

Hemostasia y Trombosis

Eventos clínicos-Casos

Juan Dupont

Area Hematología

CEMIC

Hemorragia: trauma severo con hipotensión/shock en sala de emergencias

Caso 1

- Accidente vía pública hace 40 minutos, hombre de 53 años, politrauma cerrado, hipotensión, alteración de la consciencia.
- ¿Acciones?
 1. Restitución de volumen con cristaloides o plasma congelado en fresco
 2. Infusión de ácido tranexámico
 3. Infusión de Factor VIIa
 4. 1&3 correctas
 5. 1&2 correctas



OMS: tres causas principales de lesiones y muertes traumáticas

- Regulares
 - Accidentes de tráfico,
 - Suicidios
 - Homicidios
- Masivas y repentinas
 - Bombardeos
 - asaltos
 - Fenómenos naturales
- El sangrado postraumático no controlado es la principal de muerte potencialmente prevenible
- Un tercio de todos los pacientes con traumatismos hemorrágicos muestran signos de coagulopatía al ingreso hospitalario

✓ G. B. D. Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1151–210

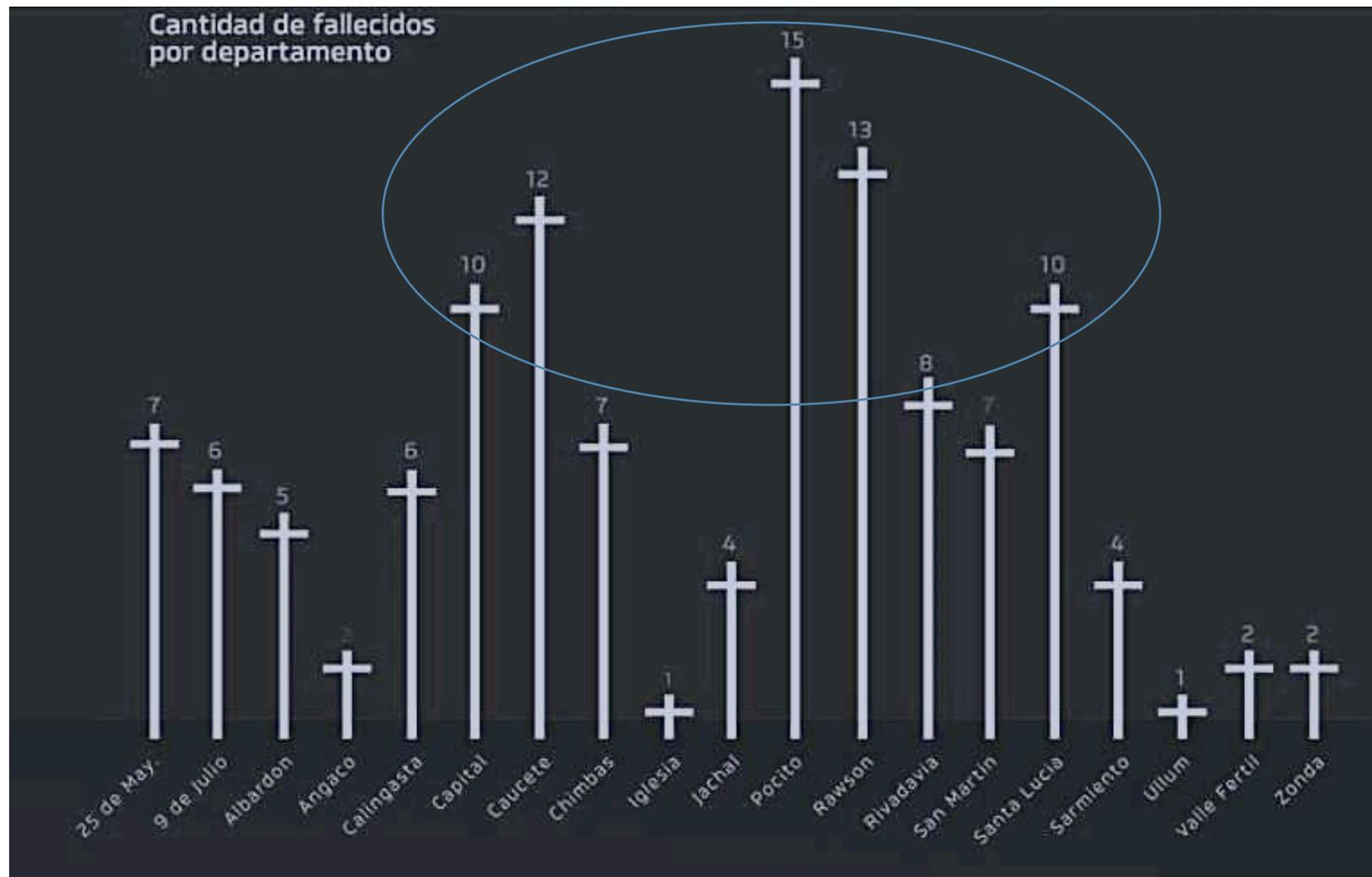
✓ World Health Organization (ed.): Injuries and violence: the facts 2014, https://www.who.int/violence_injury_prevent

✓ Cothren CC, Moore EE, Hedegaard HB, Meng K. Epidemiology of urban trauma deaths: a comprehensive reassessment 10 years later. *World J Surg*. 2007;31(7):1507–11.

✓ Maegele M, Lefering R, Yucel N, Tjardes T, Rixen D, Paffrath T, Simanski C, Neugebauer E, Bouillon B. Early coagulopathy in multiple injury: an analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients. *Injury*. 2007;38(3):298–304.

Accidentes viales fatales (112) en San Juan 2017

- Ruta 20: 25 de Mayo,
 - Cuando atraviesa 9 de Julio.
 - Monumento al Gaucho
 - zona del Aeropuerto.
- Ruta 40 (Tramo I y II)
 - Pocito (la mayor cantidad)
 - tramo norte en la intersección de Benavidez y Rodríguez.
- Ruta 141
 - San Expedito
 - Difunta Correa.



Objetivos primarios

- Los pacientes con lesiones traumáticas deben ser transportados rápido y tratado por un centro especializado en traumatología cuando sea posible.
- Medidas para controlar y apoyar la coagulación se deben iniciar lo antes posible.
- Un enfoque de control de daños para facilitar una intervención quirúrgica.
- Soporte de coagulación y tromboprolifáctico para pacientes con trauma que han sido tratados previamente con anticoagulantes o inhibidores plaquetarios.

Prehospital Plasma during Air Medical Transport in Trauma Patients at Risk for Hemorrhagic Shock

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JULY 26, 2018

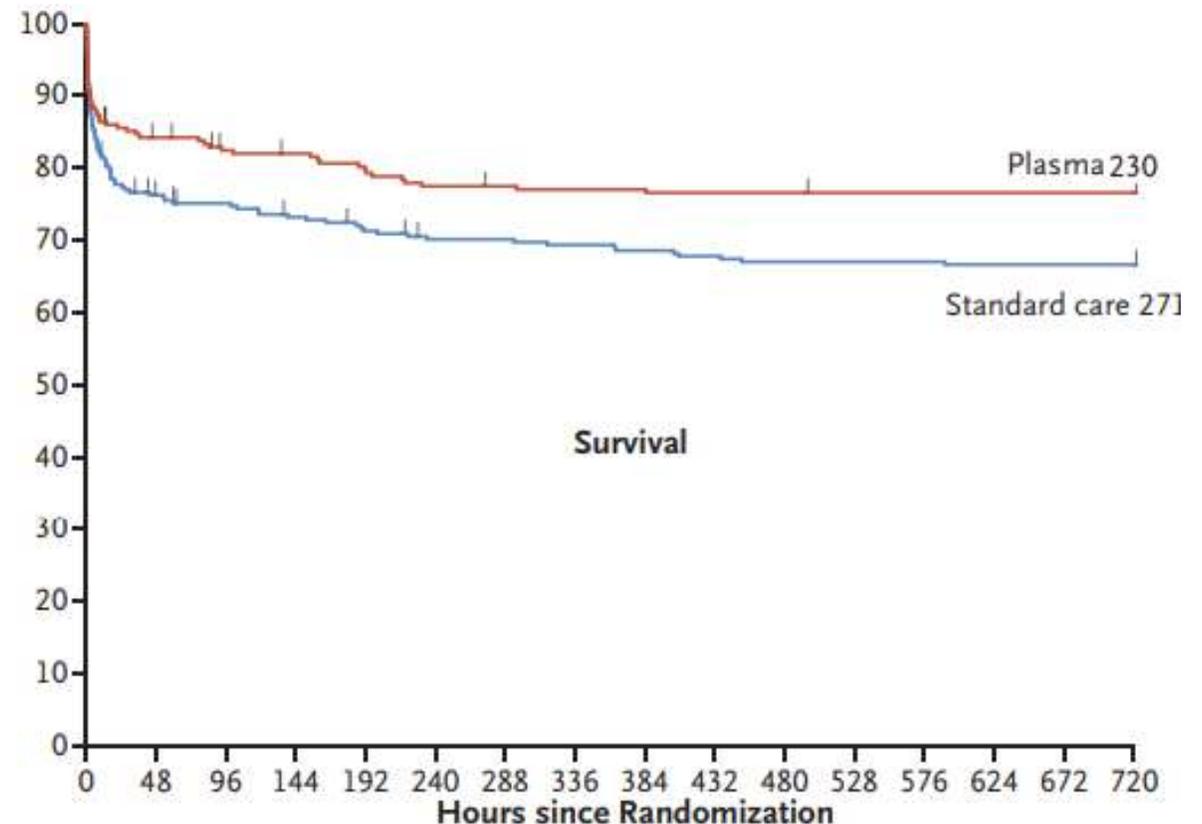
VOL. 379 NO. 4

La mortalidad a los 30 días fue significativamente menor en el grupo de plasma que en el grupo de atención estándar (23.2% vs. 33.0%; diferencia, -9.8%; IC 95%, -18.6 a -1.0%; $P = 0.03$)

