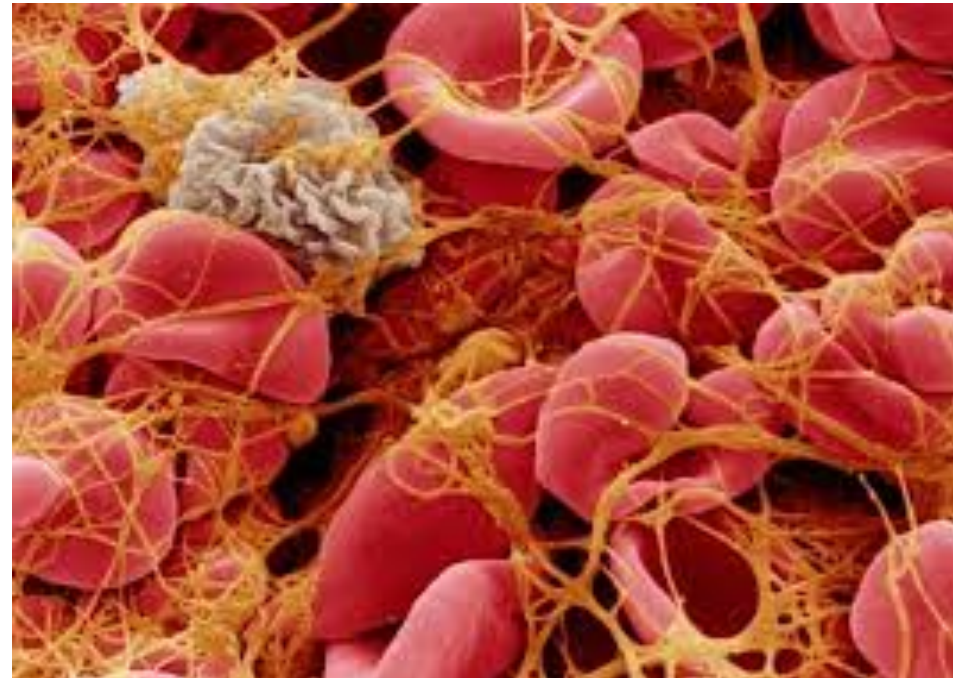


# TOP TEN MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA (MAT) Y COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA (CID)



**Òscar Lorente Furió**  
**R4 Medicina Interna**





# 1 – Fisiopatología

## MAT

**Disfunción endotelial**

(↓PG I2 y fvW)



**Microtrombos**



**Trombopenia y anemia hemolítica  
microangiopática**



**Isquemia distal**

**HEMOSTASIA PRIMARIA**

## CID

**Factor procoagulante**

(FT, cfDNA)



**Producción excesiva trombina**



**Trombos y trombopenia**

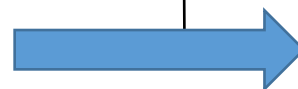


**Coagulopatía de consumo:  
Hemorragias**



**Daño orgánico**

**HEMOSTASIA PRIMARIA Y SECUNDARIA**





## 2 – Etiología

### MAT

#### Primarios

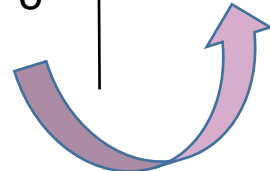
- **Púrpura Trombótica Trombocitopénica (PTT)**
- **Infecciosa: Síndrome Hemolítico Urémico (SHU) típico**
- **Alteraciones complemento (SHU atípico, postparto), metabolismo vit. B12 y coagulación.**
- **Fármacos:**
  - **Inmunomediadas (Ac):** quinina, oxiplatino, quetiapina...
  - **Dosis dependiente:** QT, anticonceptivos, ciclosporina, tacrolimus, AINEs...

#### Secundarios

- **Enfermedades sistémicas:** HTA acelerada-maligna, LES (PTT), esclerodermia...
- **Paraneoplásicas:** micrometástasis
- **Embarazo:** eclampsia y sdre. HELLP
- **Complicaciones trasplante:** órgano sólido o hematopoyético

### CID

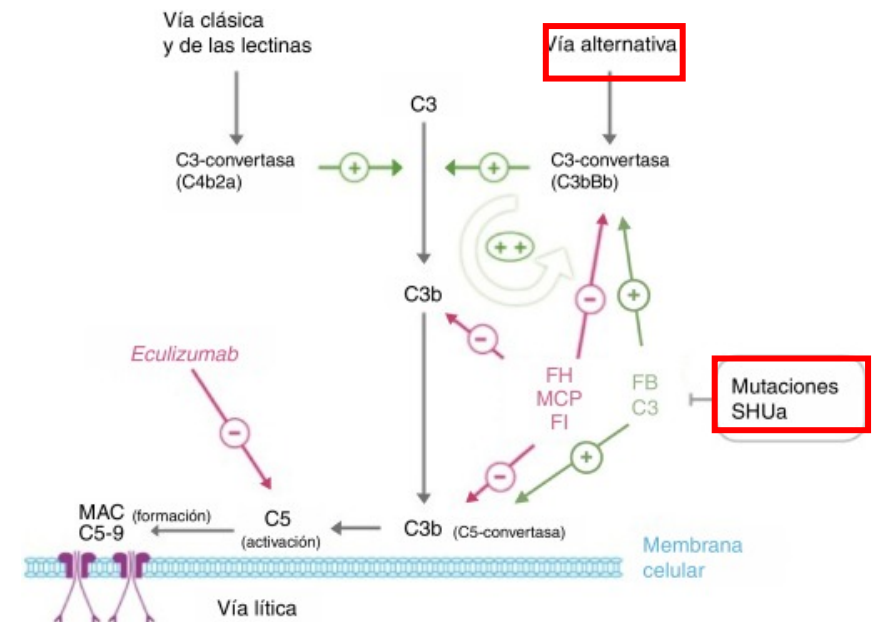
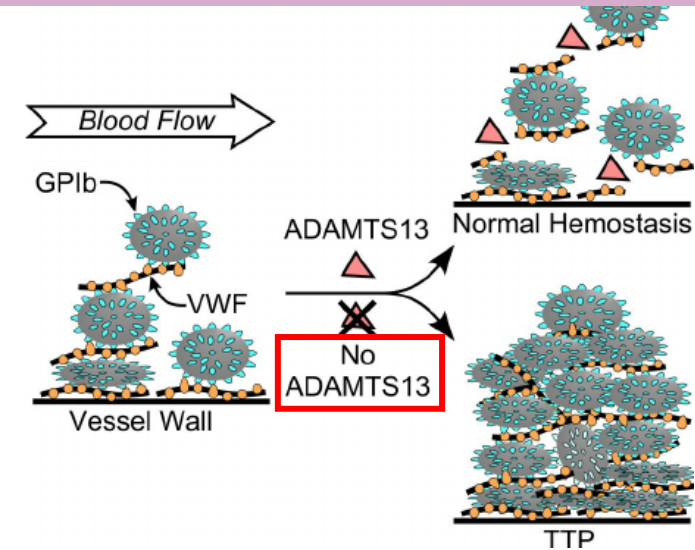
- **Infecciones:** gram negativos, parásitos, virus, hongos...
- **Traumática:** TCE
- **Vasculares:** aneurismas, sdre. Kasabach-Merritt, embolia grasa
- **Transfusionales:** reacción hemolítica transfusional aguda, paludismo...
- **Paraneoplásica:** LAM-M3 (aguda), neoplasias mucinosas avanzadas (ovario, páncreas, gástricas), cerebrales.
- **Embarazo:** eclampsia, hígado graso agudo y abruptio
- **Otros:** golpe calor, sobredosis anfetaminas, **sdre. antifosfolípido catastrófico**, rechazo de trasplante sólido



