

11237
2e/
26



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina División de Estudios de Postgrado
Hospital General Centro Médico la Raza I. M. S. S.

RELACION ENTRE LOS PRODUCTOS LITICOS DE
FIBRINA (PLF) Y EL GRADO DE HEMOLISIS
INTRAVASCULAR EN EL PACIENTE
PEDIATRICO CON COAGULACION
INTRAVASCULAR DISEMINADA
(CID)

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA

P R E S E N T A :
DR. HECTOR MANUEL CARDENAS TIRADO



México, D. F.

Enero - 87

**TESIS CON
FALSA DE ORIGEN**



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE GENERAL

TITULO DEL PROYECTO	I
OBJETIVO	2
ANTECEDENTES CIENTIFICOS.....	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
RAZONAMIENTO DEL TRABAJO	8
HIPOTESIS	9
IDENTIFICACION DE VARIABLES	10
PROGRAMA DE TRABAJO	11
METODO DE ESTUDIO	13
ESTUDIO ESTADISTICO	14
RUTA CRITICA	14
REQUERIMIENTOS ETICOS	14
RESULTADOS	16
TABLAS Y GRAFICAS	18
DISCUSION	25
CONCLUSIONES	27
BIBLIOGRAFIA	29

TITULO DEL PROYECTO.

" RELACION ENTRE LOS PRODUCTOS LITICOS DE FIBRINA (PLF) Y EL GRADO DE HEMOLISIS INTRAVASCULAR EN EL PACIENTE PEDIATRICO CON COAGULACION INTRAVASCULAR DISEMINADA (CID). "

OBJETIVO

Determinar la relación entre la intensidad de la hemólisis intravascular y los productos lúcticos de fibrina en la coagulación intravascular diseminada.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS.

La coagulación intravascular diseminada es complicación frecuente de infecciones graves, asociada a desequilibrio hidroelectrolítico, acidosis metabólica, hipoxemia y choque en los niños; con frecuencia se observan fenómenos trombohemorrágicos que pueden conducir a la muerte (6,7,II).

La CID es un síndrome caracterizado por la transformación de fibrinógeno a fibrina - que causa obstrucción vascular y diátesis hemorrágica condicionado por el consumo de los factores de la coagulación (IO).

La activación del mecanismo de la coagulación a través del factor Hageman (XII) e - por tromboplastina tisular conduce a la formación de fibrina. Ciertos factores son consumidos durante la coagulación, estos factores depletados durante la CID activa son el factor antihemofílico (VIII), proacelerina - (V), plaquetas, protrombina (II) y fibrinógeno. La fibrina se deposita en vasos y capilares y se activa el sistema fibrinolítico cuya función es digerir la fibrina formada dentro de los vasos sanguíneos y en los tejidos, de esta manera resultan los productos líticos de fibrina, los cuales son retirados de la circulación por el sistema reticuloendotelial (5, II).

Los resultados finales de este proceso incluyen:

- 1.- Formación de trombos y émbolos que producen isquemia y necrosis en varios órganos (principalmente pulmones, riñones, tracto gastrointestinal, glándulas suprarrenales, cerebro, hígado, páncreas y piel).
- 2.- Depleción de los factores de la coagulación que unido a los efectos antihemostáticos de los productos líticos de fibrina conducen a hemorragias.
- 3.- Anemia hemolítica microangiopática debido a fragmentación de células rojas por filamentos de fibrina en la vasculatura periférica y,
- 4.- Finalmente choque y muerte (8).

La anemia hemolítica microangiopática - se caracteriza por la presencia de eritrocitos anormales (células fragmentadas o células en casco), hemólisis intravascular, deficiencia de plaquetas y de factores de la coagulación. Esta patología implica coagulación intravascular con depleción del fibrinógeno y otros factores de la coagulación (13).

