

Biomarcadores de diagnóstico precoz de coagulación intravascular en sepsis

Biomarkers for early diagnosis of intravascular coagulation in sepsis

Yamel Fernanda Olvera Morán

Médico general, Centro de salud Las Naves de Bolívar,
jamel1994olvera@gmail.com,
<https://orcid.org/0000-0003-2397-5225>

Damaris Yulissa Villavicencio Flores

Médico general, Centro de Salud Las Mercedes de Bolívar,
damivillaflor@gmail.com,
<https://orcid.org/0000-0002-5056-5945>

Xavier Oswaldo Zambrano Montesdeoca

Magister en Investigación Clínica e epidemiología, Hospital General de Manta-IESS,
xzambranom@hotmail.com,
<https://orcid.org/0000-0001-8449-0817>

Christian Gustavo Paredes Chile

Médico general, Hospital General Monte Sinaí,
christian_c@hotmail.com,
<https://orcid.org/0000-0003-0358-4892>

Guayaquil - Ecuador
<http://www.jah-journal.com/index.php/jah>
Journal of American Health
E-1

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons
Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional.



Scan this QR
code with your
smart phone or
mobile device to
read more papers

RESUMEN

La coagulación intravascular diseminada (CID) es una activación sistémica del sistema de coagulación, que produce trombosis microvascular y, simultáneamente, hemorragia potencialmente mortal atribuida al consumo de plaquetas y factores de coagulación. Las condiciones subyacentes, por ejemplo, infección, cáncer o complicaciones obstétricas, son responsables del inicio y propagación del proceso de CID. Esta revisión proporciona información sobre la epidemiología de la CID y la comprensión actual de su fisiopatología. Detalla el uso de biomarcadores de diagnóstico, las recomendaciones de diagnóstico actuales de las sociedades médicas internacionales y proporciona una descripción general de los biomarcadores de diagnóstico y pronóstico emergentes. Por último, proporciona orientación sobre la gestión. Se concluye que el diagnóstico oportuno y preciso de la CID y su condición subyacente es esencial para el pronóstico. Se realizó una búsqueda sistemática de investigaciones recientes en bases de datos de Pubmed, Latindex, Elsevier y Scielo de artículos publicados entre el 2010 al 2021, de idioma inglés y español. Se excluyeron ensayos clínicos, metaanálisis y reportes de casos. La finalidad de esta revisión es proporcionar las herramientas y claves diagnósticas para la identificación oportuna de la patología.

PALABRAS

Antitrombina; Coagulación; Coagulación intravascular diseminada; Proteína de caja de grupo de alta movilidad; Histonas; Proteína C; Trombomodulina; Factor de Von Willebrand.

CLAVE:

ABSTRACT

Disseminated intravascular coagulation (DIC) is a systemic activation of the coagulation system, leading to microvascular thrombosis and, simultaneously, life-threatening bleeding attributed to the consumption of platelets and clotting factors. Underlying conditions, for example infection, cancer, or obstetric complications, are responsible for the initiation and spread of the DIC process. This review provides information on the epidemiology of DIC and the current understanding of its pathophysiology. It details the use of diagnostic biomarkers, current diagnostic recommendations from international medical societies, and provides an overview of emerging diagnostic and prognostic biomarkers. Finally, it provides guidance on management. It is concluded that the timely and accurate diagnosis of DIC and its underlying condition is essential for prognosis. A systematic search of recent research was carried out in databases of

Pubmed, Latindex, Elsevier and Scielo of articles published between 2010 and 2021, in English and Spanish. Clinical trials, meta-analyses, and case reports were excluded. The purpose of this review is to provide the tools and diagnostic keys for the timely identification of the pathology.

KEYWORDS: Antithrombin; Coagulation; Disseminated intravascular coagulation; High mobility group box protein; Histones; Protein C; Thrombomodulin; Von Willebrand factor.

INTRODUCCIÓN

La sepsis puede desarrollarse durante la respuesta del cuerpo a una enfermedad crítica que conduce a insuficiencia orgánica múltiple, shock irreversible y muerte (1). La sepsis es una afección de salud que ha dado batalla con el personal médico durante siglos debido a su inicio insidioso, disfunción metabólica generalizada y falta de terapia específica (2). Un factor común subyacente a la sepsis es la respuesta

hipermetabólica característica cuando el cuerpo acelera todos los sistemas fisiológicos en su lucha contra la enfermedad crítica subyacente. La complicación con coagulación intravascular diseminada (CID) es un factor determinante del pronóstico de los pacientes con sepsis (3).

