

Coagulopatia indotta da sepsi e coagulazione intravascolare disseminata

Antonino Giarratano

Dipartimento di Emergenza Urgenza AUOP "Giaccone", UOC Anestesia e Rianimazione e Terapia del Dolore, A.O.U. Policlinico "P. Giaccone" Palermo, Università degli Studi di Palermo - Italy

Sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation

The definition of sepsis is usually associated to the innate immune system while instead, it is also connected to a response of the coagulation system, given that in septic patients thrombohemorrhagic events occur. The activation of the immune response and the recruitment of the coagulation system aim at the compartmentalization in the vascular stream of the response to the microorganism to avoid its spreading. This mechanism, as a side effect, exposes the organism to a variety of "dysregulations". Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) can present itself in septic patients with one of three different phenotypes: pro-coagulant, fibrinolytic and hemorrhagic. Associated to DIC, as it can be considered its predecessor, is Sepsis-Induced Coagulopathy (SIC) a prior, faster-evolving condition. International institutions have developed a scoring system to distinguish SIC from overt-DIC, which has the distinctive characteristics of a reduced platelet count in the initial stages and a higher INR value. Being a rapidly evolving condition SIC needs to be quickly diagnosed and treated; to this day no concrete recommendations exist regarding a therapeutic approach. Unfractionated heparin, antithrombin III, thrombomodulin and recombinant protein C have shown limited, or even non-existing, effects in SIC treatment, while the use of thromboelastography and thromboelastometry has represented a progress in the testing of coagulation-hemorrhagic conditions. The procedure to be followed is, besides microcirculation resuscitation, a prompt intervention with antibiotic treatment and the execution of a de-escalation protocol. Further studies are still necessary to define the most effective treatment for these conditions.

Keywords: Coagulopathy, Disseminated Intravascular Coagulation, Hemorrhage, Organ Dysfunction Scores, Sepsis, Sepsis-Induced Coagulopathy

Introduzione

La definizione della sepsi "risposta disregolata dell'ospite all'infezione" viene comunemente associata al sistema immunitario innato laddove, in realtà, lo è sempre anche a una risposta di tipo coagulativo. La sua attivazione ha la finalità di facilitare quella dei sistemi che favoriscono il *killing* del patogeno nelle prime fasi in cui l'infezione si sviluppa. Se questo è un dato fisiopatologico incontrovertibile, si ha la spiegazione del

motivo per cui nel paziente settico si verificano costantemente dei fenomeni di tipo trombotico-emorragici che complicano il processo settico stesso.

L'immunotrombosi è un concetto di fatto consolidato nella comunità scientifica. L'attivazione della risposta immunitaria e il reclutamento del sistema coagulativo hanno come obiettivo, in un'azione congiunta tra attività citochinica e monocitaria-macrofagica, la compartimentalizzazione nel torrente vascolare della risposta al microorganismo per evitare che quest'ultimo possa diffondersi e dare quei fenomeni che sviluppano il processo settico con la sua tipica disfunzione d'organo. Di contro, questi meccanismi espongono il paziente a sviluppare delle "disregolazioni" che possono evolvere in senso patologico.

Fondamentalmente tre fenotipi si associano al processo DIC (*Disseminated Intravascular Coagulation*, DIC) (1).

Più frequentemente si verifica un'evoluzione verso un atteggiamento pro-coagulante che con più facilità determina fenomeni trombotici; altrimenti si attivano delle risposte, solitamente più tardive, che si possono presentare quando c'è una prevalenza di fibrinolisi (il processo settico si può associare ad altre situazioni che possono condizionare lo sviluppo della risposta coagulativa, per esempio, il trauma o il fatto

Received: June 1, 2022
Accepted: June 28, 2022
Published online: July 31, 2022

Indirizzo per la corrispondenza:

Antonino Giarratano
Dipartimento di Emergenza Urgenza AUOP "Giaccone"
UOC Anestesia e Rianimazione e Terapia del Dolore
A.O.U. Policlinico "P. Giaccone" Palermo
Università degli Studi di Palermo
Via del Vespro 127
c/o Azienda ospedaliera universitaria P. Giaccone, Palermo - Italy
antonino.giarratano@unipa.it



chirurgico); oppure possono presentarsi alcune forme, molto spesso asintomatiche, in cui il paziente manifesta improvvisamente una condizione di emorragia massiva.

Per la sua definizione bisogna intendere la SIC (*Sepsis-Induced Coagulopathy*), in rapporto con la DIC, che rappresenta per certi versi la sua evoluzione, come una condizione che si manifesta più precocemente e che deve essere velocemente diagnosticata, gestita e trattata.

Le società internazionali hanno introdotto e definito in modo chiaro il concetto di SIC per distinguerlo da quello di DIC conclamata. Nei sistemi a punteggio che vengono applicati, la differenza sostanziale si riscontra nella ridotta conta piastrinica durante le fasi iniziali, che si muove su basi numeriche ben differenti, e nel valore dell'INR (fondamentale per la diagnosi differenziale) (Tab. I). Vi è una stretta differenza con una DIC che non ha un'origine settica nel paziente critico, dove fondamentale è l'identificazione del focolaio infettivo e soprattutto la valutazione del SOFA Score (disfunzione d'organo che sia correlata al processo settico) (2).

