

R.10.219



SINDROME DE COAGULACION INTRAVASCULAR

DISEMINADA

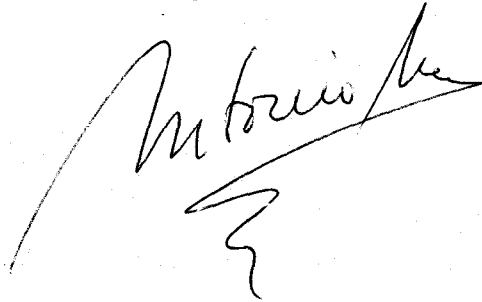
Dr. Juan Manuel Rodríguez Fernández

P/13

**CLINICA MEDICA UNIVERSIT
DE SEVILLA
PROF. DR. A. AZNAR REIG**

Don Antonio Aznar Reig, Catedrático de Patología Médica de la Facultad de Medicina, Universidad de Sevilla,

CERTIFICO: Que el Licenciado en Medicina y Cirugía, por la Facultad de Medicina de Sevilla, Don Juan Manuel Rodríguez Fernández, ha realizado la presente Tesis Doctoral bajo mi supervisión.



Sevilla, cuatro de septiembre de mil novecientos setenta y uno.

DEDICATORIA

Quiero expresar mi gratitud a la Universidad de Sevilla, Facultad de Medicina, y muy en especial a los profesores Aznar Reig y Suarez Perdiguero, por las orientaciones y ayuda prestadas que han hecho posible la presentación de esta tesis.

Asimismo deseo hacer patente mi agradecimiento a la Universidad de Ohio, U.S.A., y sobre todo al profesor Thomas D. Stevenson, por las facilidades encontradas para realizar esta tesis.

INDICE

	<u>Pag.</u>
Introducción.	1
Síndrome de Coagulación Intravascular Diseminada.	
-definición	1
-cuadro clínico	2
-datos de laboratorio	3
-hallazgos anatomopatológicos	5
Planteamiento.	6
Material	8
Métodos.	9
-pruebas de escrutinio	9
-valoración de los factores de la coagulación	9
-fibrinolisis	10
-productos de degradación del fibrinógeno	10
-hematies fragmentados(piknócitos)	15
Protocolo.	16
Grupo I: Enfermedades hematológicas.	17
Grupo II: Enfermedades hepáticas.	18
-productos de degradación del fibrinógeno en hepatopatías	19
-acantocitosis	21
Grupo III: Complicaciones obstétricas.	22
Grupo IV: Septicemias.	23
Grupo V: Enfermedades Cardiovasculares.	25

	<u>Pag.</u>
Grupo VI: Tumores.	27
Epicrítica de los Protocolos.	31
Manifestaciones Clínicas mas frecuentes en nuestros enfermos.	31
Hallazgos de Laboratorio mas importantes en nuestro estudio.	32
Hallazgos Anatomopatológicos en nuestros enfermos.	34
Patogénesis del Síndrome de Coagulación Intravascular Diseminada a la luz de nuestra experiencia.	35
Diagnóstico diferencial entre Coagulación Intravas cular y Fibrinólisis Primaria.	39
Hematies fragmentados(Piknócitos).	42
Etiología del Síndrome de Coagulación Intravascular Diseminada a la luz de nuestros hallazgos.	43
Estudio de factores que condicionan el desarrollo del Síndrome de Coagulación Intravascular Dise minada.	48
Terapéutica: Heparina.	52
Pronóstico.	55
Conclusiones.	56
Figuras(microfotografías)	62
Bibliografía	76

INTRODUCCION Y PLANTEAMIENTO

El síndrome de coagulación intravascular diseminada o coagulopatía consumptiva, ha sido sólo recientemente reconocido. (Rodríguez-Erdman y Verstraete, 1965^{22,23}). Esta caracterizado por una diatesis hemorrágica, debida a una activación in vivo del mecanismo de la coagulación y una depleción de aquellos factores de la coagulación que son normalmente utilizados durante la formación del trombo, (plaquetas, fibrinógeno, protrombina, factores V y VIII).

Este síndrome ha sido descrito en asociación con una variedad de entidades clínicas, entre las cuales las mas frecuentemente encontradas son: a) Complicaciones obstétricas, principalmente abruptio placenta y embolias de líquido amniótico. b) Carcinomas c) Infecciones, en especial septicemias debidas a bacterias, aunque otros microorganismos han sido implicados, como virus, rickettsias, hongos y protozoos. d) Hemólisis intravascular debidas a transfusiones de sangres incompatibles. e) Púrpura fulminante. f) Discrasias sanguíneas, principalmente la púrpura trombótica trombocitopénica, el síndrome urémico-hemolítico y leucemias, en especial leucemias agudas promielocíticas. g) Como complicación de la cirugía cardiovascular.

El síndrome de coagulación intravascular diseminada se puede presentar en dos formas, aguda y crónica. Esta clasificación esta basada principalmente en la duración clínica: horas o días la forma aguda y semanas o meses la forma crónica.

El tipo agudo es el que se presenta mas frecuentemente y el que ha sido ampliamente reconocido y publicado. En cambio el tipo crónico no fue reconocido hasta el año 1968 cuando Mosesson⁽²⁹⁾ descri-



bió una enferma con un carcinoma de ovario, en la que el síndrome fue diagnosticado varios meses antes que el tumor. En el verano del mismo año nosotros tuvimos ocasión de observar una enferma con un síndrome crónico de coagulación intravascular diseminada, asociado con un carcinoma de pulmón. En este caso⁽⁵⁷⁾ los síntomas pulmonares precedieron en varios meses la aparición clínica del síndrome. Hasta la fecha estos han sido los dos únicos casos descritos de la forma crónica, aunque nosotros consideramos que su frecuencia es mayor y que simplemente pasan desapercibidos debido a los pocos síntomas que presentan o a la carencia absoluta de ellos.

El cuadro clínico que presentan los enfermos con un síndrome de coagulación intravascular diseminada es el de la enfermedad básica, (carcinoma, septicemia, abruptio placenta, etc.). En las formas más típicas se encuentra superimpuesta una diatesis hemorrágica, con manifestaciones fundamentalmente cutáneas, (petequias y equimosis), y mucosas, (melenas, epistaxis, etc), ofreciendo las mucosas a la inspección un punteado hemorrágico, sin ulceración. En algunos casos se encuentran trombosis de las venas superficiales o profundas, o de grandes arterias, a veces como síntoma único o predominante, en especial en aquellos casos en que la enfermedad básica es una neoplasia. (9,10,12,24,25). En otras ocasiones las manifestaciones predominantes son las de una anemia hemolítica, de tipo intravascular, (anemia hemolítica microangiopática⁽⁵⁾).

En nuestra experiencia esta anemia hemolítica y el síndrome hemorrágico han sido las manifestaciones más frecuentes en enfermos con coagulopatía intravascular diseminada, siendo en líneas generales tanto más acusadas estas manifestaciones cuanto más agudo es

el síndrome.

Sin embargo, como puede fácilmente desprenderse de lo anterior, no existe un cuadro clínico específico del síndrome de coagulación intravascular diseminada, por lo que clínicamente sólo puede hacerse un diagnóstico presumptivo, mientras que la confirmación viene dada por el laboratorio.

Desde el punto de vista de los hallazgos de laboratorio, estos enfermos presentan una marcada reducción de los niveles plasmáticos de los factores de la coagulación que son usualmente utilizados en el proceso coagulativo. Es un hecho de todos conocido que cuando la sangre es dejada coagular en un tubo de ensayo, sólo algunos de los factores de la coagulación van a estar presentes en el suero después que la retracción del coágulo ha ocurrido. Estos factores son VII, IX, XI y XII. Los demás han sido "consumidos" durante la formación del trombo, a saber, fibrinógeno(I), protrombina(II) y V y VIII, aunque con frecuencia una pequeña cantidad de protrombina puede ser detectada en el suero. Asimismo las plaquetas también son utilizadas en la formación del coágulo, no estando presentes en el suero.

Si el mecanismo de la coagulación es puesto en marcha in vivo se produce un coágulo intravascularmente y, al igual que en el tubo de ensayo, el fibrinógeno, la protrombina y los factores V y VII son utilizados en el proceso de formación del trombo, así como las plaquetas, cuya agregación constituye el primer paso en la formación del coágulo. La reducción de los niveles plasmáticos de estos factores es lo que buscamos en el laboratorio y en lo que se basa el diagnóstico.

Plaquetopenia, hipofibrinogenemia, hipoprotrombinemia y la reducción de los niveles plasmáticos de los factores V y VIII son característicos y diagnósticos del síndrome de coagulación intravascular diseminada. De ellos, plaquetopenia, hipofibrinogenemia y disminución de la concentración del factor V son los hallazgos más constantes. Hipoprotrombinemia y reducción del nivel del factor VIII son encontrados más irregularmente, y la presencia de estos dos factores dentro de los límites normales no excluye el diagnóstico de coagulopatía intravascular.^(57,30)

En general puede decirse que las anomalías en la coagulación que se encuentran en el laboratorio van a ser tanto mayores cuanto más agudo es el síndrome. En la forma aguda se encuentra una marcada plaquetopenia y una gran prolongación del tiempo de protrombina y del tiempo parcial de tromboplastina. Las determinaciones del fibrinógeno, protrombina y los factores V y VIII muestran niveles muy bajos. Con respecto al factor VIII hay que resaltar que los niveles encontrados en el plasma van a depender no sólo de la intensidad y rapidez del proceso coagulopático intravascular, como ocurre con los demás factores, sino también del nivel plasmático previo a la ocurrencia del síndrome. Amplias variaciones del nivel del factor antihemofílico son reconocidas hoy día, y así Corrigan⁽³⁰⁾ encontró valores normales en enfermos con un síndrome de coagulación intravascular secundario a septicemias, los cuales presentaban previamente valores muy elevados de factor VIII en el plasma.

