

11218



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

COAGULACION INTRAVASCULAR
DISEMINADA

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

ESPECIALISTA EN: HEMATOLOGIA

P R E S E N T A :

LAURA IVONE GUTIERREZ ALAMILLO



IMSS

MEXICO, D. F.

ASESOR DE TESIS: DR. JAVIER PIZZUTO CHAVEZ

1996

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

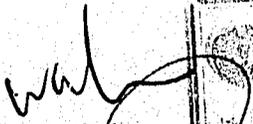
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

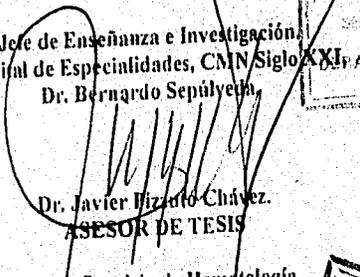
TESIS DE POSGRADO

CURSO DE ESPECIALIZACION EN HEMATOLOGIA

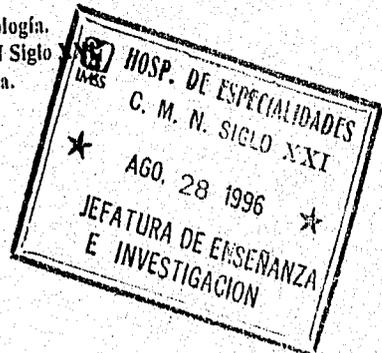
COAGULACION INTRAVASCULAR DISEMINADA


Dr. Niels Wachter Rodarte.

Jefe de Enseñanza e Investigación,
Hospital de Especialidades, CMN Siglo XXI
Dr. Bernardo Sepúlveda,


Dr. Javier Lizaso Chávez.
ASESOR DE TESIS

Jefe del Servicio de Hematología,
Hospital de Especialidades, CMN Siglo XXI
Dr. Bernardo Sepúlveda.



A MI FAMILIA, MAESTROS Y PACIENTES.

INDICE

	Página
INTRODUCCION	1
HISTORIA	1
DEFINICION	2
ETIOLOGIA	3
FISIOPATOLOGIA	4
MANIFESTACIONES CLINICAS	9
DIAGNOSTICO	12
Pruebas globales de coagulación en CID	12
Marcadores moleculares para el diagnóstico de CID	14
Pruebas que demuestran actividad fibrinolítica	15
TRATAMIENTO	18
OTRAS MODALIDADES DE TRATAMIENTO Y PERSPECTIVAS FUTURAS	25
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	26

INTRODUCCION

No existen muchos tópicos en la hemostasia y trombosis que hayan generado tal diversidad de opiniones y controversias como el tema de este capítulo, desde la nomenclatura usada para su denominación, hasta los criterios de diagnóstico y aún más, las indicaciones de anticoagulación para su tratamiento en un paciente, en quién paradójicamente su manifestación clínica principal es el sangrado.

Dado que este trastorno puede ser localizado ó sistémico, agudo ó crónico y es como Mc Kay lo describió, no una entidad en si, sino "un mecanismo intermedio de enfermedad" que puede complicar prácticamente cualquier situación clínica (1), su complejidad se ve aumentada por la variabilidad de su presentación, su curso poco predecible y las múltiples modalidades terapéuticas dadas a tales pacientes. Por todo lo anterior, no ha sido posible realizar estudios clínicos al azar que involucren un gran número de pacientes y que permitan uniformar criterios con respecto sobre todo a su tratamiento.

En este capítulo, trataremos de revisar de una manera práctica y objetiva, los principales aspectos de esta entidad tan fascinante como compleja.

HISTORIA

Es muy interesante referir que a pesar de que los primeros informes de la existencia de la CID antecedieron más de un siglo, para que pudiera conocerse en realidad su verdadera fisiopatología, tuvieron que transcurrir muchos años en el estudio de las múltiples causas que la provocaban. Así, en 1834, Dupuy reportó que la inyección de una sustancia conteniendo extracto de cerebro podía causar CID, dando con ello, la primera descripción de este síndrome. Trousseau en 1865, describió su propia observación y la de otros, de la

tendencia de la sangre a coagular y a producir trombosis, algunas veces diseminada, en pacientes caquéticos con neoplasia (3). Naunyn en 1873, demostró que la inyección intravenosa de eritrocitos destruidos, podía producir trombosis diseminada (4). Wooldridge y cols., afirmaron que el material procoagulante no era la hemoglobina sino una sustancia contenida en el estroma de los glóbulos rojos (5). Posteriormente aparecieron muchos otros informes al respecto, sin embargo, el mecanismo por el cual la CID puede producir sangrado, no fue aclarado sino hasta 1961, cuando Lasch y cols., introdujeron el concepto de coagulopatía por consumo (6) y años más tarde, en 1965 Rodríguez- Erdman lo ratificó y lo dio a conocer con más amplitud (7). Por otra parte Mc Kay estableció que la CID es un hallazgo patogénico que lo pueden presentar múltiples enfermedades (1). Esto le dio a la CID una gran importancia dentro de la patología médica, ya que se pudo observar en prácticamente todas las especialidades médicas y quirúrgicas. Fue así, que desde los 70s, comenzaron a aparecer grandes series de casos publicados con CID, sobre todo porque desde entonces se introdujeron criterios de laboratorio que permitieron establecer su diagnóstico (8). Sin embargo y a pesar de la vasta experiencia que ha sido acumulada sobre los diferentes aspectos de este síndrome, la CID sigue constituyendo hasta la fecha, un verdadero reto, no sólo clínico y patológico, sino sobre todo terapéutico.

DEFINICIÓN

A lo largo de la historia, la definición de CID ha ido variando de acuerdo a su mejor conocimiento. Así, en años posteriores, nosotros la describíamos "como un padecimiento secundario, agudo o crónico, caracterizado por la activación anormal de la coagulación principalmente intravascular, capaz de alterar su

homeostasis y ocasionar una producción y consumo exagerado de los factores de la coagulación, originando aumento en la formación y destrucción de fibrina y según la localización, intensidad y duración, complicaciones como hemorragia, trombosis, choque y finalmente la muerte” (9). Más recientemente Colman la define como un proceso patológico de etiología múltiple debido a la presencia de *trombina* en el torrente circulatorio lo cual va a ocasionar las diversas patologías que suelen aparecer en este síndrome:

- a) Aumento en la producción de fibrina lo cual produce *hipofibrinogenemia*.
- b) Activación de los factores V y VIII, que aumenta la activación del factor Xa y la mayor formación de *trombina*.
- c) Activación de proteína C que inactiva al factor Va y VIIIa.
- d) Agregación de plaquetas, que desarrolla *trombocitopenia*, y finalmente
- e) Estimulación del endotelio para secretar activador tisular del plaminógeno (t-PA) lo que produce *fibrinolisis* (10).