(Concentrados de factores protrombínicos, plasma liofilizado)

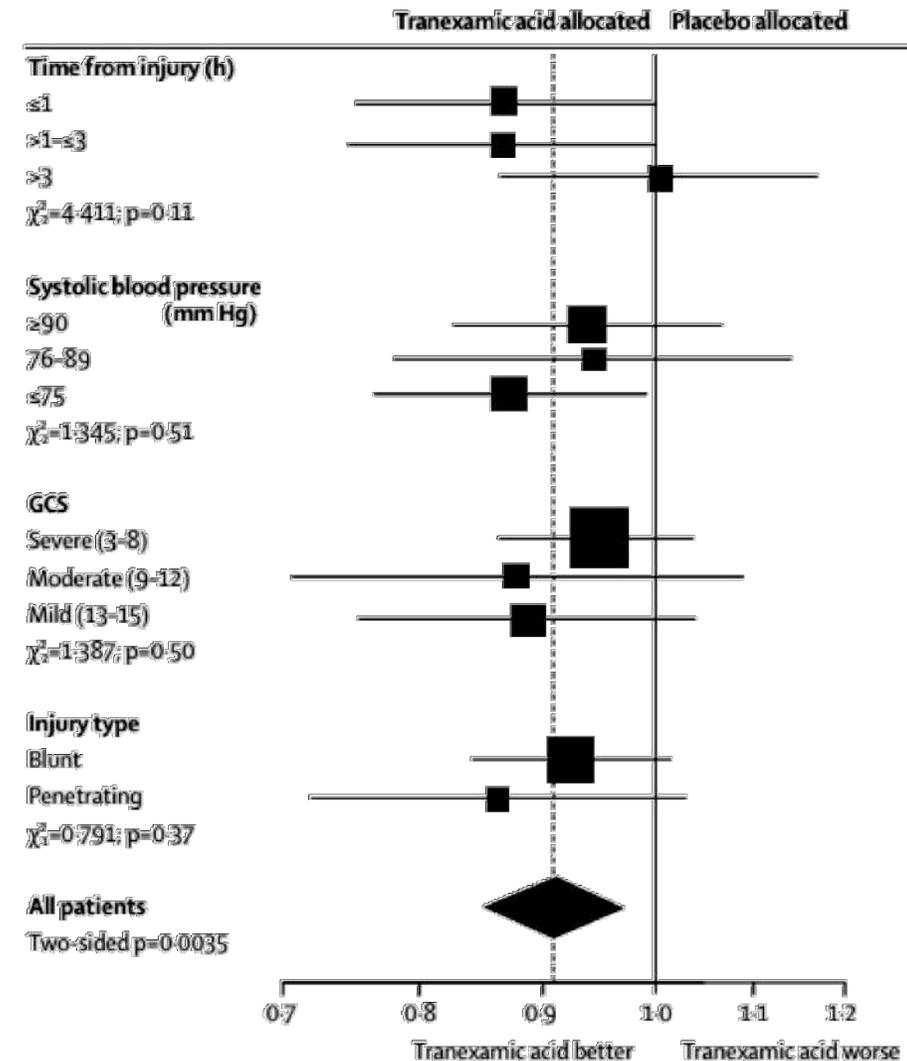
(Glóbulos rojos y plaquetas, plasma 1+1+1)

Reduciendo en todo lo posible la expansión con salina o ringer-lactato

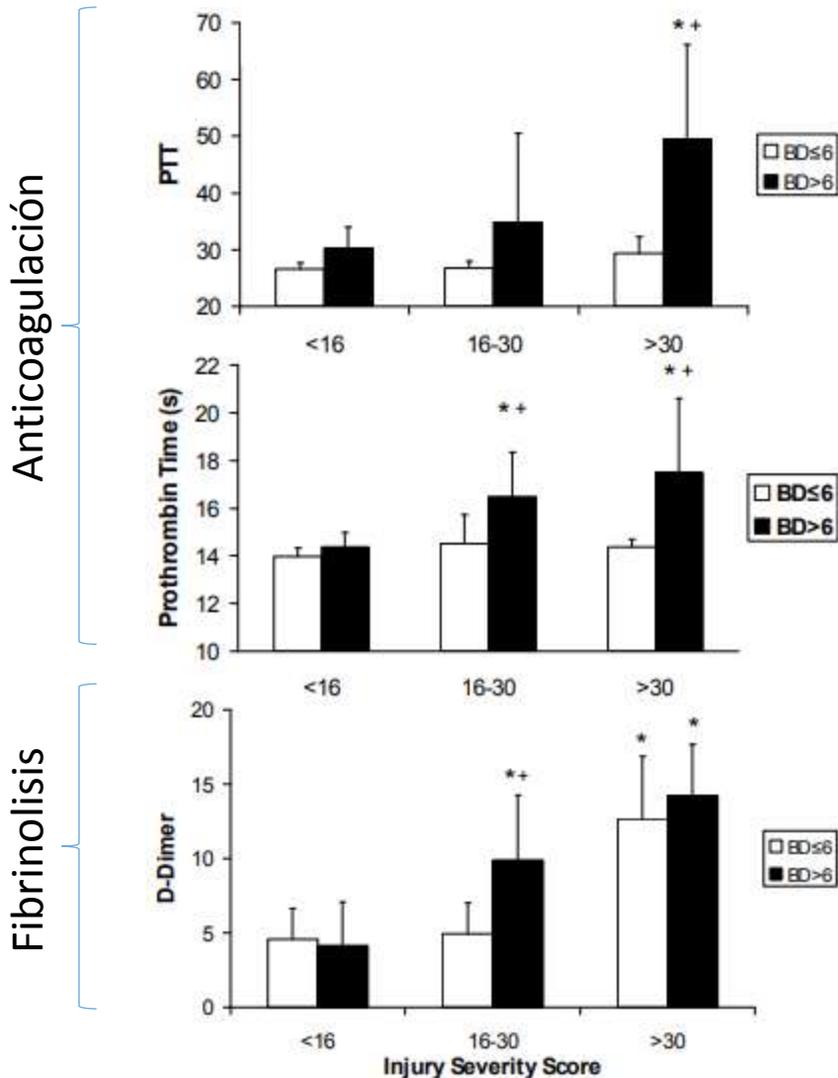


Efectos del ácido tranexámico sobre la muerte, eventos oclusivos vasculares y transfusión sanguínea en pacientes con trauma con hemorragia significativa (CRASH-2): un ensayo aleatorizado, controlado con placebo

- Mortalidad
 - 10 096 ácido tranexámico 14 · 5%
 - 10 115 a placebo, 16 · 0%] p = 0 · 0035).
 - sangrado fue significativamente reducido (4 · 9 vs. 5 · 7%]; p = 0 · 0077).
- Interpretación:
 - El ácido tranexámico redujo de forma segura el riesgo de muerte en pacientes con trauma hemorrágico
 - la opción de usar ácido tranexámico debe estar disponible para médicos que tratan a pacientes de trauma en todos los países,
 - este medicamento debe considerarse para su inclusión en la OMS Lista de medicamentos esenciales.
- Se ha extendido su uso para hemorragia post parto (Estudio WOMAN) trauma encefálico y cirugía mayor
- Mas de 80 trabajos y metaanálisis en todas las condiciones hemorrágicas
- estudio MATTERS II, ácido tranexámico y la coadministración de crioprecipitado en 1332 heridos de combate,
 - las dos intervenciones tuvieron beneficios similares
 - estos efectos fueron aditivos [63].
 - en adición al fibrinógeno, el crioprecipitado también contiene factor XIII, y fibronectina, que tienden a estabilizar los coágulos y ser más resistentes a la fibrinólisis.