## 2 – Etiología

### MAT

- **Púrpura Trombótica Trombocitopénica** → **Déficit ADAMTS13** (congénito o Ac) → No se destruye el FvW
- **Síndrome Hemolítico Urémico** → **Activación vía alterna del complemento** → **Toxina Shiga** (*Shigella*, *E. coli* enterohemorrágico O157:H7 O104:H4) u **otras infecciones** (*Salmonella*, *Campylobacter*, *Yersinia*, *Klebsiella*, VIH, *coxsackie*, infecciones respiratorias por neumococo, virus...) en pacientes con **disfunción complemento** (congénita o adquirida)





# 3 - Clínica

## MAT

- **Niños (SHU) vs Adultos jóvenes (PTT)**
- **Fiebre (PTT)**
- **Lesiones cutáneas:** petequias, púrpura, equimosis
- **Oligoanuria,** proteinuria, hematuria (SHU>PTT)
- **HTA:** estímulo SRAA
- **Alteraciones neurológicas:**
  - PTT: focalidad, confusión, convulsiones, coma
  - SHU: encefalopatía urémica
- **Microtrombos** → IAM...
- **Hemorragias** (menos frecuente)

## CID

### Aguda

- **1º Trombosis de grandes vasos:** venosas y arteriales
- **2º Hemorragias:** mucosas o profundas
- **Fracaso multiorgánico:** renal (25-40%), hepático (↑Bilirrubina), respiratorio (hemoptisis, SDRA), alteraciones NRL...
- **Púrpura fulminante** (necrosis cutánea, déf. proteína C)

### Crónica (neoplasias)

- **Predomina trombosis**
- **Endocarditis marántica**
- **Tromboflebitis migratoria** (sdre. Trosseau)



# 3 - Clínica

MAT



CID





# 4 – Alteraciones de laboratorio

## MAT

- **Anemia microangiopática:** ¡FROTIS!
  - **Esquistocitos**
  - **Hemolítica:** ↑ LDH y bilirrubina ↓ Haptoglobina
  - **No autoinmune\*:** Coombs directo negativo
  - **Regenerativa:** ↑ Reticulocitos
- **Trombopenia:** PTT > SHU
- **Fracaso renal agudo:** SHU > PTT → Hematuria, proteinuria y cilindros granulosos / hialinos / hemáticos