En la forma crónica, plaquetopenia se encuentra siempre, pero el tiempo de protrombina y el tiempo parcial de tromboplastina pueden ser

normales, así como los valores de fibrinógeno y del factor V en plasma. En el caso descrito por Mosesson⁽²⁹⁾ plaquetopenia e hipofibrinogenemia fueron las únicas anomalías encontradas en el laboratorio, y en nuestro caso⁽⁵⁷⁾ las plaquetas fueron el único factor que aparecía disminuido. Sin embargo otros dos hechos estaban presentes en el caso estudiado por nosotros: uno, la presencia de productos de degradación del fibrinógeno en elevada concentración y dos, la presencia en la sangre periférica de numerosos hematies fragmentados, (piknócitos). Ambos han sido descritos previamente en enfermos con síndrome de coagulación intravascular diseminada, aunque de una manera inconstante. Su importancia la discutiremos posteriormente en este trabajo.

Anatomopatológicamente el síndrome de coagulación intravascular está caracterizado por una trombosis diseminada. Los trombos se encuentran localizados en capilares y arteriolas, y pueden encontrarse en cualquier órgano, aunque ocurren más frecuentemente en el corazón, páncreas, riñones, cerebro y suprarrenales. Estos trombos son de tipo hialino y están compuestos fundamentalmente de fibrina.

El pronóstico del síndrome de coagulación intravascular es muy grave, y en la mayoría de los casos publicados la muerte sobrevino en las primeras horas o días del comienzo de la diatesis hemorrágica.

La rapidez con que este síndrome puede desarrollarse y conducir a la muerte del enfermo es particularmente manifiesta en los posoperados cardiovasculares. A partir del uso de injertos se observó que algunos de estos enfermos empezaban a sangrar difusamente, en sábana, en la misma mesa de operaciones o inmediatamente después de la intervención quirúrgica y morían en unas horas. La autopsia revelaba el ya clásico trombo hialino difusamente presente en, prácticamente, todos los órganos.

En nuestro hospital, donde la cirugía cardiovascular es prominente, nosotros nos hemos visto enfrentados con el problema del diagnóstico diferencial de las diatesis hemorrágicas que complican procesos operatorios. En estos casos la decisión a tomar ha de ser inmediata, y nosotros nos encontramos con el hecho de que el criterio diagnóstico del síndrome de coagulación intravascular no estaba bien definido, y que los métodos necesarios para llegar a confirmarlo consumían horas de trabajo. Fue nuestra experiencia personal en dos casos que, cuando pudimos confirmar el diagnóstico de coagulopatía intravascular, con los métodos hasta entonces descritos, habían transcurrido 24 horas, y los dos enfermos habían fallecido. Así pues nos encontramos con un diagnóstico seguro y brillante, pero que en nada había podido ayudar al enfermo, que es el fin único de la Medicina.

Aguijoneado por esto decidimos buscar por una parte una serie de criterios que permitieran hacer un diagnóstico seguro de coagulopatía intravascular diseminada y, por otra, que a estos criterios pudiera llegarse mediante pruebas de laboratorio que pudieran ser

MATERIAL Y METODO

Por un periodo de seis meses estudiamos todos los enfermos admitidos en el hospital con una diatesis hemorrágica o en los cuales la posibilidad de un síndrome de coagulación intravascular diseminada fue considerada, aunque fuera remota. Nuestros enfermos fueron agrupados para posterior interpretación en los siguientes grupos: I) Enfermedades sanguíneas. 2) Enfermedades hepáticas. 3) Septicemias. 4) Complicaciones obstétricas. 5) Cirugía cardiovascular. 6) Tumores.

Estos enfermos fueron estudiados inmediatamente despues de su admisión al Hospital y fueron repetidos en diferentes ocasiones en el curso de la evolución clínica, e inmediatamente despues de la instauración de un tratamiento, bien fuera médico o quirúrgico. Al mismo tiempo todos nuestros métodos fueron controlados con individuos normales, para la cual utilizamos la población numerosa y variada de donantes voluntarios de sangre que acudian a nuestro hospital.

Estos estudios comprendian por un lado una evaluación clínica del enfermo y por el otro una serie de pruebas de laboratorio. Los estudios de laboratorio abarcan dos grandes grupos:

I) El primero esta dirigido al estudio de los factores de la coagulación usualmente consumidos en el proceso de formación del trombo.

II) El segundo grupo estudia la fase de fibrinolisis o última fase del proceso de coagulación sanguínea.

I.-El primer grupo comprende a su vez dos subgrupos: a) Incluye

pruebas de escrutinio que van a darnos valores anormales cuando uno o mas de los factores de la coagulación estan disminuidos, pero sin especificar cual de ellos. Estas pruebas son:

El tiempo de protrombina. (técnica de Quick modificada⁵⁰).

El tiempo parcial de tromboplastina activado.⁽⁵⁰⁾

El tiempo de protrombina nos registra las reducciones en la concentración de los factores V, VII y X.

El tiempo parcial de tromboplastina registra las alteraciones que ocurren en la fase de formación de tromboplastina. Al utilizar nosotros la técnica activada estandarizamos la activación de los factores XI y XII de la fase de contacto, con lo que las modificaciones registradas por esta técnica van a representar fundamentalmente reducciones en las concentraciones plasmáticas de los factores VIII y IX, y en menor grado, del factor X.

Por otro lado, ambos procedimientos registran las reducciones de fibrinógeno y protrombina, ya que ellos constituyen los substratos para la formación del coagulo de fibrina, cuya aparición en el tubo de ensayo constituye el punto final de ambas pruebas.

b) Comprende procedimientos dirigidos a la determinación de la concentración plasmática de cada uno de los factores que son utilizados y consumidos durante la coagulación, a saber, fibrinógeno, protrombina, plaquetas, V y VIII. Estos procedimientos fueron:

Fibrinógeno.- El nivel plasmático de fibrinógeno fue determinado mediante dos métodos: uno de titulación, segun la técnica de Sharp,

como es descrita por Hardisty e Ingram⁽⁴⁸⁾, y otro cuantitativo, utilizando una técnica turbidimétrica⁽⁶⁴⁾

Factor V.-Su concentración fue determinada utilizando la técnica de Stefanini como es descrita por Hardisty e Ingram⁽⁴⁸⁾. Esta concentración es expresada en tantos por ciento de la actividad biológica de un control.

Factor VIII.-Su nivel plasmático se estudió utilizando la técnica de Hardisty y MacPherson⁽⁴⁸⁾. La concentración del factor antihemofílico es expresada en tantos por ciento de la actividad biológica del control.

Plaquetas.- El recuento de plaquetas se hizo utilizando la técnica de contraste de fase de Brecker y Cronkite⁽⁵⁵⁾.

II.-La fase de fibrinólisis fue estudiada mediante:

Investigación de Fibrinolisinias.-Su actividad biológica fue estudiada con la técnica de Sharp y Eggleton⁽⁴⁸⁾. Los resultados se expresan como actividad aumentada o no aumentada.

Investigación de los productos de degradación del fibrinógeno.- Estos fueron estudiados utilizando en primer lugar dos técnicas clásicas: la inmunodifusión doble en agar, descrita por Outcherlony⁽⁶⁵⁾ y la inmunolectroforesis en agar, siguiendo la técnica de Grabar y Williams⁽⁶⁶⁾. Sin embargo, estos dos procedimientos exigen una espera de 18 horas como mínimo antes de poder obtener un resultado y ya que, como después veremos, la presencia de estos productos de degradación en el suero la consideramos esencial en el diagnóstico de coagulopatía consumptiva, nos dedicamos a buscar un método que fuera de corta realización, reproducible, sencillo y sensible. Nosotros creemos haber

encontrado dos métodos que reúnen dichas condiciones y que son descritos a continuación:

-Prueba de aglutinación utilizando partículas de latex: En este método utilizamos partículas de latex cubiertas con antifibrinógeno. En un principio compramos partículas de latex y las cubrimos con antifibrinógeno obtenido en conejos, incubando ambos en diluciones progresivas. Posteriormente utilizamos las partículas que ofrecen los laboratorios Hyland, en que las partículas de latex ya están cubiertas con antifibrinógeno.⁽⁵⁶⁾

Este método utiliza la propiedad de los productos de degradación del fibrinógeno y de la fibrina de reaccionar indistintamente con antifibrinógeno y antifibrina.^(18, 21, 35)

La sangre del enfermo es recogida en un tubo de ensayo conteniendo una solución de EACA(ácido epsilon aminocaproico), de una concentración iónica de 0,04M, y trombina humana. Esta solución puede mantenerse a -20°C durante meses.

El objetivo de la trombina en esta solución es el producir la coagulación de todo el fibrinógeno que haya podido quedar en el suero del enfermo, debido a una anomalía en el mecanismo de la coagulación, evitando así que obtengamos un falso resultado positivo al analizar dicho suero con antifibrinógeno. Por otro lado al no ser los productos de degradación del fibrinógeno y fibrina coagulables por la trombina, no se producen falsos negativos. En cuanto al ácido epsilon aminocaproico, es un inhibidor de la fibrinolisis y su objetivo es el evitar la fibrinolisis que normalmente ocurre in vitro, evitando así la formación de productos de degradación de fibrina in vitro y con

ello falsos positivos.

Dos centímetros y medio de sangre del enfermo se recogen en el tubo de ensayo conteniendo 0,5cc de una solución 0,04M de BACA y dos gotas de trombina humana, a una concentración de 50 unidades por milímetro cúbico. Una vez obtenido el coagulo se deja retraer a 37°C durante 45 minutos a una hora. El suero se separa y se hacen diluciones progresivas en suero salino, (ClNa 9,8%, pH 8,6). Nosotros hacemos dobles diluciones empezando por I:2. De cada una de estas diluciones se toman 0,05cc y se colocan en las cavidades de una placa de cristal de las utilizadas en serologia. A cada cavidad se añade 0,04cc de las partículas de latex. Inmediatamente la placa se somete a una rotación de 150 revoluciones por minuto durante 4 minutos, al cabo de los cuales se lee la presencia de aglutinación mediante luz indirecta contra un fondo obscuro. La lectura debe hacerse en los primeros dos minutos.

Una sangre control debe utilizarse como control negativo, debiendo sufrir las mismas manipulaciones que la sangre del enfermo.

Nosotros estudiamos 100 muestras de sangre de individuos normales, (donantes voluntarios), y encontramos que un 85% de ellos presentaban una aglutinación débil a una dilución de I:4. 15% tenían una aglutinación a una dilución de I:16, pero ninguno presentó una aglutinación a una dilución superior a I:16. Nosotros consideramos I:2 - I:16 el margen de lo normal con esta técnica. Valores por encima de I:16 los consideramos positivos, en especial I:64 o superior, puesto que es una regla general en laboratorio el considerar una variación de una dilución como dentro de las posibilidades técnicas de error.

