

Casos Clínicos

A propósito de un caso de hemorragia intracerebral secundaria a trombocitopenia

Juan Cam¹, María Chumbe², María Pacheco², Omar Heredia², Ermitaño Bautista², Alfredo Laguna², Arturo Guerra², Néstor Ríos³

Resumen

Se trata de un paciente joven que presenta trastorno del sensorio, alza térmica, lesiones petequiales y necróticas en piel, con plaquetopenia y leucocitosis que desarrolla una hemorragia intracerebral y luego distress respiratorio, es intubado, recibe antibioticoterapia y corticoides, es operado y mejora lentamente.

Palabras clave: Plaquetopenia, hemorragia cerebral, sepsis.

Abstract

It is a patient with sensory impairment, high temperature, with petechial and necrotic lesions in skin, with diminish of platelets and increase of white blood cells, that developed an intracerebral hemorrhage, after a respiratory distress, was intubated and receive steroids and antibiotics, after was operated and improved slowly.

Keywords: Platelets diminish, cerebral hemorrhage, sepsis.

Introducción

La enfermedad cerebrovascular supone una de las primeras causas de mortalidad y discapacidad en los países desarrollados. La hemorragia intracerebral (HIC) representa el 10-15% de todos los ictus, y según su localización puede ser intraparenquimatosa o intraventricular (HV). La hemorragia intraparenquimatosa se define como la extravasación aguda de sangre dentro del parénquima cerebral secundaria a una rotura vascular espontánea no traumática cuya forma, tamaño y localización es muy variable. Se puede limitar solo al parénquima o puede extenderse al sistema ventricular y/o al espacio subaracnoideo. En el 85% de los casos es primaria, producida por la rotura espontánea de pequeños vasos y arteriolas dañados por la hipertensión arterial (HTA) crónica o angiopatía amiloidea. La HV es primaria cuando la presencia de sangre se da únicamente en los ventrículos, sin que exista lesión intraparenquimatosa periventricular, y es debida a la rotura de plexos coroideos por efecto de la HTA.

La HV secundaria se debe a la irrupción de sangre procedente del parénquima cerebral, producida casi siempre por hematomas hipertensivos de localización profunda. La HIC en una minoría de casos puede ser secundaria a múltiples causas entre ellas las causas de tipo hematológico. Varios

trastornos de la coagulación aumentan el riesgo de sangrado, tales como la coagulación intravascular diseminada, la fibrinólisis primaria, la leucostasis, y la trombocitopenia secundaria a una infiltración de la médula ósea por células neoplásicas o por mielosupresión producida por los tratamientos quimioterápicos⁽¹⁾.

Reporte de Caso

OMP

15 años

TE: 8 días

SS: cefalea, alza térmica, náuseas y vómitos, trastorno del sensorio

Relato: Paciente que presenta 8 días antes de su ingreso sensación de alza térmica, cefalea, náuseas y vómitos, por lo que acude a centro de salud de Huancayo, y luego lo trasladan a hospital de la localidad, donde le encuentran plaquetas de 12,000, le toman una TEM Cerebral y detectan hemorragia intracerebral, a d/c HSA vs Meningitis, luego habla incoherencias y tiene trastorno del sensorio, motivo por el cual, es trasladado a Lima e ingresa al Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas (INCN) el 09-05-2012 por Emergencia.

¹Médicos Asistentes del Departamento de Neurointensivo. Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas (INCN). ²Asistentes del Departamento de Neurointensivo INCN. ³Médico Neurólogo. Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas (INCN).

Antecedentes:

TEC a los 2 años

Exámen Clínico:

Apetito: disminuido. Peso: disminuido. Sueño: aumentado. F.R: 26. Tª: 38°. F.C: 89 x min. Adelgazado. Ventilación asistida, con vía central. Petequias en muslo derecho y región torácica izquierda. Lesión necrótica en hombro izquierdo y región pre-tibial derecha. Crépitos en ACP. Esplenomegalia. Estuporoso. Rigidez de nuca: +. Cuadriparesia flácida a predominio izquierdo. Mirada a la derecha. Pupilas CIRLA. ECG: 7 + TET. ROT +/- +++. Estado mínimo de conciencia. Postura de descerebración. Úlcera de decúbito.

