

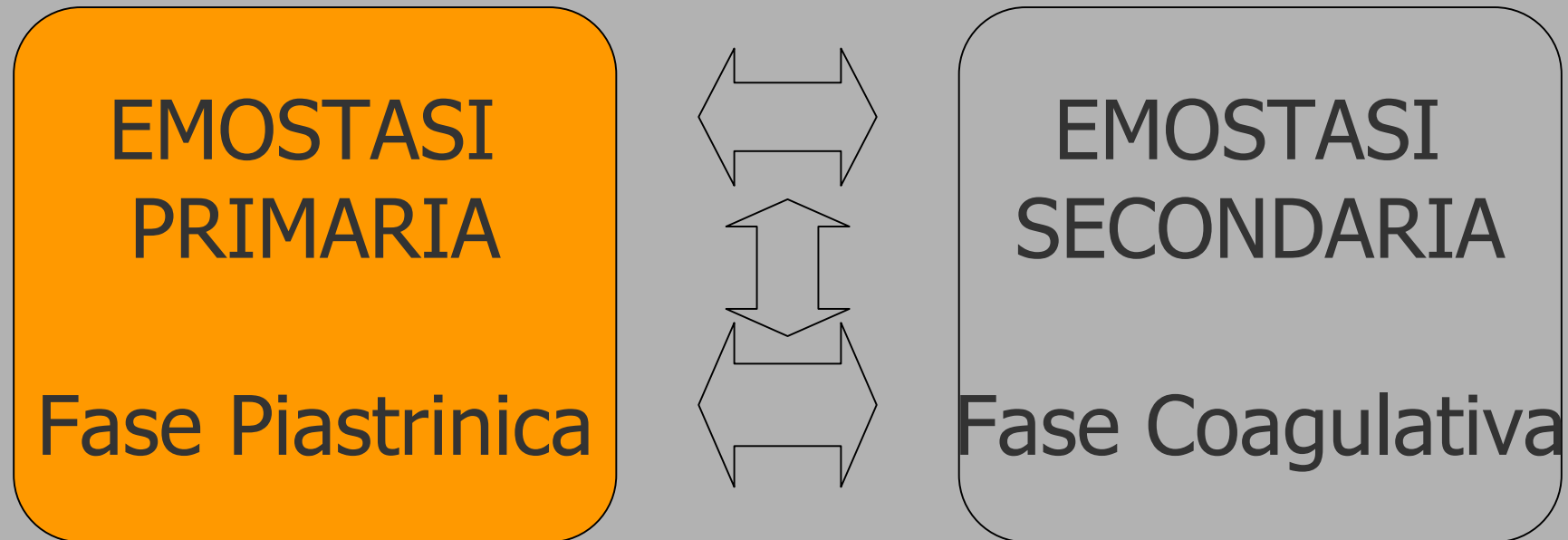
LA COAGULAZIONE INTRAVASCOLARE
DISSEMINATA

GENOVA 07.11.2007

LO STATUS FISIOLÓGICO

Il fine è riuscire a impedire perdite ematiche

Sistema in due momenti



In realtà non sono processi distinti, ma in più punti
embricati l'uno all'altro

Fase piastrinica

E' il “primo intervento”

- tessuto perivasale -*emostasi meccanica*-
- direttamente le piastrine -*emostasi primaria propriamente detta*-

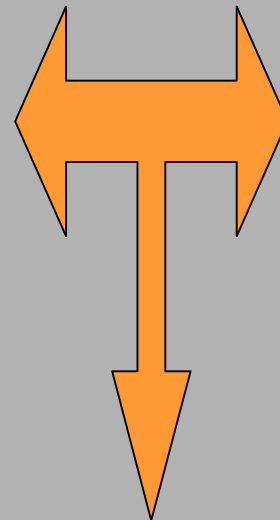
Per risolvere la situazione ci si deve comunque affidare alla coagulazione !