\*DD Sdre Evans

-Coagulación NORMAL  
-No afectación hepática

## CID

### Aguda

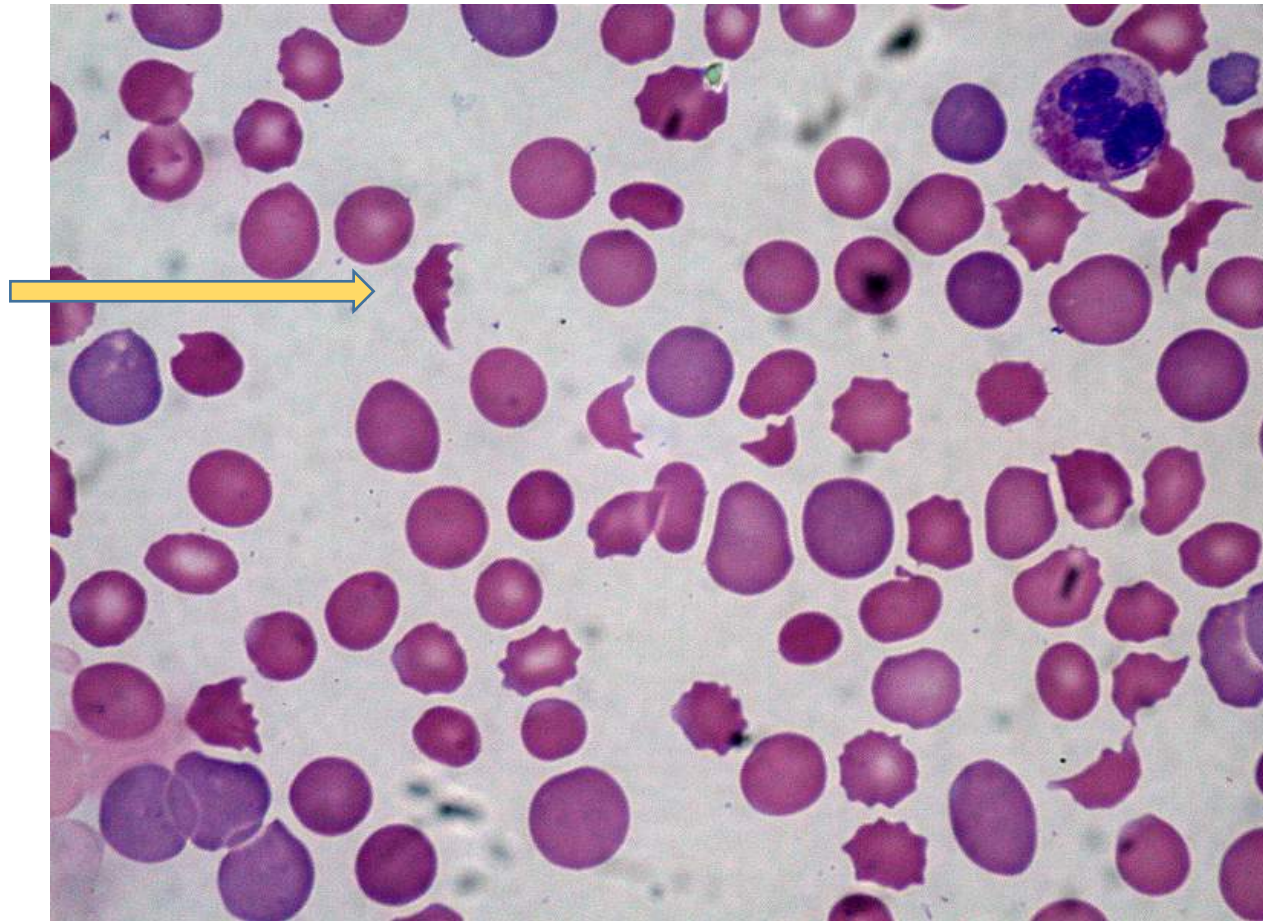
- **Anemia hemolítica microangiopática leve**
- **Trombopenia:** >20.000
- **Alteración coagulación:**
  - ↑TP (INR) y TTPa
  - ↑ Dímero D ¡Hasta 1% de los ingresos!
  - ↓ Fibrinógeno
  - ↑ PDF
  - ↓ Factores procoagulantes: II, V, VII, FVIII y X
  - ↓ Inhibidores coagulación: Antitrombina III, proteína C y S
- **Fracaso multiorgánico**

### Crónica:

- **Trombopenia leve**
- **Poca alteración coagulación:** tiempos normales, ↑/N fibrinógeno, ↑ Dímero D

## 4 – Alteraciones de laboratorio

### Anemia hemolítica microangiopática





# 5 – Diagnóstico

## MAT

### Clínica + Criterios analíticos :

- **Anemia hemolítica microangiopática + Esquistocitos + Coombs neg.**
    - **Trombopenia**
      - **↑LDH**
      - **Hemostasia normal**
      - **PTT: ADAMTS13 <10%**
  - **SHU: toxina Shiga (EIA) y coprocultivo**
    - ↓
  - Si neg.: Homocisteína, metilmalónico, complemento (incluidos genes).
    - Biopsia renal si FRA >2 semanas
- Si secundario: pruebas dirigidas a la etiología → AI, imagen...

## CID

No hay prueba que asegure el diagnóstico



Contexto clínico (sangrado/trombosis)

+ Alteraciones analíticas compatibles

# 5 – Diagnóstico

## MAT

### PLASMIC Score

Parameter	Result	Score
Platelet count	<30K	1
Creatinine	<2.0	1
INR	<1.5	1
MCV	<90	1
Presence of hemolysis variable	Either: -Retic>2.5% -Undetectable haptoglobin or -iBili>2 mg/dL	1
Absence of active cancer		1
No prior stem cell or organ transplant		1

- **6-7: Alta probabilidad PTT**
- 5: Probabilidad intermedia PTT
- 0-4: Baja probabilidad → Sólo pensar si no alternativa

## CID

### Escala ISTH

1. *Valoración clínica del riesgo*  
¿Presenta el paciente una enfermedad probablemente asociada con CID manifiesta?  
Continuar algoritmo *sólo* si la respuesta es afirmativa
2. *Realizar estudio de coagulación con pruebas globales:*  
Recuento de plaquetas  
Tiempo de protrombina  
Fibrinógeno  
Monómeros de fibrina o productos de degradación (productos de degradación del plasminógeno/dímero D)
  - 2.a. *Resultados del estudio de coagulación*  
Recuento de plaquetas  
> 100: 0 puntos  
< 100: 1 punto  
< 50: 2 puntos  
Prolongación del tiempo de protrombina  
< 3 s: 0 puntos  
> 3 pero < 6 s: 1 punto  
> 6 s: 2 puntos  
Fibrinógeno  
> 1 g/l: 0 puntos  
< 1 g/l: 1 punto  
Aumento de monómeros de fibrina/productos de degradación (productos de degradación del plasminógeno/dímero D)  
Sin aumento: 0 puntos  
Aumento moderado: 2 puntos  
Aumento importante: 3 puntos

- **≥5: CID manifiesta** (repetir diariamente)
- **<5: CID no manifiesta** (repetir cada 1-2 días)





# 6 - Tratamiento

## MAT

- **Etiológico** (secundarios): parto, ATB, control TA...
- **PTT: plasmaféresis** (PTT > SUH. Plasmic 5-7)
- **Mediado por complemento: eculizumab** (anti C5) → Niños si no SHU, postparto
- **Corticoides** (leve mg/kg y grave 1g 3d) **u otros IS** (rituximab)
- **Diálisis**
- Alternativas:
  - **PTT:** perfusión plasma, esplenectomía y **caplazizumab**
  - **SUH:** nefrectomía bilateral

¡ No anticoagulantes, antiagregantes, transfusión plaquetas!