En 1962, Brain, Dacie y Hourihane, estudiaron 120 pacientes ya sea tratados por insuficiencia renal crónica, púrpura trombocitopénica trombótica o carcinoma diseminado. De los 120 pacientes estudiados, 25 cursaron con anemia hemolítica, índice de reticulocitos elevados, presencia de eritrocitos fragmentados, trombocitopenia y valores de hemoglobina libre superiores a lo normal. Ellos encontraron que los frentes sanguíneos anormales ocurrieron en pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica, hipertensión maligna, necrosis cortical renal o poliarteritis nodosa microscópica y sugirieron que la morfología característica de las células rojas (células fragmentadas), la destrucción acelerada de los eritrocitos y la trombocite

penia fueron consecuencia de necrosis fibrinel de y eclusión hialina de arteriolas y capillares en estas enfermedades (2).

En 1967, Braim y Hourihane, demostraron - la presencia de hemólisis relacionada con lesiones vasculares producidas en forma experimental. Para ello utilizaron conejos sanos a - los que se les provocó la reacción de Shwartzman mediante la aplicación de endotexina de Herichia Celi y conejos a los cuales además - de la endotexina se les administró heparina en venosa a manera de prevención de la Reaccion de Shwartzman. Los resultados evidenciaron mayor concentración de hemoglobina libre plasmática y aumento del porcentaje de células rojas fragmentadas en los conejos a los cuales se había aplicado la endotexina únicamente (3).

En 1968, Rubenberg, Regoezci, Bull, Dacie y Braim, produjeron hemólisis y fragmentación de células rojas en experimentos in vivo y en experimentos in vitro. En sus experimentos in vivo provocaron desfibrinación rápida inyectando fracción coagulante purificada de veneno de víbora en conejos vivos, con lo cual observaron incremento de la hemoglobina libre y aumento - del porcentaje de células fragmentadas. Ellos sugirieron que la hemólisis y la fragmentación de las células rojas resultan de la interacción de eritrocitos con trombos de fibrina y que esta interacción ocurre en algunas enfermedades humanas y es la causa de anemia hemolítica microangiopática (14). En sus experimentos in vitro, concluyeron que la fragmentación dependía de flujo sanguíneo rápido y atrapamiento - de células rojas individuales por obstrucciones de pequeñas dimensiones (4).

También en 1968, Baker, Rubenberg, Dacie y Braim, estudiaron el catabolismo del fibrinógeno Iodado en pacientes con anemia hemolítica

microangiopática. Se encontró imcremento notable del catabolismo del fibrinógeno, sugiriéron que la coagulación intravascular cursa con anemia hemolítica microangiopática y apoyaron la hipótesis de que la interacción de los eritrocitos con la fibrina da como resultado su apariencia morfológica característica (I).

Aunque se han realizado trabajos en los cuales se ha demostrado la relación entre el consumo del fibrinógeno y la intensidad de la hemólisis intravascular (9, 12), hasta el momento no se ha demostrado si existe relación entre los productos líticos de fibrina en la CID y el grado de hemólisis intravascular.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La CID es patología que se presenta como complicación frecuente en la Terapia Intensiva Pediátrica, en pacientes con procesos infecciosos graves asociados a desequilibrio hidroelectrolítico, acidosis metabólica, hipoxemia y choque.

Sabemos que la CID cursa con hemólisis intravascular ocasionada por la ruptura de los eritrocitos en su paso a través de los depósitos de fibrina, pero no sabemos hasta que grado se relacionan los productos líticos de fibrina con la intensidad de la hemólisis.

RAZONAMIENTO DEL TRABAJO.

- I.- En la CID hay depósito intravascular de fibrina, que acelera el sistema fibrinolítico y aumenta los productos líticos de fibrina.
- 2.- El depósito de fibrina intravascular (A) determina hemólisis intravascular por ruptura de eritrocitos (C).
- 3.- Por lo tanto hay relación entre los productos líticos de fibrina (B) y hemólisis intravascular (C).

HIPOTESIS

HIPOTESIS NULA (H_0):

No existe relación entre los productos líticas de fibrina en la coagulación intravascular diseminada y grado de hemólisis intravascular.

HIPOTESIS ALTERNA (H_1):

Existe relación entre los productos líticos de fibrina en la coagulación intravascular diseminada y grado de hemólisis intravascular.