Se ha estimado que alrededor de 18 millones de pacientes sufren de sepsis grave cada año en todo el mundo y el pronóstico de los pacientes es



generalmente malo cuando se complican con insuficiencia circulatoria: se informó que la tasa de mortalidad de estos pacientes es del 40% al 80% en los Estados Unidos (1,2). Los trastornos de la coagulación sanguínea-fibrinólisis como la coagulación intravascular diseminada (CID), que ocurre con frecuencia en pacientes con sepsis, están involucrados en la patogenia de la insuficiencia circulatoria inducida por sepsis y tienen un gran efecto en el pronóstico de los pacientes (3).

La terapia temprana dirigida por objetivos es eficaz para los pacientes con sepsis grave. Para el diagnóstico de la CID se utilizan varios marcadores relacionados con los trastornos de la coagulación-fibrinólisis. Incluyen recuento de plaquetas, concentración de fibrinógeno, tiempo de protrombina (TP), actividad de antitrombina y concentraciones de complejo trombina-antitrombina, fibrina soluble y fragmento de protrombina (3,4,5). Además, se ha demostrado que varios tipos de citocinas, incluidas la interleucina (IL) -1 β , IL-6, IL-10, interferón- γ , factor de crecimiento endotelial vascular, factor de necrosis tumoral α y proteína quimioatrayente de monocitos-1 están elevados en pacientes con CID asociada a sepsis (6).

La inflamación y la coagulación son procesos fisiopatológicos estrechamente interrelacionados en la patogenia de la sepsis. Sin embargo, los criterios diagnósticos de sepsis y coagulación intravascular diseminada (CID) son diferentes. Este estudio tuvo como objetivo definir la importancia de los biomarcadores para predecir la CID inducida por sepsis.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó la búsqueda avanzada de información científica sobre la utilidad de biomarcadores en coagulación intravascular diseminada utilizando repositorios y base de datos internacionales, como Pubmed, Latindex, Elsevier y Scielo para seleccionar artículos publicados desde el 1 de enero del 2010 al 31 de mayo del 2021. Se incluyó artículos sin restricción de idioma. Se utilizó estrategias de búsqueda con los siguientes términos del vocabulario MeSH: biomarkers, disseminated intravascular coagulation; haemorrhage; neoplasms; sepsis; thrombosis; vocabulario DeCS: coagulación intravascular diseminada, sepsis, biomarcadores. Se empleó el criterio de exclusión de aquellos con contenido sobre reportes de caso.

RESULTADOS

La coagulación intravascular diseminada (CID) es un síndrome adquirido caracterizado por una activación intravascular generalizada de la coagulación que puede ser causada por agresiones infecciosas (como la sepsis) y no infecciosas (como un traumatismo) (1,3). Los principales mecanismos fisiopatológicos de la CID son la activación de la coagulación dependiente del factor tisular iniciada por citocinas inflamatorias, el control insuficiente de las vías anticoagulantes y la supresión de la fibrinólisis mediada por el inhibidor 1 del activador del plasminógeno (5). Juntos, estos cambios dan lugar a disfunción

endotelial y trombosis microvascular, que pueden causar disfunción orgánica y afectar seriamente el pronóstico del paciente. Observaciones recientes han señalado un papel importante para el ADN extracelular y las proteínas de unión al ADN, como las histonas, en la patogenia de la CID. La Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) estableció un sistema de puntuación de diagnóstico CID que consta de parámetros de prueba hemostáticos globales. Este sistema de puntuación ahora ha sido bien validado en diversos entornos clínicos. La piedra angular teórica del manejo de la CID es el tratamiento específico y enérgico de las condiciones subyacentes, y la CID debe manejarse simultáneamente para mejorar los resultados del paciente (6).

