Coagulación Intravascular Diseminada (CID)

ALVARO CAMACHO DURAN, MD.

Santafé de Bogotá, Colombia

Introducción

También denominado síndrome de defibrinación, coagulopatía de consumo o desorden trombohemorrágico de consumo. Es un mecanismo intermediario de enfermedad asociado a una gran variedad de entidades clínicas (1). La complejidad del cuadro clínico, lo variable del curso y las múltiples medidas terapéuticas empleadas han dificultado ensayos clínicos dentro de parámetros standard. En 1834 Dupuy informó que la inyección en las venas de material extraído de cerebro podría desencadenar la CID y fue la primera descripción de este síndrome. Trousseau en 1865 describió la tendencia a la trombosis y al sangrado en pacientes con cáncer. Naunyn en 1873 describió la presencia de trombosis generalizada cuando se inyectaban hemolisados de glóbulos rojos (3).

Stheiner y Klushbaugh en 1941 basado en observaciones de 8 pacientes obstétricas informaron sobre síntomas y signos de este síndrome.

Walter H. Seegers en 1950 postuló que la "tromboplastina" (o sustancia tromboplástica presente en diversos tejidos orgánicos), podría tener acceso a la circulación y por diferentes mecanismos en la coagulación sanguínea, desencadenar trombosis y hemorragia (5). Posteriormente en animales de experimentación, se demostró que la inyección endovenosa de tromboplastina producía una obstrucción en el flujo de los pequeños vasos y la autopsia mostraba lesiones características producidas por trombosis en diferentes áreas del organismo, como también presencia de hemorragias locales; además, la inyección de endotoxinas en animales de experimentación desencadenaba un cuadro trombohemorrágico. (4) Seeger y Schneider documentaron la capacidad procoagulante de la tromboplastina obtenida de placenta, decidua y líquido anmiótico, al desprendimiento prematuro de placenta, a la retención del feto muerto y a la eclampsia (1, 2, 4).

Universidad Nacional, Facultad de Medicina, Unidad Hematología, Santafé de Bogotá, D.C., Colombia

Correspondencia: Alvaro Camacho D., MD, Universidad Nacional, Facultad de Medicina, Unidad de Hematología, Santafé de Bogotá, D.C., Colombia.

Sucesivamente se vio asociado este síndrome a diferentes situaciones clínicas como sepsis, hemolisis, traumas, endotoxinas, etc. Y desde 1962 se definieron varias alteraciones a la coagulación sanguínea, con consumo de factores y otras alteraciones paraclínicas.

Etiología

La CID según su curso, espectro clínico y alteraciones de laboratorio, se puede dividir en aguda, crónica o de bajo riesgo. Tabla 1.

Tabla 1
ESTADOS CLINICOS PATOLOGICOS ASOCIADOS A CID

Aguda	Crónica
• Accidentes obstétricos	• Patologías obstétricas
Embolismo de líquido ammiótico	Eclampsia
Abruptio placenta	Retención del feto muerto
Retención del feto muerto	Aborto inducido
Eclampsia	• Enfermedad cardiovasculares
• Hemólisis	Infarto agudo del miocardio
Reacciones transfusionales	Enfermedad vascular periférica
Hemólisis Inmune	Síndrome de Leriche
• Bacteremia	• Cáncer Metastásico
Gran negativos (endotoxinas)	• Enfermedades Hematológicas
Gran positivos (mucopolisacáridos)	Hemoglobinuria paroxística nocturna
• Viremia	Policetemia vera
H.I.V.	Metaplasia mieloide agnogénica
Cytomegalovirus	• Enfermedad del colágeno
Hepatitis. Falla Hepática	• Enfermedades Renales
Varicela	Glomerulonefritis
• Cáncer	Microangiopatía
• Leucemia	Síndrome hemolítico urémico
Promielocítica	• Otras enfermedades
Mielomonocítica	Vasculitis alérgica
• Quemaduras. Traumas	Sarcoidosis. Amiloidosis
• Vasculitis	Enfermedad crónica inflamatoria
• Toxinas. Venenos de Serpientes	Diabetes Mellitus. Dislipidemia
• Paludismo	

Los accidentes obstétricos se asocian comúnmente a la CID; el embolismo de líquido amniótico por ejemplo, se presenta como cuadro súbito con la falla respiratoria, colapso circulatorio, shock, con intenso síndrome trombohemorrágico y es una de las causas frecuentes de muerte materna (10%) durante el trabajo de parto o en la puerperio inmediato (1, 2, 5).

La presencia de líquido anmiótico circulante causa extensas lesiones pulmonares por oclusión de la microcirculación.