-Electroinmunodifusión: Nosotros modificamos la técnica de electroinmunodifusión de Feinber y Hill⁽⁵⁸⁾ y la aplicamos a la determinación de los productos de degradación del fibrinógeno y fibrina. La sangre es recogida de igual forma que en el método anterior. Las placas de agar se preparan al mismo tiempo que la retracción del coagulo tiene lugar. Para ello utilizamos una solución al 1% de agar en un tampon de tris-barbital, pH 8,6 y concentración ionica 0,05M⁽⁵⁹⁾. Una vez que la placa de agar ha solidificado aplicamos sobre ella una lámina de plexiglas de nuestra fabricación. Esta lámina tiene orificios hechos por parejas, siendo la separación entre estos orificios de 5mm. Estos orificios son de forma cónica, teniendo el área de contacto con el agar un diametro de 0,5mm. En uno de los orificios de cada pareja se colocan 5 lambdas de antifibrinógeno y en el otro 5 lambdas de suero del enfermo, dejandose difundir a traves del agar de 45 a 60 minutos. Una vez acabada la difusión se aplica a la placa de agar una corriente electrica de 110v/30mA durante 60 minutos, para lo cual cualquier fuente de energia de las usadas en inmunolectroforesis puede usarse.

Este procedimiento esta basado en dos hechos: uno, que el fibrinógeno y sus productos de degradación, asi como los de la fibrina, se mueven en un pH alcalino y bajo la acción de la corriente eléctrica hacia el ánodo y, dos, que los anticuerpos de tipo IgG presentan una movilidad catódica por electroendosmosis en las mismas condiciones, lo que es particularmente acentuado cuando el medio usado es agar. De manera que si se coloca el antifibrinógeno cerca del ánodo y el suero del enfermo cerca del cátodo, ambos se encontraran a mitad del

camino y formaran una línea de precipitación. Utilizando plasma de individuos normales encontramos una línea de precipitación cerca del sitio de aplicación del plasma, (dado que el fibrinógeno se mueve muy lentamente) (fig. 8). Haciendo diluciones progresivas de plasma en salino o en el mismo tampón empleado para diluir el agar, encontramos que la dilución 1:10 era la que daba una línea de precipitación más nítida, incluido el plasma puro, debido probablemente a que en ella se evita el exceso de antígeno que existe con el plasma puro. Esta dilución es la que siempre usamos como control positivo.

Como control negativo usamos suero de una persona normal, obtenido en las mismas condiciones que el del enfermo. Nosotros estudiamos 100 sueros de individuos normales (donantes voluntarios de sangre), y en ninguno de ellos obtuvimos precipitación, (fig. 8). De esta forma la presencia de una línea de precipitación con este método la consideramos indicativa de la presencia de productos de degradación de fibrinógeno o fibrina en la circulación del enfermo.

Una vez con la certeza de poseer dos procedimientos para la detección de los productos de degradación del fibrinógeno que no daban falsos positivos o negativos y que podían ser hechos en un corto espacio de tiempo, (una hora desde el momento de la extracción de la sangre el método de las partículas de latex y tres horas la electroinmunodifusión), tratamos de determinar su sensibilidad.

Para ello utilizamos diluciones progresivas de fibrinógeno puro, (Warner - Chilcott), en ambos procedimientos. Con la técnica de latex encontramos aglutinación hasta una concentración de fibrinógeno de $6 \mu\text{g}/\text{ml}$, y con la de electroinmunodifusión pudimos detectar concentraciones

nes de fibrinógeno de 3.g/ml.

Por tanto estas dos pruebas reúnen las condiciones que expusimos al comienzo del estudio: sencillez, rapidez, reproductibilidad y sensibilidad.

Aun añadimos a nuestro estudio otro parámetro que no se puede incluir en ninguno de los dos grandes grupos en que hemos dividido nuestro procedimientos de laboratorio. Se trata del estudio de piknócitos en la sangre periférica mediante un frotis sanguíneo. En nuestro primer caso quedamos impresionados por la gran cantidad de hematies fragmentados o piknócitos que estaban presentes en la sangre periférica. Se trata de hematies de pequeño tamaño y formas irregulares y bizarras (figs. 1 y 2).

Entonces decidimos buscar estos hematies en todas las muestras de sangre que entraran en nuestro laboratorio. Así estudiamos más de 500 muestras de sangre periférica en frotis teñidos con el método de Wright. Incluían infecciones, leucemias, anemias de diversa etiología, mielofibrosis, postoperados, etc. Veinticinco por ciento presentaban hematies fragmentados en una proporción igual o inferior a 0,5%. Setenta y cinco por ciento no presentaban ninguno. Así nosotros consideramos como normal de 0 a 0,5 piknócitos por 100 hematies en la sangre periférica.

PROTOCOLO

Estudiamos setenta enfermos en los que el síndrome de coagulación intravascular diseminada fue considerado en la evaluación clínica, al menos como diagnóstico diferencial. En todos ellos realizamos las pruebas de laboratorio descritas en el capítulo anterior, de acuerdo con el siguiente protocolo:

- A.-Investigación de hematies fragmentados en la sangre periférica.
- B.-Recuento de plaquetas.
- C.-Tiempo de protrombina.
- D.-Tiempo parcial activado de tromboplastina.
- E.-Concentración plasmática de fibrinógeno.
- F.-Actividad fibrinolítica del plasma.
- G.-Investigación de productos de degradación del fibrinógeno en el suero, mediante la técnica de aglutinación con partículas de latex.

Estos estudios pueden ser realizados por una sola persona en un máximo de una hora y quince minutos desde el momento en que la sangre entra en el laboratorio.

En aquellos casos en que se consideró la existencia de una coagulopatía intravascular diseminada el tratamiento fue instaurado inmediatamente, mientras se realizaba el resto de las pruebas, que requieren mas tiempo y personal mas especializado, y que son:

- H.-Determinación de la concentración plasmática del factor V.
- I.-Determinación de la concentración plasmática del factor VIII.

TABLA I

<u>PRUEBAS DE LABORATORIO</u>	<u>VALORES: NORMALES</u>	<u>PATOLOGICOS</u>
RECuento DE PLAQUETAS	133,000-375,000/mm	Menos de 100,000/ml
TIEMPO DE PROTROMBINA.(T.P.)	12". Mas del 70%	2" mas que el control. Menos del 70%
TIEMPO PARCIAL ACTIVADO DE TROMBOPLASTINA. (T.P.A.T.)	Menos de 42"	10" mas que el control
CONCENTRACION DE FIBRINOGENO: Metodo cuantitativo Metodo de titulacion	235-340mg/ml 1:27 - 1:81	Menos de 100mg/ml Inferior a 1:27
ACTIVIDAD FIBRINOLITICA DEL PLASMA.	No aumentada	Aumentada
PRODUCTOS DE DEGRADACION DE FIBRINOGENO.(P.D.F.) Aglutinación con partículas de latex. Electro-inmuno-difusión.	1:4 - 1:16 Negativa	Superior a 1:64 Precipitacion
MORFOLOGIA DE LOS HEMATIES (PIKNOCITOS). Extensión de sangre periferica.	0-0'5% hematies	Mas de 1% hematies
CONCENTRACION PLASMATICA DE ACELERINA.(FACTOR V)	50-200% actividad biológica.	Menos del 50% de actividad biológica.
CONCENTRACION PLASMATICA DE FACTOR ANTIHEMOFILICO.(VIII)	50-250% actividad biológica.	Menos del 50% de actividad biológica.

J.-Investigación de productos de degradación del fibrinógeno mediante la técnica de electro-inmuno-difusión.

En la tabla I hemos resumido los valores normales de nuestros procedimientos y nuestros parámetros de anormalidad.

Para facilitar la interpretación de los resultados dividimos a nuestros enfermos en seis diferentes categorías, de acuerdo con la enfermedad básica. Estos grupos son:

- I.- Enfermedades hematológicas.
- II.- Enfermedades hepáticas.
- III.- Septicemias.
- IV.- Complicaciones obstétricas.
- V.- Procesos cardiovasculares en los que se realizó una intervención quirúrgica de reparación.
- VI.- Tumores.

GRUPO I: ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS

Cuatro enfermos con diatesis hemorrágicas fueron estudiados en este grupo. Los diagnósticos y resultados obtenidos se expresan en la tabla II. Se trata de tres mujeres y un hombre. Las edades oscilaron entre 23 y 50 años.

Dos de ellos desarrollaron un síndrome de coagulación intravascular diseminada. (Expresado en las tablas con las siglas C.I.D.). Uno era una mujer de 40 años con una púrpura trombótica trombocitopénica, entidad en la que consideramos al síndrome de coagulación intravascular como parte integrante de su patogénesis y no como una com-

ENFERMEDADES DE LA SANGRE

	PIKNOCITOS	TP	TPAT	FIBRINOGENO	FIBRINOLISIS	PLAQUETAS	PDF	
1-PUPURA TROMBOTICA TROMBOCITOPENICA.	5%	N	N	N		↓	↓	Coagulopatía Intravascular Diseminada.
2-DEFICIT DE FACTOR XII	0	N	N	N		N	N	
3-TRATAMIENTO CON ANTI- COAGULANTES(CUMADINA).	0	↑	↓	N		↓	N	
4-LITIASIS RENAL.	2	↑	↑	N		↓	↓	C. I. D.

plicación.

El otro era una mujer de 23 años que en el curso de una intervención quirúrgica para remover un cálculo pélvico, desarrolló bruscamente una hemorragia en sábana en el campo operatorio. En realidad no se trata de un proceso hematológico per se, pero la incluimos en este grupo por considerar que el síndrome de coagulación intravascular fue debido al paso a la circulación de parte de la trombina usada localmente en el acto operatorio.

El primer caso falleció y en la autopsia se encontraron numerosos trombos hialinos en el interior de arteriolas y capilares. (figs. 5 y 6). El segundo caso se recuperó sin tratamiento.

GRUPO II: ENFERMEDADES HEPATICAS

Ocho enfermos con procesos hepáticos fueron estudiados. Los diagnósticos y resultados se encuentran en la tabla III. De ellos cinco eran varones y tres hembras. Las edades oscilaron entre 22 y 57 años.