Fase coagulativa

30 proteine

2 vie

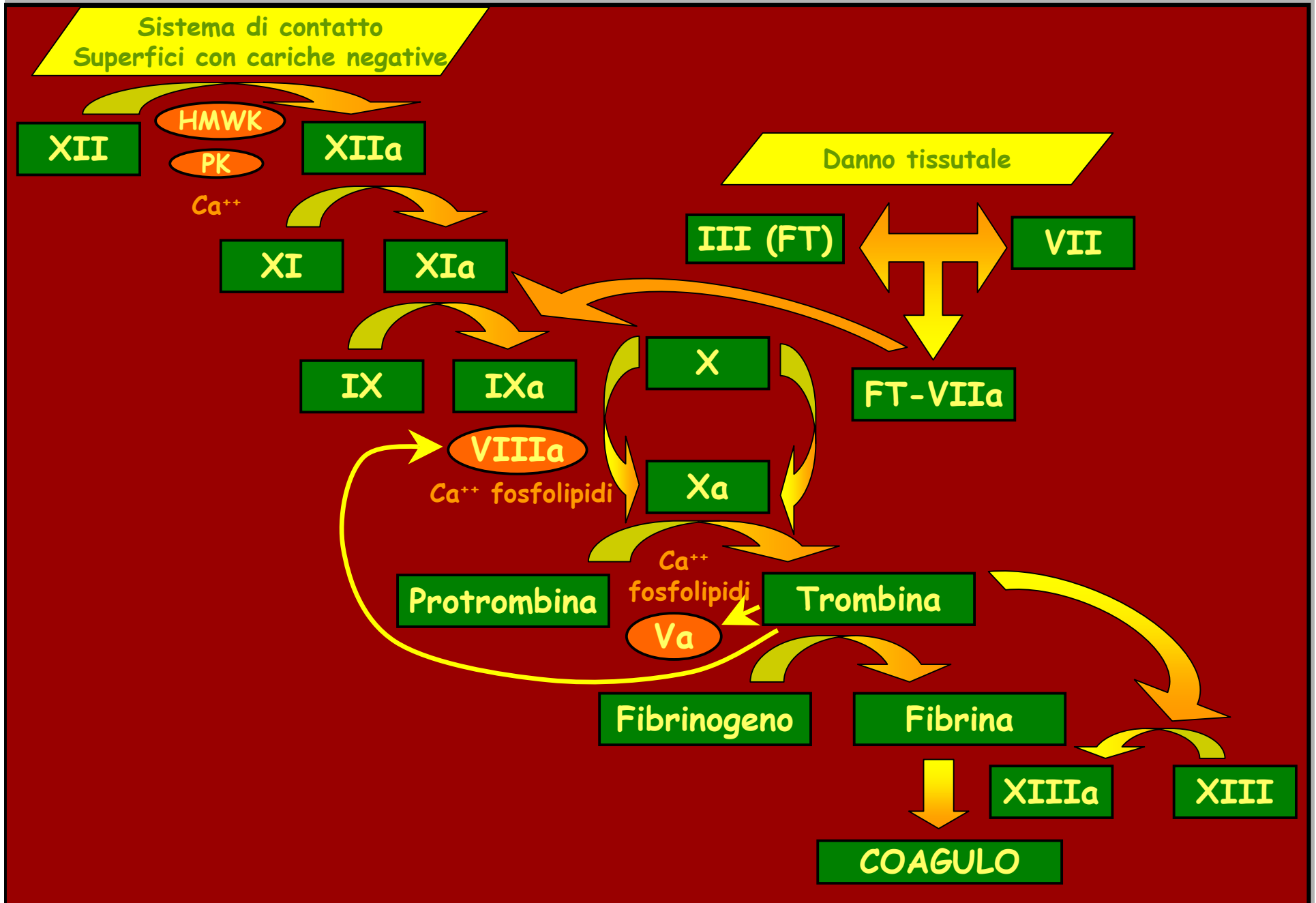
Via intrinseca
modificazione
pareti endoteliali



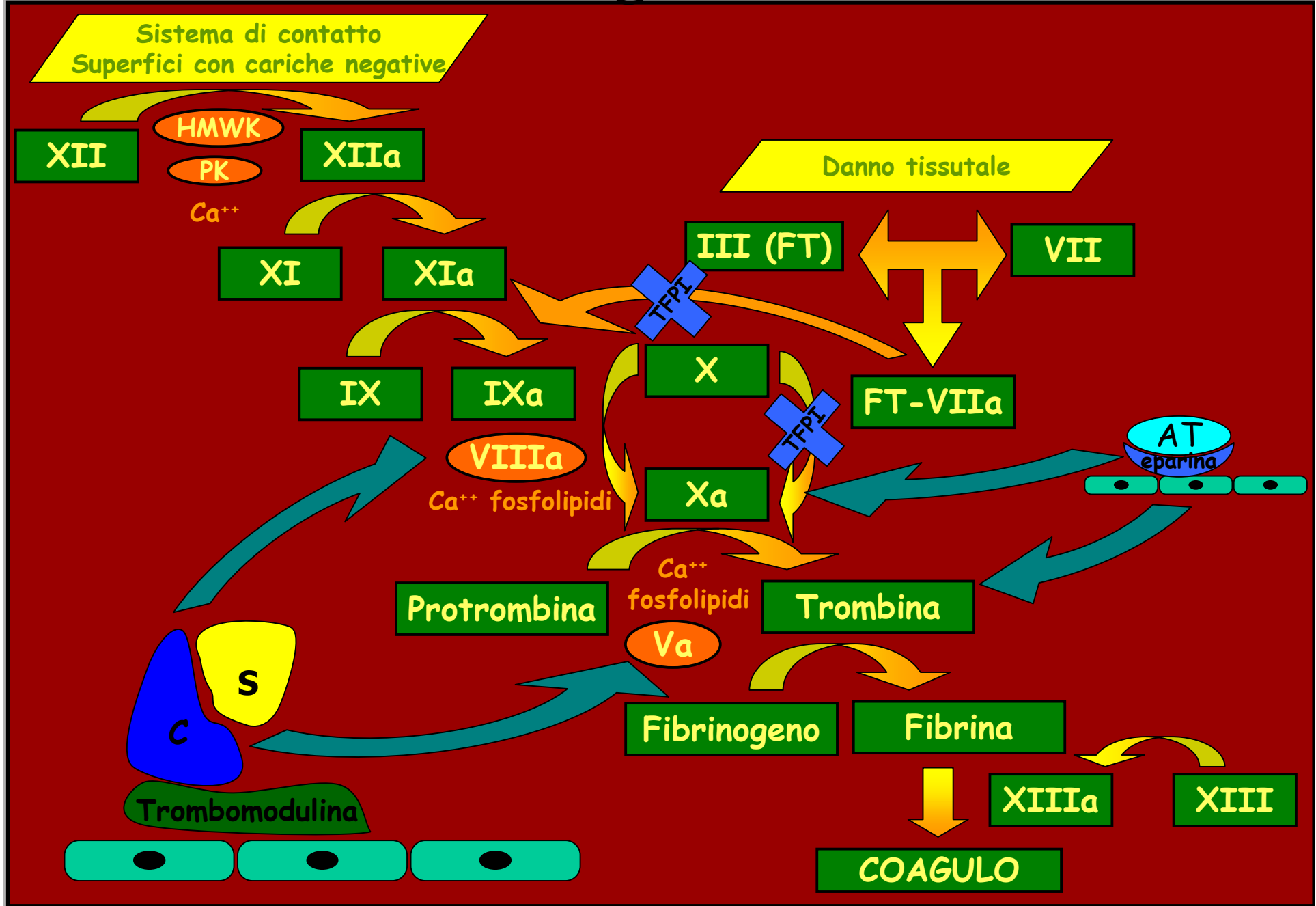
Via estrinseca
fattori provenienti
lesione tissutale