Muchas veces en éste como en otros síndromes agudos de dificultad respiratoria del adulto, se han encontrado un aumento en el inhibidor del activador tisular del plasminógeno (I-ATP) disminuyendo la actividad fibrinolítica y el antígeno del factor VIII como indicadores de actividad procoagulante. Los hallazgos clínicos de la insuficiencia pulmonar aguda están caracterizados por la aparición súbita de taquipnea; disnea, cianosis periférica falla cardíaca derecha, hipoxia, isquemia y acidosis.

En el abrupcio placenta, las enzimas y tejidos placentarios y en la retención de feto muerto, los tejidos fetales necróticos como las enzimas que de allí se derivan, al pasar de la circulación materna desencandenan la actividad procoagulante por intermedio del factor VII de la vía extrínseca de la coagulación, para formar el complejo factor tisular-factor VII a (1, 2, 4, 5).

En la pre-eclampsia y en la eclampsia se ha encontrado trombocitopenia y depósitos de fibrina en los vasos sanguíneos, con aumento en el complejo trombina-antitrombina, en el dímero D (dD), en el fibrinopéptico B y en el coeficiente de la actividad del factor VIII y el factor von Willebrand.

El síndrome HELLP y la púrpura trombótica trombocitopénica son situaciones de especial gravedad, en donde se han encontrado depósitos de fibrina en el hígado como aglutinación plaquetaria en los endotelios arteriales (3, 5, 6, 7).

En la hemólisis intravascular inmune o por transfusiones, la liberación de productos de degradación del eritrocito como el adenosin difosfato (ADP) o fosfolipoproteínas de su membrana, activan el sistema procoagulante como factor tisular o como inductores de la hiperfunción e hiperagregabilidad plaquetaria. Otro tanto puede ocurrir con las hemólisis extravasculares inmunes (Coombs positivo) o en las anemias hemolíticas microangiopáticas, estimuladas por las microtrombosis figura 1.

Las septicemias se asocian con frecuencia a la CID por presencia de gérmenes Gram negativos *(pseudomona aeuriginosa, scherichia coli, proteus-vulgaris* etc).

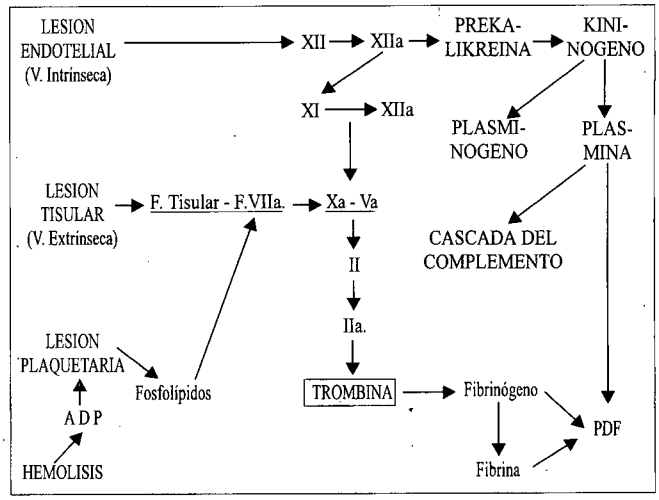

Figura 1: Etiopatogenia de la C.I.D. (6).

Por acción del lipopolisacáridos o por gérmenes Gram positivos (estafilococo aureus, estreptococo neumonie etc) por acción de mucopolisacáridos.

Las endotoxinas tienen la capacidad de activar el factor XII de la coagulación (factor de contacto), lesionar el endotelio e inducir la fase de adhesión y agregación plaquetaria, con subsecuente activación de otros factores de la coagulación como el XI y activar a los granulocitos en la liberación de sustancias pro-coagulantes (8,9). Las viremias (varicela, hepatitis, o HIV, citomegalovirus), pueden desencadenar una reacción antígena anticuerpo asociado a la lesión endotelial, activación del factor XII, estímulo de la hiperactividad plaquetaria y así estimular la hiperfunción de la coagulación sanguínea y la tendencia a la trombosis (3, 5, 6).

En pacientes con cáncer, los estímulos pueden derivarse de la neovasculatura tumoral y presencia de endotelios anormales o por la acción de sustancias necróticas tumorales que obran como sustancias tromboplásticas o por la presencia de mucina que es capaz de activar los factores VII y X (vía extrínseca) de la coagulación. Los carcinomas de próstata secretan material tumoral que activan el sistema fibrinolítico directamente o también desarrollan la clásica CID por fibrinólisis secundaria. El carcinoma de páncreas especialmente de cuerpo y cola donde se libera abundante tripsina que tiene acción activadora sobre la trombina y el factor X de la coagulación; muchas veces estos tumores cursan con tromboflebitis migratoria o cuadro de tromboembolismo. Los pacientes con leucemia aguda, especialmente la promielocítica, en la cual estas células hipergranulares pueden liberar material pro-coagulante que desencadena finalmente la CID (10-11); también la leucemia mielocítica aguda.