Ninguno de ellos presentó un síndrome de coagulación intravascular. Sin embargo, como puede verse en la tabla III, algunos de ellos presentaban anomalías en todos los parámetros estudiados y reseñados en dicha tabla, mas un descenso en la concentración plasmática del factor V, pero la carencia de un descenso de la concentración del factor VIII en todos ellos y de una piknocitosis, mas el número normal de plaquetas en algunos y el descenso de la concentración plasmática del factor VII, de origen hepático, nos indujo a la conclu-

ENFERMEDADES HEPATICAS

		PIKNOCITOS	TP	TPAT	FIBRINOGENO	FIBRINOLISIS	PLAQUETAS	PDF	
CIRROSIS	1-	0'5%	↑	N	N	↑	N	↑	Fibrinolisis secundaria a cirrosis.
	2-	0	↑	↑	↓	N	↓	N	
HEPATITIS	3-	1	↑	↑	↓	N	N	↑	
	4-	2	↑	↑	N	N	↓	↑	
HEPATOMA	5-	0'5	↑	N	N	N	N	N	
TRAUMA	6-	0'5	↑	N	N	N	↓	↑	
	7-	0'5	↑	↑	N	N	N	↑	
HIPOVITAMINOSIS K	8-	0	↑	↑	N	N	N	↑	

sión de que las alteraciones de nuestras pruebas eran debidas a un daño hepático y no a una coagulopatía consumptiva.

La presencia de productos de degradación del fibrinógeno en concentraciones elevadas en algunos de estos enfermos, de acuerdo con nuestras técnicas, merece consideración especial. Elevada concentración de estos productos en el suero de enfermos cirróticos ha sido publicada previamente, (Merskey ³⁵), habiendo sido consideradas como falsos positivos de las pruebas usadas. Sin embargo nosotros no creemos que en nuestros casos estemos ante falsos positivos sino que, como despues veremos en detalle, estos enfermos poseen en su circulación "algo" que inmunologicamente se comporta como fibrinógeno.

Uno de los enfermos cirróticos de nuestro estudio, (nº I, tabla III), presentó una actividad fibrinolítica moderadamente aumentada y una elevada concentración de productos de degradación del fibrinógeno.

Fibrinolisis aumentada en enfermos cirróticos ha sido documentada previamente, ³⁵ En estos casos se produce una digestión intravascular del fibrinógeno, que se manifiesta en un aumento de sus productos de degradación en la circulación. Sin embargo esta explicación no es válida para explicar la presencia de productos de degradación del fibrinógeno en dos enfermos con hepatitis aguda y dos enfermos con trauma hepático. En estos cuatro casos estudiados por nosotros la actividad fibrinolítica era normal, pero en todos ellos hubo necrosis tisular hepática. Nosotros creemos, aunque no tenemos mas bases para ello que nuestras observaciones, que en enfermos con necrosis hepática de la etiología que sea existe una salida de fibrinógeno, o de sus inmediatos predecesores, desde la célula hepática a la circulación, de la misma forma

que se produce una elevación de transaminasas en los mismos casos de necrosis hepática. Son estos productos liberados en la circulación los que nosotros recogemos en nuestras pruebas, puesto que hemos de tener siempre en cuenta que nosotros utilizamos métodos inmunológicos para investigar los productos de degradación del fibrinógeno, por lo que vamos a detectar todos aquellos productos que posean sitios antigénicos capaces de reaccionar con antifibrinógeno, ya sea el mismo fibrinógeno, sus inmediatos predecesores en el proceso de síntesis o sus productos de lisis.

Un caso que en nuestra experiencia ha sido único es el reseñado en último lugar en la tabla III. Un hombre de 57 años fue admitido en el hospital con hematemesis y una hemoglobina de 8gm%. Los estudios radiográficos y de laboratorio fueron negativos en cuanto a determinar la causa de la hemorragia. Sin embargo se encontró una marcada alteración de la coagulación, con tiempos de protrombina y tromboplastina prolongados y una elevada concentración de productos de degradación del fibrinógeno. Las concentraciones de fibrinógeno y factores V y VIII estaban dentro de los límites normales, pero encontramos una marcada disminución de las concentraciones de protrombina y de los factores VII, IX y X que son dependientes de la vitamina K para su formación en la célula hepática. Se administraron 25mg de vitamina K por vía intravenosa y seis horas después se repitieron todos los estudios anteriores que, ante nuestra sorpresa, se encontraban dentro de los límites normales, incluidos los productos de degradación del fibrinógeno que descendieron desde un título de I:2048 a I:128, y a las 12 horas de la administración de la vitamina K era inferior a I:16. Al mismo tiempo la hematemesis cesó y la concentración de hemoglobina aumento paulatinamente. Nosotros consideramos que el enfermo tenía una deficiencia de vitamina K, probablemente nutritiva, que respondió

marcadamente rápido y bien a la administración de vitamina K. Sin embargo el ascenso y descenso paralelo de la concentración de productos de degradación del fibrinógeno, no puede ser explicado en la ausencia de un daño hepático, a menos que consideremos una alteración de la permeabilidad de la membrana celular hepática, con salida de fibrinógeno o prefibrinógeno a la circulación. Sin embargo también podría esperarse un aumento de las transaminasas por el mismo mecanismo, cosa que no ocurrió. Tampoco podemos explicar cómo un déficit de vitamina K podría producir una alteración selectiva de la membrana celular, pero a falta de otra explicación ésta nos parece una posibilidad a considerar.

Otro punto de interés en este grupo de enfermos hepáticos viene representado por la presencia de "piknócitos en las dos enfermas con hepatitis necrótica aguda. Como dijimos anteriormente la presencia de piknócitos la consideramos muy característica del síndrome de coagulación intravascular diseminada, que no presentaba ninguna de estas dos enfermas. En realidad en estos dos casos no se trataba de hematies fragmentados sino de acantocitosis. Los acantocitos son hematies completos, no fragmentados, con prolongaciones irregulares y finas en sus superficies, debidas a alteraciones de la membrana celular. Han sido descritos primeramente en un síndrome congénito caracterizado por esteatorrea, retardo del crecimiento, alteraciones neurológicas progresivas y degeneración de la retina. Posteriormente fue descrita una forma adquirida de acantocitosis en enfermos con grave afectación hepática, grupo al que pertenecen nuestras dos enfermas.

GRUPO III: COMPLICACIONES OBSTETRICAS

Estudiamos cuatro enfermos que presentaron complicaciones de tipo hemorrágico o embólico en el inmediato postpartum. Al mismo tiempo fueron estudiadas diez mujeres que no presentaron ninguna complicación durante el parto o en el periodo inmediatamente posterior. Las edades oscilaron entre los 20 y los 35 años.

Los resultados obtenidos en las diez mujeres estudiadas como control estaban dentro de los límites normales. Los estudios de los cuatro enfermos que presentaron complicaciones estan detallados en la tabla IV. De estos cuatro enfermos dos desarrollaron un síndrome de coagulación intravascular diseminada. En el primer caso la enferma tuvo una embolia pulmonar durante la cesárea y murió varios días después. En el segundo caso se presentó una profusa hemorragia vaginal inmediatamente después del parto. Un rápido vaciado del útero fue suficiente para detener la hemorragia y hacer regresar el síndrome.

El tercer caso reseñado en la tabla IV es mas complicado, puesto que la enferma fue admitida al hospital febril, en shock y con un elevado nitrógeno ureico, después de nueve días de haber sufrido una cesárea e histerectomia. Nosotros creemos que esta enferma tuvo una coagulopatía intravascular, pues poseía una elevada concentración de productos de degradación del fibrinógeno, junto con una alteración del tiempo de protrombina, que no se corregía al añadir factor VII ó suero y si con plasma, y con una ligera píknotosis (I^o). Sin embargo esta complicación estuvo relacionada probablemente mas con un proceso séptico que con el hecho de la cesárea, dado el intervalo de tiempo.

El cuarto caso representa un problema diferente. Mientras los dos

COMPLICACIONES OBSTETRICAS

	PIKNOCITOS	TP	TPAT	FIBRINOGENO	FIBRINOLISIS	PLAQUETAS	PDF		
CESAREA: EMBOLIA PULMONAR.	1-	3%	↑	↑	N	N	↓	↑	C.I.D.
PARTO: HEMORRAGIA VAGINAL.	2-	2	↑	↑	↓	N	↓	↑	C.I.D.
PARTO: SHOCK Y UREMIA.	3-	1	↑	N	N	N	N	↑	
HISTERECTOMIA: HEMATOMAS.	4-	0	N	N	N	N	N	↑	Fibrinolisis Local.

primeros son ejemplos de complicaciones fulminantes y que ponen en peligro la vida de la enferma, este caso es un problema local, de hematomas perivaginales secundarios a hemorragia en sábana en el área operatoria tras una histerectomía. Los hematomas fueron vaciados vía vaginal en varias ocasiones y mediante laparotomía en otra ocasión, en el curso de varios meses, durante los cuales se superimpusieron infecciones locales. En este caso lo único que pudimos detectar fue la presencia de una concentración elevada de los productos de degradación del fibrinógeno, lo que consideramos debido a un proceso fibrinolítico local, debido a sustancias fibrinolíticas del tipo de la urokinasa, muy abundantes en el tracto genitourinario, y a infecciones locales crónicas. A pesar de que la actividad fibrinolítica sanguínea general no estaba aumentada, la enferma fue tratada con ácido epsilon aminocaproico por vía oral, aparte del tratamiento antibiótico que venía recibiendo durante meses. A raíz del uso del agente antifibrinolítico la hemorragia y fiebre cesaron y la enferma fue dada de alta.

GRUPO IV: SEPTICEMIAS

Seis casos de septicemias fueron estudiados. Dos fueron hembras y cuatro varones. Las edades oscilaron entre los 12 y los 64 años. Los hallazgos de laboratorio están detallados en la tabla V.

