

# Manejo del síndrome de coagulación intravascular diseminada

JAVIER BATLLE FONRODONA<sup>a,b</sup> Y MARÍA FERNANDA LÓPEZ FERNÁNDEZ<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. A Coruña. España

<sup>b</sup>Departamento de Medicina. Universidad de Santiago de Compostela. A Coruña. España.

El síndrome de coagulación intravascular diseminada (CID) no es una enfermedad en sí misma, sino una complicación de una enfermedad subyacente, que contribuye a la morbimortalidad de esta última. La mayor experiencia en su tratamiento se centra en sepsis, por ello se necesitan estudios en pacientes con otras enfermedades causantes de CID. Dada su gran heterogeneidad no es de extrañar que no hayan protocolos concretos de su manejo, sino más bien recomendaciones en diferentes aspectos<sup>1,2</sup> (tabla 1).

### Puntos clave

- La piedra angular del tratamiento de la coagulación intravascular diseminada (CID) sigue siendo el etiológico.
- La administración de plasma fresco congelado puede ser útil en pacientes con pruebas de coagulación prolongadas y hemorragias, o alto riesgo hemorrágico.
- En pacientes con CID y hemorragia o riesgo elevado de hemorragia y con recuento plaquetario bajo (< de  $50 \times 10^9/l$ ), debe contemplarse la administración de concentrados plaquetarios. En los pacientes con CID pero sin hemorragia activa el umbral más admitido para indicar la administración de estos concentrados es de  $10-20 \times 10^9/l$ .
- Dada la complejidad y la variabilidad en la expresión clínica de la CID, el tratamiento debe hacerse de forma individualizada (edad del paciente, etiología, lugar y gravedad de la hemorragia, presencia o no de trombosis, la situación hemodinámica y otros parámetros clínicos).
- La administración de concentrado de proteína C activada recombinante en pacientes con sepsis y más de  $50 \times 10^9/l$  plaquetas puede disminuir la morbimortalidad.

## Manejo de la coagulación intravascular diseminada

Aunque el tratamiento etiológico es fundamental, puede no ser suficiente, ya que una vez instaurada, produce una respuesta inflamatoria sistémica que puede progresar, siendo preciso el tratamiento de apoyo con el fin de reducir su morbimortalidad<sup>2</sup>. La relevancia de la trombocitopenia grave y los valores bajos de los factores de la coagulación en la CID es indiscutible. Sin embargo, la hemorragia mayor sólo acontece en una minoría de pacientes. Estas alteraciones por sí solas no deben ser la base del tratamiento sustitutivo. No obstante, aunque el uso del tratamiento sustitutivo no se basa en ensayos aleatorizados o controlados, constituye un acercamiento terapéutico racional en pacientes con hemorragia activa, en aquellos que vayan a ser sometidos a procedimientos invasivos, o durante el postoperatorio temprano. No se ha podido demostrar que la administración de componentes sanguíneos incremente los fenómenos de CID. La realización periódica de las pruebas básicas de coagulación ayuda en la monitorización del tratamiento sustitutivo y de la evolución de la CID.

### Plasma fresco congelado (PFC) y concentrados de factores de la coagulación

Ambos pueden corregir las alteraciones de la hemostasia<sup>2</sup>. No existe evidencia científica de su eficacia profiláctica. Se precisan grandes volúmenes de plasma para corregir el defecto de la coagulación, empleándose habitualmente a dosis de 10-15 ml/kg. Los concentrados de factores, como el del complejo protrombínico, evitan este obstáculo; sin embargo carecen de factores esenciales como el factor V. Además, contienen factores activos que pueden potenciar la activación de la hemostasia, por lo que deben emplearse con precaución. Los defectos específicos, como la hipofibrinogenemia, son susceptibles de tratamiento con concentrados de fibrinógeno o crioprecipitados (estos últimos cada vez más en desuso). El único ensayo clínico disponible,

aleatorizado y controlado, de uso de plasma en pacientes con CID, fue realizado en neonatos y se comparaba la eficacia de la administración de plasma fresco y plaquetas frente a recambio plasmático. Ninguna de ellos demostró cambios significativos en el desenlace de la CID o en términos de supervivencia<sup>2</sup>.