Los cuadros de acidosis metabólica producen alteraciones en la integridad del endotelio, activan por contacto los

factores XII y XI de la coagulación, como también la hiperfunción plaquetaria.

Los pacientes con quemaduras o traumas extensos cursan frecuentemente con actividad intensa procoagulante por la presencia de tromboplastina tisular o material tromboplástico derivado de los tejidos lesionados, que activan la vía extrínseca de la coagulación o también por la presencia de microhemólisis, hemólisis localizadas que estimulan la liberación de los fosfolípidos de los eritrocitos (1, 4, 5). La enfermedad hepática severa puede cursar con cuadros hemorrágicos por defecto en la síntesis de factores de coagulación o con cuadros trombóticos por defectos en el fibrinógeno, en la fibrinólisis y alteración de anticoagulantes naturales como la proteína C (fracción anticoagulante) (12). Las prótesis valvulares ofrecen una superficie extraña a la circulación y por contacto activan los factores de coagulación, hiperfunción de las plaquetas y además generan hemólisis mecánica con la liberación de fosfolípidos de los eritrocitos que como ya anotamos, estimulan el mecanismo hemóstatico (3, 4, 6). Los desórdenes vasculares congénitos como el síndrome de Kasabach Merrit (Hemangioma gigante cavernoso) pueden desencadenar la CID por estímulo de contactos en el endotelio o por secuestración de plaquetas. También en la telangiectesia hemorrágica (1, 4, 5, 6).

Otras series de diversas situaciones que comprometen el endotelio vascular como las vasculitis inmunes, tóxicas, por cambios ácido básicos, etc. son puntos de partida de estímulo de contacto de la coagulación sanguínea a nivel del factor XII, o de la hiperfunción plaquetaria por estímulos en la adhesión y agregación (9).

Coagulación intravascular diseminada crónica

Se ha descrito esta entidad donde muchas veces las manifestaciones clínicas no son tan prominentes como en la forma aguda. Es menos frecuente el cuadro hemorrágico, y puede manifestarse más bien como proceso trombótico aislado o episodios de tromboembolismo. La asociación a las diferentes situaciones patológicas anotadas puede desencadenar los diferentes mecanismos procoagulantes, pero muchas veces con menor significancia dentro de los exámenes paraclínicos (3, 4, 5, 6). Tabla 1.

Fisiopatogenia

Los cambios fisiopatológicos en la CID una vez se han disparado los estímulos que pueden desencadenarla y agudizarla, están sintetizados en la figura 2. Después de que el sistema de coagulación sanguínea se ha activado por la trombina (potente procoagulante) y la fibrinólisis por la plasmina (enzima proteolítica de la fibrinólisis) se enmarca todo el proceso. La trombina circula sistemáticamente debido a la hiperactividad del sistema de la

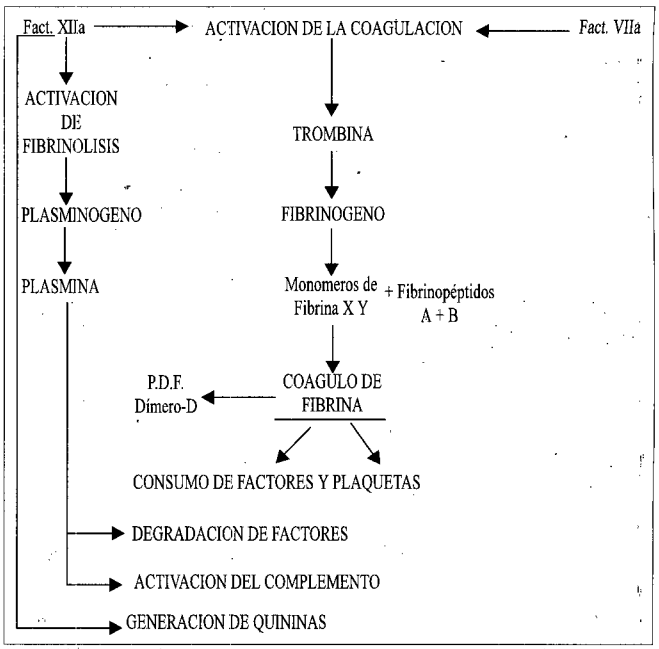

Figura 2: Fisiopatología de la C.I.D.

coagulación sanguínea que finalmente ha convertido más protrombina en trombina, está actuando sobre el fibrinógeno, va a producir los fibrinopéptidos A y B y monómeros de fibrina que en su mayoría se polimerizan en fibrina en la microcirculación, generando trombos en la misma que interfieren con el flujo sanguíneo produciendo isquemia y daño en los diferentes órganos y lesión en los glóbulos rojos produciendo anemia microangiopática (3, 4, 5, 6).