TABELLA I - Sistemi a punteggio per la diagnosi di SIC e DIC. SIC: coagulazione indotta da sepsi; DIC: coagulazione intravascolare disseminata; FDP: prodotti di degradazione fibrinogeno/fibrina; INR: *international normalized ratio*; SOFA: *sequential organ failure assessment*. (Adattata da (2) con il permesso dell'editore)

	Punti	SIC	DIC conclamata
Conta piastrinica ($\times 10^9 \text{ L}^{-1}$)	2	<100	<50
	1	$\geq 100, <150$	$\geq 50, <100$
FDP o D-dimero	3	–	Forte aumento
	2	–	Moderato aumento
	1	–	–
Tempo di protrombina-INR	2	>1,4	$\geq 6 \text{ s}$
	1	>1,2, $\leq 1,4$	$\geq 3, <6 \text{ s}$
Fibrinogeno (g/L)	1	–	<1
Punteggio SOFA totale	≥ 2	2	–
	1	1	–

Il punteggio SIC totale è pari a 4 o più con la somma del punteggio SOFA e dei criteri di coagulazione superiori a 2. Il punteggio totale SOFA è la somma di quattro elementi (*respiratory SOFA*, *cardiovascular SOFA*, *hepatic SOFA* e *renal SOFA*). Il punteggio totale DIC conclamata è pari a 5 o più. DIC: *disseminated intravascular coagulation*; FDP: *fibrinogen/fibrin degradation products*; INR: *international normalized ratio*; SIC: *sepsis-induced coagulopathy*; SOFA: *sequential organ failure assessment*.

È tipico della sepsi assistere a un paziente che sviluppa una risposta immunitaria-coagulativa disregolata anche in 30 minuti e trovare in un altro paziente critico settico clinicamente simile un'evoluzione diversa e infausta in tempi più lunghi anche oltre le 48 ore. Ciò si basa sul principio che la stessa risposta immunitaria coagulativa è modulata da paziente a paziente su base genetica e non è solo correlata alla virulenza del microorganismo. Basti pensare al fatto che spesso il bambino presenta più frequentemente una

risposta iperergica con 41 °C di temperatura mentre il paziente anziano al contrario manifesta la sua risposta immunitaria coagulativa accompagnata da una temperatura che può essere anche inferiore ai 35 °C (ipoergica). E talvolta quest'ultimo con questa tipologia di risposta che sembrerebbe peggiore è per certi versi "protetto" dall'evoluzione più rapida verso uno shock settico e verso una DIC, perché con le sue risposte immunitarie deficitarie è anche deficitaria la risposta pro-coagulante delle fasi iniziali. Da un lato, anche se può sembrare non logico sotto il profilo clinico, quest'ultima situazione può rappresentare "un vantaggio" nelle fasi iniziali nel proteggere il paziente da una rapida evoluzione infausta. Con lo stesso ragionamento al contrario il soggetto che ha una risposta troppo valida (per esempio, il giovane) può più facilmente evolvere sotto il profilo della risposta immunitaria innata e versante coagulativa verso una condizione prognosticamente più infausta.

In termini di evoluzione della risposta coagulativa si può notare una fase iniziale in cui è presente un fenotipo fibrinolitico fugace, che dipende dal rilascio iniziale dell'attivatore del plasminogeno (t-PA), mentre una successiva in cui il paziente manifesta la SIC, in cui prevale il ruolo dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PA-1) (3).

Il paziente settico coagula con estrema facilità, uno dei meccanismi patogenetici fondamentali dell'evoluzione verso la disfunzione dei singoli organi.

La SIC può dunque essere considerata come una fase iniziale-intermedia che può precedere la DIC. Si tratta di una costante per cui il paziente settico non deve essere approcciato secondo Linee Guida solo per la *resuscitation* del microcircolo e per la somministrazione dell'antibiotico ma anche per un monitoraggio stretto e attento dell'assetto coagulativo che condiziona l'evoluzione verso forme di disfunzione d'organo e verso exitus per le citate complicanze.

Nell'ambito della SIC un altro concetto importante è quindi il *source control*. Eliminare in maniera rapida e adeguata il focolaio è pertanto anche il miglior trattamento profilattico dell'evoluzione di una SIC verso la DIC (4).

Trattamenti della SIC

Al momento non esistono raccomandazioni solide sul tipo di terapia da utilizzare in questo tipo di coagulopatia.

Per quanto riguarda, per esempio, l'eparina non frazionata, lo studio HETRASE ha cercato di approfondire se il suo uso potesse ridurre la mortalità. Di fatto, su 319 pazienti, trattati con placebo o con 500 U/h di eparina frazionata per 7 giorni, non ha dato risultati statisticamente significativi e pertanto non può essere raccomandata (5).