¡Si alta sospecha iniciar tto!

## CID

- **Etiológico** (días)
- **Púrpura fulminante/déf. proteína C:** concentrado de proteína C
- **Según predominancia:**
  - **Hemorragia:** sustitutivo
    - **Transfusión plaquetas** si <10.000 o sangrados/alto riesgo <50.0000
    - **Plasma fresco congelado o crioprecipitados** si sangrado y ↑TP y TTPa o fibrinógeno <50 mg
  - **Trombosis:**
    - Heparina a dosis bajas. Profilaxis similar a población general

¡ No agentes antifibrinolíticos!



# 7 - Pronóstico

## MAT

- Niños: 5-15% mortalidad
- Adultos: 30% mortalidad
- PTT sin plasmaféresis mortalidad 90%

## CID

- Sepsis grave, traumatismos y quemaduras: 40-80% mortalidad
- CID en cáncer acorta hasta 28 meses la supervivencia





# 8 – Diagnóstico diferencial

## 1) Otras causas de anemia microangiopática (no trombopenia ni trombos) :

- **Hemólisis de fragmentación:** crisis renal esclerodermia, válvulas cardíacas, dispositivos iv (TIPS), calor, trombectomía, bypass, hemodiálisis, ahogamiento...
- **Hemólisis por hiperesplenismo**

## 2) Otras entidades causantes de Trombopenia-Petequias:

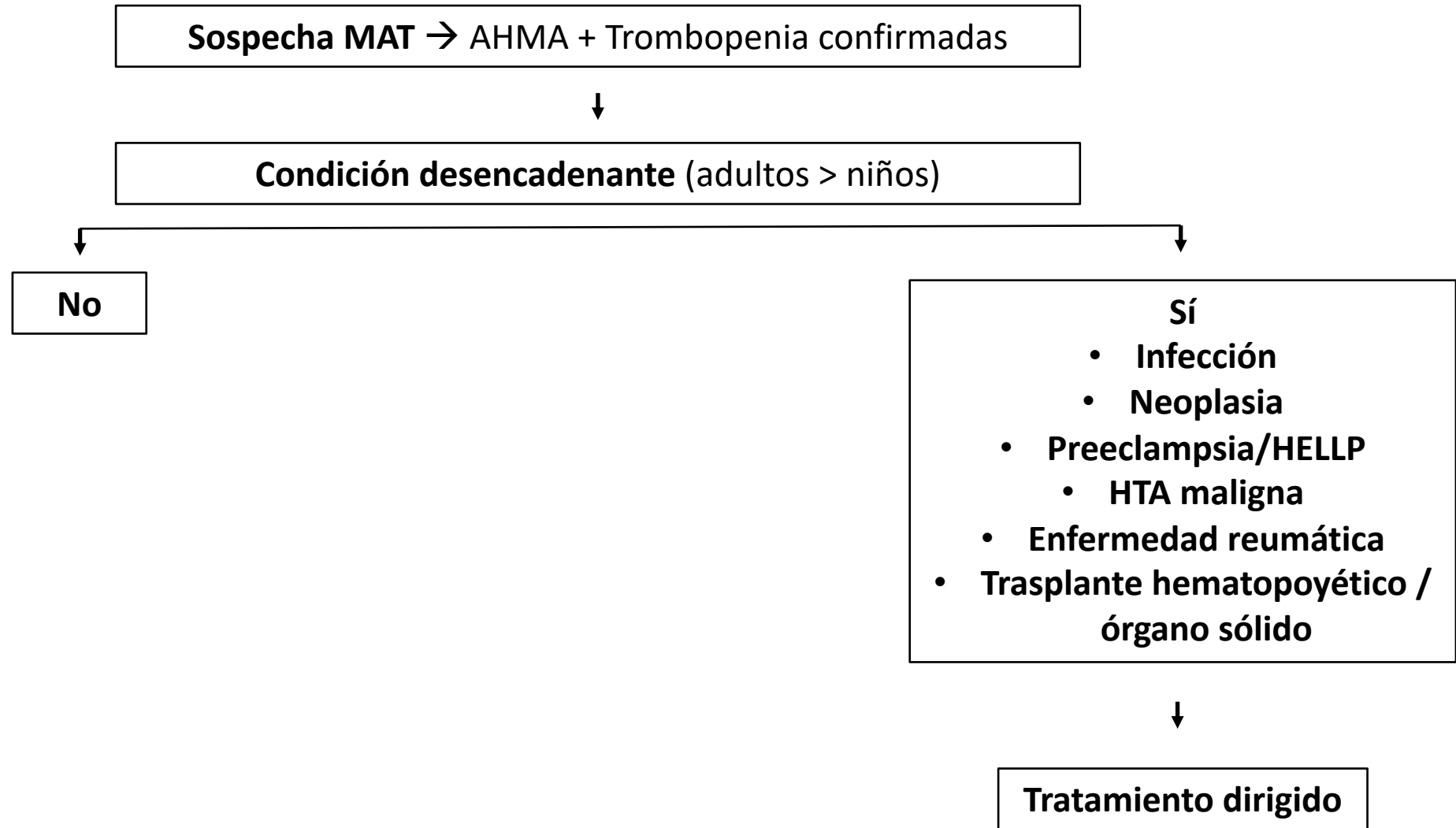
	Púrpura S-H	PTI	PTT/SHU	CID	Déf. FvW
<b>Alteración</b>	Hemostasia 1aria			Hemostasia 1aria y 2aria	
<b>Sínt. sistém.</b>	Sí	No	Sí		No
<b>Petequias</b>	+ (palpable)	+ (no palpable)			
<b>Plaquetopenia</b>	-	+	++/+	++	+
<b>Anemia</b>	-	+/-	+++		-
<b>Coagulación</b>	N			TTPA y TP	TTPA