Esta fibrina depositada produce atrapamiento y estímulo de las plaquetas y desencadena trombocitopenia. Por otra parte la plasmina rompe el fibrinógeno para generar los productos de degradación del fibrinógeno (PDF) sistemáticamente dando lugar a los fragmentos X, Y, D, y E, como también a la liberación de péptidos específicos como el B-Beta 14-41 molécula que hoy se estudia en el diagnóstico, como método provechoso (20).

Los PDF se combinan con los monómeros de fibrina. Estos monómeros de fibrina identificados como solubles, son prominentes en la CID y da las reacciones positivas del gel del etanol y sulfato de protamina. Además, los PDF tienen una gran afinidad por la membrana plaquetaria y son capaces de alterar su función en una población ya disminuida por el atrapamiento y el consumo (13). La plasmina además, produce un efecto de biodegradación sobre los factores V, VIII, IX y XI sumado con el consumo de los mismos, desencadenando el cuadro hemorrágico. En la acción de la plasmina degradando la fibrina aparece un producto específico en el dímero D, también importante en el diagnóstico más tecnificado en la CID (20). La

lisis de los glóbulos rojos y la liberación de ADP y de fosfolípidos de su membrana son potentes factores procoagulantes a nivel de los factores de coagulación (3, 6).

La plasmina además, activa la cascada del complemento a nivel de la C1 y C3 como también de C8 y C9 con la consecuente lisis celular y plaquetaria y aumento en la permeabilidad vascular. En estas etapas tempranas de la coagulación sanguínea por diferentes estímulos ya anotados, el factor XII se activa e interviene en la conversión de prekalikreina y subsecuentemente a kininógenos y kininas que toman parte en el aumento de la permeabilidad vascular, la hipotensión y el shock, potencializados por acción del óxido nítrico (ON) (14,15). También las endotoxinas, la hipoxia, la acidosis, el trauma, los accidentes obstétricos etc, desencadenan la generación de factor tisular que activa el factor VII de la coagulación, uno de los mecanismos considerados actualmente como los más importantes en activar la coagulación sanguínea y también por expresión de ese factor tisular en los monocitos, estimulados por los linfocitos T (interactuando con el sistema inmune), para promover otra acción procoagulante de los monocitos.

La endotoxemia también estimula la adhesión de los neutrófilos a las células endoteliales intensificando la lesión de éstas (3, 8, 9).

La adhesión de los neutrófilos al endotelio es mediada y estimulada por el factor de necrosis tumoral (TNF), la interleucina 1 (IL-i) y la 8 (IL-8) secretada por los macrófagos-monocitos, por el leucotrieno B4 (LTB4) secretado por los neutrófilos y por el factor de activación o de agregación plaquetaria (PAF) derivado de los neutrófilos, macrófagos y células endoteliales.

La adhesión de los neutrófilos a las células endoteliales es mediada: 1. Por expresión de las células endoteliales de moléculas adhesión de los leucocitos (ELAM-1 y selectina-P) mediada por el FNT y la ITL-1. 2. Por activación de las integrinas B2 de los neutrófilos (CD11a/CD18; CD11b/CD18; y Cd11c/CD18, con las CD11a/CD18 reconociendo las moléculas de adhesión intercelular (ICMA-1), las CD11b/CD18 reconociendo el fibrinógeno (molécula soluble de adhesión) y CD11c/CD18 reconociendo otros ligandos de superficie celular). 3. Por interacción entre sulfatidos celulares y la selectina P.; además, los neutrófilos lesionan el endotelio por producción de radicales libres y ácido hipoclórico, que neutraliza la antitripsina alfa-1, un inhibidor de la elastasa de los neutrófilos que produce también intensa lesión a las células endoteliales y a la matriz extracelular (3, 16). Una de las lesiones más severas de las endotoxinas en las células endoteliales, es la disminución de la producción del tFA y aumento del inhibidor de este activador tisular (PAI-1), promoviendo estados trombótico (3).

En conclusión, la hiperfunción del sistema de la coagulación sanguínea trae como consecuencia la activación de diferentes factores y la hiperfunción plaquetaria y la coagulopatía de consumo para desencadenar el fenómeno trombótico y por otra parte, la hiperfunción del sistema fibrinolítico por medio de la plasmina y en presencia de factores de coagulación y de plaquetas ya depletadas, producen hemorragia, configurándose finalmente el cuadro trombohemorrágico de la ID (1, 4, 5, 6,) figura 3.