Epidemiología

La CID es una complicación frecuente de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS). El SRIS puede ser causado por agresiones infecciosas (sepsis, que es una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección) y por agresiones no infecciosas (trauma) (2); de hecho, la sepsis y el trauma son dos condiciones clínicas predominantes asociadas con la CID. Por ejemplo, dos estudios de validación de los criterios de diagnóstico de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) y la Asociación Japonesa de Medicina Aguda (JAAM) revelaron la prevalencia de sepsis o infección (30-51% de los pacientes) y traumatismo o cirugía mayor (45% de los pacientes) como subyacentes condiciones de DIC (3,6). Otros trastornos subyacentes

importantes asociados a la CID incluyen destrucción de órganos (como pancreatitis grave), neoplasias (tumores sólidos y cánceres hematológicos), calamidades obstétricas (como embolia de líquido amniótico, desprendimiento de placenta, preeclampsia grave y hemorragia posparto), insuficiencia hepática fulminante y reacciones tóxicas o inmunológicas (5).

La incidencia y la mortalidad de la CID varían según el período, país, lugar de tratamiento (sala o unidad de cuidados intensivos), criterios diagnósticos y los trastornos subyacentes. Las diferencias en la mortalidad entre los pacientes diagnosticados según el ISTH (una tasa de mortalidad del 46%) y el sistema de puntuación JAAM (una tasa de mortalidad del 22%) dependen de las diferencias en la naturaleza de los dos criterios diagnósticos (7,8). Los criterios ISTH diagnostican DIC en toda regla, mientras que los criterios JAAM diagnostican DIC que aún no ha alcanzado la etapa de descompensación.

Las estimaciones aproximadas muestran una mejora en la mortalidad por CID durante las últimas dos décadas. Por ejemplo, una encuesta epidemiológica a nivel nacional realizada por el Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar de Japón mostró que la mortalidad de los pacientes con CID llegaba al 65% en 1992, pero descendió al 56% en 1998. Además, un estudio basado en el La base de datos administrativa nacional japonesa demostró que la mortalidad debida a la CID se redujo aún más al 46% entre 2010 y 2012 (7).

Fisiopatología

Los trombos (coágulos de sangre) se forman como resultado de la coagulación y comprenden fibrina y plaquetas activadas. La cascada de la coagulación implica una serie de reacciones proteolíticas donde las serina proteasas inactivas se activan y, a su vez, activan las proteasas posteriores en la vía. Según conocimientos recientes, la división tradicional del sistema de coagulación en una vía intrínseca y extrínseca parece obsoleta (1,2,3,8). El inicio de la activación de la coagulación sanguínea se produce a través de la vía del factor tisular-factor VII (anteriormente conocida como "sistema extrínseco") y, en última instancia, da como resultado la generación de trombina (9).

La trombina es la proteasa central en la activación de la coagulación. La generación de trombina no solo es crucial para la conversión de fibrinógeno en fibrina, sino que la trombina también aumenta su propia generación activando varias otras enzimas coagulantes y cofactores (como el factor VIII, el factor IX y el factor XI) (8). Además, la trombina es un potente agonista de la agregación plaquetaria. La creación de fibrina reticulada es el paso final en la activación de la coagulación. La escisión inducida por trombina de pequeños fragmentos del fibrinógeno conduce a la formación de monómeros de fibrina y, sucesivamente, polímeros. Para fortalecer aún más el coágulo, la reticulación de la fibrina está mediada por el factor XIII activado por trombina (factor XIIIa) (9). La activación de la coagulación está regulada por tres vías anticoagulantes principales: la antitrombina, el sistema de

proteína C y el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI).

Vías patogenéticas en DIC

La inmunidad innata y la coagulación están estrechamente relacionadas y se regulan entre sí cuando se activan por diversas agresiones. Estos procesos, que consisten en inflamación, hemostasia e inmutrombosis, mantienen la homeostasis corporal y promueven la recuperación de las agresiones (2). Sin embargo, las agresiones graves perturban estos mecanismos de control, lo que lleva a la activación sistémica de la coagulación y la cascada inflamatoria, seguida de CID (5). A su vez, la CID da lugar a una disfunción de múltiples órganos y afecta los resultados del paciente. Los mecanismos implicados en el trastorno patológico de la coagulación en pacientes con CID se han vuelto cada vez más claros en las últimas décadas. Específicamente, parece que varios mecanismos en diferentes sitios del equilibrio hemostático actúan simultáneamente hacia un estado procoagulante (7,8). A pesar de que la CID es una complicación de varios trastornos subyacentes, una vez iniciada, los mecanismos que conducen a esta coagulopatía siguen líneas similares.

Desencadenantes de la activación de la coagulación en CID.