UNA FASE FINALE COMUNE

La coagulazione



La coagulazione



I Fibrinolitici

Il coagulo è una struttura stabile, la sua dissoluzione avviene attraverso l'intervento di specifiche proteine.

L'oscar da attrice **protagonista** va alla *attiva* ad opera del *fattore di attivazione tissutale del*

- La plasmina dissolve la fibrina del coagulo e inattiva la conversione del fibrinogeno in fibrina
- Altre capacità comprendono un'inibizione dei

-

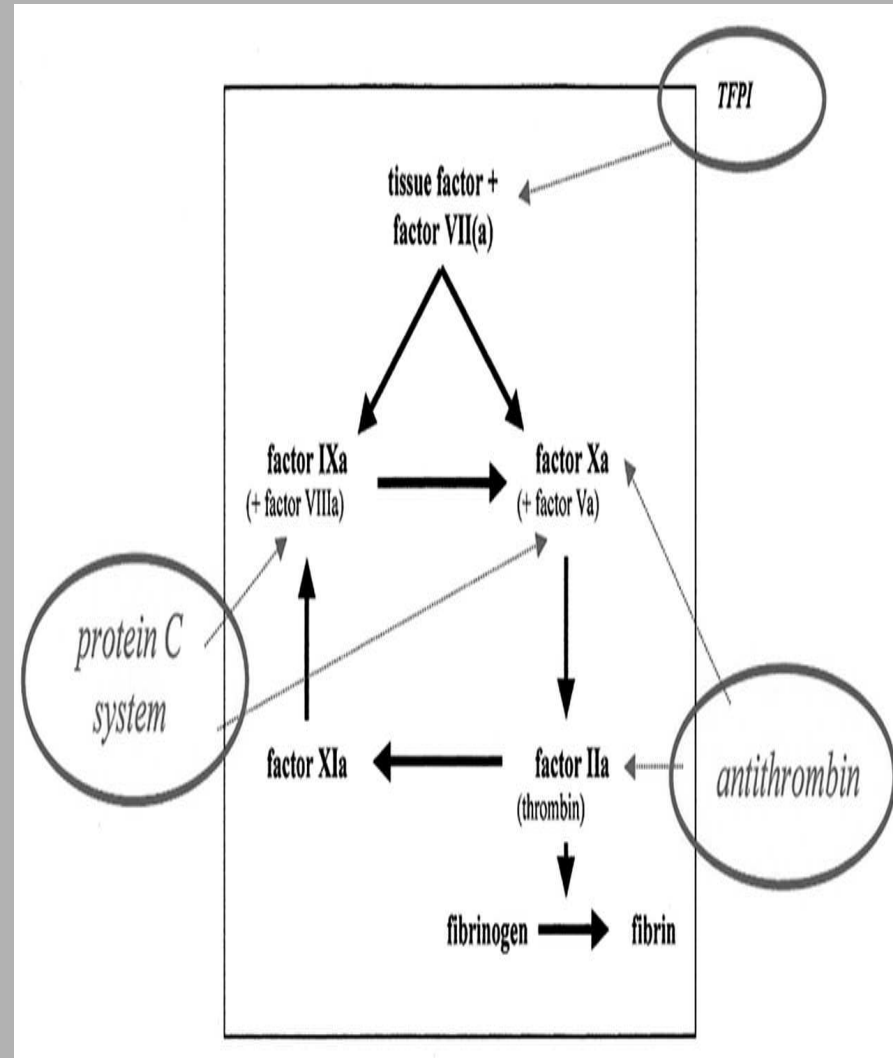
Il t-AP non è un unico fattore, sono piuttosto una serie di proteasi liberate da elementi delle vie estrinseca, ma soprattutto intrinseca