Coagulopatía aguda del trauma: la hipoperfusión induce anticoagulación sistémica e hiperfibrinólisis



- aumento en los niveles plasmáticos de trombomodulina soluble (sTM) y un
- Aumento de proteína C activada (anticoagulante)
- Complejos de trombomodulina con trombina y la cambia a una función anticoagulante
- la trombina no es libre para clivar el fibrinógeno para formar fibrina
- La activación generalizada de la proteína C, produce consumo del inhibidor del plasminógeno PAI-1 y aumento de la fibrinólisis, rompiendo el coágulo que se había formado

Acido tranexámico en trauma. Indicación y consideraciones extraídas de estudios

- derivado de lisina
- bloquea el sitio de lisina en el plasminógeno e inhibe la fibrinólisis,
- primera indicación: reducción del sangrado menstrual en 1968.
- Y muchas más
- Dosis: 1 g en bolo EV en 10' y luego 1 g en infusión de 8 horas
- El TXA debe incorporarse en los protocolos de reanimación por trauma para "lesiones y hemorragias graves en tiempos de guerra
- En el trauma civil, la administración temprana de TXA confiere una ventaja de SV temprana, pero puede aumentar el riesgo de TVP / EP y IRA
- TXA se recomienda para "pacientes con shock gravemente heridos y no aumenta TVP/EP"

Caso

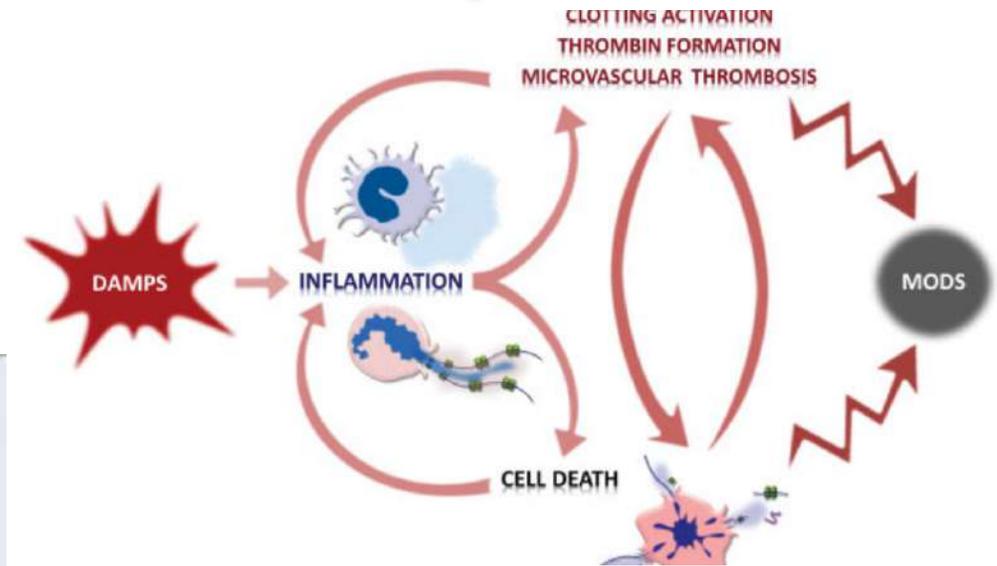
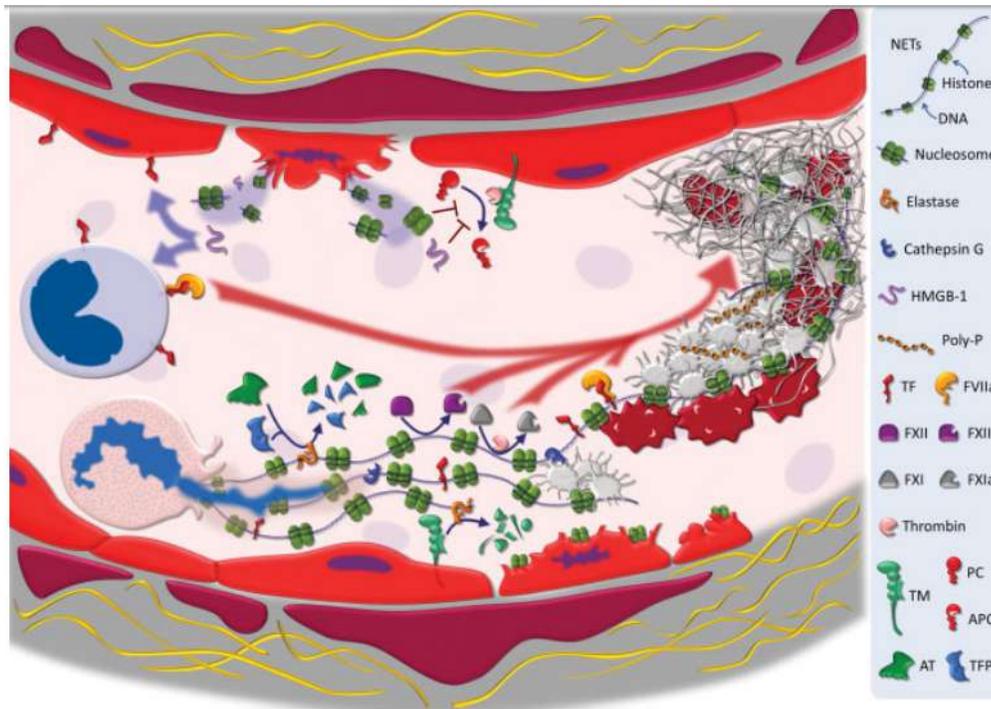
- Varón de 24 años
- Ingresó por shock en contexto de meningococemia diseminada
- Se encuentra intubado, sedado y en ARM
- Recibió 6L de cristaloides en las últimas 6hs pero continuó hipotenso por lo que se iniciaron drogas inotrópicas a dosis altas. Oligúrico.
- Presenta sangrado por todos los sitios de punción y tubo endotraqueal.
- Laboratorio: Hto 26,1%, leucos 24.300, plaq 19mil, RIN 3,6, KPTT 75, Fibrinógeno 42, LDH 580
- El bioquímico nos avisa que confirmó el valor de plaquetas y de la coagulación y que además observó esquistocitos en el frotis

¿Cual de los siguientes tratamientos indicaría en esta circunstancia?

- Ceftriaxona 2gr cada 12 hs ev
- Crioprecipitado
- Plasma fresco
- Heparina
- plaquetas

Mecanismos de activación de la coagulación e inhibición de la fibrinólisis en sepsis

- (1) regulación al alza de las vías procoagulantes,
- (2) regulación a la baja de anticoagulantes fisiológicos, y
- (3) Supresión de fibrinólisis
- (4) Liberación de restos nucleares de neutrófilos y macrófagos (histonas, ADN, nucleosomas)



CID y sepsis

- La sepsis se asocia casi universalmente con la activación de la coagulación
- desde anomalías menores en las pruebas sensibles hasta CID fulminante.
- induce trombosis microvascular que conduce a disfunción orgánica múltiple
- la gravedad de la coagulopatía es directamente relacionada con la mortalidad. CID predictor independiente de múltiples
- disfunción orgánica y mortalidad.