En la sepsis y el traumatismo, la patogenia de la CID se desencadena por la respuesta inflamatoria sistémica, en la que las citocinas inflamatorias son los mediadores más importantes. Cada vez hay más pruebas que apoyan que se produce una interferencia extensa entre la inflamación y la coagulación, de modo que la inflamación

conduce a la activación de la coagulación y la coagulación también afecta considerablemente la actividad inflamatoria. Curiosamente, algunas disfunciones orgánicas en la CID son específicas de la sepsis grave debido a la activación sistémica de la coagulación y la inflamación que se produce en la sepsis.

En otros trastornos subyacentes específicos que causan CID, la activación de la coagulación puede desencadenarse inicialmente por otras vías, como la expresión de factores procoagulantes (incluido el factor tisular o la cisteína proteasa activadora del factor X) en pacientes con cáncer o la liberación de moléculas iniciadoras en calamidades obstétricas, como desprendimiento de placenta o embolia de líquido amniótico (1,3,7,8).

El principal iniciador de la generación de trombina en la CID es el factor tisular. Por ejemplo, se ha demostrado que un desafío inflamatorio sistémico moderado, como la endotoxemia a dosis bajas en humanos, da como resultado un aumento de 125 veces en los niveles de ARNm del factor tisular en los monocitos sanguíneos y la consiguiente activación de la coagulación (1,8). Además, la expresión del factor tisular en monocitos humanos puede inducirse en respuesta a la exposición sistémica experimental a microorganismos.

De acuerdo con este hallazgo, en animales desafiados con microorganismos o lipopolisacáridos (que se encuentran en la superficie de bacterias gramnegativas), la inhibición de la vía del factor tisular-factor VIIa por anticuerpos específicos o agentes que bloquean la actividad del factor tisular

o factor VIIa atenuó tanto la formación de trombina como la coagulopatía, disminuyendo así la mortalidad (9,10).

De manera similar, en pacientes con traumatismo grave o cáncer, los estudios han demostrado que la CID se desencadena por la vía del factor tisular-factor VIIa. Además de los monocitos, las células epiteliales perturbadas podrían ser una fuente de factor tisular. Además, el factor tisular puede estar presente en la superficie de otros leucocitos, particularmente neutrófilos, aunque es dudoso que estas células sean capaces de producir factor tisular (9,10). Es más probable que otros leucocitos adquieran factor tisular unido a la superficie de forma exógena, como a partir de micropartículas que se desprenden de células mononucleares activadas y posiblemente células endoteliales.

Biomarcadores

Proteína C

El principal mecanismo fisiopatológico de la CID es la generación excesiva de trombina. La trombina también activa la vía anticoagulante natural y, como tal, los niveles plasmáticos de dos anticoagulantes endógenos, antitrombina (AT) y proteína C (PC), disminuyen significativamente en pacientes con CID y son útiles para predecir el resultado de pacientes con sepsis y CID. Se cree que los mecanismos responsables de la disminución de la actividad de AT y PC en la sepsis son el consumo durante la coagulación activada, la alteración de la síntesis en el hígado, la degradación por la elastasa de neutrófilos y otras enzimas y la fuga del espacio endovascular (11,12).

La PC es una glicoproteína tipo serpina (inhibidor de serín proteasa) de síntesis hepática que pertenece al grupo de las proteínas dependientes de vitamina K, que mediante un proceso de carboxilación convierte el precursor inactivo, PC acarbóxica, en una molécula funcional: PC carboxilada.¹⁰ Circula en el plasma en una concentración de 50 a 80 nM y su peso molecular es de aproximadamente 62 kD (10,12). Está constituida por 2 cadenas polipeptídicas ligadas una con otra por puentes disulfuros. La cadena de alto peso molecular contiene la zona activa de la molécula, mientras que la cadena de bajo peso molecular contiene los residuos gamma carboxiglutámicos necesarios para la fijación al calcio y fosfolípidos (13).

Como otros factores de la coagulación, se encuentra en el plasma en forma de proenzima. Su transformación en enzima activa requiere la presencia de trombina, calcio y fosfolípidos. Esta activación dependiente de trombina es potencializada por la trombomodulina presente en el endotelio¹² y es inhibida por el inhibidor de la PC y la alfa 1 antitripsina. En estado activo, la PC regula el proceso de coagulación al neutralizar la actividad procoagulante de los cofactores V activado (Va) y VIII activado (VIIIa) en presencia de la proteína S (12,13). De esta forma ayuda a limitar la extensión del trombo, actuando como el principal regulador del proceso de coagulación.