Exámenes Auxiliares:

LCR: No gérmenes, Xantocrómico. Albúminas elevadas. Células: 147 pmmc, Mononucleares: 100. Hematíes: 5-7 x C. Pandey (++) . Non Apel (++) , turbio, Cloruros: 650 (disminuidos). Proteínas: 576 (aumentado), Glucosa: 78 (N), Células: 10,008. Linfocitos: 50%, PMF: 45. Frotis sangre periférico: Plaquetas 102,000 pmm³. escasas macroplaquetas, hematíes: mayor de 100,000. G.R: 4'910.000 pmm³.

Examen de orina: leuc. 4-6 xC., Glucosa: 126, INR: 1.10, AGA: p02: 51. CO2: 30, P.T: 5.6, Hb: 13.7., Hto: 46 Leucocitos: 21,800, Fibrinógeno: 656. (elevado), INR: 0.9, P.T: 12.4, TPT: 18 (disminuido) K: 4.2. Cl: 102. DHL: 258 (normal). T. Coombs (-). Na: 144 /136. Osm: 286. B.D: 0.03. B.I: 1.2. B.T: 1.5. Alb: 2.6. Dímero D: aumentado. Ac Lúpico: aumentado. Calcio: 0.9. Test de ADA: 29 (aumentado). Rx Tórax: patrón reticulonodular difuso. PO2: 72. PCO2: 35. HCO3: 23. Hemograma: Leucocitos: 11,000. Plaquetas: 376,000. Hb: 11.9. T.P.T: 18 (disminuido). Angio-Resonancia Magnética Nuclear con fase arterial y venosa: sugerentes de Hemorragia intracerebral en hemisferio cerebral derecho y subaracnoidea con edema circundante con efecto de masa y desviación de línea media.

Urocultivo: Pseudomonas aeruginosa más Klebsie-Ila, Mielograma: Plasmocitosis más citofagocitosis, detención de la maduración del componente megaloblástico. PEV: disfunción de vía preóptica bilateral a predominio izquierda. PEA: hipoacusia neurosensorial derecha. RMN Cerebral: sugerente de Meningoencefalitis con extensión más focos hemorrágicos subagudos. TEM cerebral: sangre en cisternas, isquemia, hipodensidad más hiperdensidad intraparenquimal. Hemograma: Leuc: 5,100, hematíes: 4'220.000, plaquetas: 300,000. LCR: leuc.30- 40 x cc. hematíes 0- 1 x cc. Urocultivo: Enterobacter. Examen de orina: leuc. incontables, hematíes: 15-20 xc. Reticulocitos: 4%. Examen de secreción bronquial: cocos gram (+).

Tratamiento: Imipenem 500mg, Meropenem 1gr c/12h, Ceftriazona 2gr/d, Amikacina 750mg, Complejo B, Carbamazepina 200mg, Fosfomicina, Aztreonam 500mg,

Ceftazidima 1gr, Metamizol, Manitol 20%, Codeína 60mg, Diazepán 10mg, Atropina, Midazolam 15mg, Noradrenalina, Dexametasona 4mg, ClNa 9 x 1000cc, Kalium 20%, Ranitidina 300mg, Nimodipino 60mg, Fenoterol más Ambroxol, Metilprednisolona 500mg, Sulfato de Magnesio, Gluconato de Calcio, Noradrenalina.

Evolución: Cursa febril y con dificultad respiratoria. BHE: +940. -92. +210. Visto por Hematología quien indica se puede tratar de una Diátesis Hemorrágica. Es intubado y se le indican inotrópicos, paciente moviliza la mirada y está despierto. La plaquetopenia mejora luego de la instalación de corticoides, pero la hemorragia intracerebral persiste y hace efecto de masa, por lo que es trasladado a UCI donde presenta vasoespasmo en el hemisferio derecho, con hiperperfusión e hipertensión endocraneana en el doppler transcraneal. Se le realiza derivación ventricular con drenaje de LCR. La presión arterial se mantiene alta. La PIC esta normal. El Índice de Lindergard está 3.5 en lado derecho y 1.5 en el izquierdo, y el I.P: 1.1 el derecho y 1.2 el izquierdo, lo cual indica vasoespasmo. Luego es trasladado a sala de Vasculares donde permanece intubado con Glasgow 7, postrado crónico y desnutrido, luego el paciente es operado por la Hidrocefalia y se le coloca una sonda de derivación ventrículo-peritoneal y traqueostomía, mejorando lentamente.