Como se puede observar, del aumento de trombina se genera la aparición de todas las características clínicas y de laboratorio que le son propias a la CID, como: hipofibrinogenemia, trombocitopenia, fibrinolisis, hemorragia y microtrombosis.

ETIOLOGIA

Virtualmente cualquier cosa que altere el balance hemostático, tiene el riesgo de inducir CID. Las causas de CID pueden ser divididas esencialmente en dos categorías, las producidas por daño endotelial y por daño tisular. Esta última incluye el trauma tisular extenso como el craneoencefálico y el politrauma por un accidente automovilístico; además tumores malignos y patologías del

embarazo, las que usualmente involucran la liberación de factor tisular a la circulación de la placenta.

La patología responsable por excelencia del daño endotelial es la sepsis de cualquier origen, que involucra tanto a organismos gram positivos como a los gram negativos. Las causas no sépticas de daño endotelial incluyen anomalías principalmente vasculares como los hemangiomas gigantes congénitos y los aneurismas aórticos adquiridos (11) (Cuadro I). Otra manera en la que se puede clasificar a la CID es tomando en cuenta su intensidad en aguda y crónica y según su localización en generalizada o localizada (10).

FISIOPATOLOGIA.

El proceso de la coagulación sanguínea *in vivo* es el resultado de una compleja interacción formada tanto por elementos celulares circulantes en el plasma como las plaquetas, los monocitos y las células endoteliales, como por un sistema de proteínas plasmáticas llamadas factores de la coagulación. La formación de fibrina que es el proceso final del sistema coagulante es regulada por los sistemas de anticoagulantes naturales y fibrinolítico que son los que impiden tanto su formación excesiva como su prolongada sobrevivencia (14). Bajo condiciones fisiológicas, todos estos sistemas son activos con un balance neto a favor de inhibir el depósito de fibrina. Sin embargo, bajo condiciones patológicas, el proceso de coagulación viene a ser tan activamente estimulado que produce depósito de fibrina de manera localizada ó sistémica que es lo que da lugar a la instalación de la CID.

Aunque las circunstancias que favorecen esta entidad en otras condiciones como en las neoplasias, en los traumas o en las complicaciones obstétricas, son diferentes a las que se presentan en la sepsis, es posible considerar que existen

Cuadro 1. CLASIFICACION ETIOLÓGICA DE LA CID

DAÑO TISULAR

Neoplasias
Leucemia aguda
Carcinomas
Embarazo y enfermedades obstétricas
Trauma
Picadura de víbora
Enterocolitis necrotizante
Golpe de calor

DAÑO ENDOTELIAL

Sistémico
Septicemia por gram-positivos
Septicemia por gram-negativos
Viremia
Fiebre tifoidea
Parásitos
Localizado
Hemangiomas gigantes
Aneurisma aórtico

OTRAS CAUSAS DE CID

Enfermedad hepática	Rechazo de injerto renal
Derivaciones peritoneales	Trombosis venosa
Trasfusión de factores de coagulación	Enfermedad renal
Reacción hemolítica trasfusional	Circulación extracorpórea
Enfermedades del tejido conectivo	Paro cardíaco

Modificado de: Colman RW. Semin Hematol 1994;31:S10.

en todas ellas, suficientes similitudes a las que aparecen en la patogénesis general de la CID (12). Debido a lo anterior, se puede justificar el uso de la sepsis como el ejemplo más representativo y más extensamente estudiado de esta complicada patología. Por lo tanto, al hablar de la fisiopatología de este síndrome se enfocará sobre todo a la producida por organismos gram-negativos que es la causa más frecuente de CID en nuestro medio y en la literatura internacional publicada.

La hipótesis más recientemente expuesta acerca de esta entidad y sepsis es la que considera como mecanismo más importante el causado por la exposición del endotelio dañado a la circulación y la consecuente liberación exagerada de factor tisular a la misma (12,13).

Por otra parte las endotoxinas inician la activación del sistema de la coagulación a través de la vía extrínseca, debido a la exposición del factor tisular en la superficie del monocito activado o de la célula endotelial dañada (15). Es por ello que esta vía desempeña un papel preponderante en la iniciación y propagación de CID ya que esto lleva a la producción substancial de grandes cantidades de trombina, lo cual, combinado con la falla de los mecanismos inhibitorios naturales para neutralizar dicha trombina, da inicio a la CID. El depósito generalizado de trombos de fibrina en la microcirculación produce isquemia y consumo exagerado de elementos hemostáticos importantes como factores V y VIII, fibrinógeno, protrombina y plaquetas, produciendo con todo ello, las manifestaciones hemorrágicas características del síndrome.

Como un mecanismo compensador de todo lo anterior el endotelio vascular secreta t-PA produciendo así, la fibrinólisis secundaria que tiene por objeto

hacer desaparecer el exceso de fibrina formada para evitar su depósito anormal y según su intensidad, la oclusión de los vasos de la microcirculación. En este proceso reparador o compensador es como se generan los productos de degradación de fibrina-fibrinógeno (PDF), los que a su vez al interferir con la agregación plaquetaria, con la polimerización de la fibrina y con la actividad de la trombina pueden incrementar el sangrado característico del síndrome (14).

Es por esto, que la hemorragia representa la manifestación clínica principal y más alarmante de la CID, y la microtrombosis habitualmente generalizada, la causante tanto de la anoxia tisular y daño orgánico como finalmente de la muerte (16).

Con respecto al papel que juega la activación de la vía intrínseca la que antes se consideraba como el mecanismo más importante de este síndrome, en la actualidad existen varios estudios que sugieren fuertemente que la participación del factor XII y del kininógeno/kalicerina no contribuyen propiamente al proceso de CID en sí (11,12). Estos nuevos conceptos hacen surgir la siguiente interrogante ¿Si éste no es el principal mecanismo iniciador de la CID, qué función tendría entonces la activación de la fase de contacto?. Apoyado en investigaciones extensas, parece ser que su función principal es la de generar kalicerina, y con ello aumentar el efecto deletéreo de los neutrófilos sobre las células endoteliales por medio del factor de necrosis tumoral (FNT) y de otras citoquinas como la interleucina 1 (IL-1), la interleucina 6 (IL-6) y la interleucina 8 (IL-8) (13). Además, es una fuente importante productora de bradikinina a través de activar el kininógeno de alto peso molecular (KAPM) para con ello, producir vasodilatación y la hipotensión irreversible; características que generalmente acompañan a la CID por choque séptico, siendo esta asociación lo que le confiere su extrema gravedad (17) (Figura 1).