Antitrombina III

La AT III es una alfa 2 globulina, producida en las células endoteliales del hígado, riñones y pulmones, se encuentra en el plasma y en algunos espacios

extravasculares. Su peso molecular es de aproximadamente 65.000 daltons. Precipita con sulfato de amonio, en concentraciones de hasta el 50 por ciento de saturación y con alcohol etílico al 20 por ciento a -7,5°C, pH 5,0 y fuerza iónica 0.008 (98), encontrándose en la fracción de Cohn IV/I. Se adsorbe con hidróxido de aluminio y con fosfato de calcio pero no con carbonato de bario (12).

La AT III inactiva la trombina de una manera progresiva en ausencia de heparina, y muestra una cinética de primer orden, lo que depende de las concentraciones relativas de trombina y de AT III (77). Algunos autores creen que esta reacción es de segundo orden (4). Aunque otros no han podido definir el orden de la reacción (14). La AT III inactiva la trombina en forma irreversible, formando con ella un complejo estequiométrico inactivo en proporción 1:1, en el cual interaccionan los residuos de serina de la trombina, con los de arginina de la AT III (15). La AT III también neutraliza los factores IXa, Xa, XIa, XIIa, que actúan como proteasas en la coagulación sanguínea.

En pacientes con sepsis, politraumatismo y cirugía mayor, se ha demostrado una correlación entre la reducción de la antitrombina (AT) y la gravedad de la enfermedad. Por ejemplo, se ha informado que la actividad de AT es aproximadamente un 80% de lo normal en pacientes con sepsis sin disfunción orgánica, disminuyendo a aproximadamente un 60% en pacientes con sepsis grave y un 40% en pacientes con CID en toda regla (12). Otros han informado el valor de diagnóstico para predecir el resultado del paciente en función de un área bajo la curva

característica de funcionamiento del receptor (AUC) del nivel de actividad de AT o el nivel de actividad de PC superior a 0,8 (14).

Trombomodulina

La trombomodulina es otra proteína anticoagulante expresada en la superficie de las células endoteliales. Se une a la trombina, convierte la proteína C en una forma activa y exhibe una variedad de propiedades antiinflamatorias, anticoagulantes y antifibrinolíticas fisiológicamente importantes. Juega un papel importante en la atenuación de las respuestas inflamatorias, a través de la inhibición de la adhesión de los leucocitos a las células endoteliales, la inhibición de las vías del complemento, la neutralización del lipopolisacárido (LPS) y el secuestro y degradación de la proteína proinflamatoria del cuadro 1 del grupo de alta movilidad (HMGB1) (12,13).

La pérdida específica del endotelio de trombomodulina en ratones causa trombosis espontánea y fatal en la circulación arterial y venosa, lo que sugiere que la trombomodulina es indispensable para prevenir el crecimiento de trombos intravasculares. La escisión de la trombomodulina se produce desde la superficie de las células endoteliales hacia la circulación en parte a través de la escisión proteolítica por la elastasa de neutrófilos en la sepsis (13). La trombomodulina soluble en plasma puede medirse mediante los kits comercializados que son inmunoensayos estándar de una etapa que utilizan dos anticuerpos monoclonales.

Esta forma escindida de trombomodulina se considera un marcador de lesiones de

células endoteliales y los niveles plasmáticos de trombomodulina están elevados en pacientes con sepsis y CID, con niveles más altos en los no supervivientes en comparación con los supervivientes. El estado de hipercoagulabilidad de la CID se caracteriza por la elevación de la trombomodulina plasmática con la reducción concomitante de la trombomodulina de la superficie de las células endoteliales en condiciones sépticas (12,13,14). La actividad cofactor de estos fragmentos solubles es generalmente de 30 a 50% en relación con la de la trombomodulina unida a la membrana, aunque varía de cero a casi 100% según el tamaño del fragmento 815).