Uno de ellos presentó un cuadro característico de coagulación intravascular diseminada. (caso Nº 6). Se trataba de una niña de 12 años que fue traída al hospital semicomatosa y con grandes equimo-

SEPTICEMIAS

PIKNOCITOS TP TPAT FIBRINOGENO FIBRINOLISIS PLAQUETAS PDF

NORMOTENSOS:

Pseudomonas 1- 0 ↑ N N N N N

β-Streptococo 2- 0 N N N N ↓ N

EN SHOCK:

Estafilococo 3- 0'5 ↑ ↑ ↓ N N ↑

coagulasa + Proteus 4- 0 N N N N N N

Pseudomonas 5- 0 ↑ ↑ ↓ N N ↓ N

Rickettsia 6- 3 ↑ ↑ ↓ N N ↓ ↑

TRICHOCEPHAL

G.I.D.

Meloma
Multiple
G.I.D.

sis que le cubrían practicamente todo el cuerpo. Este cuadro se desarrolló bruscamente a los diez dias de un cuadro que los padres describieron como sarampion pero que, retrospectivamente, se comprobó fue una Fiebre de las Montañas Rocosas. Ante los hallazgos de laboratorio la enferma fue tratada con heparina y tetraciclinas con recuperación completa.

El caso nº 3 es interesante desde el punto de vista del diagnóstico diferencial. Se trata de un enfermo con una endocarditis bacteriana, en cuyo hemocultivo se identificaron un estafilococo coagulasa positivo y un proteus. Presentó una prolongación de los tiempos de protrombina y tromboplastina, junto con una disminución de la concentración de fibrinógeno y protrombina y un título elevado de productos de degradación del fibrinógeno, (I:2048). Sin embargo nosotros no lo consideramos como una coagulopatía intravascular, dado el número normal de plaquetas y la ausencia de piknocitosis, sino un daño hepático, confirmado luego por una cifra alta de bilirrubina y de transaminas glutámico oxaloacética, (6,000 u).

Aunque nuestra estadística de enfermos con septicemia es corta podemos apuntar que el unico caso que desarrollo un síndrome de coagulación intravascular diseminada se encontraba en shock, (presión sistólica inferior a 100mm Hg), correspondiendo así a lo señalado por Corrigan⁽³⁰⁾ en el sentido de que los enfermos con septicemia que se encuentran en shock desarrollan con mas frecuencia este síndrome que aquellos en que la presión sistólica se encuentra por encima de los 100mm Hg, aunque no siempre, pues otros dos de nuestros enfer-

mos se encontraban en shock y sin embargo no lo presentaron, así como tampoco podemos hacer ninguna aportación acerca de la más frecuente asociación de gérmenes gram negativos con el síndrome de coagulación intravascular diseminada apuntada por Corrigan, ya que nuestro enfermo tenía una infección por una rickettsia, (rickettsia rickettsi), mientras otros de nuestros enfermos con gérmenes gram negativos no desarrollaron el síndrome.

GRUPO VI: ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Un grupo de catorce enfermos con enfermedades cardiovasculares fueron sometidos a tratamiento quirúrgico. Todos ellos excepto dos, sufrieron un proceso reparativo durante el cual un injerto de material sintético fue colocado. El grupo comprendió diez varones y cuatro hembras, cuyas edades oscilaban entre los 23 y los 63 años.

Todos ellos fueron estudiados inmediatamente antes y después de la intervención quirúrgica. Los resultados obtenidos en los estudios preoperatorios estuvieron todos ellos dentro de los límites considerados como normales. Los resultados postoperatorios están expresados en la tabla VI.

Dos enfermos desarrollaron un síndrome de coagulación intravascular después de la intervención quirúrgica, (casos I y 4). En el primer caso el enfermo entró en shock y anuria inmediatamente después de la inserción de una válvula aórtica. Fue tratado con transfusiones y diálisis con riñón artificial, pero falleció a las doce horas de la intervención quirúrgica. En este caso el nivel de los pro-

ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

		PIKNOCITOS	TP	TPAT	FIBRINOGENO	FIBRINOLISIS	PLAQUETAS	PDF	
PROTESIS AORTICA VALVULAR.	1-	1%	↑	↑	N	N	↓	↑	C.I.D.
	2-	0	↑	N	N	N	N	N	
	3-	0'5	↑	↑	N	N	↓	N	
PROTESIS MITRAL	4-	1	↑	↑	↓	N	↓	↑	C.I.D.
	5-	0	N	N	N	N	N	N	
	6-	0	N	N	N	N	N	N	
	7-	0	↑	↑	N	N	N	N	
	8-	0	N	↑	N	N	↓	N	
COMISUROTOMIA MITRAL.	9-	0	↑	↑	N	N	N	N	
REPARACION DE COAR-TACION DE AORTA.-	10-	0	N	N	N	N	N	N	
REPARACION DE DE-FECTO SEPTAL.	11-	0	N	N	N	N	N	N	
	12-	0	N	N	N	N	N	N	
ANEURISMA DE AOR-TA.-INJERTO.	13-	0	↑	N	N	N	N	N	
EMBOLIA PULMONAR. EMBOLECTOMIA.	14-	0	N	N	N	N	↓	N	

ductos de degradación del fibrinógeno fue el mas elevado de los obtenidos en nuestro estudio, (I:8,194), descendiendo rapidamente despues de varias horas de diálisis renal a valores próximos a la normalidad (I:256).

En el segundo caso el síndrome de coagulación intravascular diseminada se instauró siguiendo la inserción de una prótesis mitral. El enfermo entró en coma durante el inmediato posoperatorio y falleció pocos días despues como consecuencia de una trombosis cerebral.

Ninguno de los restantes once enfermos presentó ninguna complicación posoperatoria. La investigación de productos de degradación del fibrinógeno fue negativa en todos ellos, a pesar de haber estado sometidos a una circulación extracorpórea durante varias horas. De la misma forma no se encontraron hematies fragmentados mas que en los dos enfermos anteriormente descritos. Por el contrario, tres de los restantes once enfermos mostraron un descenso del número de plaquetas tras la intervención quirúrgica. Esta plaquetopenia la consideramos de un doble origen: por destrucción durante la circulación extracorpórea y por dilución transfusional, pero sin representar por si sólo un síndrome de coagulación intravascular.

Dado que en este tipo de enfermos puede presentarse plaquetopenia de diferentes etiologias, de la triada que consideramos básica en el diagnóstico de un síndrome de coagulación intravascular, a saber plaquetopenia, hematies fragmentados y elevada concentración de productos de degradación del fibrinógeno, estos dos últimos representan los mejores criterios en este grupo particular de enfermos, mientras la plaquetopenia tendrá valor en este sentido sólo cuando

acompañe a los otros dos.

GRUPO VII: TUMORES

Treinta y cuatro enfermos admitidos en el hospital con el diagnóstico de neoplasia fueron estudiados. Las edades oscilaron entre los treinta y ocho y los setenta años.

Una vez obtenida la confirmación anatomopatológica del diagnóstico clínico de neoplasia los enfermos eran sometidos bien a una intervención quirúrgica tendente a remover la tumoración ó recibieron radioterapia ó quimioterapia ó una combinación de ellas.

Veintiun enfermos fueron operados, once de ellos mujeres. Los trece restantes presentaban metástasis cuando fueron admitidos, por lo que recibieron un tratamiento médico. De estos últimos siete eran varones y seis hembras.

Todos ellos fueron estudiados desde el punto de vista de la coagulación inmediatamente despues que fueran admitidos en el hospital. Los mismos estudios se repitieron en el posoperatorio inmediato, (primeras seis horas), en aquellos enfermos que fueron operados, y durante varios momentos de su evolución en aquellos enfermos que recibieron un tratamiento mas conservador.

Los datos de laboratorio asi como el diagnostico anatomo-

patológico estan expresados en las tablas VII y VIII.

Entre los trece enfermos con carcinomatosis en el momento de su estudio dos presentaron un síndrome hemorrágico difuso, como consecuencia de un síndrome de coagulación intravascular. (tabla VII, casos 3 y IO). El caso 3, una enferma con un adenocarcinoma de pulmón desarrolló una forma crónica del síndrome de coagulación intravascular, mientras el caso IO, un enfermo con un adenocarcinoma de próstata representa un caso típico de la forma aguda de dicho síndrome. Los estudios de laboratorio de estos dos enfermos se expresan con mas detalle en las tablas IX y X.

Otros cuatro enfermos en este grupo tenían una concentración elevada de productos de degradación del fibrinógeno. En uno de ellos, (caso nº 5) estos productos de degradación aparecieron despues de un curso de radioterapia en la columna vertebral, juntamente con plaquetopenia y piknocitosis. Aunque la plaquetopenia pudiera ser debida en parte a la radioterapia nosotros lo consideramos como una forma crónica del síndrome de coagulación intravascular. Sin embargo no la incluimos como tal en nuestros resultados dado que no obtuvimos una confirmación, ni clínica al no dar tiempo a esperar una respuesta al tratamiento instaurado puesto que el enfermo murió a poco de realizado el estudio, ni anatomopatológica pues no se pudo obtener la autopsia. Otros dos enfermos de este grupo de cuatro presentaban ademas de la elevación de los productos de degradación del fibrinógeno un tiempo de protrombina anormal, pero tambien poseian otras evidencias de enfermedad hepática.

Los dos enfermos diagnosticados de coagulopatía intra-

vascular fueron tratados con heparina. El enfermo con la forma crónica murió cuatro días después de instaurado el tratamiento y la necropsia mostró la presencia de trombos hialinos en arteriolas y capilares. El enfermo con la forma aguda experimentó una mejoría inmediata al empleo de heparina. A las setenta y dos horas del tratamiento la hemorragia cesó y los datos de laboratorio habían revertidos a la normalidad.

Es interesante hacer notar aquí, aunque será discutido después, que en cuanto a lo que a las pruebas de laboratorio se refiere, los únicos datos en común de las formas agudas y crónicas del síndrome de coagulación intravascular son la presencia de hematies fragmentados en elevada proporción, una concentración elevada de los productos de degradación del fibrinógeno y plaquetopenia.

En el grupo que fue sometido a intervención quirúrgica, por considerarse el tumor localizado, ninguno desarrolló un síndrome de coagulación intravascular.

Antes de la intervención todas las pruebas de laboratorio se encontraban dentro de los límites normales. En el pos-operatorio inmediato, (tabla VIII), encontramos una elevada concentración de productos de degradación del fibrinógeno en cinco enfermos.