FISIOPATOLOGIA DE CID POR SEPSIS

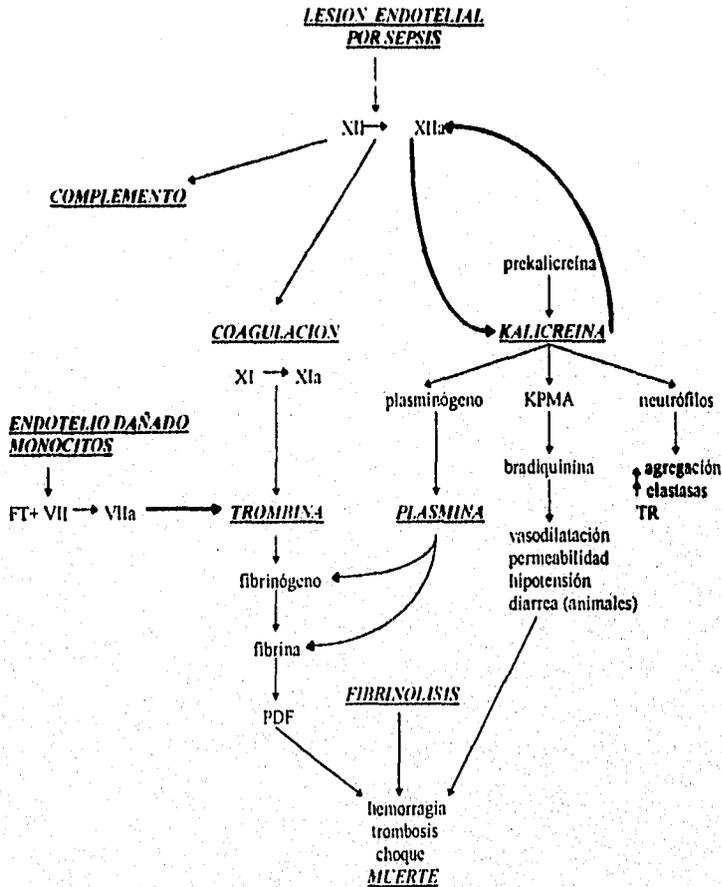


Figura 1. Principales vías de iniciación de la CID y sus consecuencias. La activación de la vía extrínseca (FT + F VIIa) desempeña un papel preponderante al generar grandes cantidades de trombina que al no ser inhibida por los mecanismos naturales (AT III), dan inicio a la CID. La activación de la vía intrínseca (FXII FXIa) al parecer, es causante de las características clínicas que acompañan a la CID y le confieren gravedad: vasodilatación, hipotensión sostenida, aumento de la permeabilidad vascular, SIRPA, etc. Abreviaturas: FT: Factor tisular. KPMA: Kiminógeno de peso molecular alto, TR: Trastornos respiratorios, PDF: Productos de degradación del fibrinógeno y fibrina. AT III: Antitrombina III, SIRPA: Síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto

MANIFESTACIONES CLINICAS

Con lo mencionado hasta ahora, es fácil suponer que no existe un cuadro clínico uniforme para describir este síndrome. La patología estará asociada al o a los órganos (localizada ó sistémica) que se encuentren comprometidos y a la intensidad de la misma (aguda ó crónica). Tal vez la única sintomatología común es el cuadro hemorrágico cuando éste se origina del consumo y de la degradación de los factores de coagulación (18) (Figura 2).

En complicaciones obstétricas la presentación clínica usualmente consiste de sangrado masivo (coagulopatía de consumo) (19). En el cáncer, cuando se genera un estado de CID la trombosis suele ser la complicación dominante (síndrome de Trousseau) (20); en cambio en la leucemia promielocítica, la manifestación clínica principal suele ser el sangrado en vista de la trombocitopenia y del desarrollo de fibrinólisis anormal primaria y/o secundaria que son consecuencia de la misma leucemia (21,22). El cuadro clínico de la CID fulminante, se caracteriza por trombosis y sangrado a la vez y se le observa comúnmente en sepsis por gram negativos también conocido como síndrome de Waterhouse Friderichsen (23,24). Debe tenerse presente que la evolución tórpida del enfermo con CID, depende menos de la hemorragia que de las fallas multiorgánicas resultantes no sólo de las alteraciones circulatorias producidas por las trombosis, sino también de los procesos inflamatorios que pueden acompañar a este cuadro, como son la liberación de citoquinas por los macrófagos (IL-1, IL-6, FNT) y la producción de superóxidos, lo que a su vez determina nuevo daño endotelial (25,26). Con excepción de los problemas obstétricos y algunas cirugías, en los que el cuadro de pérdida sanguínea se presenta precozmente, en las demás circunstancias la hemorragia suele ser tardía, cuando el compromiso metabólico y de la microcirculación están ya

MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA CID

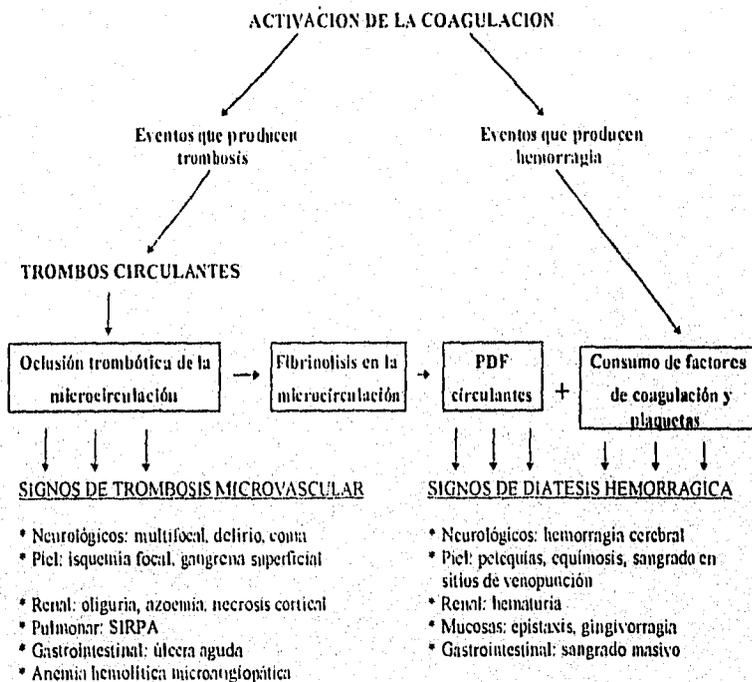


Figura 2. Secuencia de eventos hemorrágicos y trombóticos asociados a la CID.

Abreviaturas. PDF: Productos de degradación del fibrinógeno. SIRPA: Síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto.

Modificado de Marder VJ: Consumptive thrombolytic disorders. En Colman RW, Hirsh J, Marder VI, Salzman EW (eds): Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice. J.B. Lippincott Company, Philadelphia. 1994.

altamente comprometidos y por lo mismo pueden determinar la muerte del paciente (18). La fiebre, la hipotensión y la acidosis, acompañan frecuentemente a los pacientes con CID y preceden por lo general al cuadro purpúrico.