Inhibidor de la vía del factor tisular

El inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) también es un anticoagulante endógeno importante. El TFPI es un regulador primario de la coagulación in vivo inducida por el factor tisular (TF), y se informó que los ratones knockout para TFPI sucumben a la letalidad embrionaria por una aparente coagulopatía de consumo. La inmunodepleción de TFPI aumenta la susceptibilidad al desarrollo de CID (1). Además, la depleción de TFPI aumenta la susceptibilidad a la CID inducida por endotoxinas, que se caracteriza por el depósito de fibrina y la necrosis hemorrágica en los riñones. Aunque los niveles plasmáticos de TFPI se pueden medir mediante ELISA comercializado, no ha surgido como un marcador sensible de DIC. Probablemente se deba a que la mayoría de TFPI se une a moléculas similares a la heparina en el endotelio y el volumen circulante es mucho menor que el

de AT y APC. Además, una parte significativa del TFPI plasmático se inactiva al unirse a la lipoproteína y, por tanto, su actividad se disocia del nivel de antígeno (15).

En resumen, la sensibilidad y/o especificidad de la actividad de la AT y la actividad de la PC para predecir la morbilidad y mortalidad de la CID son superiores a las de las pruebas convencionales, mientras que un examen de la evolución temporal de estos marcadores durante la terapia anticoagulante puede identificar a los pacientes que están más probabilidades de responder. El valor inicial también puede ser útil para determinar los candidatos adecuados para el inicio de la terapia anticoagulante y también para seleccionar la dosis.

Factor de von Willebrand y ADAMTS13

El factor de von Willebrand (FvW) es una proteína multifuncional de fase aguda que se libera de sus sitios de almacenamiento endotelial y se secreta en respuesta a diversos estímulos endógenos como citocinas inflamatorias, histamina, trombina o fibrina. Fisiológicamente, el FvW une las plaquetas a los sitios endoteliales dañados en presencia de altas tasas de cizallamiento (10,12). Los multímeros de VWF ultragrandes recientemente secretados (UL-FvW) son muy potentes para agregar plaquetas. En consecuencia, deben degradarse enzimáticamente en VWF más pequeño, menos trombogénico, por una metaloproteínasa específica, ADAMTS13. El factor de von Willebrand (FvW) se codifica en el cromosoma 12 y es

sintetizado en las células endoteliales y en los gránulos alfa de las plaquetas. Consta de diferentes dominios desde la A a la D (D1-D2-D'-D3-A1-A2-A3-D4-C1-C2-C3-C4-C5-C6-CK). El factor de von Willebrand (FvW) es una glucoproteína de alto peso molecular sintetizado y almacenado en megacariocitos y células endoteliales. El gen que codifica el FvW se ha clonado y localizado en el cromosoma 12p13.2. El gen está compuesto de 178 kilobases con 52 exones (13).

El FvW participa en los mecanismos de la hemostasia, al favorecer la obturación de las lesiones en el endotelio (sistema vascular), esto lo logra mediante su interacción con plaquetas, subendotelio y FVIII:C. Es decir, el FvW participa en la hemostasia primaria y en la secundaria. El FvW circula en plasma y no se encuentra unido a las plaquetas, su exposición con la matriz subendotelial puede inducir cambios conformacionales en la molécula del FvW e iniciar su participación en los mecanismos de hemostasia (14).

Cuando ADAMTS13 está severamente reducido, los multímeros de FvW ultra grandes sin escindir con una longitud de hasta 0,2 mm se unen, activan y agregan plaquetas de manera espontánea y, por lo tanto, ocluyen la microvasculatura con la consiguiente falla orgánica. La capacidad de escisión insuficiente de ADAMTS13 en la inflamación sistémica es un evento multifactorial y puede ser causada por agotamiento, inhibición directa, síntesis reducida, escisión proteolítica y aclaramiento mejorado. Como reactante de fase aguda, el VWF se regula al alza y se secreta en la inflamación (10-14). El

propéptido VWF liberado simultáneamente (VWFpp) se considera un marcador adecuado de activación de células endoteliales porque no se consume en procesos hemostáticos. En la sepsis se pueden encontrar altos niveles de antígeno VWF (VWF: Ag) y VWFpp, y existe una correlación inversa temporal estrechamente ligada entre VWF y ADAMTS13 en la endotoxemia experimental (15,16).

En resumen, la medición de los niveles de ADAMTS13 o VWF en pacientes con CID

séptica puede identificar a los pacientes con microangiopatía trombótica secundaria que podrían beneficiarse potencialmente de los enfoques terapéuticos destinados principalmente para su uso en púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) (15,16). El contraargumento a este respecto será que la DIC es la consecuencia del efecto o niveles muy altos de FvW para los cuales los tratamientos aplicables a ADAMTS-13 bajos pueden no ser necesariamente relevantes.