Gli inibitori della coagulazione

Fisiologicamente tendono a prevalere sui sistemi coagulativi e li contrastano una volta innescati. Sono:

- **SISTEMA PROTEINA C**

Agisce sul F. VIIIa -via intrinseca- e sul F.Va -che amplifica l'attività del F.Xa-

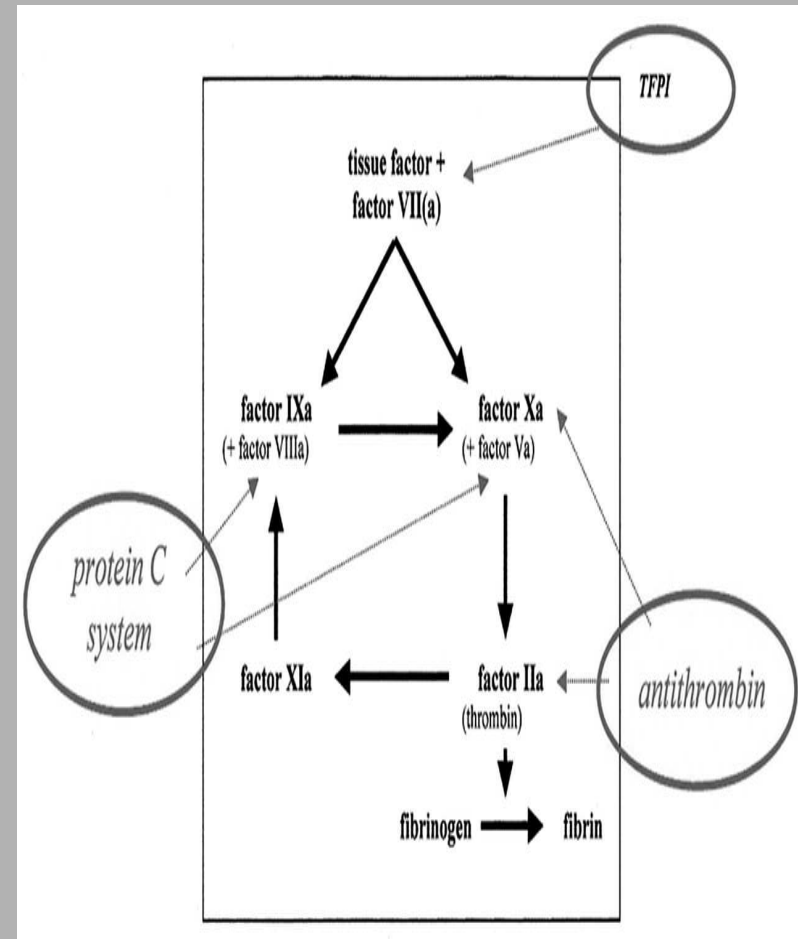


• IL TFPI

Il TFPI è in grado di regolare l'attivazione della via intrinseca secondo una reazione di tipo sì-no

In caso di insufficiente FT la sua azione inibitoria sul complesso VIIa-TF evita la necessaria conversione di F.X affinché il meccanismo si autosostenga.

Se gli stimoli attivatori sono oltre una certa soglia il TFPI non modifica o rallenta in alcun modo il processo



E NELLA DIC?

Innanzitutto... cosa è?

Secondo la “Subcommissione alla DIC” della Società Internazionale della Trombosi e dell’Emostasi può essere definita: “Una condizione acquisita caratterizzata dall’attivazione intravascolare dei processi coagulativi provocati da differenti cause”

MEGLIO

Attivazione intravascolare diffusa e incontrollata
della coagulazione

Pertanto

- Deposizione vascolare e microvascolare di fibrina
- Consumo e deplezione elementi emostatico-coagulativi

ASPETTO
TROMBOGENICO
(DANNO D'ORGANO)

ASPETTO EMORRAGICO

Qui succede tutto ciò che non
dovrebbe!!!