Impresión diagnóstica: Hemorragia cerebral más Hemorragia subaracnoidea asociada a Hidrocefalia producida por coagulopatía (crisis hemolítica por megaloblastosis), asociada a sepsis producida por Meningitis bacteriana. Infección urinaria. Desnutrido. Postrado crónico. Neumotórax derecho.

Discusión

Este caso concuerda con U. Salinas et al., quienes describen 2 casos de sepsis asociada a hemorragia subaracnoidea, que produjo la Púrpura fulminante (PF) que es una enfermedad grave con una mortalidad y morbilidad elevadas, de forma característica se produce una coagulación intravascular diseminada (CID) y shock séptico en relación con un descenso de los niveles de proteína C (PC). La proteína C activada recombinante (PCAr) se ha utilizado con éxito para detener este proceso. Las hemorragias intracraneales son el efecto adverso más importante y pueden condicionar el pronóstico. Los autores presentan tres casos de pacientes con Púrpura fulminante meningocócica que desarrollaron shock séptico y disfunción multiorgánica, desde el ingreso fueron tratados con las medidas del protocolo de shock séptico, antibióticos y PCAr, en ellos se observó una mejoría de la disfunción hemodinámica durante las primeras horas. En todos ellos se transfundieron plaquetas por plaquetopenia y en dos de los casos se hallaron hemorragias subaracnoideas (HSA) como complicaciones. Uno de los pacientes falleció el quinto día, los otros dos fueron dados de alta de la Unidad de Reanimación y permanecían vivos a los 28 días⁽¹⁾. Asimismo con Kiopper et al., quienes describen el comportamiento de la disfunción

multiorgánica en cincuenta y tres pacientes los cuales presentaron disfunción multiorgánica en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Clínico Quirúrgico "Amalia Simoni" de la ciudad de Camagüey, en el período de tiempo comprendido desde el primero de enero de 2006 hasta el treinta y uno de diciembre de 2006, el grupo etéreo de mayor mortalidad fue entre sesenta y uno y ochenta años con 100% de mortalidad. La entidad nosológica que estuvo asociada a mayor causa de falla multiorgánica fue la hemorragia intracerebral con 43,4%. La mortalidad por grupos de edades fue mayor para los situados entre los sesenta y uno y ochenta años de edad con 100%. La hemorragia intracerebral fue la entidad nosológica de mayor frecuencia. Los sistemas más afectados fueron el cardiovascular, renal y el respiratorio. La mayor tasa de letalidad la tuvo la combinación de los sistemas respiratorios, cardiovascular y renal⁽²⁾.