Table 1. SIC and ISTH Overt DIC Scoring Systems.^{a,b}

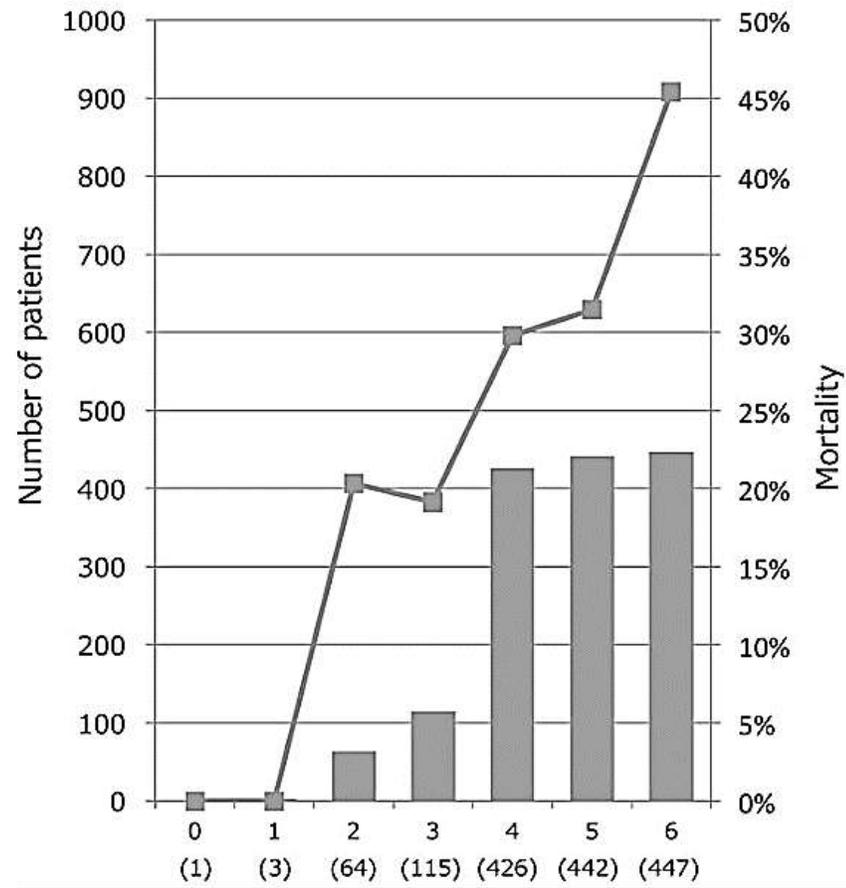
Points	SIC	ISTH Overt DIC
Platelet count ($\times 10^9/L$)		
2	<100	<50
1	$\geq 100, <150$	$\geq 50, <100$
FDP or D-dimer		
3	–	Strong increase
2	–	Moderate increase
1	–	–
Prothrombin time (PT)		
2	>1.4	≥ 6 seconds
1	>1.2, ≤ 1.4	$\geq 3, <6$ seconds
Fibrinogen (g/mL)		
1	–	<100
Total SOFA score		
≥ 2	2	–
1	1	–

Abbreviations: DIC, disseminated intravascular coagulation; FDP, fibrinogen/fibrin degradation products; ISTH, International Society on Thrombosis and Haemostasis; SIC, sepsis-induced coagulopathy; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment.

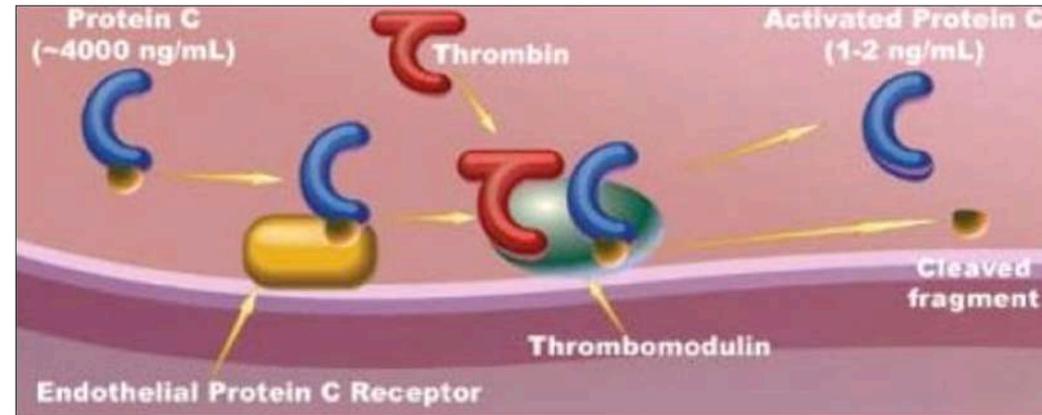
^aSepsis-induced coagulopathy: Total SIC score is 4 or more with sum of SOFA score and coagulation criteria exceeding 2. The ISTH overt DIC: total score is 5 or more.

^bTotal SOFA score is the sum of 4 items (respiratory SOFA, cardiovascular SOFA, hepatic SOFA, and renal SOFA).

Nuevos criterios de coagulopatía inducida por sepsis (SIC) después de la definición revisada de sepsis.



Coagulopatía en la sepsis



- Conversión de la proteína C endógena a la proteína C activada.
- En la sepsis, la proteína C debe activarse para ejercer sus efectos fisiológicos protectivos del endotelio.
- Cuando se produce la activación, la proteína C se une al receptor de la proteína C endotelial (EPCR) que se encuentra en la superficie de la célula endotelial.
- La trombina luego se une a la trombomodulina en la superficie de las células endoteliales, y EPCR presenta la proteína C al complejo trombina-trombomodulina y la trombina escinde un fragmento de la proteína C.
- El daño endotelial de la sepsis grave “ desvía” a la trombina hacia el fibrinógeno, produciendo

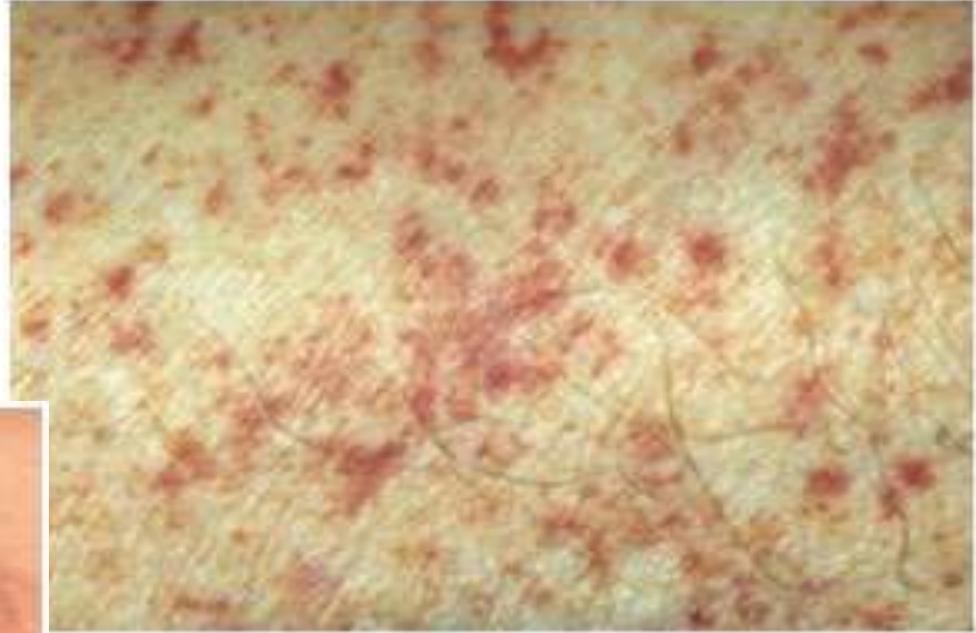
Anticoagulación en sepsis. Metaanálisis

- Anticoagulantes (últimos 20 años, 24 estudios aleatorios, 14770 pts)
 - proteína C humana activada recombinante (rhAPC),
 - Antitrombina (AT),
 - inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI),
 - heparina no fraccionado (HNF),
 - heparina de bajo peso molecular (LMWH), e
 - inhibidores de la serina proteasa,
- La terapia anticoagulante en sepsis no tuvo beneficios en la supervivencia, mientras que se asoció con un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas

Caso

- Una mujer de 48 años consulta por gingivorragia y equimosis a mínimos roces de 2 meses de evolución
- Inicialmente lo atribuyo a la aspirina y otros analgésicos que consumía por cefalea por lo que los suspendió hace 1 mes.
- Antecedente personal: internación hace 1 año por accidente automovilístico y lesión hepática que requirió reparación quirúrgica y transfusiones.
- Examen físico: buen estado general, SV normales, mucosas normocoloreadas, no visceromegalias, cardiopulmonar normal
- presenta petequias en paladar duro y equimosis en extremidades
- Laboratorio: Hto 37,6%, Hb 12,5g/dL, leucos 8.4/uL con fórmula normal y plaquetas 7.500/uL