De la experiencia obtenida en la práctica clínica, se le ha dividido a la CID en las siguientes etapas:

Periodo de activación. Corresponde al inicio de activación de la coagulación por múltiples patologías que no necesariamente tienen que dar lugar a CID ya que los mecanismos inhibidores naturales son suficientes para neutralizar a los factores de coagulación activados y el sistema reticuloendotelial es capaz de depurarlos de la circulación.

Periodo de bajo grado o compensado. Indica un período evolutivo de la enfermedad, todavía con poco compromiso orgánico, pues aún no hay bloqueo de la microcirculación, y por lo mismo es el momento ideal para iniciar el tratamiento.

Periodo de alto grado o descompensado. Se iniciará al establecerse los compromisos orgánicos que pueden ser de moderados a severos, pero que significan una falla funcional evidente que, aunque podría no ser aparente, de establecerse afecta diferentes órganos y tejidos como los riñones, los pulmones, el hígado, el intestino, etc.

Periodo clínico. Es cuando las fallas orgánicas se han establecido y dan lugar a la aparición del cuadro hemorrágico y/o trombótico que afecta a diferentes órganos y tejidos y que se manifiesta por hematomas subcutáneos difusos, hematemesis, melena, metrorragias, hemoptisis, acrocianosis etc. (27,28).

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de certeza lo brinda la coexistencia de la causa que le dio origen, acompañada de las alteraciones de laboratorio características y de un cuadro clínico compatible, sin embargo, los hallazgos pueden ser muy variables, y no siempre son fáciles de interpretar, pues están influenciados por las lesiones orgánicas de base, las cuales son dependientes del momento evolutivo del síndrome. Por lo mismo, su estudio, clínico y de laboratorio debe ser obligadamente secuencial, sobre todo, cuando se percibe la posibilidad diagnóstica de CID. Por lo dinámico del síndrome, las pruebas de laboratorio son muy importantes pues confirman o refutan el diagnóstico presuntivo de CID, discriminan la forma aguda de la crónica, permiten distinguir entre CID y fibrinólisis anormal primaria (FAP) o entre CID más fibrinólisis secundaria. Además deben servir como guía para modificar las decisiones terapéuticas y la frecuencia de su monitoreo, pues de su información y evolución se pueden hacer predicciones sobre todo respecto a la irreversibilidad del síndrome y a su mortalidad.

Por lo tanto, la detección plasmática de las modificaciones en los mecanismos de la coagulación, la fibrinólisis y de la función plaquetaria son las que darán el diagnóstico de CID siempre y cuando, se lleven a cabo de manera secuencial (14,29).

A continuación se enumerarán las pruebas de laboratorio más utilizadas para apoyar el diagnóstico de CID aguda o fulminante, que con mucho, es la presentación más comúnmente vista por los clínicos y cirujanos.

Pruebas Globales de Coagulación en CID

Los tiempos de coagulación, tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial (TTP) y tiempo de trombina (TT) se encuentran

prolongados en el 50 al 75% de los pacientes por múltiples razones. La mayor parte de ellos dependen de la conversión del fibrinógeno en fibrina y en la CID, usualmente existe hipofibrinogenemia, así como consumo de algunos factores de la coagulación como se mencionó anteriormente. Además, los PDF y la trombina circulantes interfieren con la polimerización de los monómeros de fibrina, y por último, debido a la fibrinólisis secundaria que generalmente acompaña a la CID, existe degradación por la plasmina de los factores V, VIII, IX y X, contribuyendo esto de manera importante a la prolongación de los tiempos de coagulación.

Aunque la determinación de estos tiempos son pruebas prácticas y fáciles de realizar, por sí solas ofrecen poca utilidad, ya que pueden ser modificadas por múltiples causas e inclusive por su misma patología de base. Su utilidad se puede ver incrementada cuando los tiempos de coagulación se realizan con correcciones con plasma y diluciones con solución salina, ya que esto, nos permite discriminar si se encuentran prolongados, entre deficiencia de factores o presencia de inhibidor circulante. Cuando existe deficiencia de factores, el tiempo de coagulación que se encuentra alterado, corrige al agregarle plasma y se prolonga aún más al agregarle solución salina; por el contrario, cuando existe un inhibidor circulante como la heparina, el tiempo de coagulación que se encuentra prolongado, no corrige al agregarle plasma y tiende a corregir cuando se agrega solución salina, debido a que se tiende a diluir también al inhibidor.

La cuenta de plaquetas, se encuentra típicamente disminuida, con rangos variables fluctuantes entre menos de 5,000/mm³ hasta más de 100,000/mm³. También, es importante recordar que las plaquetas existentes son disfuncionales por el aumento de trombina circulante, de los PDF y de la plasmina.

Los PDF se encuentran elevados en el 85 al 100% de los pacientes con CID. Estos, únicamente indican la acción de la plasmina tanto sobre el fibrinógeno como sobre la fibrina y señalan por lo tanto que la plasmina se encuentra circulando sistémicamente. Estos productos, no son específicos de CID, ya que se pueden encontrar elevados en mujeres que toman anticonceptivos orales y en pacientes con eventos tromboticos recientes venosos ó arteriales (16,30,31).

Una de las pruebas de laboratorio más útiles con las que se cuenta al momento para valorar a un paciente con sospecha de CID, es la determinación del dímero D (DD). El DD es un neoantígeno que se forma como resultado de la digestión de la fibrina insoluble o entrecruzada por la acción de la plasmina. El DD es específico de la degradación de la fibrina a diferencia de los PDF que pueden ser tanto de fibrina como de fibrinógeno. De las pruebas comunes para valorar a un paciente con sospecha de CID, el DD parece ser de las pruebas más confiables al momento (32-34).

El frotis de sangre periférica es útil para observar los eritrocitos fragmentados o esquistocitos, los cuales se producen al paso de los mismos en la microcirculación afectada por la microtrombosis múltiple (14).

Marcadores Moleculares para el Diagnóstico de CID

Las pruebas disponibles para establecer la evidencia de activación procoagulante en CID, son muy útiles, por ser más específicas, pero desgraciadamente no todos los laboratorios las pueden realizar. A continuación se enumerarán las más comunes explicando el porqué de su origen en la CID.

La conversión de protrombina a trombina es un evento clave en la coagulación normal. Esta activación produce liberación de un fragmento de protrombina inactivo de la porción aminoterminal de la molécula de la protrombina al convertirse en trombina denominado fragmento 1+2 (F-1+2). Cuando este se

encuentra elevado, indica aumento de la actividad protrombótica de la coagulación por estarse generando más trombina.