IDENTIFICACION DE VARIABLES**VARIABLE DEPENDIENTE:**

La hemólisis intravascular, medida a través de la hemoglobina libre, células encasce e índice de reticulocitos.

VARIABLE INDEPENDIENTE:

La coagulación intravascular diseminada - (CID) medida a través de los productos lí ticos de fibrina (PLF).

PROGRAMA DE TRABAJO

El presente trabajo se llevó a cabo en el servicio de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital General del Hospital General Centro Médico La Raza IMSS entre los meses de septiembre a noviembre de 1986.

CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes pediátricos comprendidos entre la edad de 30 días y 16 años de edad con diagnóstico de CID basados en:

- I.- Presencia de factores desencadenantes.
- 2.- Fenómenos hemorrágicos o tromboticos tales como petequias, equimosis, necrosis, hemorragias del tubo digestivo, etc.
- 3.- Alteración de las pruebas de coagulación:
 - Alteración de TP y TPT.
 - Cuantificación del fibrinógeno.
 - Cuantificación de plaquetas.
 - Productos líticos de fibrina elevados.

CRITERIOS DE NO INCLUSION.

- Pacientes con datos clínicos sugestivos de CID pero con pruebas de coagulación dentro de lo normal.

- Pacientes con datos clínicos sugestivos de CID pero con pruebas de coagulación no concluyentes e no indicativas de CID.

CRITERIOS DE EXCLUSION.

- Pacientes con hemólisis secundaria a otra patología que no fuera CID.

METODO DE ESTUDIO

Una vez que el paciente se admitió al protocolo de estudio se le realizó:

- Ficha de identificación, con antecedentes de importancia en relación a su ingreso y con descripción breve del padecimiento actual.
- Se tomaron 3 cc de sangre por punción venosa y sin ligar la extremidad. La muestra se depositó en tubo de ensaye libre de hierro y con una gota de heparina, posteriormente se centrifugó a 2,500 RPM durante 5 minutos y se separó el plasma del concentrado globular.
- Se realizó determinación de hemoglobina libre plasmática por el método de la Benicidina.
- Se tomó frotis sanguíneo por punción capilar y se realizó tinción con hematoxilina y eosina para búsqueda de células fragmentadas o células en casco.
- Se determinó el índice de reticulocitos por el método de tinción con colorantes supravitales.
- Se realizó prueba de Combs por el método del mismo nombre.

ESTUDIO ESTADISTICO

- Para la correlación entre los productos lúcticos de fibrina y la hemoglobina libre se utilizó r de Pierson.
- Para la correlación entre los productos lúcticos de fibrina y el índice de reticulocitos se utilizó r de Pierson.
- Para la correlación entre los productos lúcticos de fibrina y el porcentaje de células en casco se utilizó r de Pierson.

RUTA CRITICA

El trabajo se realizó en el transcurso de dos meses y medio, los primeros 60 días se utilizaron para la recolección de muestras y datos y durante los 45 días restantes se sometieron los resultados a análisis estadístico y a la estructuración de los datos para su publicación.

REQUERIMIENTOS ETICOS

Dado que las pruebas de laboratorio utilizadas para determinar el grado de hemólisis contribuyeron a la integración del diagnóstico de CID, no se consideró necesario la obtención de permiso especial, por parte de los padres, para que dichas pruebas fueran llevadas a cabo.

RESULTADOS.

RESULTADOS

El presente estudio se llevó a cabo en el servicio de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital General del Centro Médico La Raza del I.M.S.S., entre los meses de septiembre a noviembre de 1986.

Se estudiaron 10 pacientes comprendidos entre los 30 días de vida y los 16 años de edad con una media de 40.2 meses. Seis pacientes fueron del sexo masculino y cuatro del sexo femenino.

La edad, sexo y diagnósticos se muestran en la tabla No. 1, mientras que los datos de laboratorio que apoyan el diagnóstico de Coagulación Intravascular Diseminada se describen en la tabla No. 2.