## 3) CID:

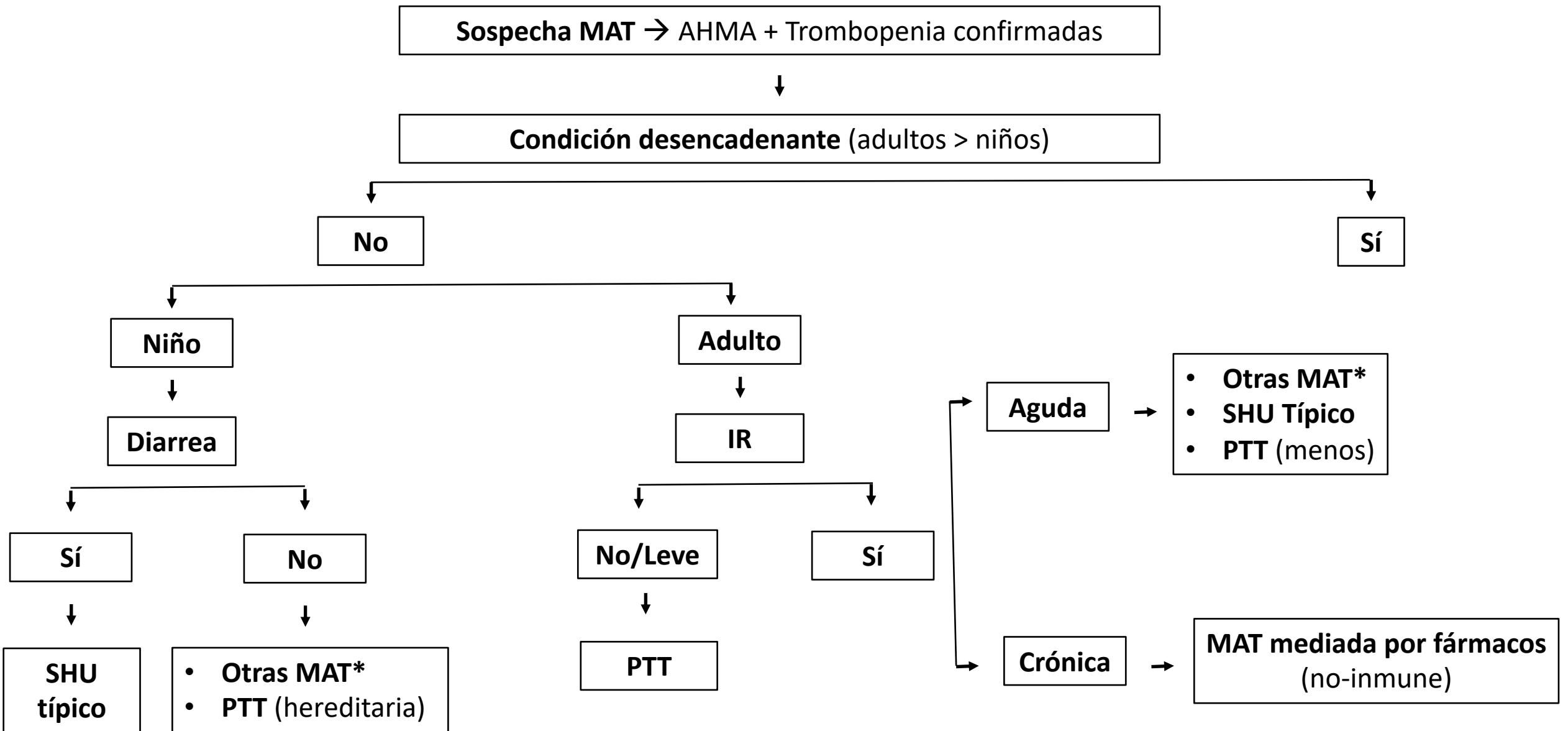
- **Fallo hepático agudo** → Transaminasas y FVIII normal
- **TIH** → Exp. Heparina, anticuerpos contra la heparina-PF4 y no alt. coagulación