Lo studio KYBERSEPT ha rappresentato invece il primo approccio dell'utilizzo degli inibitori della coagulazione nel paziente settico in cui si è cercato di sfruttare anche un effetto modulatore della risposta immunitaria innata, oltre che di ridurre la risposta iper-coagulante. Sono stati inclusi 2.314 pazienti che hanno ricevuto per endovena antitrombina III (6.000 UI per 4 giorni) oppure placebo. I risultati hanno dimostrato come non fosse emerso alcun effetto nei 28 giorni in termini di riduzione della mortalità. In questo ambito, si ritiene che il disegno di alcuni studi abbia condizionato forse troppo negativamente il loro esito, escludendo di fatto

meccanismi con un razionale fisiopatologico abbastanza forte (6).

Nel caso della trombomodulina, nello studio SCARLET (800 adulti con disfunzione d'organo trattati con 0,06 mg/Kg/die per 6 giorni o con placebo), non si è ottenuta nessuna significativa riduzione della mortalità e, per di più, il 5,8% dei pazienti ha presentato un aumentato rischio emorragico (7).

Per anni si è cercato di indagare anche sull'effetto della proteina C ricombinante. Purtroppo, anche in questo caso, in base allo studio PROWESS-SHOCK i risultati sono stati negativi in termini di un'adeguata riduzione della mortalità che ne giustificasse l'utilizzo (8).

In conclusione, se si considerano tutti i trattamenti oggi disponibili, le raccomandazioni fornite dalle diverse società sono gravate per la maggior parte dalla bassa qualità degli studi a loro supporto.

Di fronte al sospetto di SIC bisogna innanzitutto determinare se si tratta di un caso di sepsi e rimuovere precocemente la causa scatenante.

Diventa dunque di fondamentale importanza il controllo del processo settico verso la sua evoluzione in senso negativo. Oltre all'intervento di *resuscitation* del microcircolo, bisogna intervenire in maniera precoce, empiricamente in modo ragionato. Non si può attendere l'esito delle indagini colturali, bensì bisogna colpire velocemente con antibiotici adeguati (anche quelli di nuova generazione, soprattutto in caso di sepsi nosocomiali e poi eseguire una *de-escalation*, per evitare che peggiorino le resistenze agli antibiotici presenti negli ospedali).

Conclusioni

In conclusione, la tromboelastografia e la tromboelastometria rappresentano sicuramente un progresso del *testing* delle condizioni coagulativo-emorragiche. Purtroppo, nel caso della SIC, gli studi non sono di aiuto. Una delle principali criticità è legata al fatto che la fase endoteliale non viene studiata con questi strumenti. L'alterazione dell'endotelio rappresenta sotto tutti i profili un momento centrale. Da questa considerazione, oltre a far emergere la necessità di prevedere studi più approfonditi nel prossimo futuro, si riesce a comprendere perché, probabilmente, non siano stati ottenuti i risultati attesi con i diversi trattamenti basati su anticoagulanti e inibitori naturali quando questi test sono stati applicati a pazienti con una condizione di sepsi in atto di cui non era possibile determinare il timing evolutivo.

Acknowledgements

We would like to thank Antonella Managò and Francesca La Rosa who, on behalf of Health Publishing & Services Srl, provided publishing support and journal styling services.

Disclosures

Conflict of interest: The Authors declare no conflict of interest. Financial support: CSL Behring funded the publishing support and journal styling services. CSL Behring had no role in the conduct of the research, in the preparation of the article, in study design, in the collection, analysis and interpretation of data, in the writing of the report, and in the article for publication.

Bibliografia

1. Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines. *J Intensive Care*. 2014;2(1):15. [CrossRef PubMed](#)
2. Iba T, Levy JH. Sepsis-induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation. *Anesthesiology*. 2020;132(5):1238-1245. [CrossRef PubMed](#)
3. Iba T, Levy JH, Raj A, Warkentin TE. Advance in the Management of Sepsis-Induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation. *J Clin Med*. 2019;8(5):728. [CrossRef PubMed](#)
4. de Waele J, Martin-Loeches I. Advances in source control in patients with sepsis and septic shock. *ICU Manag Pract*. 2018;18(3):171-174. [Online](#) (Accessed June 2022)
5. Jaimes F, De La Rosa G, Morales C, et al. Unfractionated heparin for treatment of sepsis: A randomized clinical trial (The HETRASE Study). *Crit Care Med*. 2009;37(4):1185-1196. [CrossRef PubMed](#)
6. Warren BL, Eid A, Singer P, et al. High-Dose Antithrombin III in Severe Sepsis. A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2001;286(15):1869-1878. [CrossRef PubMed](#)
7. Vincent JL, Francois B, Zabolotskikh I, et al; SCARLET Trial Group. Effect of a Recombinant Human Soluble Thrombomodulin on Mortality in Patients With Sepsis-Associated Coagulopathy: The SCARLET Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(20):1993-2002. [CrossRef PubMed](#)
8. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, et al; PROWESS-SHOCK Study Group. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med*. 2012;366(22):2055-2064. [CrossRef PubMed](#)