Los diagnósticos que predominaron en el presente estudio y que se consideraron como precipitantes de la CID fueron: septicemia en un 80% y desequilibrio ácido - base, en particular acidosis metabólica, en un 60%.

Los valores de los productos líticos de fibrina (PLF) mostraron una media de 15.63 mcg, mientras que los valores del fibrinógeno tuvieron una media de 295.4 mg.

Los resultados de las pruebas de hemólisis se muestran en la tabla No. 3. Los valores de hemoglobina libre plasmática tuvie

ron una media de 15.11 mcg; los porcentajes de células fragmentadas mostraron una media de 4.9 % y la media del índice de reticulocitos resultó en 2.0%.

La correlación con "r" de Pearson entre los valores de los productos líticos de fibrina y los valores de la hemoglobina libre plasmática reveló una $a = 12.82$, una $b = 0.147$, una $r = 0.138$ con una "p" no significativa (gráfica No. 1).

La correlación con "r" de Pearson entre los porcentajes de células fragmentadas y los productos líticos de fibrina mostró una $a = 47.8$, una $b = 0.080$, una $r = 0.328$ con una "p" no significativa (gráfica No. 2).

La correlación con "r" de Pearson entre los índices de reticulocitos y los productos líticos de fibrina reveló una $a = 1.36$, una $b = 0.041$, una $r = 0.243$ con una "p" no significativa (gráfica No. 3).

Tampoco se encontró significancia cuando se correlacionaron entre sí a los valores de las pruebas de hemólisis.

TABLA No. 1

CASO	EDAD (MESES)	SEXO	DIAGNOSTICO	
1	1	FEM.	ECN. CHm., Septicemia, Acid. met. CID.	ECN.= Enterocolitis Nec.
2	144	FEM.	Neumonia, Septicemia, CID.	CHm.=Choque Mixto
3	168	MASC.	Sx. Reye. Neumonia, Acid. met. CID.	CHs.= Choque Séptico
4	1	MASC.	Septicemia, Acid. met. CID.	CH Hip.= Choque Hipovol.
5	10	MASC.	GELE. Neumonia, Septicemia, CID.	GELE.= Diarrea Cronica
6	1	FEM.	Septicemia, Neumonia, CID.	GEPI.= Diarrea Aguda
7	36	FEM.	Peritonitis, CHs. Acid. met.CID.	IRA.= Insuf. Renal A.
8	18	MASC.	Quem. Esof. Meningoencefalitis bact., Septicemia, CID.	
9	1	MASC.	GEPI., Deshid. Sev., CH Hip., IRA. CID.	
10	22	MASC.	GEPI., Deshid. Sev., CH Hip., IRA. Septicemia, CID.	HMCT.

TABLA No. 2

CASO	TP TPT	FIBRINOGENO	FACTOR V	PLAQUETAS	PLF
1	2.7 Seg. 50% 54.8 Seg.	494 mg	42.5%	16,000	12.68 mcg.
2	15.8 Seg. 54% 37 Seg.	94 mg	100 %	652,000	13.68 mcg.
3	28 Seg. 17% 88 Seg.	90 mg	---	10,000	18.63 mcg.
4	23.8 Seg. 48% 48.3 Seg.	389 mg	40.0%	15,000	11.84 mcg.
5	13.8 Seg. 76% 64.3 Seg.	258 mg	120 %	14,000	14.00 mcg.
6	17.8 Seg. 46% 63.3 Seg.	528 mg	45 %	27,000	12.43 mcg.
7	14.2 Seg. 72% 35.4 Seg.	581 mg	120 %	66,000	29.4 mcg.
8	150 Seg. 60% 30 Seg.	118 mg	---	4,000	7.36 mcg.
9	17 Seg. 49% 65.4 Seg.	134 mg	95 %	74,000	29.8 mcg.
10	17.3 Seg. 47% 52 Seg.	268 mg	45 %	50,000	7.36 mcg.

HMCT.