# 9 – Algoritmo diagnóstico MAT



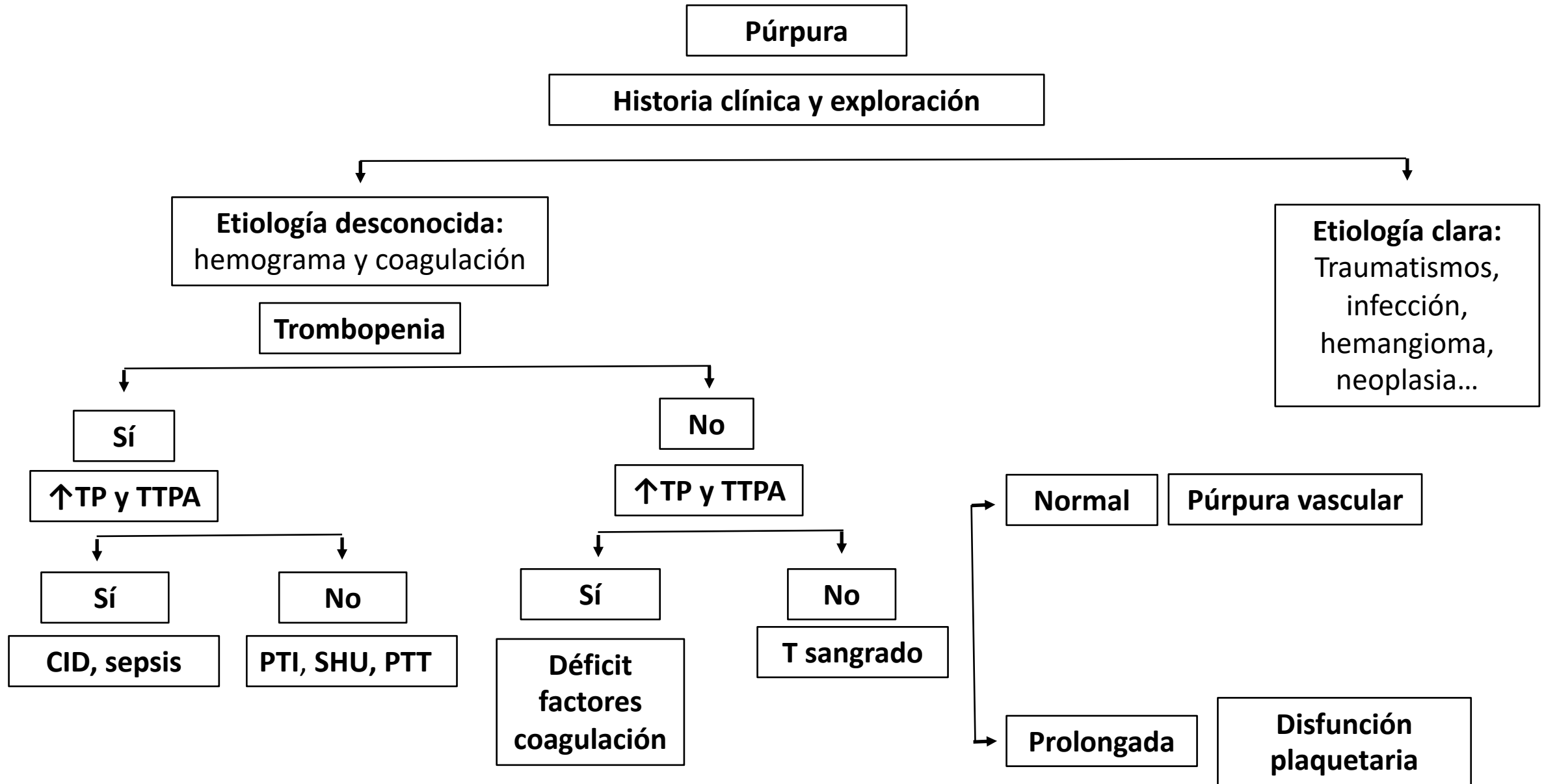
# 9 – Algoritmo diagnóstico MAT



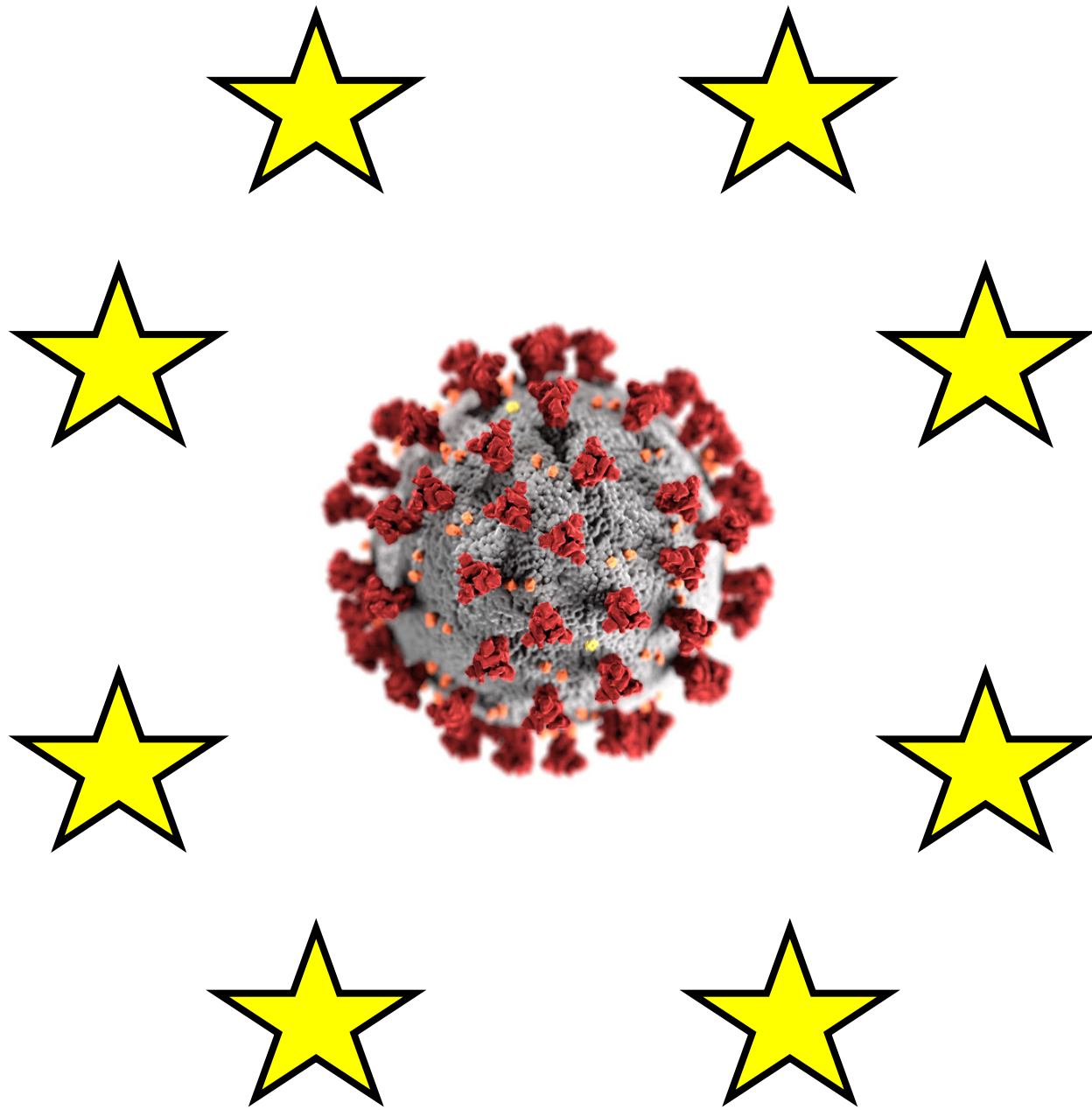
\*Farmacológico, mediado por complemento / coagulación / metabolismo