Una vez que la trombina se ha producido, puede proteolizar al fibrinógeno y liberar el fibrinopéptido A (FPA), o bien, combinarse con su antagonista principal, la antitrombina, para formar un complejo inhibidor estable, el complejo trombina-antitrombina (TAT). Su elevación, al igual que el de los anteriores indica actividad trombótica.

Todos estos productos, se pueden cuantificar en la actualidad en un paciente con sospecha de CID por medio de la técnica de inmunoensayo enzimático (ELISA) y proveen evidencia de la producción excesiva del factor Xa y de la generación de la trombina (35,36).

Pruebas que Demuestran Actividad Fibrinolítica

Las pruebas de diagnóstico para establecer la evidencia de actividad fibrinolítica están también ahora disponibles y proporcionan información muy útil acerca del estado evolutivo del paciente. La intensidad de la respuesta fibrinolítica secundaria es muy importante, sobre todo, para predecir las microtrombosis vasculares potenciales y el daño orgánico irreversible en pacientes con CID. Si existiera impedimento para que el sistema fibrinolítico se activara, la morbi-mortalidad aumentaría de manera importante como resultado del establecimiento de daño orgánico múltiple.

La activación del sistema fibrinolítico puede ser valorada midiendo los niveles plasmáticos de plasmina y plasminógeno. Típicamente, el plasminógeno disminuye y se detecta plasmina circulante. La medición directa de esta última en plasma es difícil de realizar debido a su inactivación rápida al unirse en complejo en una fase rápida con la α -2 antiplasmina y de una manera más lenta con la α -2 macroglobulina. Si estos dos sistemas inhibitorios de la

fibrinólisis se encuentran importantemente elevados, se puede suponer que existe una respuesta fibrinolítica inefectiva con la consecuente precipitación de monómeros de fibrina, depósito de fibrina y trombosis vascular. Los complejos inhibidores plasmina-antiplasmina (PAP) y el plasmina-alfa 2 macroglobulina también pueden ser medidos por ELISA.

En resumen, el aumento de la plasmina y la disminución del plasminógeno proveen evidencia directa de la activación del sistema fibrinolítico, la disminución de la alfa-2 antiplasmina da evidencia indirecta de la activación fibrinolítica y del consumo del inhibidor, y la elevación del complejo PAP provee evidencia directa tanto de la activación fibrinolítica, como del consumo del inhibidor (16,30,37) (Cuadro 2).

Los datos de laboratorio típicos en la CID aguda o sistémica son diferentes de los observados en la CID crónica o de bajo grado, también denominada como "CID compensada". En esta última, la mayor parte de las pruebas de laboratorio son normales o casi normales debido a que el metabolismo y catabolismo de muchos de los constituyentes de la hemostasia se encuentran compensados o en equilibrio. Los métodos de laboratorio más útiles para detectarla son los PDF, el DD, el fibrinopéptido A, el F-1+2, y el complejo TAT todos los cuales suelen encontrarse elevados. El TP, el TTP y el TT pueden estar normales o inclusive acortados y el fibrinógeno y la cuenta de plaquetas normales ó aumentadas. Todo lo anterior, explica el porqué, si no se sospecha esta posibilidad diagnóstica la mayor parte de las veces pasa desapercibida (14).

Existen ciertas entidades en las cuales las alteraciones de coagulación de base, dificultan enormemente el diagnóstico de CID aguda o crónica, como en los casos de choque séptico, el paciente hepatópata, la cirugía cardiovascular, el

Cuadro 2. CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE LABORATORIO DE LA CID

PRUEBAS	RESULTADO
GLOBALES	
TP, TTP, TT (con diluciones)	Prolongados generalmente
Plaquetas	Disminuidas
Fibrinógeno	Disminuido generalmente
Productos de degradación de fibrinógeno-fibrina	Elevados
Dimero D	Elevado
Frotis de sangre periférica	Presencia de esquistocitos
MOLECULARES	
Fragmento 1+2 de protrombina	Elevado
Fibrinopéptido A	Elevado
Antitrombina III	Disminuida
Complejo trombina-antitrombina	Elevado
DE ACTIVIDAD FIBRINOLITICA	
Plasmina	Elevada
Plasminógeno	Disminuido
Complejo plasmina-antiplasmina	Elevado
Lisis de euglobulina	Positiva
Alfa 2 antiplasmina	Disminuida
Productos de degradación de fibrinógeno	Elevados

Referencias: 12,16,30.

embarazo etc., recomendándose en estas situaciones si es posible, contar con pruebas de coagulación no solamente basales sino también secuenciales para demostrar con ello el estado evolutivo de tales alteraciones (18,38,39).

TRATAMIENTO.

El tratamiento de la CID es confuso y algunas veces controversial. Para dificultar más el panorama existe la percepción global en los médicos que tratan pacientes con este problema de que la terapia es inútil y que la mayor parte de los pacientes fallecen durante el proceso de la enfermedad a pesar del manejo intensivo de apoyo a las funciones vitales que incluye pulmones, riñones, corazón, equilibrio hidroelectrolítico y apoyo ventilatorio que generalmente se les proporciona en una unidad de cuidados intensivos (16,30).

El hecho es, de que muy pocas series objetivas de pacientes con CID han sido publicadas que incluyan morbilidad, mortalidad, tratamiento y supervivencia, debido a que tales estudios son extremadamente difíciles de realizar, en vista de la gran variabilidad de mecanismos desencadenantes, presentaciones clínicas y grados de severidad (14).

A pesar de todo lo anterior, existen algunos consensos generales que se discutirán a continuación iniciando con el hecho de que las decisiones con respecto al tratamiento deben ser individualizadas después de cuidadosas consideraciones de acuerdo a la edad del paciente, a la, ó a las patologías asociadas, a la enfermedad predisponente y a los sitios y severidad tanto de la hemorragia como de la trombosis (16,30).

Es muy importante mencionar, que en realidad, el verdadero tratamiento de la CID, consiste en tratar de eliminar el trastorno subyacente que le está dando

origen, ya que las otras alternativas terapéuticas como la heparina o el tratamiento sustitutivo están orientados a corregir ó a evitar sus complicaciones.

En ocasiones, esto es posible como en enfermedades obstétricas, en donde la evacuación del útero mejora prontamente las condiciones clínicas y de laboratorio de tales pacientes sin requerir de un manejo específico propiamente dicho. En otras situaciones, generalmente agudas, la resolución de la causa que origina la CID no es factible de resolver, implicando ésto, un pronóstico muy sombrío y la necesidad de contar en la mayor parte de las veces, con otras opciones terapéuticas aparte del tratamiento sustitutivo (14).