Dos de estos enfermos presentaron problemas hemorrágicos locales, en forma de hemorragias en sábanas en el área operatoria, en las primeras 24 horas del pos-operatorio. Uno de ellos presentaba también una prolongación del tiempo de protrombina y del tiempo parcial de tromboplastina, junto con una reducción de la concentración del fibrinógeno en relación con los valores preoperatorios, aunque

se encontraba aun dentro de los límites normales.

La interpretación que le dimos a estos hallazgos sera discutida posteriormente.

TUMORES: A) CON METASTASIS

	PIKNOCITOS	TP	TPAT	FIBRINOGENO	FIBRINOLISIS	PLAQUETAS	PDF		
<u>PULMON:</u>									
ADENOCARCINOMA	1-	0%	N	N	N	N	N	N	
EPIDERMÓIDE	2-	0	N	N	N	N	N	N	
ADENOCARCINOMA	3-	7	N	N	N	N	↓	↑	C.I.D.
EPIDERMÓIDE	4-	0'5	↑	N	N	N	N	↑	
<u>MAMA</u>									
ADENOCARCINOMA	5-	1	N	N	N	N	↓	↑	
<u>APARATO DIGESTIVO</u>									
ADENOCARCINOMA DE COLON.	6-	0	N	↑	N	N	N	N	
ADENOCARCINOMA DE CIEGO.	7-	0	↑	N	↓	N	↓	N	
ADENOCARCINOMA DE RECTO.	8-	0	N	N	N	N	N	N	
<u>CERVIX</u>									
EPIDERMÓIDE	9-	0	N	N	N	N	N	N	
<u>PROSTATA</u>									
ADENOCARCINOMA	10-	3	↑	↑	↓	N	↓	↑	C.I.D.
LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	11-	0	↑	N	↓	N	↓	↑	

TUMORES: A) CON METASTASIS

	PIKNOCITOS	TP	TPAT	FIBRINOGENO	FIBRINOLISIS	PLAQUETAS	PDF
LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	12-	0	N	N	N	N	↓ N
<u>RIÑON</u> HIPERNEFROMA	13-	0	N	N	N	N	N N

TUMORES: B) SIN METASTASIS

PIKNOCITOS TP TPAT FIBRINOGENO FIBRINOLISIS PLAQUETAS PDF

CAVIDAD BUCAL:

EPIDERMOIDE 1- 0 N N N N N N

SENO MAXILAR:

EPIDERMOIDE 2- 0 N N N N N N

MAMA:

ADENOCARCINOMA 3- 0 N N N N N ↑

ADENOCARCINOMA 4- 0 N N N N N N

ADENOCARCINOMA 5- 0 N N N N N N

ADENOCARCINOMA 6- 0 N N N N N N

PULMON:

EPIDERMOIDE 7- 0 N N N ↑

EPIDERMOIDE 8- 0 N N N N N N

EPIDERMOIDE 9- 0 N N N N N ↑

EPIDERMOIDE 10- 0 N N N N N ↑

APARATO DIGESTIVO

ADENOCARCINOMA DE

RECTO 11- 0 N N N N N N

ADENOCARCINOMA DE

RECTO 12- 0 N N N N N N

TUMORES: B) SIN METASTASIS

	PIKNO-CITOS	TP	TPAT	FIBRINOGENO	FIBRINOLISIS	PLAQUETAS	PDF
ADENOCARCINOMA DE ESTOMAGO	13-	0	N	N	N	N	N
ADENOCARCINOMA DE SIGMOIDE	14-	0	N	N	N	N	N
ADENOCARCINOMA DE SIGMOIDE	15-	0	N	N	N	N	N
ADENOCARCINOMA DE RECTO	16-	0	N	N	N	N	N
ADENOCARCINOMA DE RECTO	17-	0	N	N	N	N	N
<u>CERVIX:</u> EPIDERMOIDE	18-	0	N	N	N	N	N
<u>HIGADO:</u> HEPATOMA	19-	0	N	N	N	N	N
<u>RIÑON:</u> HIPERNEFROMA	20-	0	↑	N	N	N	N
LEUCEMIA MONOCITICA AGUDA	21-	0	N	↑	N	N	N

EPICRITICA DE LOS PROTOCOLOS

Lo primero que se desprende de nuestro estudio es el hecho de la aparición repetida, en el curso de enfermedades completamente distintas, de un episodio común con características específicas clínicas, de laboratorio y anatomopatológicas.

La manifestación clínica mas frecuente es un fenómeno hemorrágico difuso, aunque afectando fundamentalment la piel y las mucosas. Su intensidad es diferente, variando desde grandes equimosis que ocupan practicamente toda la superficie cutánea, como en el caso asociado con una Fiebre de las Montañas Rocosas, (tabla V, caso 6º), a pequeñas hemorragias digestivas, como en el caso asociado con un adenocarcinoma de pulmón, (tabla VII, caso 3º).

Anemia ha sido en nuestro estudio la segunda manifestación clínica en orden de frecuencia. Esta anemia es de tipo hemolítico intravascular y test de Coombs directo negativo y caracterizada por la presencia de hematies fragmentados en la circulación periférica. Esta anemia fue la manifestación clínica mas importante en nuestro caso de coagulación intravascular diseminada asociada con un adenocarcinoma de pulmón, (caso 3º, tabla VII), y muy marcada en un caso asociado con un adenocarcinoma de prostata, (tabla VII, caso 10º), así como en un caso de púrpura trombótica trombocitopénica, (tabla II caso 1º). Pero en todos los demas casos encontramos hematies fragmentados en la sangre periférica, indicando que en todos los casos de coagulación intravascular estudiados por nosotros tuvo lugar un

fenómeno de hemólisis intravascular.

Un tercer grupo de manifestaciones clínicas presente en nuestros enfermos es el que acompaña a la trombosis de las grandes arterias, pulmonares y cerebrales fundamentalmente. Así una embolia pulmonar fue la manifestación clínica predominante en el caso de coagulación intravascular que se desarrolló a continuación de una cesárea, (caso 1º, tabla IV), y una trombosis cerebral fue la causa de muerte en el caso que complicó la inserción de una válvula mitral, (caso 4º, tabla VI).

Desde el punto de vista del laboratorio tres hallazgos estaban presentes en todos los casos estudiados por nosotros: a) Plaquetopenia; b) Hematíes fragmentados; c) Elevada concentración de productos de degradación del fibrinógeno.

Otras anormalidades estuvieron presentes en algunos casos, como hipofibrinogenemia y depleción de los factores V y VIII, con prolongación del tiempo de protrombina y del tiempo parcial de trombo-plastina.

En general ha sido nuestra impresión que a mayor agudez del cuadro clínico mas numerosas e intensas eran las anomalías que encontramos en nuestros estudios de laboratorio.

El caso mas típico de los encontrados por nosotros desde el punto de vista de los hallazgos de laboratorio es el representado en la tabla IX. Se trata de un enfermo de 70 años con un adenocarcinoma de próstata, ya con metástasis en el momento de su ingreso en el Hospital. Durante las primeras horas de su estancia en el hospital le aparecieron numerosas petequias y equimosis distribuidas por

SINDROME DE COAGULACION INTRAVASCULAR AGUDO

PRUEBAS DE LABORATORIO	VALORES:	NORMALES	PATOLOGICOS
PIKNOCITOS		0 - 0'5% hematies	3%
PLAQUETAS		133,000-375,000/ml	48,000/ml
TIEMPO DE PROTROMBINA		12". Mas del 70%	22"4"1818%
TIEMPO PARCIAL ACTIVADO DE TROMBOPLASTINA		Menos de 42"	61"
FIBRINOGENO:			
Método cuantitativo		235-340mg/ml	70mg/ml
Método de titulación		1:27-1:81	1:3
ACTIVIDAD FIBRINOLITICA DEL PLASMA.		No aumentada	No aumentada
PRODUCTOS DE DEGRADACION DE FIBRINOGENO. (P.D.F.)			
Aglutinación con partículas de latex.		1:4 - 1:16	1:1024
Electro-inmuno-difusión.		Negativa	Precipitación
CONCENTRACION PLASMATICA DE ACELERINA. (FACTOR V)		50-200% actividad biológica.	18% actividad biológica.

todo el cuerpo e ictericia conjuntival, entrando en un estado de obnubilación. Los estudios de laboratorio pusieron de manifiesto la existencia de una gran cantidad de hematies fragmentados en la sangre periférica, una marcada plaquetopenia y unos tiempos de protrombina y tromboplastina prolongados, como reflejo de la marcada hipofibrinogenemia y de la depresión de las concentraciones plasmática de los factores V y VIII.

Este caso es similar a los primeros descritos por Rodríguez-Erdman por un lado y Verstraete por otro en 1965. Rodríguez-Erdman llamó a este síndrome "coagulopatía consumptiva", expresando con ello el "consumo" de los factores de la coagulación en el curso de este síndrome. Sin embargo hoy consideramos que la forma descrita por Rodríguez-Erdman es la manifestación más extrema de este síndrome, y dentro de la cual encajaría nuestro caso anterior. Pero otras formas menos agudas y de tipo crónico ocurren también y quizás sean más frecuentes. El primer caso del síndrome de coagulación intravascular en su forma crónica fue descrito por Mosesson⁽²⁹⁾ en 1968, en el que las alteraciones de laboratorio se reducían a una plaquetopenia e hipofibrinogenemia, y nosotros⁽⁵⁷⁾ en 1969 describimos otro caso, (tabla X), en el que las plaquetas eran el único factor reducido. Se trataba de una enferma con un adenocarcinoma de pulmón que se presentó con una marcada anemia de tipo hemolítico intravascular con hematies fragmentados. Las concentraciones de fibrinógeno, factor V y factor VIII se encontraban dentro de los límites normales, así como los tiempos de protrombina y tromboplasti-

SINDROME DE COAGULACION INTRAVASCULAR CRONICO

<u>PRUEBAS DE LABORATORIO</u>	<u>VALORES:</u>	<u>NORMALES</u>	<u>PATOLOGICOS</u>
PIKNOCITOS		0-0'5%hematies	7%
PLAQUETAS		133,000-375,000/ml	24,000/ml
TIEMPO DE PROTROMBINA		12". Mas del 70%	13'8". 72%
TIEMPO PARCIAL ACTIVADO DE TROMBOPLASTINA.		Menos de 42".	34"
FIBRINOGENO:			
Método quantitaivo		235-340mg/ml	300mg/ml
Método de titulación		1:27-1:81	1:27
ACTIVIDAD FIBRINOLITICA DEL PLASMA.		No aumentada	No aumentada
PRODUCTOS DE DEGRADACION DE FIBRINOGENO. (P.D.F.)			
Aglutinación con partículas de latex.		1:4 - 1:16	1:2048
Electro-immuno-difusión.		Negativa	Precipitación
CONCENTRACION PLASMATICA DE ACELERINA. (FACTOR V).		50-200% actividad biológica.	84% actividad biológica.

na. La única anormalidad encontrada fue una marcada plaquetopenia, junto con la elevada proporción de hematies fragmentados y un elevado título de productos de degradación del fibrinógeno.