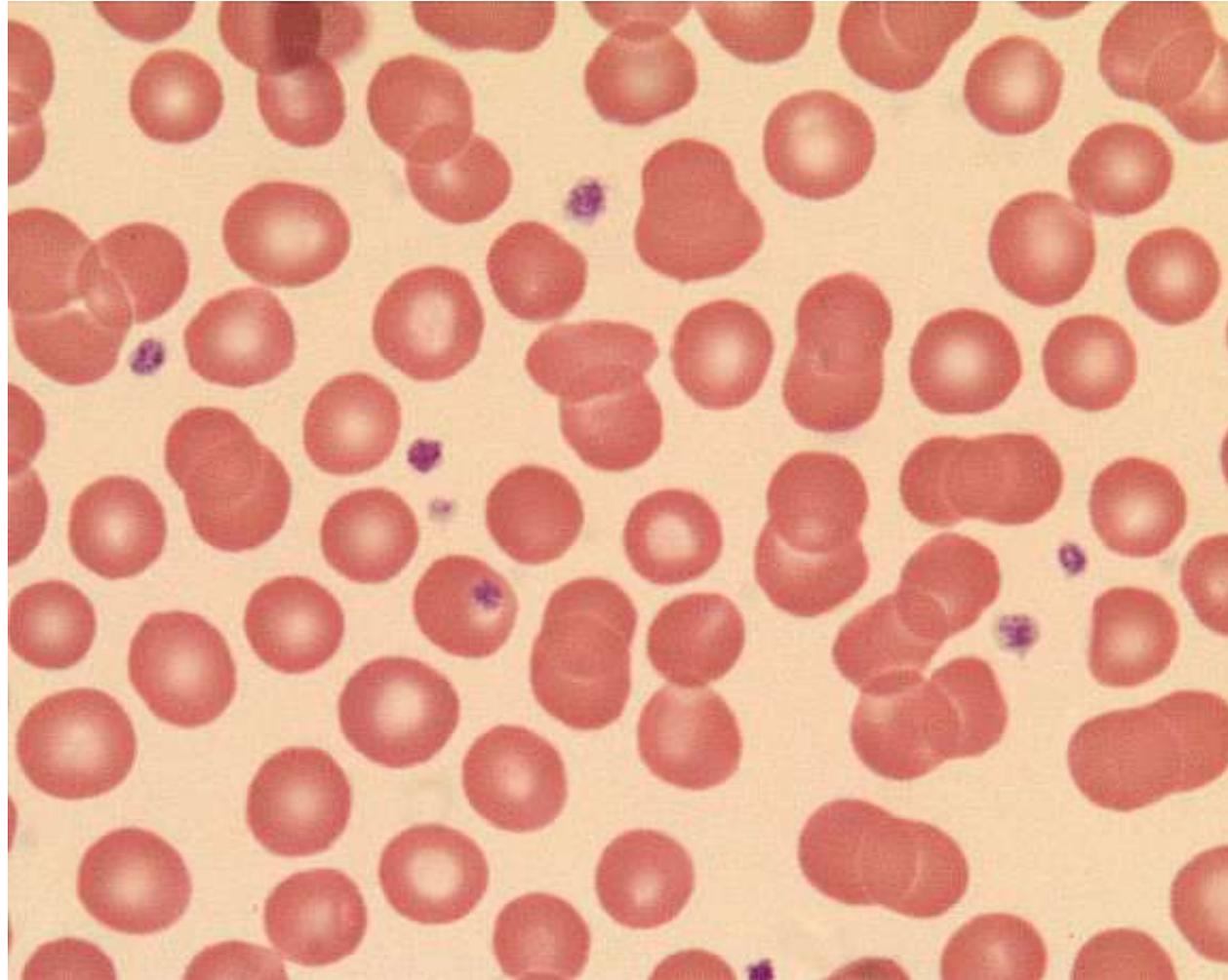
Examen físico



Que estudios solicitaría para el estudio de esta paciente?

- Anticuerpos antiplaquetas
- Punción biopsia y aspiración de médula ósea
- Anticuerpos anti Hepatitis C
- Anticuerpos anti VIH

Plaquetas normales. Pseudo trombocitopenia por EDTA



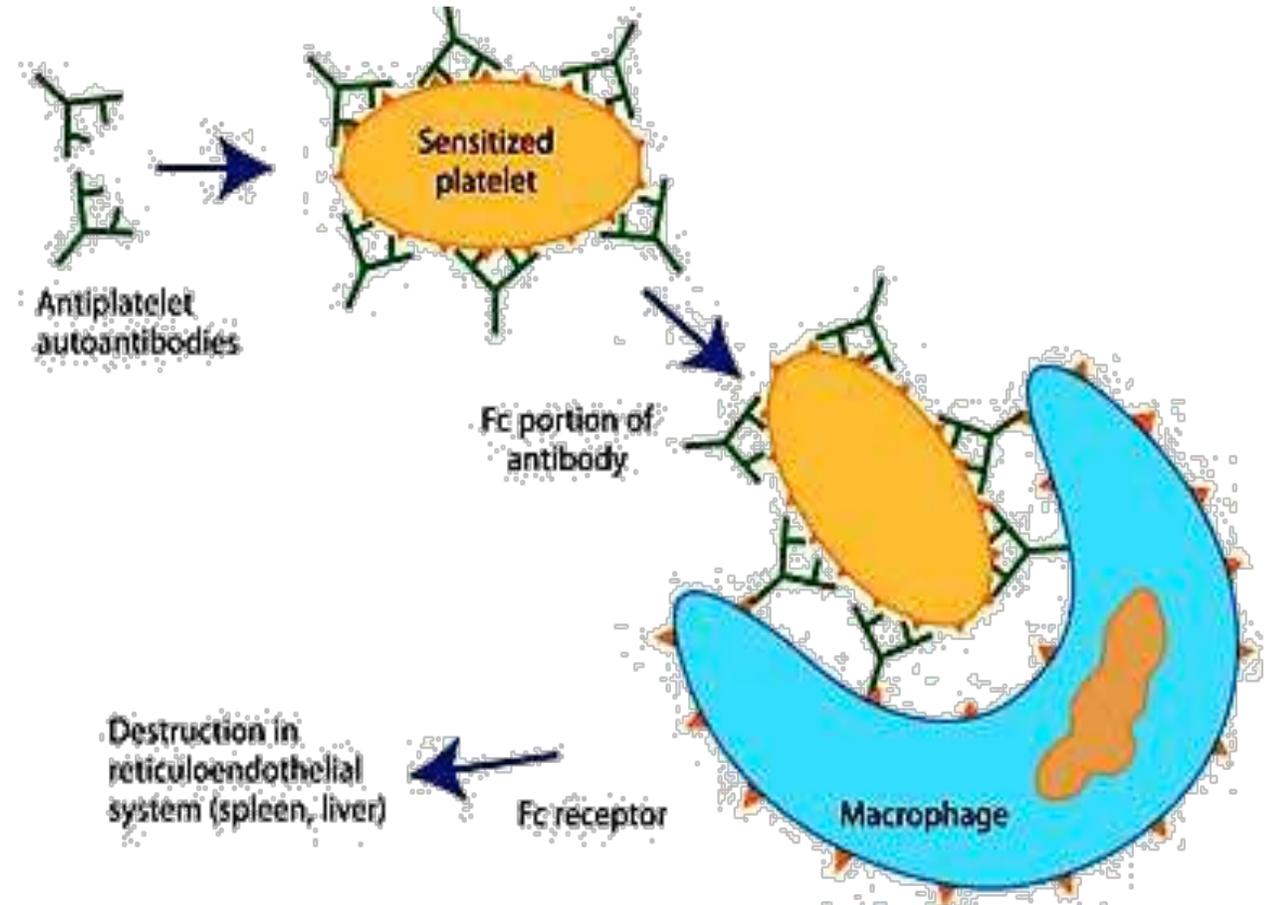
PURPURA POST-TRANSFUSIONAL

- **Causada por la re-exposición al antígeno plaquetario extraño a través de transfusión de productos sanguíneos**
 - Casi todos los casos en mujeres multíparas
 - HPA-1a (anteriormente PLA1) antígeno implicado con mayor frecuencia (presente en el 98% de la población)
- **Los anticuerpos causan la destrucción de las propias plaquetas del paciente por el mecanismo incierto**
 - Posiblemente debido a recubrimiento de plaquetas del paciente por micropartículas de plaquetas de donantes
- **Por lo general se presenta como la aparición repentina de trombocitopenia severa (<10K) 5-7 días después de la transfusión**
 - Considerar este diagnóstico cuando hay repentino, intenso e inexplicable descenso en el recuento de plaquetas en paciente transfundido
- **Diagnóstico: la sospecha clínica, demostrar anticuerpos contra HPA-1a (u otros) en el suero**
- **Tratamiento: IGEV, evitar dar HPA-1a plaquetas positivas; lavar RBC para eliminar las plaquetas del donante**

Púrpura Trombocitopénica Inmune

Patogénesis

- El plasma induce trombocitopenia en sujetos normales
- anticuerpos reactivos a plaquetas, presentes en la mayoría de los casos
- Específico para una glicoproteína: IIb-IIIa (Ib-IX) de membrana
- Las plaquetas recubiertas de anticuerpo son eliminadas por los macrófagos tisulares
- Mayoría de la destrucción en el bazo (extravascular)
- Mayoría de los sujetos tienen aumento compensatorio de la producción de plaquetas
- Alteración de la producción en algunos (muchos) de los pacientes?
- destrucción intramedular?
- Clearance de TPO aumentado?