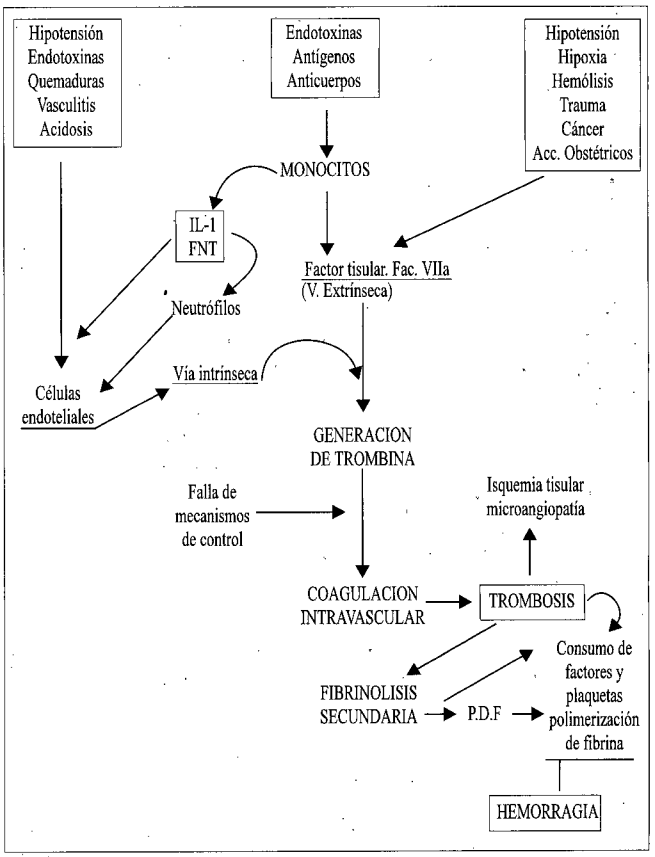

Figura 3: Patologías desencadenantes y consecuencias de la CID.

Mecanismos de Control e Inhibición de la CID

1. Por medio de la antitrombina III (AT-III) formando un complejo para inhibir la trombina, con participación de los sulfatos de heparina y la trombomodulina de las células endoteliales. Esta inhibición bloquea el efecto de trombina sobre el fibrinógeno, las plaquetas y el factor XIII.

2. Por medio de la activación de la proteína C anticoagulante, por interacción del mecanismo ya anotado en la trombomodulina-trombina con interacción del cofactor de la proteína C (prot. C), la proteína S (prot. S) activando el factor Va y VIII y promoviendo la fibrinólisis. Algunos

pacientes con marcada tendencia trombótica, tienen un factor V molecularmente anormal (fator V Leiden) por una transición de guanina a endosina en el nucleotido 1961. En una de nuestras publicaciones encontramos la proteína C y la At-III disminuida en 4 y 6 de cada 10 pacientes respectivamente, con CID.

3. La activación del activador tisular del plasminógeno (tPA) por la trombina, promoviendo la fibrinólisis.

4. La liberación de prostaciclina (PG12) dentro del metabolismo de las prostaglandinas, que producen un intenso efecto vaso-dilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria.

5. El inhibidor de la interacción del factor tisular-factor VIIa (TFPI).

6. El sistema fagocítico mononuclear removiendo factor tisular y complejos solubles de monómeros de fibrina.

7. La función hepática aclarando factores IX, X, XI y tPA y reemplazando factores de coagulación, plasminógeno, antiplasmina alfa-2, prot. C,S y AT-III.

8. El aumento de la producción de plaquetas por los megacariocitos de la médula ósea (3, 17, 18, 19).

Frecuencia y Etiología

En centros médicos de otros países se encuentra una incidencia de 12 a 49 casos de CID por institución por año, siendo las situaciones patológicas más frecuentes que pueden desencadenarla, las infecciones, las enfermedades malignas, el trauma, la cirugía, los desórdenes obstétricos, etc. (3)

Hallazgos Clínicos

Se han postulado en el espectro clínico de la CID tres estados:

Estado I: En el cual existe la condición patológica que puede desencadenar la hipercoagulabilidad y la CID, sin compromiso clínico aparente; sin embargo, puede el proceso microtrombótico ya haberse iniciado.

Los exámenes paraclínicos globalmente no muestran más allá de un fibrinógeno elevado y unos PDF aumentados y el dímero D, moderadamente elevado.

Estado II: La enfermedad de base es más aparente y de una manera muy general aparecen indicios ya de manifestaciones hemorrágicas y/o microtrombóticas de moderada intensidad y ha comenzado a descender el nivel de la antitrombina III (AT-III) las plaquetas, la concentración del fibrinógeno y aumentar progresivamente los títulos de PDF y dímero D.

Estado III: La fase crítica y severa con el cuadro trombohemorrágico de gran intensidad y profunda depresión de fibrinógeno, plaquetas AT-III, dímero D, factores de coagulación y marcado aumento en los PDF, plasminógeno y plasmina.

Es frecuente en el estado III la presencia de fiebre hipotensión, acidosis e hipoxia. En la segunda y tercera fase, los hallazgos clínicos se pueden resumir así:

Piel: Púrpura, sangrados por sitios de punción, bulas hemorrágicas, necrosis focal y gangrena.

Cardiovascular: Shock, acidosis, infarto del miocardio, tromboembolismo.