Es probable que los resultados que obtenemos en el laboratorio sean la expresión de un equilibrio entre el "consumo" de factores de la coagulación como consecuencia del proceso coagulativo intravascular y la capacidad del organismo de aumentar la producción de estos factores. Dacie y col. ⁽⁸⁾ han demostrado mediante fibrinógeno marcado con I^{131} , en un grupo de enfermos con cáncer, una aceleración en la producción de fibrinógeno por el organismo, y es razonable admitir que lo mismo puede suceder con los otros factores. Por tanto, según este equilibrio quede establecido en un extremo u otro nos encontraremos con formas agudas o crónicas del síndrome de coagulación intravascular diseminada.

Desde el punto de vista anatomopatológico nuestros hallazgos fueron también uniformes. En todos los enfermos que fallecieron en el hospital se solicitó un informe anatomopatológico posmortem. En todos los casos en que fue posible obtenerlo el cuadro histopatológico fue el mismo: numerosos trombos hialinos se encontraban obstruyendo las luces de capilares y arteriolas. Dichos trombos se encontraban prácticamente en cualquier órgano, pero eran mucho más frecuentes en el corazón, riñones y páncreas. Suprarrenales, cerebro y pulmones seguían en orden de frecuencia.

Macroscópicamente el corazón y los riñones presentaron en el 90% de los casos un aspecto típico. Los riñones presentaban una superfi-

cie externahemorrágica, siendo la hemorragia de tipo puntiforme, como picaduras de mosquito. En el corazón estas hemorragias eran también pequeñas pero de forma estriada, siendo mucho más evidentes en secciones del miocardio de la pared del ventrículo izquierdo y septo interventricular. Esta apariencia macroscópica nos permitía adivinar casi con absoluta certeza que microscópicamente íbamos a encontrar trombos hialinos en capilares y arteriolas, acompañados de hemorragia intersticial y en alguna ocasión de necrosis tisular, aunque ésta, cuando presente, fue siempre mínima.

En ningún caso encontramos necrosis o degeneración hialina de la pared de los vasos, aunque el endotelio se encuentra con frecuencia dañado y la proliferación endotelial es un hecho muy evidente en algunos casos.(fig.5).

Estos hallazgos tienden a soportar la hipótesis de que la trombosis es el hecho primario y que las lesiones endoteliales son secundarias a ella, aunque en algunos casos puede ser primaria, como ha sido descrita por Brain y col. ⁽⁵³⁾ en lesiones renales. Esta no ha sido, sin embargo, nuestra experiencia.

Debido a estos hallazgos histopatológicos se ha designado también a este síndrome "de"coagulación intravascular diseminada", y en nuestra manera de pensar es más apropiado que el de coagulopatía consumptiva primeramente usado, puesto que el "consumo" de los factores de la coagulación no es siempre prominente.

La PATOGENESIS de este síndrome no es completamente conocida, existiendo diferentes opiniones entre los autores, aunque el

hecho base indisputable es la puesta en marcha del mecanismo de la coagulación in vivo.

Después de una revisión de los datos existentes en la literatura y a la luz de nuestra experiencia, creemos que lo que probablemente ocurre en estos enfermos es lo siguiente:

Por un mecanismo todavía desconocido se produce una activación del mecanismo de la coagulación, con formación intravascular de trombos de fibrina. Inmediatamente ocurre una activación del mecanismo fibrinolítico, siguiendo la secuencia normal de acontecimientos. Como consecuencia se produce la activación local del plasminógeno, que es convertido en plasmina, con la consiguiente lisis de los trombos de fibrina, cuyos productos de degradación son eliminados por el sistema reticuloendotelial. En los casos de coagulación intravascular parece existir un bloqueo de dicho sistema y como consecuencia los productos de degradación se acumulan en la circulación sanguínea. Estos productos de degradación son capaces de combinarse con los monómeros de fibrina que resultan de la acción de la trombina de la trombina sobre el fibrinógeno⁽³¹⁾ y como consecuencia de ello en lugar de producirse el polímero normal de fibrina, que es el que forma el trombo sólido y definitivo, aparece un trombo que es poroso y que es incapaz de taponar completamente el paso a la sangre circulante. Los trabajos realizados in vivo e in vitro por la escuela de investigadores ingleses^(6, y 7) han demostrado que este trombo poroso es un hecho y que a su través los hematies pueden pasar, llevados por la fuerza de la corriente sanguínea. Sin embar-

PATOGENESIS DEL SINDROME DE COAGULACION INTRAVASCULAR

↓
↓?
↓

I.- ACTIVACION DEL MECANISMO DE LA COAGULACION → TROMBOSIS(FIBRINA) → ACTIVACION DEL MECANISMO FIBRINOLITICO → LISIS DEL TROMBO → FORMACION DE P.D.F. → ELIMINACION POR EL S.R.E.

II.- BLOQUEO DEL S.R.E. → P.D.F. EN LA CIRCULACION → ^{polimerización anormal de fibrina} → → → → → → → →

↑ → TROMBOS DE FIBRINA POROSOS → HEMOLISIS(liberacion en la circulacion de: hemoglobina)
↑ tromboplastina y y A₂D₂P.
↑ ↓
↑ ACTIVACION DE LA COAGULACION → TROMBOSIS → AGREGACION Y CONSUMO DE PLAQUETAS →
↑ ← PLAQUETOPENIA

go muchos de ellos quedan atrapados entre las mallas de fibrina que constituyen el trombo, para finalmente resultar fragmentados por dichos hilos de fibrina, debido a la intensidad de la corriente sanguínea. Como consecuencia se produce una liberación dentro de la luz vascular de productos de los hematies, fundamentalmente hemoglobina, pero también tromboplastina y ácido adenosin-difosfórico. Esta inyección de tromboplastina en la circulación va a activar el mecanismo intrínseco de la coagulación, con la consiguiente aparición de nuevos trombos de fibrina, cuya formación se va a ver favorecida por la liberación intravascular de ácido adenosindifosfórico, que va a favorecer la agregación de las plaquetas. Otra consecuencia de lo anterior es la producción de plaquetopenia, y, si consideramos que las plaquetas son necesarias para que se produzca una buena retracción del coágulo, al disminuir el número de plaquetas que pueden ir formando parte de los trombos que se forman, dicha retracción es imperfecta o no se produce, lo que contribuye a la aparición de trombos porosos y éstos a una nueva hemólisis. Por lo tanto nos encontramos dentro de un círculo vicioso, en el que el proceso de coagulación intravascular una vez desencadenado, se autoinduce, llegando a ser independiente de la causa o causas que lo desencadenaron. (tabla XI).

Nuestros estudios soportan esta teoría, al menos en parte. En todos nuestros casos de coagulación intravascular encontramos una elevada concentración de productos de degradación del fibrinógeno y numerosos hematies fragmentados en la sangre circulante. Asimismo, una

marcada plaquetopenia fue siempre un hecho, lo que junto a los dos elementos anteriores constituye la triada de datos de laboratorio que encontramos de forma repetida en todos nuestros casos, y que nosotros consideramos diagnóstica del síndrome de coagulación intravascular diseminada.

La importancia de estos tres factores en la patogénesis y diagnóstico de este síndrome hace que merezcan una especial consideración en nuestra exposición.

La plaquetopenia, como dijimos anteriormente, es debida a la utilización masiva de las plaquetas en la formación de los trombos.

Como productos de degradación del fibrinógeno nosotros entendemos los fragmentos resultantes de la digestión por enzimas proteolíticos tanto del fibrinógeno como de la fibrina, ya que los métodos que hemos utilizado para su estudio son inmunológicos y estan basados en que estos productos poseen una especificidad antigénica, siendo capaces de reaccionar con antifibrinógeno y con antifibrina. Experimentalmente dichos productos pueden obtenerse mediante la digestión del fibrinógeno o fibrina por enzimas proteolíticos, tales como tripsina y plasmina^(20,21,31) Cuando son estudiados mediante inmunodifusión o inmunolectroforesis con anticuerpos obtenidos en conejos inyectados con fibrinógeno o fibrina humanos, ellos reaccionan con los dos^(18,21,35) mostrando la misma movilidad. Estudios in vitro^(18,30,31,35) han demostrado tambien que estos fragmentos son capaces de inhibir la reacción entre el fibrinógeno y la trombina, asi como la polimerización normal de los monómeros de fibrina, retardan-

do en el tubo de ensayo la aparición del trombo que, por otro lado, es poroso.

Este hecho de que con los métodos que hemos usado, (inmunodifusión, inmunoelectroforesis, electroinmunodifusión y aglutinación con partículas de látex), no podemos diferenciar entre productos de degradación del fibrinógeno y de la fibrina, nos plantea un problema de diagnóstico diferencial con los casos de fibrinólisis primaria.

En los enfermos con fibrinólisis primaria ocurre también una activación del sistema fibrinolítico in vivo, pero en ellos la fibrinólisis no sigue a una trombosis, sino que es el fenómeno inicial. Hay una activación del plasminógeno circulante, no en el lugar de la trombosis como en los casos de coagulopatía intravascular, y, como consecuencia, la plasmina va a digerir el fibrinógeno circulante con la consecuente hipofibrinogenemia y aparición de productos de degradación del fibrinógeno en la circulación, al igual que en el síndrome de coagulación intravascular. Sin embargo hay tres datos que nos permiten hacer el diagnóstico diferencial: a) plaquetopenia, b) fragmentación de los hematíes, ambos resultados de la trombosis intravascular y que por lo tanto están ausentes en los casos de fibrinólisis primaria, y c) aumento de la actividad fibrinolítica del plasma en los casos de fibrinólisis primaria, y que esta es ausente en el síndrome de coagulación intravascular, en el que el fenómeno fibrinolítico es local. Se considera que el plasminógeno tiene una gran afinidad por la fibrina, y que una vez ésta aparece se adhiere a ella, disociándose con el inhibidor específico con el que circula. De esta forma, en el síndrome de coagulación intravascular diseminada la activación del plasminógeno sólo tiene lugar en el sitio de la trombosis, siendo la fibrina que forma el trombo la que resul-

ta digerida por la plasmina resultante, mientras el plasminógeno circulante no es activado.