Púrpura trombocitopénica autoinmune (PTA)

- **5 casos cada 100.000 personas por año**
- **Afecta más a mujeres que a hombres**
- **Mortalidad por hemorragias: 1.5%**
- **Mortalidad por tratamiento: 3%**

Ejemplos de algunas drogas con evidencia definitiva

ACETAMINOFEN	CLOROTIAZIDA	HALOPERIDOL	MESALAMINE	QUININA
AC. NALIDÍXICO	CLORPROMAZINA	HEPARINA NF	MINOXIDIL	SULFASALAZINA
ALPRENOL	DANAZOL	HBPM	NAFAZOLINA	SULFISOXASOL
AMINOGLUTETIMIDA	DIAZEPAM	IFN-ALFA	NITROGLICERINA	TAMOXIFENO
AMIODARONA	DIAZOXIDO	INDINAVIR	NOVOBIOCIN	TOLMETIN
ATORVASTATINA	DICLOFENAC	ISONIAZIDA	PENTOXIFILINA	TRIMETOPRIMA-
CEFALOTINA	DIGOXINA	LEVAMISOLE	RIFAMPICINA	SULFAMETOXASOL
CIMETIDINA	ETAMBUTOL	LITIO	QUINIDINA	VANCOMICINA

PTA: Tratamiento

Situación inicial

> 30.000/mm³	Observación
< 30.000/mm³	Pred 1 mg/Kg/día x 3 sem Dex 40 mg/día x 4 días Anti-D 75 mcg/Kg
< 10.000/mm³ o hemorragia grave	Metilpred 1 g/día x 3 días + IGEV 1 g/Kg/día x 2 días (Anti-D 75 mcg/Kg) ± Plaquetas

PTA: Tratamiento

Cronicidad

> 30.000/mm³	Observación
< 30.000/mm³ y/o hemorragias	Esplenectomía

PTA: Tratamiento

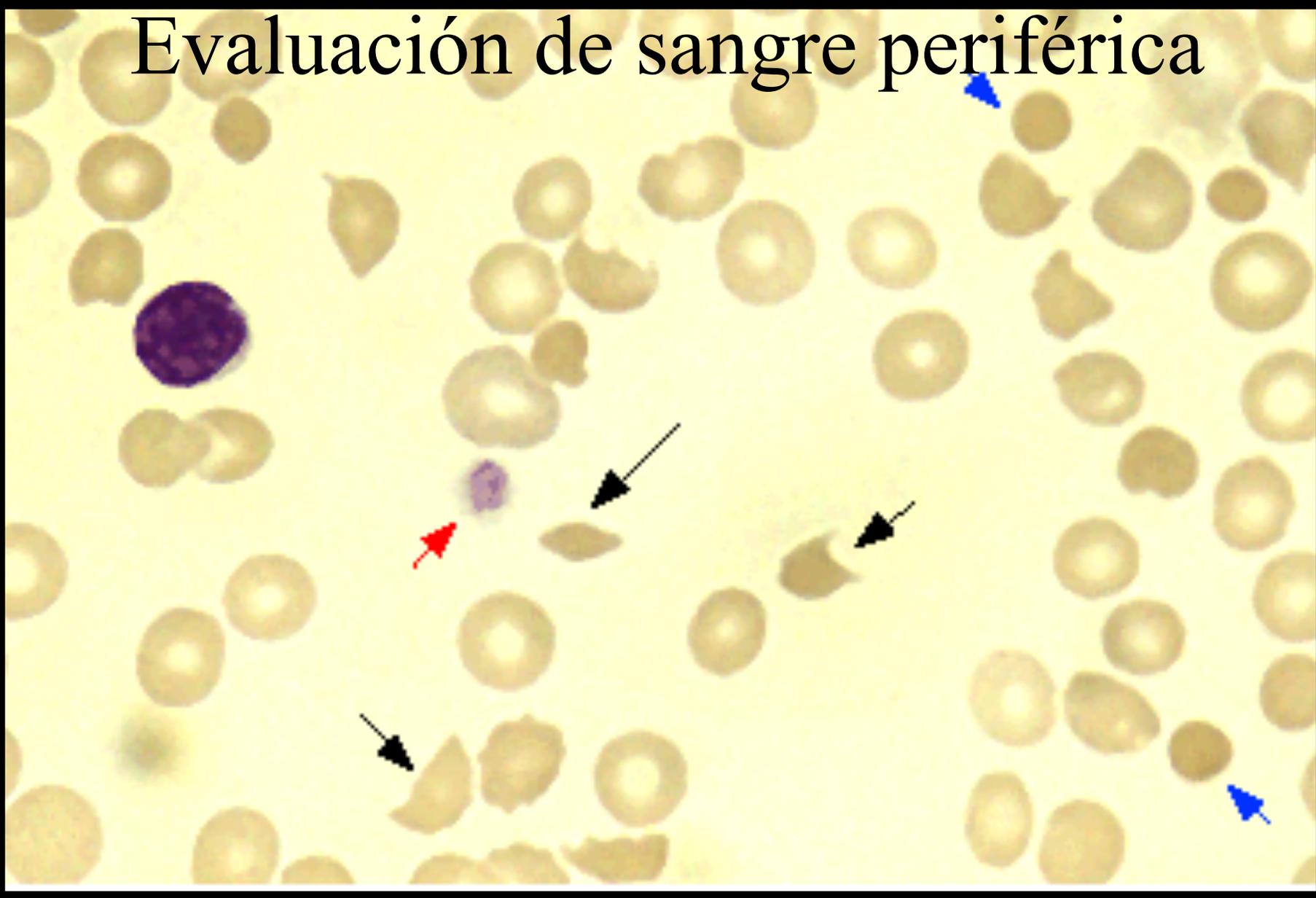
Esplenectomía

- Necesaria para el 12-42% de los pacientes
- 60% de RC sostenida a los 10 años
- Morbilidad 26%
- Mortalidad 0.3-0.9%
- Utilidad de la vía laparoscópica?
- Antes de la cirugía: IG ev, Anti-D o irradiación

Caso 3

- Mujer de 44 años
- Se presenta a la guardia por fiebre y alteración del estado mental de <24hs de evolución
- Ella se sentía bien hasta hace 4 días cuando comenzó con mialgias y fiebre
- Sus síntomas evolucionaron rápidamente y hoy su esposo la notó letárgica.
- Antecedentes: atenolol 25mg x HTA
- Ex físico: TA 165/92, FC 114x', temp 38,7C, FR 26x', Sat 92% al 21%, petequias en extremidades y a nivel neurológico responde solo al dolor y no vocaliza.
- Laboratorio: Hto 26,4%, Hb 8,8g/dL, leucos 10.2/uL (89%PMN), plaq 54,000/uL, Creatinina 2,9mg/dL

Evaluación de sangre periférica



Cual es el tratamiento?

- A. Aciclovir 10mg/kg Ev cada 8hs
- B. Ceftriaxona 2gr/dia ev mas vancomicina 1gr 2 veces x dia
- C. Hemodialisis
- D. Metilprednisolona 1gr ev
- E. Recambio plasmático

qué le está sucediendo ?

- A. Desarrolló auto-anticuerpos anti-metaloproteasa que cliva al factor de von Willebrand
- B. Desarrolló auto-anticuerpos anti complejo heparina-factor 4 plaquetario
- C. Toxicidad directa endotelial por un agente infeccioso
- D. desorden hereditario en la formación de gránulos plaquetarios
- E. desorden hereditario en el factor de von Willebrand que impide se unión al factor VIII

Microangiopatía Trombótica

Principios de tratamiento en el adulto

- Prednisona 1 mg / kg / día en PTT idiopática
- Carece de indicación el uso de AAS
- Las transfusiones de concentrados plaquetarios están contraindicadas excepto en caso de hemorragia de SNC