Renal: Oliguria, azotemia, hematuria, necrosis cortical aguda, necrosis cortical.

Pulmonar: Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, hipoxemia, edema, hemorragia.

Sistema nervioso central (SNC): Estupor, convulsiones, coma, lesiones focales.

Gastrointestinal: Hemorragia, ulceraciones, necrosis de mucosas (2, 3, 4, 5, 6).

Hallazgos de Laboratorio

En el frotis de sangre periférica es frecuente encontrar fragmentación de los glóbulos rojos por hemólisis microangiopática, reticulocitosis, policromatofilia, leucocitosis con desviación a la izquierda, trombocitopenia y presencia de plaquetas gigantes, por recambio exagerado de éstas. Dentro de los exámenes generales de coagulación es frecuente encontrar prolongación en el tiempo de protrombina, en el TPT, en el de trombina, con frecuentes variaciones, y disminución en los niveles de fibrinógeno, como un espectro global del consumo de factores de coagulación que en buena parte se encuentran depletados. La trombocitopenia es otro hallazgo persistente lo mismo el aumento progresivo de los (PDF), del fibrinógeno por diferentes métodos y la presencia de monómeros de fibrina detectado en el test de sulfato de protamina y aumento del Dímero D. Con el cuadro clínico y estos parámetro básicos de laboratorio se puede configurar el diagnóstico de la CID.

Positividad en los exámenes de laboratorio de la C.I.D:

Examen de laboratorio	% Anormal
PDF	85-100%
Plaquetas	97%
Dímero D	93%
Sulfato de protamina	93%
AT-III	89%
Fibrinopéptido A.	88%
Tiempo de Trombina	81%
Fibrinógeno	79%
Tiempo de protrombina	76%
TPT	63%

Por otra parte, los exámenes de laboratorio dentro del estudio de la CID comprenden los siguientes, sin que como anotamos todos sean necesarios para el mencionado diagnóstico: Dímero D (dD) AT-III, fracciones 1+2 de protrombina (FP 1+2), fibrinopéptido A, factor plaquetario 4, PDF, recuento de plaquetas, test del sulfato de protamina, tiempo de trombina, fibrinógeno tiempo de protrombina y TPT. Dentro de un espectro global los hallazgos de laboratorio en la CID deben demostrar: a) activación del sistema procoagulante demostrado por la elevación del dD, las FP 1+2, fibrinopepto A y B, y complejo trombina-antitrombina (CTAT) b) activación del sistema fibrinolítico demostrado con el aumento del dD, PDF, plasmina y complejo plasmina-antiplasmina (PAP) c) evidencia del consumo de inhibidores, por la disminución de la AT-III, antiplasmina alfa-2, con factor II de la heparina, proteína C y S, y elevación de los complejos TAT y PAP d). Evidencia del daño orgánico con aumento de la de hidrogenasa láctica, creatinina y disminución del pH y del PO_2 (3, 5, 6, 20).

En un grupo de 50 pacientes controlados en nuestra Unidad de Hematología encontramos el dD aumentado en 100%, tiempo de protrombina prolongado en el 66%, y el TPT en el 64%, el test de sulfato de protamina fuertemente positivo en el 38% y el nivel de fibrinógeno bajo curiosamente sólo en el 14% tal vez porque se encontraban estos pacientes en su mayoría en el estado 2 del síndrome.

Severidad y Pronóstico de la CID

Para determinar la severidad de la CID se ha propuesto un puntaje o score, teniendo en cuenta parámetros clínicos como la temperatura, presión arterial, pulso, y frecuencia respiratoria, parámetros de laboratorio indicadores de hipercoagulabilidad y de fibrinólisis ya anotados y otros como el PO_2, el pH, la creatinina, la dehidrogenasa láctica, electrólitos y cuadro hemático. Cuando este puntaje da más de 90 el diagnóstico es poco probable; de 75 a 89 es un cuadro discreto; de 50 a 70 moderado y menos de 49 severo y de mal pronóstico. Este puntaje se deriva de la suma de los parámetros clínicos y de laboratorio ya anotados. Su aplicación determinará en el futuro su utilidad, para determinar la severidad del cuadro clínico, la eficacia del tratamiento y el pronóstico (3, 6, 20, 21).

Tratamiento

Tratamiento de la CID Aguda: Lo más importante en el tratamiento de la CID es una actitud agresiva, razonable y permanente para erradicar o controlar la situación patológica que desencadenó el proceso (22).

La secuencia del tratamiento pude resumirse así:

1. Un marco de tratamiento global e individual teniendo en cuenta la edad, estado hemodinámico, severidad de la enfermedad de base, de la trombosis, o del cuadro trombohemorrágico.