El cuadro clínico se inclina a una enfermedad trombohemorrágica conocida como coagulación intravascular diseminada o coagulopatía de consumo, esta enfermedad se manifiesta por fenómenos hemorrágicos y trombóticos que en el caso de este paciente fueron severos, las causas más frecuentes son sepsis meningocócica, leucemia promielocítica aguda, hemangioma cavernoso, aunque el fibrinógeno está elevado, y debería estar normal o disminuido; otra patología posible sería: Púrpura Trombocitopénica Idiopática que es una de las causas más frecuentes de plaquetopenia en la práctica clínica con una incidencia aproximada de 1 por cada 10,000 personas, y es secundaria a la producción de autoanticuerpos reactivos que se unen a las plaquetas y acortan su vida media. Las hemorragias del SNC no constituyen la manifestación clínica mas frecuente, pero cuando se presentan pueden ser devastadoras. Tienen respuesta a esteroides, que muestran conjuntamente malformación arteriovenosa, también responden a gammaglobulina endovenosa y por último la esplenectomía, también se puede utilizar la craniectomía descompresiva⁽³⁾. El mecanismo patológico envuelto en la coagulopatía por consumo es la elaboración de trombina que estimula la conversión de fibrinógeno a fibrina y la formación de plasmina conduce a la disgregación enzimática de fibrinógeno. Trombina y otros agentes activos como endotoxinas, bacterias y veneno de serpiente pueden consumir plaquetas y fibrinógeno, lo que se acumulan en coágulos; otras veces solo se produce trombocitopenia, sin hipofibrinogemia como sucede en la púrpura trombótica trombocitopénica. El tiempo, localizaciones y mecanismos patológicos pueden operar en forma independiente, superimpuestos a la enfermedad de base y en cada paciente debe individualizarse⁽⁴⁾. El estímulo paracoagulante puede actuar a nivel diferente en la coagulación, por ejemplo: en los adenocarcinomas productores de mucina, la mucina y el extracto de tumor que se aislado es material paracoagulante que actúa directamente activando el factor X de la coagulación y eso favorece la asociación de trombosis y coagulación intravascular. El anticoagulante lúpico positivo estaría asociado a un estado de hipercoagulabilidad y púrpura trombocitopénica autoinmune⁽⁵⁾.

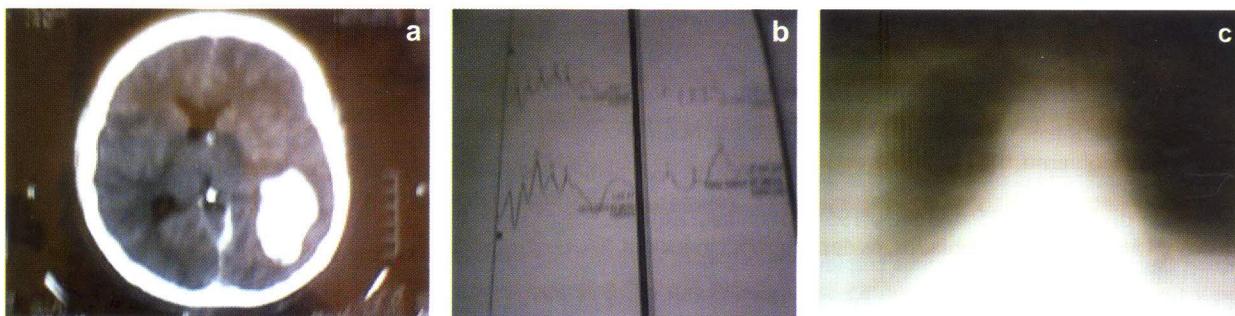
Otras sustancias tienen factor tisular, que inicia coagulación extrínseca, y esto se observa en tejido cerebral,