DISCUSIÓN

La coagulación intravascular diseminada es un trastorno trombohemorrágico adquirido que surge en escenarios clínicos como sepsis, traumatismos y neoplasias. El diagnóstico clínico-laboratorio de CID se realiza en un paciente que desarrolla la combinación de anomalías de laboratorio en el escenario clínico adecuado (1-5). Los parámetros de laboratorio más comunes en este contexto han sido el perfil de coagulación, el recuento de plaquetas, el fibrinógeno sérico y los marcadores de degradación de la fibrina. Estas pruebas tenían la ventaja de que se podían realizar fácilmente y en la mayoría de los laboratorios (8). Sin embargo, con un mejor conocimiento de la fisiopatología de la CID, en los últimos años se ha sugerido que pruebas más específicas son útiles en este contexto. Las pruebas más nuevas también pueden resultar útiles en el pronóstico de la CID.

Recientemente, Choi et al informaron una correlación negativa significativa entre AT y PC y la puntuación CID en pacientes con sepsis/sepsis grave, lo que sugiere que estos marcadores son buenos indicadores de la gravedad de CID. De hecho, la AT y la PC tuvieron un poder pronóstico significativo en los análisis de Kaplan-Meier y ambos marcadores mostraron índices de riesgo más altos que los marcadores de coagulación convencionales como el dímero D (12).

Para el diagnóstico temprano de CID, Levi M (10) examinó catorce biomarcadores en plasma, incluidos marcadores convencionales (recuento de plaquetas, PT y TTP, fibrinógeno y productos de degradación de fibrina), marcadores de generación de trombina (complejo trombina-antitrombina [TAT] y fibrina soluble), anticoagulantes como AT y PC, marcadores de fibrinólisis y marcador de activación endotelial (E-selectina soluble) en 77 pacientes. Entre ellos, TAT, inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) y PC fueron capaces de discriminar entre

pacientes con y sin CID manifiesta con un valor de AUC de 0,77 (intervalo de confianza del 95%, 0,64-0,86), 0,87 (0,78-0,92) y 0,85 (0,76-0,91), respectivamente). Llegaron a la conclusión de que una sola medición de la actividad de TAT, PAI-1 o PC podría identificar a los pacientes con coagulopatía grave en curso desde la etapa temprana de la sepsis. Watanabe-Kusunoki K (14) también informó resultados similares en pacientes con trauma. Aunque las mediciones de PAI-1 y PC no se han realizado de forma rutinaria en la mayoría de los laboratorios, existen muchos kits comercializados disponibles. El PAI-1 total y libre se puede medir por separado mediante diferentes ensayos de inmunoabsorción ligados a enzimas (ELISA). La PC se puede medir mediante ELISA basado en anticuerpos y su actividad normalmente se mide mediante el ensayo de sustrato cromogénico.

Un ensayo aleatorizado multicéntrico, doble ciego y anterior para evaluar la eficacia y seguridad de la trombomodulina soluble humana recombinante (rhsTM; ART-123) para el tratamiento de la CID, reveló que la terapia con rhsTM es más eficaz y más segura que la heparina en dosis bajas, y La rhsTM (Recomodulin α) fue aprobada en Japón para el tratamiento de la CID en 2008 [31,32], y se ha informado de su efecto beneficioso. La rhsTM exhibe una gama de propiedades antiinflamatorias, anticoagulantes y antifibrinolíticas, y un ensayo clínico internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de fase III para rhsTM (NCT01598831) se encuentra en curso en

los Estados Unidos, Estados, Unión Europea y otros países del mundo (6).

CONCLUSIONES

El diagnóstico y la intervención tempranos de la CID inducida por sepsis son importantes para mejorar el pronóstico de los pacientes con sepsis. Se necesitan más estudios que utilicen un mayor número de pacientes y ajusten sus antecedentes para confirmar los hallazgos de este estudio y dilucidar su importancia clínica. La vía de diagnóstico de la CID se ha basado durante mucho tiempo en pruebas de laboratorio fácilmente disponibles. Esto también formó la base para el sistema de puntuación ISTH que recomienda el uso de estas pruebas en serie tanto para el diagnóstico como para el pronóstico.