TABLA No. 3

CASO	Hb. LIBRE	CELULAS FRAGMENTADAS	INDICE DE RETICULOCITOS.	COOMBS.
1	24.8 mg.	2%	3.1%	NEGATIVO
2	6 mg.	3%	5.2%	NEGATIVO
3	14 mg.	6%	1.4%	NEGATIVO
4	12 mg.	4%	1.5%	NEGATIVO
5	29.5 mg.	7%	2.5%	NEGATIVO
6	10 mg.	5%	2.5%	NEGATIVO
7	14.1 mg.	3%	0.8%	NEGATIVO
8	20.5 mg.	8%	0.8%	NEGATIVO
9	18.2 mg.	5%	1.2%	NEGATIVO
10	2 mg.	6%	1.5%	NEGATIVO

HMCT.

GRAFICA No. 1

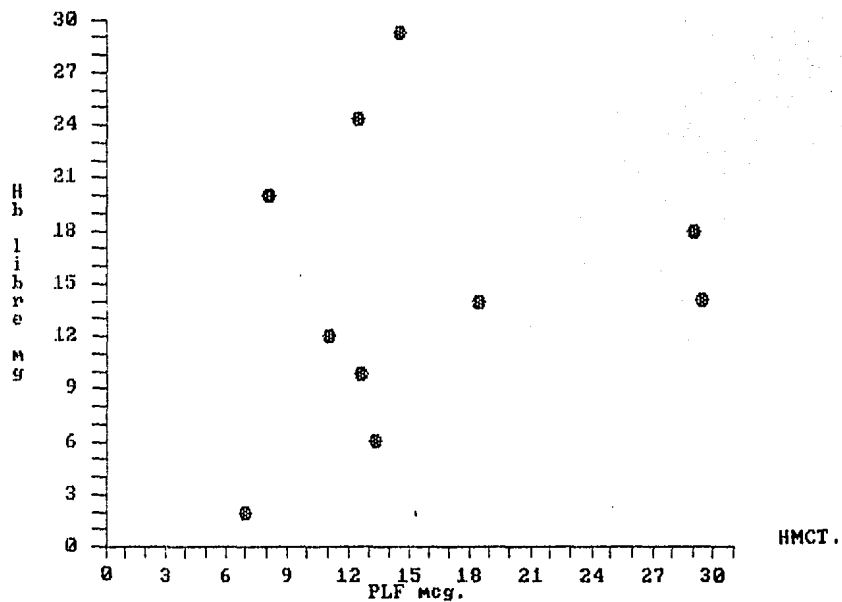
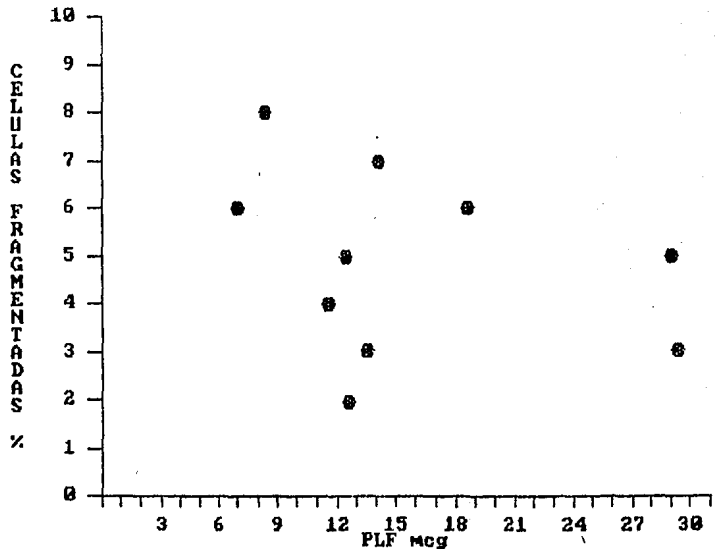


Diagrama de dispersion de la relacion entre la Hb libre y PLF.

GRAFICA No. 2



HMCT.

Diagrama de dispersion de la Relacion entre el % de celulas fragmentadas y PLF.