- Aumentata attivazione di trombina
- Deficit dei normali processi anticoagulativi
- Difetto della fibrinolisi

Aumentata attivazione di trombina

Deficit dei normali
processi
anticoagulativi

Difetto della
fibrinolisi

In modelli sperimentali
l'aumentata generazione di
trombina sembra essere
determinata esclusivamente
dalla via estrinseca per il
coinvolgimento del fattore
tissutale e del fattore VII
attivato

L'esatta fonte del fattore
tissutale deve essere ancora
definita anche se parrebbe
originato da cellule
monocitarie in risposta a
particolari "cocktails"
citochinici

Aumentata attivazione
di trombina

Deficit dei normali
processi
anticoagulativi

Difetto della fibrinolisi

Tutti i maggiori meccanismi
anticoagulanti sembrano essere
ridotti in corso di DIC:

I livelli di *antitrombina III* sono
notevolmente ridotti sia per un
aumentato consumo, sia per una
ridotta sintesi, sia soprattutto per
una maggiore degradazione ad
opera delle elastasi neutrofile

La riduzione del *sistema della
proteina C* oltre che da una
ridotta sintesi è determinata da
un decremento citochino mediato
della trombomodulina
endoteliale e da una
contemporanea riduzione della
proteina S (cofattore essenziale
per la proteina C)

I deficit di attività dell' del *Tissutal
Factor Patway Inhibitor (TFPI)*
rimangono invece ancora
inspiegati dato che non sembrano
esservi riduzioni quantitative

Aumentata attivazione di
trombina

Deficit dei normali processi
anticoagulativi

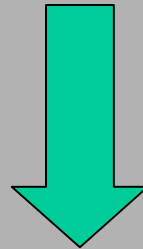
Difetto della fibrinolisi

Studi su modelli animali
hanno mostrato
un'importante riduzione
dell'attività fibrinolitica
durante la massima
attivazione coagulativa

Questa situazione è da
imputare ad un aumento
dell'inibitore di tipo 1
dell'attivatore del
plasminogeno (PAI-1)
capace di legare t-PA e
u-PA

PER COMPLICARE ULTERIORMENTE LE COSE...

Ogni eziologia sembra avere un meccanismo patogenetico “preferenziale”



Se consideriamo il gran numero di cause possibili...

Clinical conditions that may be associated with overt DIC

- sepsis/severe infection (any micro-organism)
- trauma (e.g. polytrauma, neurotrauma, fat embolism)
- organ destruction (e.g. severe pancreatitis)
- malignancy
 - solid tumors
 - myeloproliferative/lymphoproliferative malignancies
- obstetrical calamities
 - amniotic fluid embolism
 - abruptio placentae
- vascular abnormalities
 - Kasabach-Merrit Syndrome
 - large vascular aneurysms
- severe hepatic failure
- severe toxic or immunologic reactions
 - snake bites
 - recreational drugs
 - transfusion reactions
 - transplant rejection

1. SEPSI E SHOCK SETTICO

Sono le cause più comuni e più studiate

Ogni tipo di microrganismo

Anche se i batteri... (sia G+ che G-)

Nelle sepsi DIC in un 30-50% dei casi (dati su G-)

I trigger di attivazione possono essere

ENDOTOSSINE o ESOTOSSINE

ma

la colpa è del solito network citochinico

2. TRAUMI SEVERI

Per la liberazione di acidi grassi e fosfolipidi,
per l'emolisi, per il danno endoteliale
... e anche qui per le citochine
(dopotutto i pattern sono simili tra sepsi e trauma
severo)

Se si attiva una risposta infiammatoria sistemica
la DIC si realizza nel 50-70% dei casi

I traumi cranici in testa!

3. NEOPLASIE

Il 10-15% dei pazienti con tumori solidi metastatici ha disordini emocoagulativi, più del 15% se il tumore è ematologico

Il meccanismo non è completamente chiarito

Studi sembrano indicare il FT sulle cellule neoplastiche

4. COMPLICANZE OSTETRICHE

La DIC intercorre in più del 50% con situazioni come l'embolismo di liquido amniotico o l'abruptio placentae

e in un 7% dei casi di preeclampsia

Spesso il quadro è fugace si risolve autonomamente

Sono direttamente le sostanze entrate in circolo ad attivare la coagulazione

5. VASCULOPATIE

Emangiomi giganti e aneurismi aortici grandi
si associano a quadri di coagulopatia
localizzata

Le anemie emolitiche microangiopatiche
(S. uremico-emolitica, S. HELLP, ecc...)
possono realizzare situazioni cliniche molto
simili alla DIC

UNA CERTEZZA E TRE IPOTESI

**I. TRATTARE LA PATOLOGIA DI
BASE**

II. Trattamento sostitutivo

III. Bloccare la coagulazione

IV. Ricostituire la normale anticoagulazione

I. Trattamento condizione di base

Alla base di ogni terapia deve esserci
questo caposaldo

Se non se ne tiene conto ogni altro
intervento è benzina sul fuoco!