después de un trauma. Otras causas de hemólisis intravascular son incompatibilidad ABO, endotoxemia por gramnegativos. Los granulocitos contienen material que precipita monómeros de fibrina. La neutropenia previene la caída de los factores VIII, V y CII, que no es el caso, y la formación de monómeros de fibrina, estos datos soportan la hipótesis de que la toxina induce coagulación intravascular a través de formación y salida de factor tisular que viene de los leucocitos. La secuencia de estos eventos es la siguiente: se forman microtrombos de fibrina y/o plaquetas que obstruye la microcirculación, luego trombosis de arteriolas y vénulas, lo que conduce a hipoperfusión de órganos con isquemia, infarto y necrosis, como ocurrió con el pie de este paciente, el proceso esta diseminado en toda la microcirculación⁽⁶⁾. En el riñón afecta las arteriolas aferentes y capilares glomerulares, los coágulos de fibrina no se demuestran en un examen post-mortem en pacientes con CID porque hay fenómenos fibrinolíticos locales dentro de vasos incluidos, lo que produce hematuria, oliguria y anuria, como resultado de necrosis isquémica aguda. La función cerebral está representada por cambios específicos como alteraciones a la conciencia, convulsiones o coma, o una lesión aislada que se caracteriza por la oclusión de un vaso grande. En pulmón habrá síndrome de distress respiratorio agudo. En el sistema digestivo habrá úlceras de estrés, con hematemesis y melena, que no es el caso, así como dispepsia e intolerancia a ciertos alimentos ha habido una reacción leucoeritroblástica en el frotis de sangre periférica. La anemia es mieloaplásica, y ha habido macroplaquetas⁽⁷⁾. El diagnóstico ha sido Púrpura Trombocitopénica Idiopática con accidente cerebrovascular secundario, anemia secundaria, sepsis a determinar foco primario. En cuanto a la presencia de un líquido cefalorraquídeo xantocrómico puede ser dado por una hemorragia intracerebral subaracnoidea, y con aumento de presión de LCR, con leucocitos en proporción de células rojas, aumento de proteínas y glucosa normal. No existe un prueba de laboratorio específica para su diagnóstico, ello debido a su fisiopatología compleja. Sin embargo, con base en los siguientes hallazgos se puede hacer el diagnóstico: una enfermedad de base conocida que se asocia a CID, una disminución progresiva y rápida del recuento plaquetario o un recuento inicial menor de 100.000, prolongación de los tiempos de coagulación, presencia de productos de degradación del fibrinógeno/fibrina, y un bajo nivel plasmático de inhibidores de la coagulación como son la ATIII (estando anormal en el 89% de los casos) y la proteína C⁽⁸⁾. La determinación de la ATIII es la llave para el diagnóstico y monitoreo de la terapia. Mediciones de los niveles de fibrinógeno se han propuesto, pero no debemos olvidar que es una proteína reactante de fase aguda y solo en casos severos se encuentra hipofibrinogemia. Las pruebas de productos de degradación del fibrinógeno, PDF, son solo diagnóstico de presencia de plasmina, pero pueden presentarse en otras situaciones clínicas incluyendo embolia pulmonar, uso de anovulatorios, pacientes con ciertas enfermedades renales, algunos con IAM o con otros eventos trombóticos. El Dímero-D es una prueba más específica para productos de degradación de la fibrina encontrándose elevado en el 93 % de pacientes, el fibrinopéptido A en el 88 % de los casos y los PDF en el 75 % de los casos⁽⁹⁾. El FPA también sirve para evaluar la eficacia de la terapia de la CID. La presencia de profragmentos 1+2 del fibrinógeno y el complejo trombina-

antitrombina evidencian una generación excesiva de factor Xa de trombina, pero no son fácilmente disponibles. Se sabe que el paciente séptico presenta inflamación y coagulación de grado variable, desde pequeños depósitos de trombina y fibrina en la circulación hasta coagulación intravascular diseminada y consumo de factores de coagulación. El depósito de fibrina en la microcirculación genera la presencia de disfunción simultánea en múltiples órganos, inducida por sepsis, inflamación, consumo de factores de coagulación, y con esto predispone a sangrados espontáneos y coagulopatía secundaria a sepsis. La cascada de coagulación se divide en extrínseca e intrínseca, en la sepsis, los productos bacterianos y la activación de las células endoteliales, leucocitos y polimorfonucleares producen la expresión del factor tisular en el endotelio, sin una lesión obvia en este, se induce coagulación intravascular debido al aumento de la expresión del factor tisular y se forma trombina, que es el elemento clave en la inflamación asociada a coagulación. Además, otros estímulos como hipoxia, hipotensión prolongada, trauma tisular producen respuestas similares⁽¹⁰⁾. Los factores tisulares se expresan con inicio de coagulación e inflamación debido a la liberación masiva de citoquinas inflamatorias; en consecuencia, la trombosmodulina disminuye, se une a la trombina para disminuir los efectos de esta por activación de la proteína C que protege a la trombosis e inflamación excesiva; por tanto la proteína C activada por la trombina unida a trombosmodulina controla varios pasos de la coagulación. La proteína C puede inactivar factores que inhiben la fibrinólisis, porque la trombina actúa para que se forme el coágulo de fibrina; hay una inhibición natural de fibrinólisis; debido a que en la sepsis los factores inhibidores del plasminógeno están muy aumentados por la acción de las citoquinas inflamatorias que alteran la función endotelial⁽¹¹⁾.