GRÁFICA No. 3

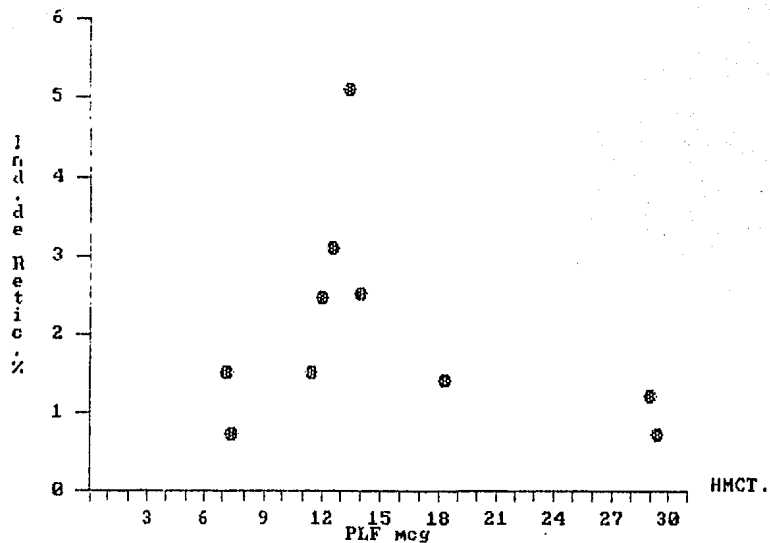


Diagrama de dispersion de la Relacion entre el Indice de reticulositos y los PLF.

DISCUSSION:

DISCUSION

Desde la década de los años 60's y posterior a la publicación de los trabajos de Brain, Dacie y Hourihane, se ha dado por sentado el hecho de que los pacientes con Coagulación Intravascular Diseminada cursan con hemólisis intravascular secundaria al paso de los eritrocitos a través de los filamentos de fibrina en la microvasculatura periférica.

Los resultados del presente trabajo reafirman la presencia de hemólisis en la CID, sin embargo, el objetivo perseguido, fué demostrar la existencia de correlación entre la hemólisis intravascular y los productos líticos de fibrina (PLF) además de ver la utilidad de las pruebas de hemólisis en el diagnóstico, evolución y pronóstico de la CID.

De las variables analizadas, la hemoglobina libre mostró la dispersión más amplia, lo que puede explicarse en función de la influencia de algunos factores tales como la toma, el transporte y el procesamiento de la muestra, que independientemente de la CID, contribuyen a la elevación de la hemoglobina libre plasmática. De estos factores la técnica en la toma de la muestra, es de primordial importancia, pues la mínima resistencia en la obtención de la sangre que de una manera u otra force el paso de los eritrocitos a través de la aguja hipodérmica, ocasiona ruptura de células rojas con la consecuente liberación de hemoglobina.

En cambio, la correlación más cercana a cifras de significancia, aunque no significativa, resultó ser la del porcentaje de células fragmentadas y los productos líticos de fibrina (PLF), cuyos valores consideramos de más confiabilidad porque el frotis sanguíneo se tomó en forma directa y por punción capilar.

En lo referente a los reticulocitos, sólo los cuatro pacientes resultaron con valores por arriba de lo normal, sin ser, de ninguna manera, los mismos que resultaron con PLF — más elevados y lo que demuestra a simple vista la falta de correlación encontrada al analizar dichas variables.

Finalmente, dado que algunas patologías concomitantes o precipitantes de la CID provocan hemólisis por sí mismas (como la hiponatremia) consideramos que para que exista correlación entre los productos líticos de fibrina (PLF) y el grado de hemólisis intravascular sería necesario que el paciente cursara con Coagulación Intravascular Diseminada como entidad única.

CONCLUSIONES.