# 9 – Algoritmo diagnóstico Púrpura-CID







# 10 – COVID-19 Y EL SÍNDROME TROMBÓTICO

---

Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications

---

Joan T. Merrill , Doruk Erkan, Jerald Winakur and Judith A. James

- **Alta proporción de trombosis entre el número de casos (¡900% H1N1!) → 189 pacientes: 49% a las 2 semanas → ¡Incluso con dosis heparinas profilácticas!**
- Proceso mixto entre CID y MAT → **“Sepsis viral”** → Fracaso multiorgánico → En aquellos con FR (**↑VM, UCI y mortalidad**)
- Analítica: **↑ Dímero D ↑/N TP y TTPa ↑ PDF ↑ Fibrinógeno ↓ Leve Plaquetas**

# 10 – COVID-19 Y EL SÍNDROME TROMBÓTICO

	COVID-19	SUH	PTT	CID
Microtrombos	Sí			
Fracaso multiorgánico	Sí			
-NRL	Sí	Raro	Sí	
-Renal		Grave	Moderado	Raro
-GI		Sí		
-Cardíaco		Raro	Sí	
Sangrado	No		Raro	Sí

# 10 – COVID-19 Y EL SÍNDROME TROMBÓTICO

	COVID-19	SUH	PTT	CID
Act. complemento	Sí			No
Trombopenia	Leve	Moderada	Grave	
Esquistocitos	No	Sí		
↑ Dímero D y LDH	Sí			
↑ TP y TTPA	A veces	No		Sí
Fibrinógeno	Alto	Normal		Bajo
Tratamiento	Etiológico			
	ACO (COVID-19) + Esteroides/IS +/- Plasmaféresis +/- Ig +/- Bloqueo complemento			ACO +/- Transfus.

**MAT mediada C** ↔ **COVID-19** ↔ **CID**

# 10 – COVID-19 Y EL SÍNDROME TROMBÓTICO

## ¿Síndrome antifosfolípido catastrófico?

- Microtrombosis
- Fracaso multiorgánico (NRL, renal, cardíaco)
- No sangrado
- Activación complemento
- Trombopenia Leve
- ↑ Dímero D y LDH
- ↑ TP y TTPA a veces
- Tratamiento



Esquistocitos (raros en SAF)  
Fibrinógeno alto (normal en SAF)



Pendiente de incidencia de ↑  
anticoagulante lúpico.  
¿Implicados en patogenia?