Cuando la etiología no puede modificarse sustancialmente en forma rápida, la estrategia a seguir es el tratamiento precoz a través de la medicación capaz de interferir con la formación de trombina o de inhibir la presencia de ésta, tan pronto como los estudios de laboratorio indiquen la posibilidad diagnóstica de una CID. Se han usado muchos medicamentos con tales propósitos, de los cuales la heparina y la antitrombina III (AT III) han sido los más ampliamente utilizados (18).

El uso de la heparina, como lo era hace años, está todavía dentro del terreno polémico, ya que algunos autores han obtenido resultados adecuados y otros no han conseguido los efectos esperados; sin embargo, ninguno de los reportes clínicos han presentado reducción en la mortalidad en pacientes tratados con este medicamento, aunque se hubieran mejorado los niveles de los factores hemostáticos (40). Por otra parte y en contraste con lo anterior la administración de heparina puede agravar el sangrado en tales pacientes, especialmente cuando tienen falla hemostática grave, debido al consumo y

degradación de los factores de la coagulación, o cuando existe disfunción hepática o renal (41).

Otros argumentos en contra del uso de la heparina es que su efecto anticoagulante puede verse afectado tanto cuando la AT III está depletada, situación muy frecuente en estos pacientes con CID, como por la presencia de los monómeros de fibrina circulantes originados durante dicho proceso, así como por la liberación de las elastinas de los neutrófilos que pueden bloquear la habilidad de la heparina para interactuar con la AT III y con la trombina, alterando aún más su función anticoagulante (42,43).

A pesar de estas consideraciones, la administración de heparina es benéfica en algunas situaciones productoras de CID aguda y crónica, incluyendo púrpura fulminans, leucemia promielocítica aguda, síndrome de huevo muerto retenido y aneurisma aórtico (previo a la resección). La heparina también está indicada para tratar las complicaciones tromboembólicas y antes de cirugía en pacientes con carcinoma metastásico. La administración de heparina también se debe considerar cuando el tratamiento transfusional sustitutivo falla para mejorar el sangrado excesivo y para aumentar el nivel de los factores hemostáticos (44).

El esquema terapéutico más recomendado para su uso más seguro, consiste en iniciar su administración con 5,000 U en bolo intravenoso, seguido de 500 a 1,000U por hora, infundidas en bomba de infusión continua y con un monitoreo estrecho de las pruebas de laboratorio. La prueba más sensible y segura es la del tiempo de trombina con diluciones para detectar el nivel de anticoagulación deseado para cada caso en particular (45). Lógicamente, esta prueba debe acompañarse de las técnicas de laboratorio más comúnmente utilizadas para valorar el estado de la coagulación de manera global: TP, TTP, TT, fibrinógeno, plaquetas, PDF y el DD. El tratamiento deberá suspenderse

cuando los PDF y el DD hayan descendido o mejor aún se hayan normalizado y no reaparezcan las anomalías a la suspensión de la heparina. Es importante aclarar que cuando existe marcada trombocitopenia, la cuanta de plaquetas puede mantenerse por debajo de sus valores normales por un tiempo más prolongado que los de los otros parámetros de la hemostasia, por lo mismo, ésto no debe interpretarse como falta de respuesta al tratamiento instituido (14,18).

La AT III es una serpina y es el inhibidor natural predominante en el plasma. En la CID, por la falla de su producción a nivel hepático y por el exceso de su consumo ya referido debido a la unión con la trombina y por la depuración de este complejo TAT por el sistema reticuloendotelial y finalmente por su degradación a partir de elastasas leucocitarias, la concentración plasmática de la AT III en la CID está muy disminuida. En base a lo anterior, se han utilizado los concentrados de AT III en infusión ya sea solos ó en combinación con heparina y aún cuando los estudios al respecto no son extensos, esta medicación es probablemente la terapéutica inhibidora del estado procoagulante de elección para la CID, aunque no ha demostrado hasta el momento al igual que la heparina sola, una disminución significativa en la mortalidad (46). El beneficio de la AT III parece ser mayor cuando el tratamiento se inicia tempranamente y con dosis suficientes para mantener el nivel plasmático de AT III arriba del 70%. Para lograr esto, se administra a razón de 1 UI por kilogramo de peso lo cual incrementa su actividad en 1%. Las reacciones secundarias, aunque poco frecuentes, son la aparición de estado nauseoso, vómitos, reacciones anafilácticas e hipotensión (18,46).

La idea de que la terapia de reemplazo en la CID es "alimentar al fuego" nunca ha sido probada. Los concentrados plaquetarios, los crioprecipitados y el

plasma fresco congelado contienen los factores hemostáticos que han sido depletados por la CID incluyendo la proteína C y otros inhibidores naturales. Los pacientes deben de ser trasfundidos con componentes sanguíneos únicamente cuando presentan sangrado y un diagnóstico bien establecido de CID ó cuando se detecta en el laboratorio el establecimiento progresivo de la coagulopatía por consumo. La terapia de reemplazo puede ser necesario que se repita cada 6 a 8 horas con ajuste de dosis de acuerdo a la cuenta de plaquetas, TP, TTP, nivel de fibrinógeno y sobrecarga de líquidos y debe suspenderse tan pronto como los valores hemostáticos tiendan a normalizarse y el paciente mejore clínicamente. Es importante hacer notar, que dicho tratamiento sustitutivo generalmente debe ir precedido por un tratamiento anticoagulante bien controlado ó bien por un tratamiento antitrombótico efectivo como el producido con el uso de la heparina de bajo peso molecular, en donde aún por desgracia no existe suficiente experiencia para recomendarlo ampliamente en esta patología como se mencionará más adelante (14).

La fibrinólisis secundaria que se presenta en pacientes con CID es reaccional y potencialmente benéfica para prevenir el compromiso orgánico que la producción exagerada de fibrina ocasiona en este síndrome. Sin embargo, y en algunos casos ésta puede ser una causa muy importante de sangrado excesivo, es por esto, que el uso de medicamentos antifibrinolíticos debe ser muy cuidadoso y restringido para condiciones muy particulares y en donde el uso de la heparina inicial debe ser la regla. Estas situaciones podrían ser las siguientes:

- Cuando el tratamiento correcto con heparina y/o concentrados de AT III no hayan producido el cese de la hemorragia.

- Cuando no se hayan recuperado los niveles de los factores de la coagulación por encima de los valores hemostáticos a pesar de estarse empleando también una adecuada terapia sustitutiva.
- Cuando la concentración de los PDF se encuentren sensiblemente aumentados con una concentración de DD normal ó ligeramente elevada.
- Cuando el plasminógeno se encuentre disminuido y aumentada la concentración de plasmina ó de su complejo PAP.