2. Tratamiento de la enfermedad de base o del proceso desencadenante: Evacuación del útero si a ello hubiere lugar, antibioterapia específica para el cuadro séptico; en las hemólisis inmunes el uso de esteroide; en las viremias los agentes antivirales; en el cáncer y las leucemias los protocolos de quimioterapia citostática, específica; en las hemólisis intravasculares el control hemodinámico, las medidas de sostén y el soporte por nefrología y así sucesivamente en cada una de las patologías ya enunciadas, también con los protocolos específicos en cada una de esas entidades.

3. Tratamiento del transtorno de la hemostasia la mayoría de los pacientes exceptuando aquellos de accidentes obstétricos o falla hepática severa, usamos la heparina para detener tempranamente la potente acción procoagulante de la trombina. El uso de bajas dosis de heparina subcutánea especialmente en los estados I de la CID; se debe tener en cuenta que es imperativo atacar la fase procoagulante e inhibir la microtrombosis, porque posteriormente esta a medida que aumenta va a condicionar el daño tisular orgánico y la falla multisistémica de los estados progresivos II y III, muchas veces irreversible. Sí predomina un cuadro de trombosis recurrimos a la terapia anticoagulante convencional a dosis plenas en infusión continua. En los estado II y en ciertos estados III de la CID utilizamos bajas dosis de heparina (ejemplo 300 unidades/hora E.V. en infusión continua), otros protocolos sin embargo tienen dosis de 20.000 a 30.000 unidades en 24 horas, vigilando estrechamente cualquier aumento en el sangrado por anticoagulación. La mejoría del estado clínico del paciente y la tendencia a la normalización en el recuento de plaquetas, el nivel de fibrinógeno, el aumento de la antitrombina AT-III y la disminución del dD, nos indicará mejoría y control de la CIF. En los pacientes con este diagnóstico no hemos recurrido con

frecuencia al uso de antiagregantes plaquetarios. En casos fulminantes de CID se ha utilizado la AT-III de origen humano ya disponible, por vía endovenosa a dosis que se calculan teniendo en cuenta el nivel inicial de AT-III, menos el nivel deseado multiplicándolo por 0.6 y por el peso corporal para lograr un nivel de AT-III siquiera del 125% lográndose una sobre vida que pasaría del 20 al 70%. Se necesitan estudios en mayor número de pacientes para ratificar estos resultados. Nuevos agentes con algún potencial terapéutico como la hirudina, el defibrotido y el gabexate potentes anticoagulante inhibidores competitivos de enzimas de la coagulación y que no necesitan interacción con la AT-III, se han utilizado pero aún son motivo de estudio. También se ha utilizado la proteína C. anticoagulante por vía endovenosa en este síndrome (25).

4. Terapias de sustitución con derivados de la sangre. Los más utilizados y con más seguridad han sido los glóbulos rojos concentrados y lavados en pacientes anémicos para mejorar el transporte de oxígeno. (20, 22, 23, 24, 26).

Los concentrados de plaquetas en cantidad de 6 a 10 unidades endovenosa al día en los cuadros de severa trombocitopenia. En los cuadros de severa depresión del fibrinógeno de menos de 80 mgr/dl se utiliza el crioprecipitado en dosis de 6 a 8 unidades al día; sin embargo componentes plasmáticos que contienen factores de coagulación o el mismo fibrinógeno, pueden mejorar cuadros de hemorragia severa en situaciones de comprobada deplesión de factores de coagulación: otras veces utilizamos plasma depletado de factores tratando de aportar proteína C. y AT-III.

5. Inhibición de la hiperfibrinólisis por agentes específicos; se utilizan en menos del 3% de los pacientes en cuadros de persistente sangrado incontrolable en donde se han demostrado altos niveles de plasmina circulante ya que su uso puede desencadenar trombosis. Ultimamente se ha utilizado el ácido tranexámico en dosis de 0.5 gr c/ 8 horas, endovenoso.

7. Terapéutica de sostén de la falla multisistémica que comprende:

a) Protección de la macrocirculación y de la microcirculación con expansores de volumen, mejoría del PO_2, control hemodinámico y vigilancia y control de perfusión.

b) Terapéutia de apoyo de la falla multisistémica a nivel renal, cardiológico, pulmonar, neurológico (presencia de convulsiones), endocrino (falla suprarenal) etc.

Tratamiento de la CID de bajo grado o crónica también tiene que ver con el tratamiento de la enfermedad de base. algunas veces se utilizan bajas dosis de heparina profiláctica o antiagregantes plaquetarios, teniendo en mente que no pocas veces pueden pasar a la forma aguda. (3, 5, 20, 22, 23).

Pronóstico: La mortalidad oscila entre el 42 y el 86% según la intensidad y severidad del cuadro. En el futuro utilizando los cuadros de severidad y pronóstico se podrá hacer un seguimiento mejor de la mejoría o deterioro de la evolución teniendo en cuenta los puntajes del grado de severidad (3).