Microangiopatía Trombótica

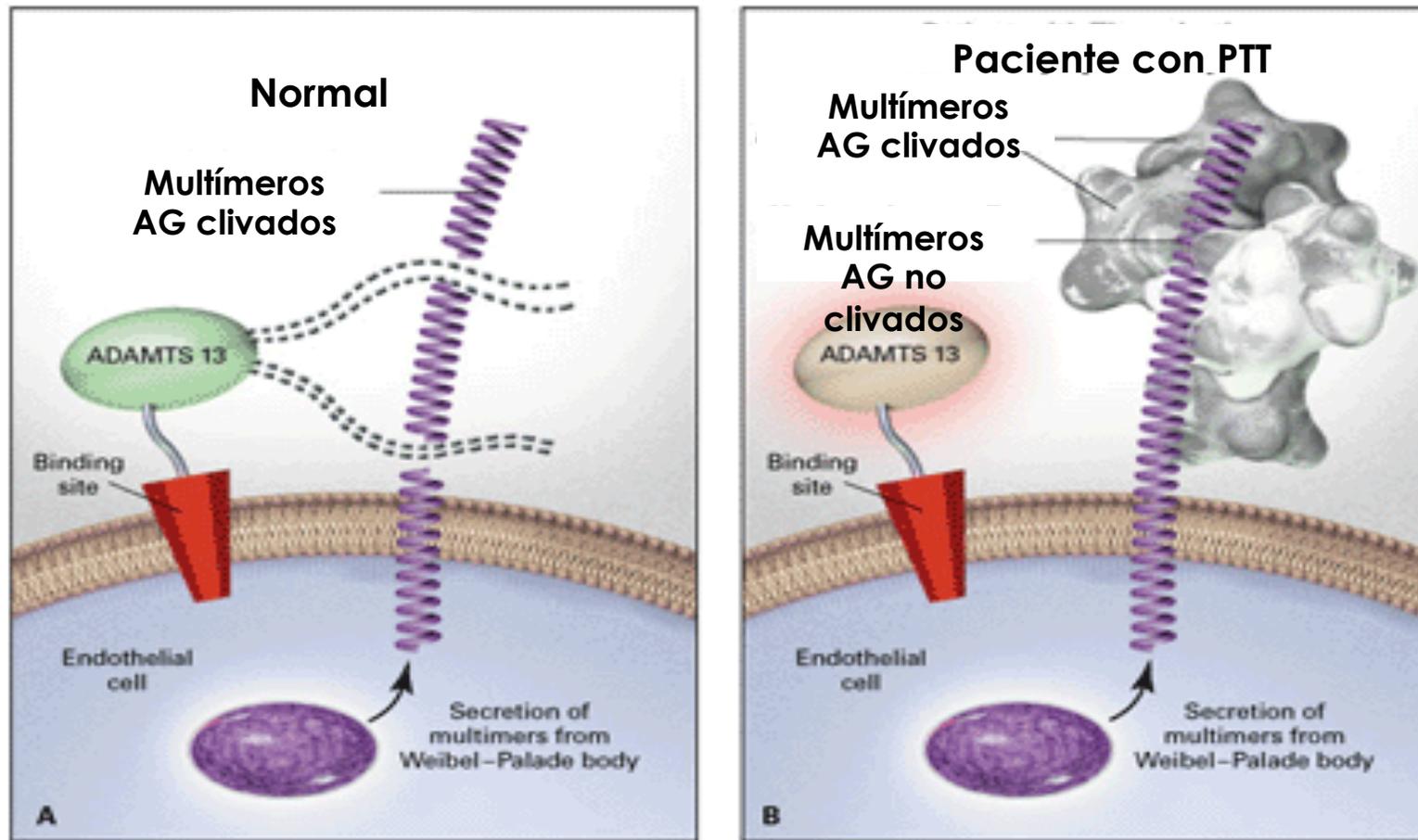
Definición

Síndrome PTT / SUH

- Plaquetopenia aguda, severa a moderada
- Hemólisis microangiopática (PCD-)
- Exclusión de otras causas

Microangiopatía Trombótica

Purpura trombótica trombocitopénica (PTT)



“ Mutations in a member of the ADAMTS* 13 gene

Family cause of TTP”

Levy GG. *Nature*; 2001; 413: 488

Autoanticuerpos anti ADAMTS13 PTT idiopática

*A Disintegrin like A and Metalloprotease with Thrombospondin type 1

Microangiopatía Trombótica

CAUSAS

- Hereditaria
- Idiopática
- Trasplante de médula ósea
- Enfermedad metastática
- Embarazo
- Fármacos

Microangiopatía Trombótica

Principios de tratamiento en el adulto

- PTT idiopática: recambio plasmático
- PTT familiar: infusión de plasma
- Las transfusiones de concentrados plaquetarios están contraindicadas excepto en caso de hemorragia de SNC

Productos plasmáticos a utilizar y metodología:

- Plasma fresco congelado
- Sobrenadante de crioprecipitado
- 40 a 60 ml / kg / día
- 2 a 3 sesiones adicionales luego de normalización de LDH

Caso 5

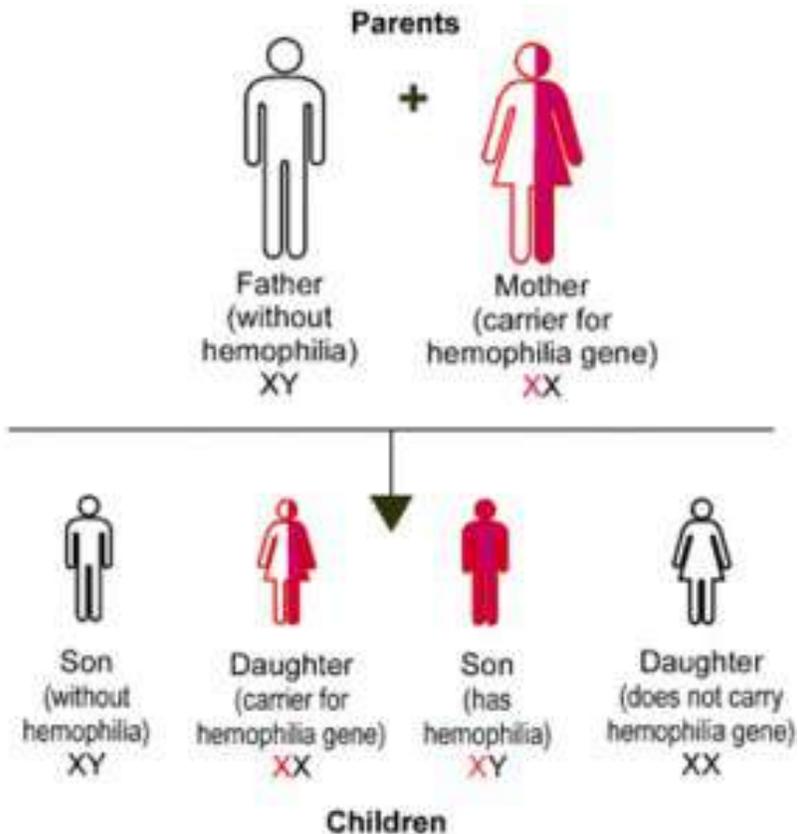
- Hombre de 31 años con hemofilia A
- Ingresa por hematuria evidente y persistente
- Niega trauma o antecedente de patología genitourinaria
- Examen físico no es llamativo
- Hto 28%

Cual de los siguientes constituyen tratamientos de esta patología?

- Reposo, inmovilización, frío local
- Evitar procedimientos invasivos innecesarios
- Desmopresina
- Plasma fresco
- Crioprecipitado
- Factor VIII recombinante
- plasmaféresis

Hemofilia: hereditaria vs adquirida

Hereditaria: tto sustitutivo



Adquirida: mediada por anticuerpos

- Asociada a: cáncer, drogas, postparto, enf autoinmunes
- Tto: agentes bypassantes + inmunosupresión.
- Medidas generales: frío, inmovilización, evitar procedimientos invasivos innecesarios

Hemofilia adquirida

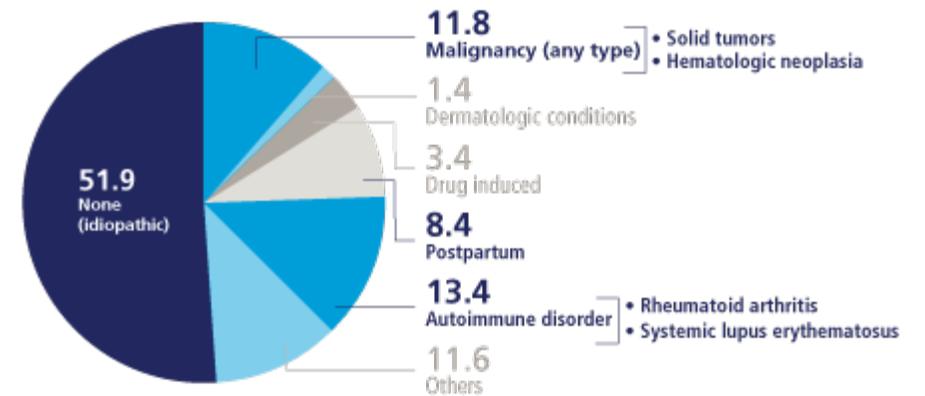
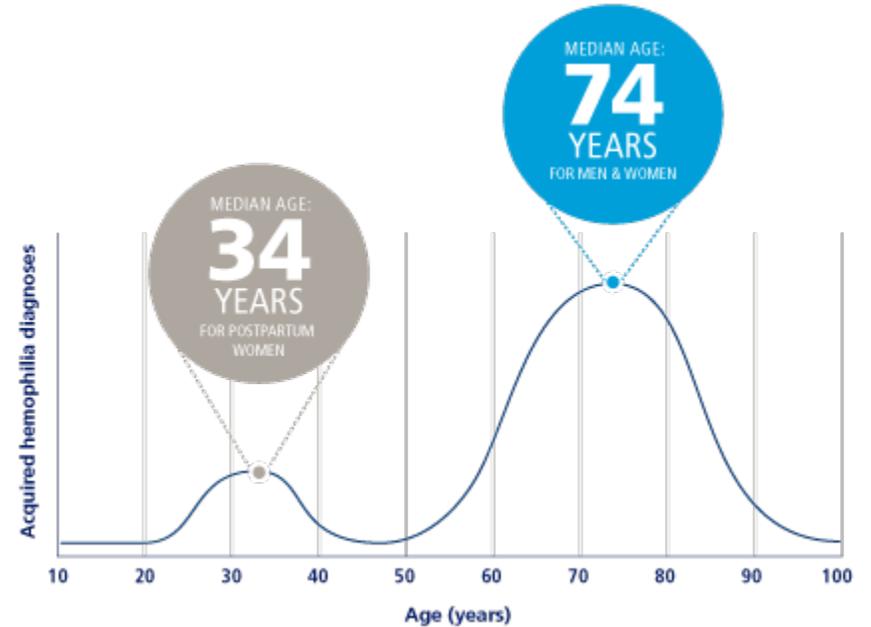


¿Cómo se diagnostica la hemofilia adquirida?