### Concentrados de plaquetas

Se recomiendan en pacientes con CID, trombocitopenia grave y hemorragia activa, así como en situaciones de riesgo hemorrágico<sup>2</sup>, a dosis de una unidad por cada 10 kg de peso corporal. Debe cumplirse un incremento del recuento plaquetario de, al menos,  $5 \times 10^9/l$  por cada unidad trasfundida, pudiendo ser menor en pacientes con gran consumo por la CID. Su indicación debe hacerse teniendo en cuenta la situación clínica del paciente. En general se administran a pacientes que sangran con recuentos plaquetarios de  $50 \times 10^9/l$ . En pacientes sin diátesis hemorrágica, y basándose en ensayos controlados aleatorizados en pacientes con trombocitopenia tras quimioterapia, se recomienda su administración en pacientes con  $< 10-20 \times 10^9/l$  plaquetas.

### Concentrados de hematíes

Pretende mantener una adecuada oxigenación tisular, y su indicación se basa en descensos importantes de la hemoglobina debidos bien a hemorragia o angiohemólisis graves<sup>2</sup>.

### Anticoagulantes

Las heparinas actúan potenciando la función de la antitrombina (AT). Su empleo en la CID sigue siendo motivo de controversia. No se ha logrado demostrar su efecto beneficioso en los ensayos clínicos controlados<sup>2</sup>. Se considera contraindicada en pacientes con hemorragia activa, o con lesión del sistema nervioso central. Están indicadas en dosis terapéuticas ante tromboembolia confirmada, isquemia de partes acras y en la púrpura *fulminans*. En algunas de estas situaciones puede ser beneficiosa la trombopprofilaxis con heparinas de bajo peso molecular (HBPM). En cáncer y enfermedad tromboembólica venosa se recomienda tratamiento a largo plazo con HBPM a dosis terapéuticas<sup>3</sup>.

Tabla 1. Tratamiento de la coagulación intravascular diseminada

<b>Tratamiento de la enfermedad causal</b>	
Tratamiento temprano y vigoroso de la misma (shock, sepsis, problema obstétrico, p. ej.)	
<b>Manejo de la coagulación intravascular diseminada</b>	
<b>Coagulación intravascular diseminada aguda</b>	
Sin evidencia de hemorragia o isquemia	No tratar
Con hemorragia	Componentes sanguíneos según necesidad Plasma fresco congelado, crioprecipitado, o mejor concentrados de factores (fibrinógeno, complejo protrombínico), monitorizando la respuesta Concentrado de plaquetas y concentrados de hematíes
Con isquemia	Anticoagulantes una vez corregido el riesgo hemorrágico con hemoderivados En sepsis concentrado de PCa recombinante
<b>Coagulación intravascular diseminada crónica</b>	
Sin tromboembolia	No se precisa tratamiento específico, pero pueden indicarse profilaxis con heparina en pacientes con alto riesgo de trombosis
Con tromboembolia	HBPM, a largo plazo

HBPM: trombopprofilaxis con heparinas de bajo peso molecular; PCa: proteína C activada.

### Inhibidores fisiológicos de la coagulación

#### Antitrombina

Suele encontrarse descendida en la CID. Su empleo sigue siendo motivo de investigación intensa, muy especialmente en sepsis y/o shock séptico. Aunque en los ensayos realizados se ha podido demostrar algún efecto beneficioso en la mejoría de las pruebas de laboratorio, como la menor duración de la CID (o, incluso, en la mejoría de la función orgánica) los resultados son inconsistentes y sin significación estadística<sup>4-6</sup>. Un ensayo clínico multicéntrico a gran escala (2.114 pacientes), aleatorizado y controlado, en sepsis grave y fracaso orgánico, empleando concentrado de AT, no demostró una reducción de la mortalidad. El análisis de subgrupos mostró algún beneficio en pacientes que no recibieron heparina concomitantemente, pero estas observaciones precisan de una validación prospectiva. En síntesis, no hay evidencia científica suficiente para establecer recomendaciones de su uso clínico.

#### Proteína C (PC)

Puede disminuir en la CID, propiciando la enfermedad tromboembólica. En la sepsis experimental, la proteína C activada (PCa) reduce la mortalidad y fracaso orgánico<sup>7</sup>. A nivel humano se ha demostrado su efecto beneficioso en 2 ensayos clínicos controlados en fase II, con PCa recombinante (Drotrecogin alpha [Drot AA]). La dosis óptima de PCa, de  $24 \mu g/kg/h$ , reduce en un 40% el riesgo relativo de mortalidad (dato no significativo por el reducido tamaño de este ensayo). También reduce la duración de la ventilación mecánica, del shock y del tiempo de permanencia en la unidad de cuidados intensivos, y de los días de ausencia de respuesta inflamatoria sistémica. Un ensayo en fase III,