- I.- EN LA COAGULACION INTRAVASCULAR DISEMINADA EXISTE HEMOLISIS INTRAVASCULAR DETERMINADA POR EL PASO DE LOS ERITROCITOS A TRAVES DE LOS FILAMENTOS DE FIBRINA EN LA MICROVASCULATURA PERIFERICA.
- 2.- NO EXISTE CORRELACION ENTRE LOS PRODUCTOS LITICOS DE FIBRINA (PLF) Y EL GRADO DE HEMOLISIS INTRAVASCULAR DETERMINADO POR LA HEMOGLOBINA LIBRE, EL PORCENTAJE DE CELULAS FRAGMENTADAS Y EL INDICE DE RETICULOCITOS.
- 3.- LAS PRUEBAS DE HEMOLISIS NO TIENEN VALOR DIAGNOSTICO EN LA COAGULACION INTRAVASCULAR DISEMINADA.
- 4.- LAS PRUEBAS DE HEMOLISIS NO TIENEN UTILIDAD EN LA VALORACION DE LA EVOLUCION DE LA COAGULACION INTRAVASCULAR DISEMINADA.

5.- LAS PRUEBAS DE HEMOLISIS NO TIENEN VALOR PRONOSTICO EN LA CID.

6.- NO CONSIDERAMOS DE UTILIDAD, DESDE NINGUN PUNTO DE VISTA, PRACTICAR PRUEBAS DE HEMOLISIS EN PACIENTES QUE CURSAN CON COAGULACION INTRAVASCULAR DISEMINADA.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Baker LR, Rubenberg ML, Dacie JV: Fibrinogen Catabolism in Microangiopathic Haemolytic Anaemia. Brit. J. Haemat. 1968; 14: 617 - 652.
- 2.- Brain MC, Dacie JV, Hourihane OB. Microangiopathic Haemolytic Anaemia: The Possible Role of Vascular Lesions in Pathogenesis. Brit. J. Haemat. 1962; 8: 358 - 374.
- 3.- Brain MC, Hourihane OB: Microangiopathic Haemolytic Anaemia; The Occurrence of Haemolysis in Experimentally Produced Vascular Disease. Brit. J. Haemat. 1967; 13: 135 - 142.
- 4.- Bull BS, Rubenberg ML, Dacie JV: Microangiopathic Haemolytic Anaemia: Mechanisms of Red Cell Fragmentation: in Vitro Studies. Brit. J. Haemat. 1968; 14: 643 - 652.
- 5.- Corrigan JJ: Disseminated Intravascular Coagulation. Southern Medical Journal. 1974; 67: 474 - 476.
- 6.- Dorantes S: Complicaciones hematológicas en enfermedades diarreicas en el niño. Ed. Méd. --- Hosp. Infant. Méx. 1979.
- 7.- Gaytan A, Heredia C: El diagnóstico oportuno de la Coagulación Intravascular Diseminada en el lactante. Revista Mexicana de Pediatría. 1976; 45 523 - 527.
- 8.- Hathaway W: Care of the critically ill child The problem of disseminated intravascular coagulation. Pediatrics. 1970; 46: 767 - 773.

9.- Merskey C, Johnson AJ: The Defibrination Syndrome: Clinical Features and Laboratory Diagnosis. Brit. J. Haemat. 1967; 13: 528 - 549.

10.- Olvera H: Síndrome de Coagulación Intravascular Diseminada en: Arellano M: Cuidados Intensivos en Pediatría. Editorial Interamericana. 2a. Edición 1981; 129 - 137.

11.- Ortíz VM, Martínez S: Valor de la prueba de aglutinación por estafilococo en el diagnóstico de CID en el lactante infectado. Bol. Méd. Hosp. Infantil. Méx. 1981; 38: 585 - 594.

12.- Regoeczi E, Rubenberg ML, Braia MC: Intravascular Haemolysis and Disseminated Intravascular Coagulation. The Lancet. 1967; 1: 601 - 602.

13.- Rosse W: Microangiopathic Hemolytic anemia en: Williams JW: Hematology. Ed. McGraw - Hill Company. 1983, Third edition; 621 - 624.

14.- Rubenberg ML, Regoeczi E, Dacie JV: Microangiopathic Haemolytic Anaemia: The Experimental Production of Haemolysis and Red - Cell Fragmentation by Defibrination in vivo. Brit. J. Haemat. 1968; 627 - 642.