El KPTT muy prolongado sugiere el diagnóstico de hemofilia adquirida

La mezcla con plasma normal distinguen entre la deficiencia de factor y la presencia de inhibidor

La prolongación del aPTT * aislado en una mezcla de plasma paciente y normal después de la incubación en comparación con una mezcla inmediata es típica de la hemofilia adquirida



Von Willebrand

- Frecuente 1% población
- Criterios diagnósticos:
 - Familiares: herencia AD
 - Clínicos: sangrado mucocutáneo
 - Laboratorio: T sangría, ag de vW, cofactor de ristocetina, dosaje FVIII
- Tipos:
 - 1: leve
 - 2: funcional
 - 3: severo
- Tratamiento:
 - Leves: desmopresina, antifibrinolíticos
 - Severos: concentrados hasta valores hemostáticos deseados
 - Anticonceptivos
 - Embarazo: monitorear valores

Caso 5 (continuación 14 años después)

- Hombre de 45 años
- Se presenta a emergencias por sangrado GI alto
- Refiere distensión abdominal de 3 meses de evolución, asociado a fatiga y anorexia. También notó edema en ambos MMII
- Antecedente: Hemofilia A diagnosticada en la infancia por hemartrosis por lo que recibió infusiones de factor VIII durante toda su vida.
- Justamente esa misma mañana había recibido su dosis correspondiente.
- Ex físico: TA 85/45, FC115. Abdomen tenso con onda ascítica positiva
- Laboratorio: Hto21%, función renal y examen de orina normal, KPTT en límite normal, plaquetas 100mil

Que dato de los siguientes considera útil para el diagnóstico de la causa del sangrado?

- Nivel de factor VIII
- Detección de H. pylori
- Antígeno superficie Hepatitis B
- Serología Hepatitis C
- Angiografía mesentérica

Tabla 5. Patrones de alteraciones procoagulantes y anticoagulantes en los pacientes con hepatopatía crónica en cada fase de la hemostasia

Fase de la hemostasia	Alteraciones procoagulantes	Alteraciones anticoagulantes
Hemostasia primaria	Aumento vWF, disminución ADAMTS-13	Disminución de plaquetas
Coagulación	Descenso anticoagulantes antitrombina III y proteínas C y S	Descenso de fibrinógeno y factores II, V, VII, IX, X, XI
Fibrinólisis	Plasminógeno disminuido, aumento de PAI	Aumento t-PA, descenso TAFI, descenso del inhibidor del plasminógeno

PAI: factor inhibidor del plasminógeno; TAFI: *thrombin activated fibrinolysis inhibitor*; t-PA: activador del plasminógeno; vWF: factor von Willebrand.

Trombocitopatía Urémica

- Fisiopatología
 - factor de von Willebrand disfuncional,
 - niveles aumentados de AMP cíclico y GMP cíclico,
 - toxinas urémicas y anemia
- síntomas
 - equimosis, púrpura, epistaxis y sangrado de los sitios de venopunción;
 - sangrado gastrointestinal e intracraneal
 - tiempo de sangría
- prevención y tratamiento
 - diálisis, eritropoyetina, crioprecipitados, desmopresina y a. tranexámico utilizados solos o en combinación

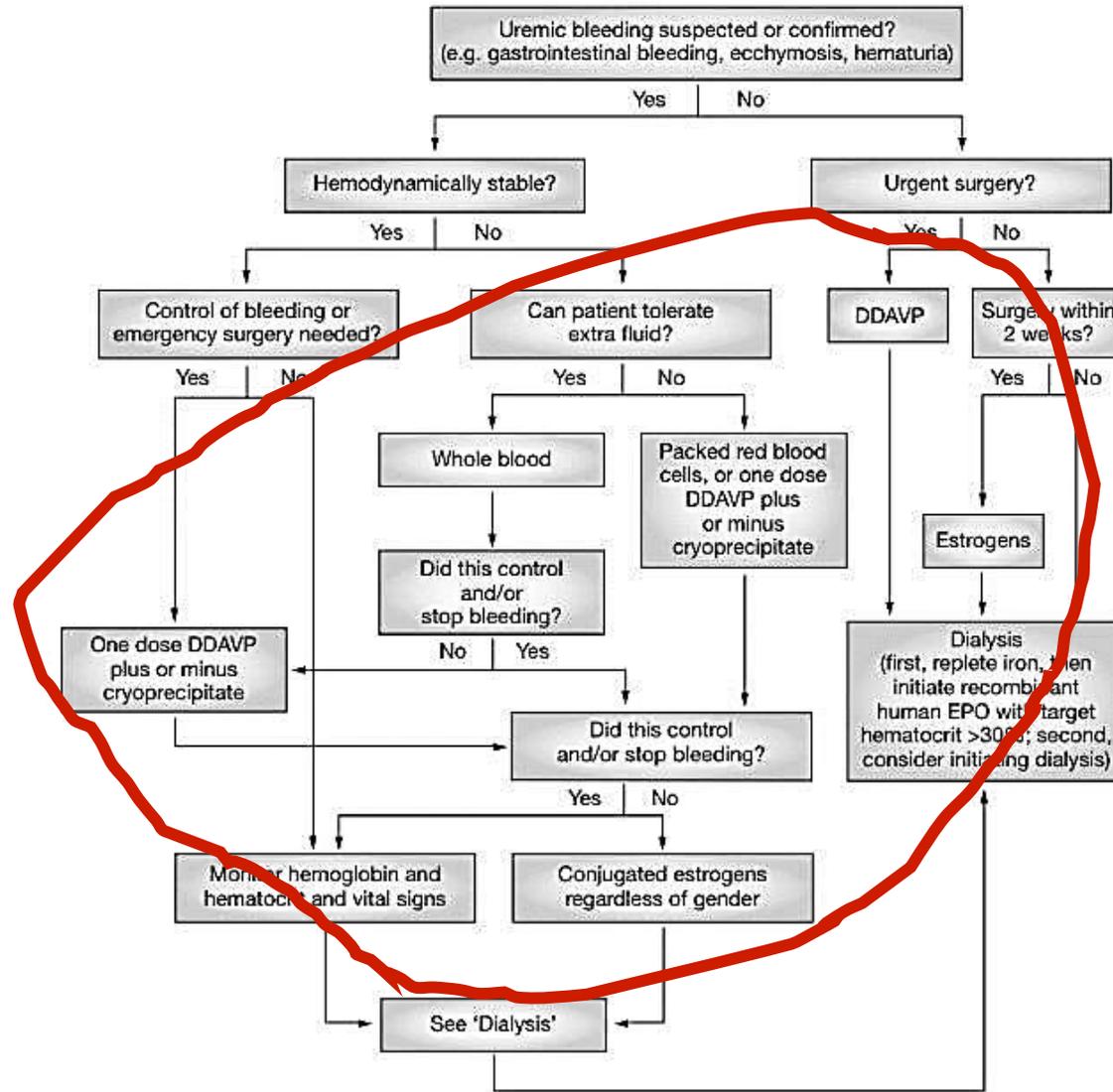


Figure 1 Algorithm for the management of uremic platelet dysfunction. If at any stage in the algorithm the patient with uremic platelet dysfunction should start to actively bleed, the clinician should return to the top of the algorithm. This algorithm is not intended to replace sound clinical judgment or prevent additional consideration of patient factors that could influence management decisions. Abbreviations: DDAVP, desmopressin (1-deamino-8-D-arginine vasopressin; single doses of 0.3–0.4 µg/kg body weight intravenous); EPO, erythropoietin.

Repaso

- Trauma severo
- Coagulopatía en Sepsis
- Purpura Trombocitopénica Inmune
- Púrpura trombótica trombocitopenica
- Hemofilias
- Coagulopatía de las hepatopatías
- Coagulopatía de la insuficiencia renal