II. Replacement

Il razionale è ripristinare le sostanze deplete

Se non c'è sanguinamento e non sono richieste procedure non è indicato

*“...The efficacy of treatment with plasma, fibrinogen, cryoprecipitate, or platelets is **not based on randomized controlled trials** but appears to be rational therapy in bleeding patients or in patients at risk for bleeding with a significant depletion of these hemostatic factors...” **

- Trasfusioni piastrine
- Trasfusioni plasma fresco
- Trasfusioni fibrinogeno concentrato o crioprecipitato
- Vitamina K

Trasfusioni piastriniche

Procedura non confermata da TRC, piuttosto da pratica clinica

Ma quando somministrarle?

1. Se piastrine < 20.000
2. Se piastrine < 50.000 e sanguinamento attivo

Consigliate piastrine concentrate in 1-2U x 10 Kg di peso

“Recent acquisitions in the pathophysiology, diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation”

Massimo Franchini, Giuseppe Lippi and Franco Manzato
Thrombosis Journal 2006, 4:4 doi:10.1186/1477-9560-4-4

Plasma fresco

Se vi è un livello di fibrinogeno $<100\text{mg/dl}$ oltre al sanguinamento

Dosi di 15-20 ml/Kg peso

ANCHE SE ...

T *he risk–benefit ratio of fresh frozen plasma transfusion in critically ill medical patients with coagulopathy may not be favorable.*

Fresh frozen plasma transfusion in critically ill medical patients with coagulopathy*
Saqib I. (Crit Care Med 2005; 33:2667–2671)

Fibrinogeno e Crioprecipitati

Sarebbe preferibile il plasma ...

... anche se con quello detto prima!

Dato che

- Durante DIC tutti i fattori sono ridotti
- In questi precipitati spesso vi sono tracce di fattori attivati

Fibrinogeno concentrato 2-3 g tot

Crioprecipitato 1U x 10Kg peso

III. Anticoagulanti

Il razionale è evitare i fenomeni trombotico coagulativi diffusi

● EPARINA

● Uridina ricombinante

● TFPI

EPARINA

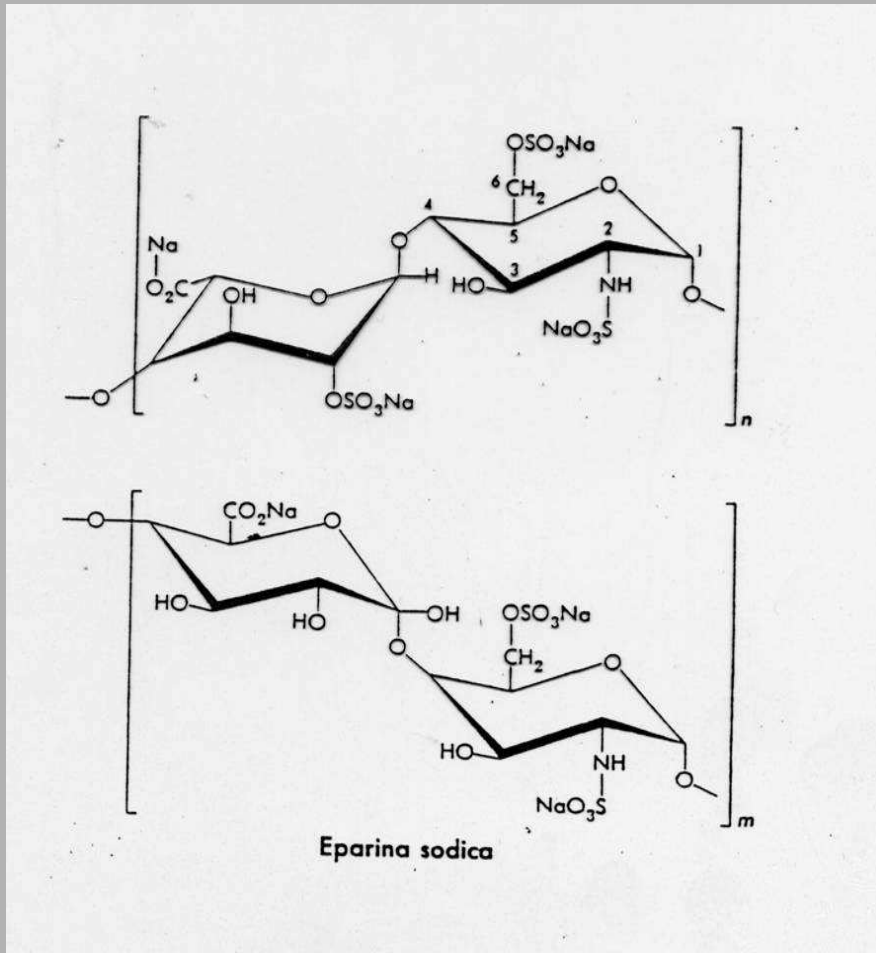


Tabella 33-1. Fattori della coagulazione e farmaci interferenti¹

Componente o fattore	Sinonimo comune	Farmaci mirati al fattore
I	Fibrinogeno	
II	Protrombina	Eparina (IIa); Warfarin (sintesi)
III	Tromboplastina tessutale	
IV	Calcio	
V	Proaccelerina	
VII	Proconvertina	Eparina (VIIa); Warfarin (sintesi)
VIII	Globulina antiemofilica (AHG)	
IX	Fattore Christmas; componente trombo-plastinico plasmatico (PTC)	Eparina (IXa); Warfarin (sintesi)
X	Fattore Stuart-Prower	Eparina (Xa); Warfarin (sintesi)
XI	Antecedente trombo-plastinico plasmatico (PTA)	
XII	Fattore Hageman	
XIII	Fattore stabilizzante della fibrina	
Proteine C e S		Warfarin (sintesi)
Plasminogeno		Enzimi trombolitici, acido aminocaproico