En los últimos tiempos, varios grupos han demostrado la utilidad de los biomarcadores que pueden utilizarse como indicadores tanto de diagnóstico como de pronóstico en la CID y también como medida del éxito de las modalidades terapéuticas. Además, el uso generalizado de la tromboelastografía como prueba de coagulación global en situaciones clínicas como traumatismos y hemorragias posparto puede extenderse para determinar el equilibrio hacia la hipocoagulación o trombosis en un trastorno trombohemorrágico como la CID. El optimismo que aportan estos marcadores y técnicas debe complementarse con ensayos clínicos bien diseñados que se centren en la estandarización y validación.

REFERENCIAS

1. Wakabayashi I, Mambo N, Ueda T, Nonaka D, Lee LJ, Tanaka K, Kotani J. New Biomarkers for Prediction of Disseminated Intravascular Coagulation in Patients With Sepsis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018 Dec;24(9_suppl):223S-229S. doi: 10.1177/1076029618804078.
2. Zhao X, Chen YX, Li CS. Predictive value of the complement system for sepsis-induced disseminated intravascular coagulation in septic patients in emergency department. *J Crit Care*. 2015 Apr;30(2):290-5. doi: 10.1016/j.jcrc.2014.11.007
3. Adelborg K, Larsen JB, Hvas AM. Disseminated intravascular coagulation: epidemiology, biomarkers, and management. *Br J Haematol*. 2021 Mar;192(5):803-818. doi: 10.1111/bjh.17172.
4. Pravda J. Sepsis: Evidence-based pathogenesis and treatment. *World J Crit Care Med*. 2021 Jul 9;10(4):66-80. doi: 10.5492/wjccm.v10.i4.66.
5. Ishikura H, Nishida T, Murai A, Nakamura Y, Irie Y, Tanaka J, Umemura T. New diagnostic strategy for sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a prospective single-center observational study. *Crit Care*. 2014 Jan 20;18(1):R19. doi: 10.1186/cc13700
6. Iba T, Ito T, Maruyama I, Jilma B, Brenner T, Müller MC, Juffermans NP, Thachil J. Potential diagnostic markers for disseminated intravascular coagulation of sepsis. *Blood Rev*. 2016 Mar;30(2):149-55. doi: 10.1016/j.blre.2015.10.002
7. Iba T, Levi M, Levy JH. Sepsis-Induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation. *Semin Thromb Hemost*. 2020 Feb;46(1):89-95. doi: 10.1055/s-0039-1694995
8. Thachil J. Disseminated intravascular coagulation - new pathophysiological concepts and impact on management. *Expert Rev Hematol*. 2016 Aug;9(8):803-14. doi: 10.1080/17474086.2016
9. Levi M, Sivapalaratnam S. Disseminated intravascular coagulation: an update on pathogenesis and diagnosis. *Expert Rev Hematol*. 2018 Aug;11(8):663-672. doi: 10.1080/17474086.2018.1500173
10. Okamoto K, Tamura T, Sawatsubashi Y. Sepsis and disseminated intravascular coagulation. *J Intensive Care*. 2016;4:23. Published 2016 Mar 23. doi:10.1186/s40560-016-0149-0
11. Ikezoe T. Thrombomodulin/activated protein C system in septic disseminated intravascular coagulation. *J Intensive Care*. 2015 Jan 7;3(1):1. doi: 10.1186/s40560-014-0050-7
12. Ito T. [The role of thrombomodulin in sepsis-associated DIC]. *Rinsho Ketsueki*. 2016 Apr;57(4):405-11. Japanese. doi: 10.11406/rinketsu.57.405
13. Watanabe-Kusunoki K, Nakazawa D, Ishizu A, Atsumi T. Thrombomodulin as a Physiological Modulator of Intravascular Injury. *Front Immunol*. 2020 Sep 16;11:575890. doi: 10.3389/fimmu.2020.575890.
14. Gando et al. A randomized, controlled, multicenter trial of the effects of

antithrombin on disseminated intravascular coagulation in patients with sepsis. Crit Care. 2013 Dec 16;17(6):R297. doi: 10.1186/cc13163. PMID: 24342495; PMCID: PMC4057033.

16. Costello RA, Nehring SM. Disseminated Intravascular Coagulation. [Updated 2021 Jul 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441834/>