En las condiciones antes referidas, el ácido epsilon aminocaproico podrá utilizarse en una dosis única de 4 a 6 grs. por vía intravenosa lenta, con control de los efectos secundarios (arritmias, hipotensión) ó el ácido tranexámico 1 gramo intravenoso en dosis única. Las dosis se han de repetir de acuerdo a la evolución del cuadro clínico y hematológico (14,18) (Figura 3).

Es muy importante hacer notar que el tratamiento de la CID crónica se aborda de una manera diferente a la CID aguda ó fulminante. Muchos pacientes con CID compensada no presentan hemorragias graves, sino más bien, sangrado escaso, difuso, superficial ó trombosis venosa profunda y tromboembolismo. La terapia esencial para la CID de bajo grado, es el tratamiento de la enfermedad subyacente al igual que para la CID aguda. Frecuentemente, esto producirá el cese de la coagulación intravascular y el alivio de la hemorragia o de la trombosis. De no ser así, se podrá emplear terapia anticoagulante no vigorosa con ácido acetilsalicílico más dipiridamol, o mejor aún la heparina de bajo peso molecular, que aunque la hemos utilizado en pocos casos, los resultados parecen ser prometedores (47). El apoyo trasfusional raramente es necesario en estos pacientes (16,30).

DIAGNOSTICO CLINICO PRESUNTIVO DE CID

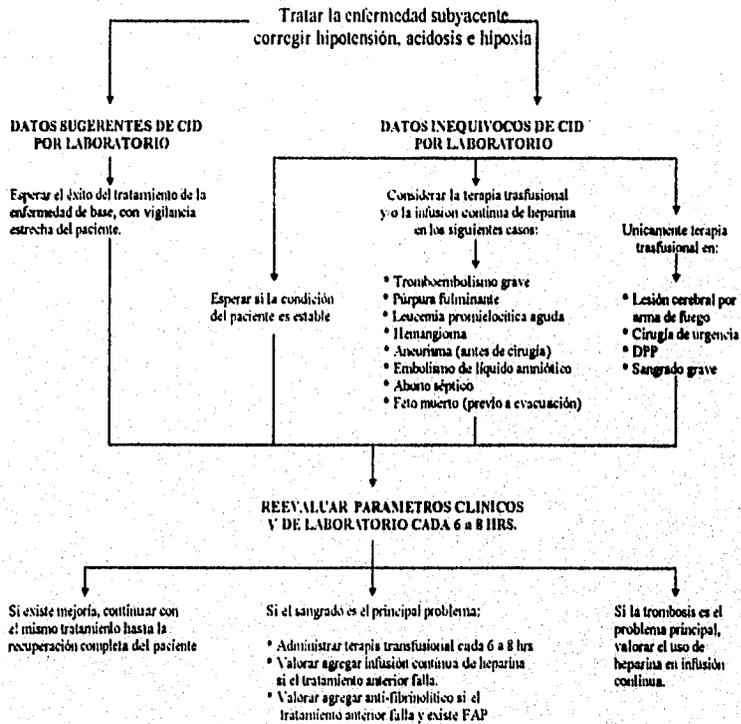


Figura 3. Guía general para iniciar el tratamiento y el seguimiento de pacientes con CID.
Abreviaturas. DPP: Desprendimiento prematuro de placenta, FAP: Fibrinólisis anormal primaria.
Modificado de Seligsohn U: Disseminated intravascular coagulation. En Beutler E, Lichtman M, Coller BS,
Kipps T. (eds): Williams Hematology. Mc Graw Hill 1995.

OTRAS MODALIDADES DE TRATAMIENTO Y PERSPECTIVAS FUTURAS.

El empleo de las heparinas de bajo peso molecular aunque parecen ofrecer grandes perspectivas, algunas de las cuales ya fueron referidas antes, todavía no existe suficiente experiencia para ser recomendadas en todos estos pacientes principalmente por su vía de administración, ya que el compromiso de la microcirculación y la existencia de estado de choque hacen que su absorción sea irregular. Además, en estos casos, cuando las condiciones circulatorias mejoran, la heparina retenida en el tejido subcutáneo puede pasar rápidamente a la circulación y determinar un estado de hipocoagulabilidad excesivo, con potencial efecto hemorrágico (18).

Los inhibidores de proteasas como el gabexato, el nafamostatato y la urinastatina han sido utilizados para tratar pacientes con CID. Estas preparaciones tienen la ventaja de que para actuar, no dependen del nivel plasmático de AT III del paciente, pero su problema principal es su incapacidad para inactivar a la plasmina (14,18). Otras preparaciones promisorias han sido probadas exitosamente en animales y en unos pocos pacientes, por ejemplo, los concentrados de proteína C activa (48), la infusión de los factores plasmáticos IX y X activados y luego inactivados químicamente (49), el inhibidor del sistema tisular y péptidos inhibitorios de citoquinas que deberán ser probados más extensamente en el futuro. Estudios clínicos empleando anticuerpos monoclonales antiendotoxina, anti FNT y anti-receptores de IL-1 en pacientes con septicemia por gram-negativos han sido publicados recientemente, pero la eficacia de estas modalidades terapéuticas aún no es concluyente (50,51).

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Mc Kay DG. Disseminated intravascular coagulation: An intermediary mechanism of disease. Hoeber Medical Division, Harper & Row, New York, 1965.
2. Dupuy M. Injections de matiere cerebrale dans les veines. Gas Med Paris 1834;2:524.
3. Trousseau A. Phlegmation alba dolens. Clin Medx Hotel Dieu Paris 1865; p 695.
4. Naumyn C. Untersuchungen über blutgerinnung im lebeden tiere und ihre folgen. Arch Exp Pathol Pharmacol 1873; Bd 1.
5. Wooldridge LC. Ueber intravasculare gerinnungen. Arch Anat Physiol Abt (Leipzig) 1886; px 397.
6. Lasch HG, Krecke HJ, Rodriguez-Erdman F, et al. Verbrauchskoagulopathien (Patogenese und Therapie). Folia Haematol 1961;6:325.
7. Rodriguez-Erdman F. Bleeding due to increased intravascular blood coagulation: Hemorrhagic syndromes caused by consumption of blood-clotting factors (consumption coagulopathies). N Engl Med 1965;273:1370.
8. Merskey C, Johnson AJ, Kleiner GJ, et al. The defibrination syndrome: Clinical features and laboratory diagnosis. Br J Haematol 1967;13:528.
9. Pizzuto J y cols: Coagulación intravascular diseminada. Anuario de Actualización en Medicina. IMSS, 1977.
10. Marder VJ, Feinstein DI, Francis ChW, Colman RW. Consumptive Thrombohemorrhagic Disorders. In Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW (eds): Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice. Third edition. J.B. Lippincott Company, Philadelphia 1994.
11. Colman R. Disseminated intravascular coagulation due to sepsis. Semin Hematol 1994;31: S10-S17.