La situazione non è chiara:

Il ruolo dell'eparina rimane dibattuto:

- I. Evidenze sperimentali positive su cavia
- II. Dati contrastanti in studi osservazionali
- III. Assenza completa di Trial clinici randomizzati controllati
- IV. Differenze di condizioni trattate, tipologie di studi, tipologie di farmaco e dosi

Tanto è vero che anche una delle revisioni sistematiche più recenti* ci mette trenta righe per concludere:

“The role of heparin in the treatment of DIC remains controversial”

Gli studi su cavia

Gli studi sono su sepsi indotta

Nell'animale l'eparina e l'eparina a basso PM sembrano dare buoni risultati sia clinici che anatomico patologici

...These results demonstrate the significance of blood coagulation in the progression of DIC and hint at a beneficial role for LMWH anticoagulation in the management of DIC...

“Low molecular weight heparin attenuates multiple organ failure in a murine model of disseminated intravascular coagulation”

Sjoukje H. (Crit Care Med 2005; 33:1365–1370)

Riscontri positivi anche su “cavie umane”

...This experimental model proved the anticoagulatory potency of UFH and LMWH in the initial phase of experimental LPS-induced coagulation... randomized, double-blind, placebo-controlled trial, 30 healthy male volunteers received LPS... This experimental model proved the anticoagulatory potency of UFH and LMWH in the initial phase of experimental LPS-induced coagulation. Successful inhibition of thrombin generation also translates into blunted activation of coagulation factors upstream and downstream of thrombin.

“Heparin Blunts Endotoxin-Induced Coagulation Activation”

T. Pernerstorfer (Circulation. 1999;100:2485-2490.)



E nella pratica clinica?

Gli studi al riguardo non sono molti, oltretutto abbastanza datati

Da segnalare è la totale assenza di un Trial specifico

Inoltre in molti altri trial l'eparina viene introdotta come farmaco di confronto!!!

L'unico articolo specifico sull'argomento dice:

...in most other cases of DIC (which probably include 95% or more of patients) heparin therapy has not proven to be helpful and occasionally may be harmful...

**Diagnosis and Management of Disseminated Intravascular Coagulation:
The Role of Heparin Therapy**

Donald I. Feinstein *Blood*, Vol. 60, No. 2 (August), 1982

Il restante 5% è riferito a situazioni in cui è la condizione di base a trarre beneficio dalla somministrazione di eparina

- Per diffuso tromboembolismo
- Per estesa deposizione di fibrina

Ad es. porpora fulminans o ischemia acrale.

*“Coagulation Consultative Hemostasis
(Disseminated Intravascular Coagulation:
New Concepts, New Controversies by Marcel Levi)”
Hambleton et al_ 2002 (1) 335 – Hematology*

Qualche dato (?) più positivo per
l'eparina a basso PM, anche se negli
studi è confrontata con l'eparina:

Trial giapponese multicentrico*,
125 casi, confronto FR-860 con eparina

*... Moderate or higher improvement of bleeding symptoms
was 33.3% in the FR group and 18.5% in the HP group.
On the organic symptoms, FR group showed a
significantly higher improvement rate than the HP
group, 20.5% and 8.2% respectively...*

**Clinical evaluation of low-molecular-weight heparin (FR-860)
on disseminated intravascular coagulation (DIC)
--a multicenter co-operative double-blind trial
in comparison with heparin.**

Sakuragawa N .-Thromb Res. 1993 Dec 15;72(6):475-500

Non si può pertanto
concludere che la pratica di
utilizzare eparina sia
avvalorata da dati
sufficientemente consistenti

L'Uridina ricombinante

Il più recente agente anticoagulante

Agisce con attività diretta inibitoria verso la trombina

Studi su modelli animali dicono che:

“The good results obtained in the rabbits treated with r-hirudin alone show that the efficient thrombin inhibition greatly counteracts the lethal effects of endotoxaemia, probably not merely by an effect on the coagulation system but also by an effect on other host responses in which some coagulation markers (e.g. protein C) may be involved, although further work is needed to assess this point.”