Bibliografía

1. McKay D.G. Disseminated Intravascular Coagulation.An Intermediary Mechanism of Disease. New York. Harper and Row 1965.
2. Camacho J. A. Coagulación Intravascular Diseminada. Monografía 1976.
3. Seligsohn U. Disseminated Intravascular Coagulation. Williams Hematology. 5th Ed. MacGraw-Hill, Inc. 1995: 1497-1516.
4. Bick R.L. Disseminated Intravascular Coagulation and related syndromes: A clinical review. Sem. Thromb. Hemostas. 1988; 14(4):299-383.
5. Bithell T.C. Acquired Coagulation Disorders. Diffuse Intravascular Coagulation. Wintrobe's Clinical Hematology. 9th Ed. Lea-Febiger 1993:1480-1514.
6. Bick R.L. Disseminated Intravascular Coagulation. Med. Clin. of North Am. 1994 (may/ 78 (3): 515-554.
7. Altman R, Rouvier J, Russi R. Coagulación Intravascular diseminada. Rev. Iberoamer. Tromb. Hemostasia 1994; 7: 272-292.
8. Bone R.C. Modulators of coagulation. A critical appraisal of their role in sepsis. Arch. Intern. Med. 1992; 152: 1381-1389.
9. Edwards R.L. Rickles F.R. The role of leucocytes in the activation of blood coagulation. Sem. Hematol. 1992; 29 (3): 202-212.
10. Ishibashi M Ito N, Fujita N et al. Endothelin-1 as an aggravating factor of desseminated intravascular coagulation associated with malignant neoplasma. Cancer 1994; 73: 191-195.
11. Levine M, Hirsh J. The diagnosis and treatment of thrombosis in the cáncer patient. Sem. Oncol. 1990; 17(2): 160-171.
12. Heeb M.J. Mosher D, Griffin J.H. Activation and complexation of protein C and cleaveje and decrease of protein S in plasma of patients with intravascular coagulation. Blood 1989; 73(2):455-460.
13. Moalli R, Doye J.M. Tahhan H.R. et al. Fibrinolysis in criticaly III patients. Am. Rev. Resp. Dis. 1989; 140:287-293.
14. Moncada S. Plenary Lecture: The "Sanchez Medal" Lecture Award: Nitric Oxide 1994. XXV congress of the International Society of Hematology. Cancun. La Revista de la Investigación Clínica. 1994:15-17.
15. Petros A, Bennett D, Vallance P. Effect of oxide synthase inhibitors on hypotension in patients with septic shock. Lancet 1991; 338:1557-1558.
16. Bauer K.A. ten Cate H, Barzegar S. et al. tumor necrosis factor have a procoagulant effect on the hemostatic mechanism of humans. blood 1989; 74 (1): 165-172.
17. Amano K. Tateyama M, Inaba H et al. Fluctuations in plasma levels of thrombomodulin in patients with DIC. Thromb. Hemost. 1992; 68:404-406.
18. Camacho J. A. Riesgo Trombótico y Proteína C. Actas. VII Curso Anual Departamento de Medicina Interna. Act. Med. Col. 1988:36-50.
19. Camacho J.A. Moncaleano N.C. Goenaga I, Proteína C y Anttrombina III, Ineracción Anticoagulante. Act. Med. Col. 1988; 4 (supl): 237-275.
20. Bick R.L. Disseminated Intravascular Coagulation: Objetive criteria for Clinical and Laboratory Diagnosis and Assessment of therapeutic response. Clin. Appl. Thromb. Hemostas. 1995; (1): 3-23.
21. Wilde J.T., Kitchen S, Kinsey S. Plasma d-dimer levels and relationship to serum fibrinogen/fibrin degradations products in hypercoagulable states. Br.J. Hematol. 1989; 71:65-700.
22. Teinstein D.I. Tratament of Disseminated Intravascular coagulation. Sem. Thromb. Hemostas. 1988; 14(4):351-362.
23. Vinazzer H.A. Antithrombin III in Shock and Disseminated Intravascular Coagulation. Clin. Appl. Thrombosis/Hemostasis 1995: (1): 62-65.
24. Fourrier F, Chopin Chuart J.J. et al. Double-blind placebo-controled trial of antithrombin-III concentrates in septic shock with disseminated intravascular coagulation. Chest 1993; 104:882-888.
25. Gerson W.T, Dickerman J.D, Bovill E.G. et al. Severe adquired protein C. deficiency in purpura fulminans associated with disseminated intravascular coagulation: Treatment with protein C concentrate. Pediatrics 1993; 91: 418-422.
26. Swartz R: S, Bauer K.A, Rossemberg R.D. Clinical experience with antithrombin III concentrate in the treatment of congenital and adquired deficiency of antithrombin. Am. J. Med. 1989; 87(3B): 53S-69S.