12. ten Cate H, Brandjes D, Wolters H, et al. Disseminated intravascular coagulation: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *New Horizons* 1993;2:312-323.
13. Muller-Berghaus G. Pathophysiologic and biochemical events in disseminated intravascular coagulation: Dysregulation of procoagulant and anticoagulant pathways. *Semin Thromb Hemost* 1989;15:58-87.
14. Seligsohn U. Disseminated intravascular coagulation. In Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ (eds): *Williams Hematology*, Fifth Edition. Mc Graw Hill 1994.
15. Edwards RL, Rickles FR. Macrophage procoagulant. *Prog Hemost Thromb* 1984;7:183.
16. Bick RL. Disseminated intravascular coagulation. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992;6:1259-1285.
17. Colman RW. Contact systems in infectious disease. *Rev Infect Dis* 1989;11: S689.
18. Altman R, Rouvier J, Reussi R. Coagulación intravascular diseminada. *Rev Iberoamer Tromb Hemostasia* 1994;7:272-292.
19. Brandjes DPM, Schenk BE, Büller HR, et al. Management of disseminated intravascular coagulation in obstetrics. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;42: S87-S89.
20. Sack G, Levin J, Bell W. Trousseau's syndrome and another manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: Clinical, pathophysiologic, and therapeutic features. *Medicine* 1977;56:1-37.
21. Avvisati G, ten Cate JW, Büller HR, et al. Tranexamic acid in acute promyelocyte leukemia. *Lancet* 1989;ii:122-124.
22. Gralnick HR, Marchesi S, Givelber H. Intravascular coagulation in acute leukemia: Clinical and subclinical abnormalities. *Blood* 1972;40:709.

23. Dennis LH, Cohen RJ, Schachner SH, et al. Consumptive coagulopathy in fulminant meningococemia. *JAMA* 1968;205:182.
24. Winkelstein A, Songster CL, Caras TS, et al. Fulminant meningococemia and DIC. *Arch Intern Med* 1969;124:55.
25. Beller FK, Theiss W. Fibrin derivatives, plasma hemoglobin and glomerular fibrin deposition in experimental intravascular coagulation. *Thromb Diath Haemorrh* 1973;29:363.
26. Mc Kay DG, Linder MM, Cruse VK: Mechanisms of thrombosis of the microcirculation. *Am J Pathol* 1971;63:231.
27. Altman R, Rouvier J: La coagulación intravascular diseminada. En: Altman R, Rouvier J (eds.). *Hemostasis y trombosis (tomo II Patología)*. Editorial Akadia. Buenos Aires, 1976;55.
28. Hardaway RM. Organ damage in shock, disseminated intravascular coagulation, and stroke. *Comp Ther* 1992;18:17-21.
29. Siegal T, Seligsohn U, Aghai E, Modan M. Clinical and laboratory aspects of disseminated intravascular coagulation (DIC): A study of 118 cases. *Thromb Haemost* 1978;39:122.
30. Bick RL. Disseminated Intravascular Coagulation: Objective Criteria for Clinical and laboratory diagnosis and assessment of therapeutic response. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* 1995;1(1):3-23.
31. Bick RL: The clinical significance of fibrinogen degradation products. *Semin Thromb Hemostas* 1982;8:302.
32. Francis CW, Marder VJ. A molecular model of plasmin degradation of cross-linked fibrin. *Semin Thromb Hemostas* 1982;8:25.
33. Rylat DB, Blake AS, Cottis LE, et al. An immunoassay for human D-dimer using monoclonal antibodies. *Thromb Res* 1983;31:767.
34. Bick RL, Baker W. Diagnostic efficacy of the D-dimer assay in DIC and related disorders. *Thromb Res* 1992;65:785.

35. Tietel JM, Bauer KA, Lau HK, Rosenberg RD. Studies of the prothrombin activation pathway utilizing radioimmunoassays for the F2/F1+2 fragment and thrombin-antithrombin complex. *Blood* 1982;59:1086.
36. Okamoto K, Takaki A, Takeda S, Katoh H, Ohsato K. Coagulopathy in disseminated intravascular coagulation due to abdominal sepsis: Determination of prothrombin fragment 1+2 and other markers. *Haemostasis* 1992;22:17.
37. Fukao H, Ueshima S, Okada K, Yamamoto K, Matsuo T, Matsuo O. Tissue-type plasminogen activator, type 1 plasminogen activator inhibitor and their complex in plasma with disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res* 1992;68:57-65.
38. Yoshikawa T, Tanaka KR, Guze LB. Infection and disseminated intravascular coagulation. *Medicine* 1971;50:237-257.
39. Mammen EF. Coagulation Abnormalities in Liver Disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992;6:1247-1258.
40. Corrigan JJ, Jordan CM. Heparin therapy in septicemia with disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1970;283:778.
41. Mant MJ, King EG. Severe, acute disseminated intravascular coagulation. A reappraisal of its pathophysiology, clinical significance and therapy based on 47 patients. *Am J Med* 1979;67:557.
42. Hogg PJ, Jackson CM. Fibrin monomer protects thrombin from inactivation by heparin-antithrombin III: Implications for heparin efficacy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:3619.
43. Jordan RE, Nelson RM, Kilpatrick J, et al. Antithrombin inactivation by neutrophil elastase requires heparin. *Am J Med* 1989;87:S19.
44. Feinstein DI. Treatment of disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost* 1988;14:351.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

45. Pizzuto J, García-Méndez S, Reyna M, Morales M, Avilés A, Zavala B, Gaos C. Thrombin time dilution test: A simple method for the control of heparin therapy. *Haemost Thromb* 1979;42:1276-1285.
46. Buller HR, ten Cate JW. Acquired antithrombin III deficiency: Laboratory diagnosis, incidence, clinical implications, and treatment with antithrombin III concentrate. *Am J Med* 1989;87:S44.
47. Pizzuto J, Medina R, Cortéz C. Tratamiento de la coagulación intravascular diseminada (CID) con heparina de bajo peso molecular. (Por publicarse).
48. Okajima K, Inamura H, Koga S, et al. Treatment of patients with disseminated intravascular coagulation by protein C. *Am J Hematol* 1990;33:277.
49. Sinha U, Hollenbach S, Wolf DL. Macromolecular complex assembly of prothrombinase is a central process of thrombosis. *Ann NY Acad Sci* 1994;714:32-40.
50. Warr TA, Rao LVM, Rapaport SI. DIC in rabbits induced by administration of endotoxin or tissue factor: Effect of antitissue factor antibodies and measurement of plasma extrinsic pathway inhibitor activity. *Blood* 1990;75:1481.
51. Warren HS, Danner RL, Munford RS. Anti-endotoxin monoclonal antibodies. *N Engl J Med* 1992; 326:1153.