“Effect of r-Hirudin and/or t-PA in LPS-induced DIC in Rabbits”

M.C. Muñoz et al.-Br.J.ofHaematology, '99,105,117-122

Primi dati sull'uomo positivi

(anche se poco consistenti)

*“...findings suggest that r-hirudin can be considered a new agent for the treatment of
DIC...”*

“Recombinant hirudin for the treatment of disseminated intravascular coagulation in patients with hematologic malignancy”

Saito M, Asakura H, Jokaji H, et al.: Blood Coagul Fibrinolysis 1995, 6:60-64

Il TFPI ricombinante

Agisce inibendo direttamente il fattore Xa e il complesso F.
VIIa/FT

Ha azione antinfiammatoria inibendo le interazioni neutrofili-
endotelio e riducendo le citochine

Studio multicentrico **OPTIMISTIC**

TCR, 2xC, 1754 pz. con sepsi severa e $INR \geq 1.2$

880 pz. TIFAGOCIN (rTFPI) vs 874 pz. PLACEBO

outcome 28gg

“Efficacy was not observed. *Increased serious bleeding event, 6.5% in rTFPI vs. 4.8% in placebo (P < 0.15) for high INR*”

“OPTIMIST Trial Study Group: Efficacy and safety of tifacogin (TFPI)

in severe sepsis: a randomized controlled trial.”

Abraham E. et Al. *JAMA* 290:238–247, 2003.

IV. Ricostituzione normale coagulazione

Lo scopo è ricostituire i fisiologici
meccanismi di controllo della
coagulazione

- Antitrombina
- Proteina C Attivata

L' Antitrombina

Agisce inibendo i fattori IIa, VIIa (in presenza di eparina), IXa, Xa, XIa, XIIa, callicreina e plasmina

Ha azione antinfiammatoria inibendo le interazioni neutrofili-endotelio, riducendo le citochine e downregolando NF-kb

Studio multicentrico **KyberSept**

TCR, 2xC, 2314 pz. con sepsi severa

1157 pz. ATIII e.v. vs 1157 pz. PLACEBO, outcome 28gg

“Efficacy was not observed. Increased major bleeding incidence overall, 10% in antithrombin vs. 5.7% for placebo (relative risk 1.75)”

“KyberSept Trial Study Group. Efficacy and safety of antithrombin in severe sepsis: A randomized controlled trial.”

Warren BL et Al. JAMA 286:1869–1878, 2001.

... anche se forse in 14 gg ...*

La Proteina C attivata

Agisce inibendo i fattori Va, VIIIa

Ha azione antinfiammatoria inibendo le interazioni neutrofili-endotelio, riducendo le citochine e il TNF α

Studio multicentrico **PROWESS**

TCR, 2xC, 1690 pz. con sepsi severa

850 pz. DROTRECOGIN α a e.v. vs 840 pz. PLACEBO,
outcome 28gg

“Treatment with drotrecogin α significantly reduces mortality in patients with severe sepsis and may be associated with an increased risk of bleeding ... 3.5% in protein C vs. 2.0% in placebo ($P < 0.06$)”

“For the recombinant human activated protein C worldwide evaluation in severe sepsis (PROWESS) study group: efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis.”

Bernard GR, *N Engl J Med* 344:699–709, 2001.

Drotrecogin alfa-activated (Xigris)	Indicated for reduction of mortality in patients with severe sepsis associated with acute organ dysfunction and at high risk of death. Recombinant form of human activated protein C that exerts antithrombotic effect by inhibiting factors Va and VIIIa. Has indirect profibrinolytic activity by inhibiting PAI-1 and limiting formation of activated thrombin-activatable-fibrinolysis-inhibitor. May exert anti-inflammatory effect by inhibiting human tumor necrosis factor (TNF) production by monocytes, blocking leukocyte adhesion to selectins, and limiting thrombin-induced inflammatory responses within microvascular endothelium.
Adult	24 mcg/kg/h IV by continuous infusion over 96 h
Pediatric Dose	Not established
Contraindications	Documented hypersensitivity; increased risk of bleeding (eg, active internal bleeding, recent hemorrhagic stroke, recent intraspinal or intracranial surgery, recent or current trauma, presence of epidural catheter, intracranial neoplasm, cerebral herniation, severe head trauma)
Interactions	None reported; coadministration with drugs that affect hemostasis may increase risk of bleeding (eg, warfarin, heparin, thrombolytics, glycoprotein IIb/IIIa inhibitors)
Pregnancy	Safety for use during pregnancy has not been established
Precautions	Bleeding is most common serious adverse effect; caution with conditions that increase risk of bleeding including INR >3, concurrent therapeutic heparin (>15 U/kg/h), within 6 wk of GI bleeding episode, within 3 d of thrombolytic therapy, within 7 d of platelet inhibitors administration, within 3 mo of ischemic stroke, intracranial arteriovenous malformation or aneurysm, known bleeding diathesis, chronic severe hepatic disease; stop infusion if clinically significant bleeding occurs; caution with thrombocytopenia (<50 X 10 ⁹ /L); chronic severe hepatic disease and known bleeding diathesis not associated with the acute coagulopathy related to sepsis