aleatorizado y controlado con placebo, con PCa recombinante, en el que se incluyó a 1.728 pacientes, se finalizó prematuramente al alcanzarse una reducción significativa en la mortalidad de los pacientes tratados con este producto. Además se demostró una reducción significativa y más rápida del dímero D y una disminución de la interleucina 6. Ello sugiere una acción antiinflamatoria importante de la PCa en la sepsis. El beneficio de la PCa recombinante se observó en todos los pacientes, tanto más cuanto más grave era el proceso, e independientemente de los niveles de PC. Ello puede ser debido al uso de PCa, y no de PC. Su mayor inconveniente es la elevada incidencia de complicaciones hemorrágicas, lo que contraindica su empleo en pacientes con trombocitopenia menor de  $50 \times 10^9/l$ .

### Trombomodulina

Recurso muy prometedor en la CID. Un ensayo clínico en fase III, aleatorizado y doble ciego, sobre seguridad y eficacia de la trombomodulina recombinante (ART-123), en la CID asociada a tumores o infección, demostró que, a dosis de 0,06 mg/kg (-1) durante 30 min una vez al día, fue significativamente superior a dosis bajas de heparina sódica, con menos complicaciones hemorrágicas<sup>8</sup>.

### Factor VIIa recombinante

Es todavía motivo de controversia, por el temor a que se produzcan complicaciones trombóticas. Se han descrito algunos casos aislados de CID con problemas de hemorragia masiva en la que, tras observarse refractariedad a los medios convencionales, fue eficaz sin efectos secundarios aparentes<sup>9</sup>.

### Fármacos antifibrinolíticos (ácidos tranexámico y épsilon aminocaproico)

Rara vez se recomiendan en la CID. La fibrinólisis es necesaria para eliminar los trombos de la microcirculación, y por ello su empleo puede consolidar la CID fomentando una trombosis diseminada. Pueden estar indicados en la hemorragia crítica con evidencia de hiperfibrinólisis en pruebas de laboratorio, y que no responda a otros tratamientos<sup>2</sup>.

### Otros productos

Hay agentes potenciales dirigidos al factor tisular (FT), como el inhibidor de la vía del FT (IVFT) y otros productos recombinantes, como el péptido anti-coagulante de nematode, un inhibidor potente y específico del complejo ternario del FT, VIIa y factor X activo. Los resultados de los ensayos clínicos en fase II empleando el IVFT en sepsis son prometedores, aunque uno en fase III, ya concluido, no ha demostrado un claro beneficio en la supervivencia<sup>10</sup>.

## Bibliografía



● Importante ● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

■ Metaanálisis

- Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med.* 1999;34:586-92.
- Levi M, De Jonge E, Van der Poll T. Plasma and plasma components in the management of disseminated intravascular coagulation. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2006;19:127-42.
- Lazo-Langner A, Goss GD, Spaans JN, Rodger MA. The effect of low-molecular-weight heparin on cancer survival. A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Thromb Haemost.* 2007;5:729-37.
- Wiedermann CJ, Kaneider NC. A systematic review of antithrombin concentrate use in patients with disseminated intravascular coagulation of severe sepsis. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2006;17:521-6.
- Kienast J, Juers M, Wiedermann CJ, Hoffmann JN, Ostermann H, Strauss R, et al. Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost.* 2006;4:90-7.
- 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;286:1869-78.
- Vincent JL, Bernard GR, Beale R, Doig C, Putensen C, Dhainaut JF, et al. Drotrecogin alfa (activated) treatment in severe sepsis from the global open-label trial ENHANCE: further evidence for survival and safety and implications for early treatment. *Crit Care Med.* 2005;33:2266-77.
- 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;5:31-41.
- Moscardo F, Perez F, De la Rubia J, Balderi B, Lorenzo JI, Senent ML, et al. Tratamiento con éxito de hemorragia intraabdominal asociada a la coagulación intravascular diseminada empleando factor VII activo recombinante. *Br J Haematol.* 2001;114:174-6.
- Abraham E, Reinhart K, Svoboda P, Seibert A, Olthoff D, Dal Nogare A, et al. Assessment of the safety of recombinant tissue factor pathway inhibitor in patients with severe sepsis: a multicenter, randomized, placebo-controlled, single-blind, dose escalation study. *Crit Care Med.* 2001;29:2081-9.