La hipótesis más aceptada es que la sepsis grave es un síndrome caracterizado por un estado procoagulante, proinflamatorio y antifibrinolítico en el que múltiples estirpes celulares con potencial inflamatorio incluyendo monocitos, macrófagos, neutrófilos y endotelio vascular, liberan citoquinas diversas como interleucina 1 (IL-1), factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) y otros mediadores inflamatorios. Éstos, a su vez, dañan el endotelio que expresa el factor tisular y se activa así la vía extrínseca de la coagulación generando trombina y finalmente fibrina que se deposita en la microcirculación. Ésta microtrombosis generalizada induciría una lesión de isquemia-reperusión en diferentes órganos. Aquella es una de las hipótesis para explicar la disfunción multiorgánica que conduce a la muerte en más del 40% de los pacientes con sepsis grave⁽¹²⁾.

Hace más de 30 años que se correlacionó la activación de la coagulación con el shock en pacientes sépticos independientemente del tipo de germen. En los pacientes con sepsis se observan frecuentemente alteraciones de la coagulación y fibrinólisis que probablemente están relacionadas con la presencia de mediadores inflamatorios y los cambios del endotelio vascular inducidos por la sepsis. Se ha demostrado la formación de microtrombos en la microcirculación hepática en respuesta a la administración de endotoxina dando lugar a hipoperfusión, necrosis tisular y disfunción multiorgánica. La coagulopatía microvascular de la sepsis se manifiesta en la frecuente presencia de trombocitopenia y niveles elevados de productos de degradación de la fibrina o dímeros D y esto, a su vez, se correlaciona con la mortalidad. Aunque menos del 20% de los pacientes con sepsis grave presentan coagulación intravascular diseminada manifiesta, casi todos tienen concentraciones elevadas de dímero-D y alteraciones de la proteína C⁽¹³⁾.



(a) TEM Cerebral: Hiperdensidad a nivel temporo-parieto-occipital derecha. (b) PEV: Disfunción de vía preóptica bilateral a predominio izquierda. (c) RX Tórax: Opacidad a nivel basal bilateral.

Referencias bibliográficas

- Salinas U, et al. Púrpura fulminante Meningococica tratada con proteína C activada. A propósito de tres casos. Rev. Esp. Anestesiol. Reanim. 2007;54:503-506.
- Tartabull K, Agüero M, Nicolau E. Comportamiento del fallo múltiple de órgano en la unidad de cuidados intensivos. Blood 1998;92:Suppl.1:669:678,3-5.
- Barrón KD, Siquiera E, Hirano A. Cerebral Embolism caused by non bacterial thrombotic endocarditis neurology 1980;10:391-399.
- Colman RW, Rubby SJ. Disseminated Intravascular coagulation. A reappraisal. Ann Rev. Med. 1979;30-359.
- Kottke-Marchant K, Duncan A. Antithrombin deficiency: issues in laboratory diagnosis. Arch Pathol Lab Med. 2002;126:1326-1336.
- Creasey AA, Chang AC, Feigen L, Wun TC, Taylor FB Jr, Hinshaw LB. Tissue factor pathway inhibitor reduces mortality from Escherichia coli septic shock. J Clin Invest. 1993;91:2850-2860.
- Van der Poll T, Buller HR, Cate H, Wortel CH, Bauer KA, et al. Activation of coagulation after administration of tumor necrosis factor to normal subjects. N Engl J Med. 1990;322:1622-1627.
- Suffredini AF, Harpel PC, Parrillo JE. Promotion and subsequent inhibition of plasminogen activation after administration of intravenous endotoxin to normal subjects. N Engl J Med. 1989;320:1165-1172.
- Asaka S, Shibayama Y, Nakata K. Pathogenesis of focal and random hepatocellular necrosis in endotoxemia: microscopic observation *in vivo*. Liver. 1996;16:183-187.
- Lorente JA, García-Frade LJ, Landín L, de Pablo R, Torrado C, et al. Time course of hemostatic abnormalities in sepsis and its relation to outcome. Chest. 1993;103:1536-1542.
- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med 2003;348:1546-1554.
- Russell JA. Management of sepsis. N Engl J Med 2006; 355:1699-1713.
- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlart HI. Surviving Sepsis Campaign Guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Intensive Care Med 2004;30:2.