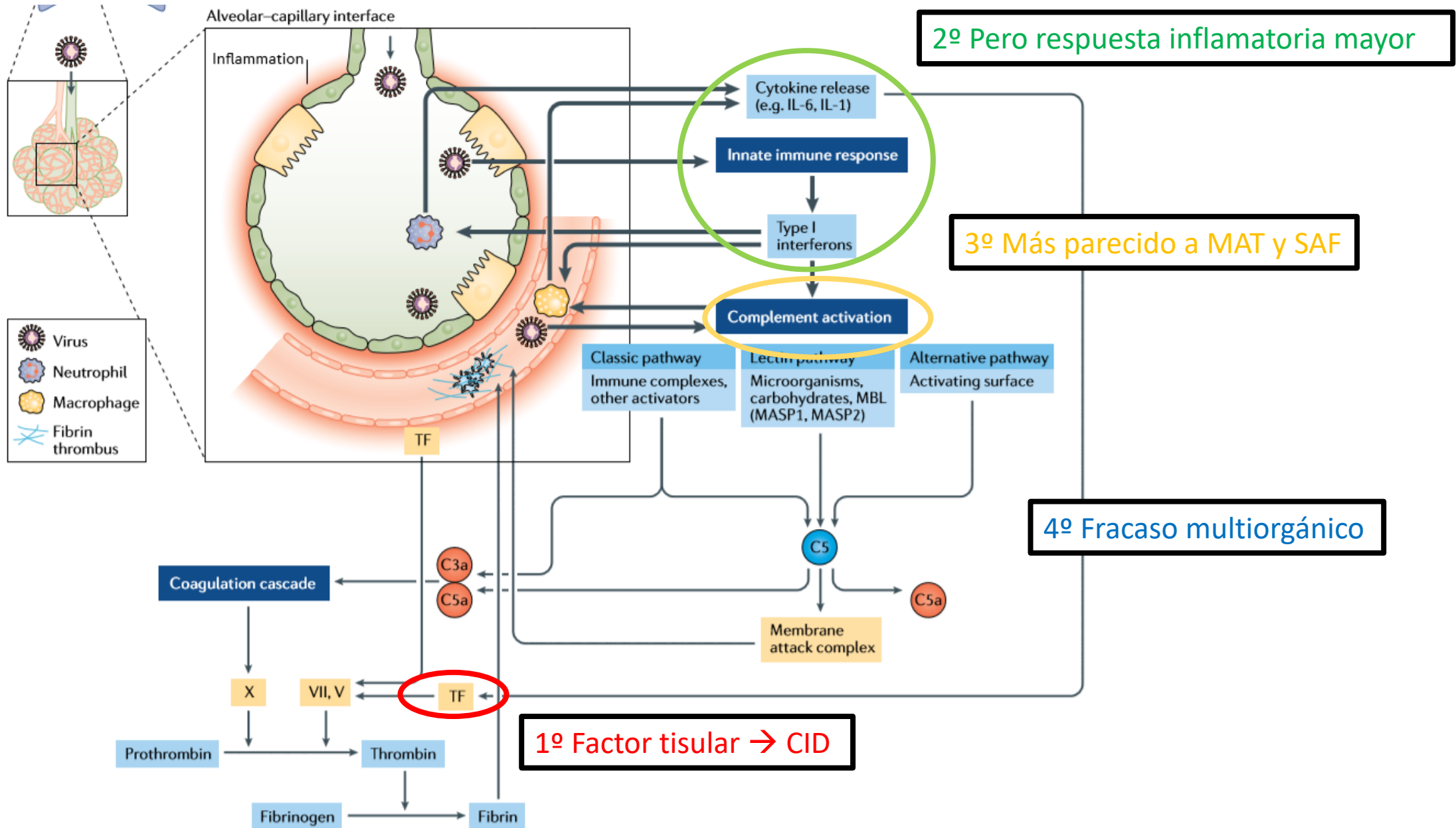


**SAF catastrófico**



**MAT mediada C** ←→ **COVID-19** ←→ **CID**

# 10 – COVID-19 Y EL SÍNDROME TROMBÓTICO



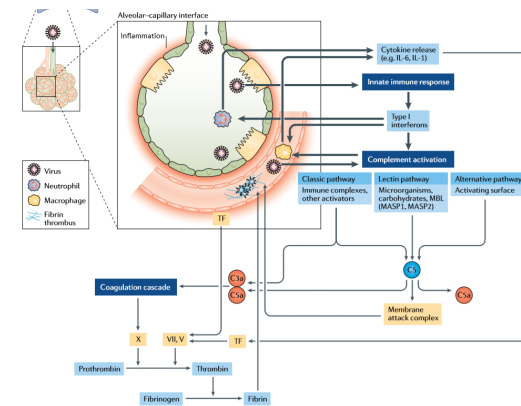


# 10 – COVID-19 Y EL SÍNDROME TROMBÓTICO



## Remdesivir + Tratamiento similar al SAF catastrófico:

- Heparina → No suficiente
- Inmunosupresión:
  - Terapias de amplio espectro: **corticoides**
  - Dirigidas: **tocilizumab, anakinra...**
  - Otros: **Ig, plasmaféresis e intercambio plasmático** podrían ayudar → Más experiencia en MAT

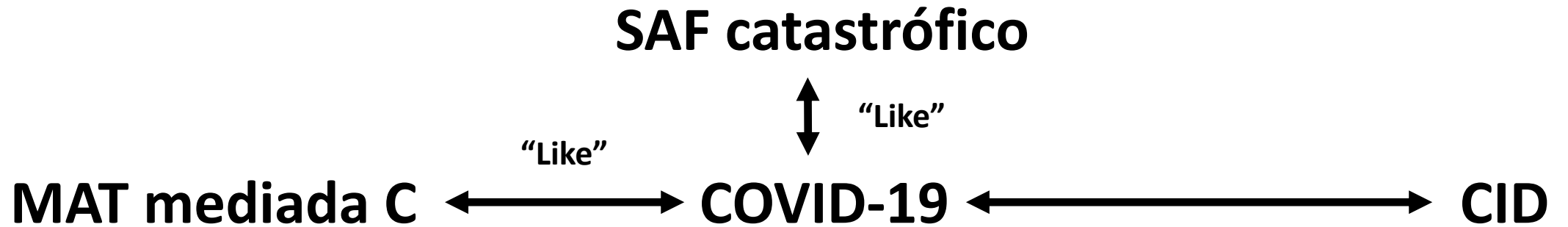


# Conclusiones

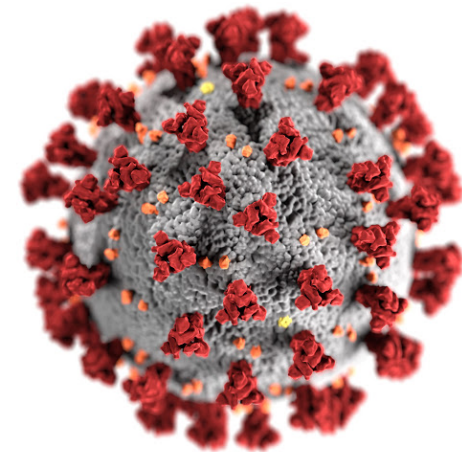
- **Poco frecuentes pero infradiagnosticadas** → “No se diagnostica aquello que no se conoce”
- **MAT** Hemostasia 1aria (NO ↑TTPA/TP) y **CID** Hemostasia 1aria y 2aria
- **Etiología variada** → Conocerla para iniciar tratamiento dirigido
- **Diagnóstico: frotis, hemograma y coagulación**
- **Tratamiento:**
  - **PTT: plasmaféresis + IS**
  - **MAT complemento: eculizumab + IS**
  - **CID: soporte**



# Conclusiones



**Heparina**  
**Corticoides +/- Tocilizumab/Otros**  
**+/- ¿Ig/Plasmaféresis/Recambio plasmático?**



# Bibliografía

- Longo L, Fauci S, Kasper L, Jameson JL, Hauser SL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th Edition.
- George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med*. 2014 Nov 6;371(19):1847-8.
- Nester CM, Barbour T, de Cordoba SR, et al. Atypical aHUS: State of the art. *Mol Immunol* 2015; 67:31.
- Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: diagnostic criteria, clinical features, and long-term outcomes from 1995 through 2015. *Blood Adv*. 2017 Apr 6;1(10):590-600.
- Toh CH, Alhamdi Y, Abrams ST. Current Pathological and Laboratory Considerations in the Diagnosis of Disseminated Intravascular Coagulation. *Ann Lab Med*. 2016 Nov;36(6):505-12.
- Squizzato A, Hunt BJ, Kinasewitz GT, et al. Supportive management strategies for disseminated intravascular coagulation. An international consensus. *Thromb Haemost*. 2016 May 2;115(5):896-904.
- Merrill JT, Erkan D, Winakur J, James JA. Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Oct;16(10):581-589
- Klok, F. A. et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis. *Thromb. Res*. 191, 148–150 (2020).
- Li, J., Li, Y., Yang, B., Wang, H. & Li, L. Low-molecular-weight heparin treatment for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int. J. Clin. Exp. Med*. 11, 414–422 (2018).
- Harzallah I, Debliguis A, Drénou B. Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost*. 2020 Aug;18(8):2064-2065.