientes con hiperfibrinólisis primaria o secundaria. En la actualidad, se están realizando estudios con un inhibidor recombinante del complejo FT-factor VII con el factor Xa o con proteína C recombinante con buenas perspectivas a un futuro no lejano, a pesar de sus altos costos.

Tabla 1
Entidades más comunes asociadas a CID

1. Sepsis
 2. Trauma
 3. Accidentes obstétricos
 - Embolia de líquido amniótico.
 - Abrupcio de placenta.
Retención de feto muerto
Eclampsia
 - Aborto
 4. Hemólisis microangiopática
 - Púrpura trombótica trombocitopénica.
 - Síndrome hemolítico urémico.
 - Hellp.
 5. Viremias
 6. Neoplasias hematológicas y T sólidos.
 - Enfermedades mieloproliferativas.
 - Carcinoma de páncreas.
 - Carcinoma de próstata.
 7. Desórdenes vasculares
 8. Quemaduras
 9. Enfermedad hepática aguda
 10. Reacciones transfusionales
-

LECTURAS RECOMENDADAS

1. New England Journal, 1999, Vol. 341, n° 8: 586 a 592.
2. New England Journal, 2001, Vol. 344, n° 10: 699 a 709.
3. Lancet 1997; 350:1590-3.
4. Blood 1998;92: Suppl. 1:669a. abstract.
5. Medical Clinics of N.A., Vol. 78, n° 3, mayo de 1994.