Nosotros estudiamos la actividad fibrinolítica de la sangre circulante en todos nuestros enfermos. Ninguno de los casos de coagulopatía intravascular diseminada poseía una actividad fibrinolítica aumentada, a pesar de que todos ellos poseían productos de degradación en la circulación en proporción elevada, lo que indica que la fibrinólisis ocurre únicamente en el lugar de la trombosis.

Únicamente uno de los enfermos estudiados por nosotros tenía una actividad fibrinolítica generalizada aumentada, junto con elevada concentración de productos de degradación. Se trataba de una cirrosis hepática, en la que ni fragmentación de hematíes ni plaquetopenia se hallaban presentes. Nuestro diagnóstico fue de fibrinólisis secundaria a una cirrosis y el enfermo fue tratado con ácido epsilon aminocaproico, con lo que el proceso fibrinolítico cesó.

Aumento de la actividad fibrinolítica en enfermos con cirrosis ha sido previamente descrito, así como también en leucemias agudas, en especial de tipo promielocítico e inmediatamente después de un parto. Aunque el diagnóstico diferencial puede parecer completamente definido hay casos que plantean serios problemas, ya que hay casos bien documentados de coagulopatía intravascular con aumento de la actividad fibrinolítica plasmática, aunque ésta no ha sido nuestra experiencia. Probablemente sea debido a una trombosis masiva en que la activación del plasminógeno finalmente alcanza también al circulante. En estos casos la plaquetopenia y la presencia de hematíes

fragmentados hablan a favor de coagulopatía intravascular. Aun nos podemos encontrar con algunos casos de cirrosis alcohólicas en que puede aparecer una plaquetopenia debida a la acción tóxica medular del alcohol, juntamente con una actividad fibrinolítica aumentada y productos de degradación del fibrinógeno, así como con los casos de leucemias agudas con actividad fibrinolítica aumentada y en los que la plaquetopenia es un hecho acompañante de la leucosis. En estos casos nosotros consideramos el diagnóstico de coagulopatía intravascular cuando encontramos un gran número de hematies fragmentados en la sangre periférica y/o cuando existe una reducción de la concentración plasmática del factor VIII. En estos casos la reducción de la concentración plasmática del factor V no ofrece garantías diagnósticas, ya que este factor es producido en el hígado que usualmente se encuentra severamente dañado en estos enfermos,

El tratar de hacer un diagnóstico diferencial entre coagulopatía intravascular y fibrinólisis primaria no es solamente cuestión académica, sino que el tratamiento es completamente distinto. En la fibrinólisis primaria el tratamiento básico es un inhibidor de la fibrinólisis, siendo el ácido epsilon aminocaproico el de mejores resultados, mientras el uso de heparina resultaría catastrófico en la presencia de la hipofibrinogenemia que poseen estos enfermos, mientras la heparina es el tratamiento de elección en el síndrome de coagulación intravascular, en el que por otro lado un antifibrinolítico está contraindicado ya que el mecanismo fibrinolítico es el único medio que posee el enfermo para liberar de trombos su circ-

lación.

Con el término piknocito nosotros designamos hematies pequeños, irregulares y con espículas en su superficie. (fig. 1). Estos hematies se encuentran en pequeño número en el recién nacido y han sido descritos en las púrpuras trombóticas trombocitopénicas, en el síndrome urémico-hemolítico de la infancia y en enfermedades vasculares difusas, fundamentalmente de arterias de pequeño tamaño y arteriolas, complicadas con una anemia hemolítica que Dacie⁽⁴¹⁾ designó con el nombre de anemia hemolítica microangiopática.

Nosotros hemos encontrados piknocitos en todos los casos de coagulopatía intravascular diseminada en una proporción superior al 1% de hematies, mientras no pudimos hallar similar proporción en 500 enfermos estudiados sin presentar dicho síndrome y en 200 controles normales.

Recientes estudios realizados por Brain, Dacie y col.,^(6,7,8,) in vivo e in vitro, han demostrado que estos piknocitos se producen por fragmentación de los hematies al pasar a través de trombos porosos de fibrina. De acuerdo con estos trabajos los hematies son en parte detenidos por los hilos de fibrina que forman el trombo y, debido a la intensidad de la corriente sanguínea, algunos de estos hematies son doblados sobre dichos hilos, poniéndose la membrana celular del hematie en contacto al otro lado del filamento de fibrina, pudiendo llegar a fusionarse. De este modo cuando el hematie, debido a la fuerza de la corriente sanguínea, acaba por fragmentarse, puede no perder todo su contenido de hemoglobina y de esta forma

resultar viable uno o los dos fragmentos resultantes del hematie primitivo. Ellos tambien vieron que si la ruptura ocurre en la línea media del hematie, pueden resultar uno o dos microesferocitos. Nosotros hemos observado tambien dichos esferocitos en la sangre de algunos de nuestros enfermos con el síndrome de coagulación intravascular, siendo mas evidente en la enferma con púrpura trombótica trombocitopénica.

En cuanto a la ETIOLOGIA de este síndrome, es decir el mecanismo que desencadena el proceso coagulativo en el interior de los vasos in vivo, nuestros conocimientos son muy escasos.

Existen varias teorías cada una de las cuales encaja mejor en unos grupos de enfermos que en otros, lo cual no es sorprendente dada la gran gama de enfermedades con las que este síndrome aparece asociado. Las que gozan de mas amplia consideración son:

A) Liberación dentro de la circulación de tromboplastina tisular procedente de los tejidos.- Esta tromboplastina transformaría la protrombina en trombina a través del mecanismo extrínseco de la coagulación. Este mecanismo ha sido postulado en los casos asociados con abruptio placenta, embolización de líquido amniótico y carcinomatosis.

En uno de nuestros casos asociados con carcinomatosis los trombos hialinos se encontraban asociados con células tumorales en la luz de los vasos.(fig.3). Indudablemente estas células tumorales vacían los productos procedentes del metabolismo celular, así como los resultantes de la muerte celular, directamente en la circulación san-

guinea y el tejido tumoral, como todo tejido contiene tromboplastina. Por otra parte, esta invasión de luz vascular contribuiría al mantenimiento del proceso de coagulación intravascular, ya que significaría la "inyección" casi continua de tromboplastina dentro de la circulación. Sin embargo, aunque esto juegue un papel en el mantenimiento del proceso y, probablemente también, en el de la iniciación del síndrome no puede ser el único factor, ya que la experiencia nos demuestra que hay ciertos tumores con una tendencia a crecer dentro de los vasos sanguíneos, como por ejemplo el hipernefoma, y que la incidencia de coagulopatía intravascular en ellos es prácticamente insignificante. A tratar de determinar qué otros factores pueden jugar un papel en el mecanismo de desencadenamiento y mantenimiento del síndrome de coagulación intravascular en enfermos con cáncer, dedicamos una parte de nuestro estudio, que expon-dremos después.

B) La segunda posibilidad es la activación del factor XII (Hageman) con formación subsiguiente de trombos de fibrina a través del mecanismo intrínseco de la coagulación.-

Masson y col. (60) han realizado experiencias en animales e in vitro, utilizando plasma de enfermos con bacteriemias por gérmenes gram negativos y que se encontraban en shock. Ellos encontraron una disminución de la concentración del factor XII en dichos enfermos, junto con una elevación de la actividad de una enzima, kalikreina, y una disminución de su precursor el kalikreínógeno. Por otra parte se ha demostrado que el factor Hageman una vez activado es capaz de

convertir el kalicreinógeno en kalicreina, la cual a su vez libera bradiquina que es el vasodepresor mas potente de los conocidos en los mamíferos.

Estas observaciones soportan la hipótesis que postula que las endotoxinas son capaces de activar el factor de Hageman, el cual a su vez libera kalicreina y determinando por este mecanismo la aparición del shock. Al mismo tiempo este factor de Hageman activado puede poner en marcha el mecanismo intrínseco de la coagulación.

Las observaciones clínicas de Corrigan⁽³⁰⁾ en enfermos con coagulopatía intravascular asociada con septicemia encajarían en esta teoría. El vió que la mayoría de los enfermos con septicemia que desarrollaban un síndrome de coagulación intravascular diseminada se encontraban en shock y el hemocultivo demostraba la presencia de gérmenes gram negativos.

Dado el corto número de enfermos con septicemia observado por nosotros no podemos obtener ninguna conclusión, aunque si algunas observaciones. De los seis enfermos que investigamos el único que presentó un síndrome de coagulación intravascular se encontraba en shock, pero la infección fue debida a una rickettsia y en el mecanismo de desencadenamiento intervienen probablemente otros factores como de los que vamos a considerar. Otros tres enfermos con septicemia por gérmenes gram negativos y en shock no presentaron alteraciones de la coagulación, lo que implica que aunque la activación del factor de Hageman se produzca y se inicie el proceso de la coagulación in vivo para que éste se mantenga, y por consiguiente se produzca el sí-

drome de coagulación intravascular, hace falta que se produzca la concurrencia de otros factores, por ahora desconocidos pero que seria la única explicación al hecho de que este síndrome aparezca en unos enfermos y no en otros que padecen el mismo proceso.

C) Una tercera teoria considera la participación de complejos antígeno-anticuerpo en el desencadenamiento del síndrome de coagulación intravascular diseminada.

Los trabajos de Robbins y Stetson⁽⁶¹⁾ demuestra que complejos soluble antígeno-anticuerpo pueden dañar a las plaquetas, con la consiguiente liberación del factor plaquetario³, que es un fosfolípido de gran importancia en el mecanismo de la coagulación. Los complejos solubles de antígeno-anticuerpo pueden fijar complemento siendo éste el mecanismo de hemólisis en las anemias hemolíticas con test de Coombs positivo y probablemente sea tambien el mecanismo de destrucción plaquetaria.

Este mecanismo inmunológico de destrucción de las plaquetas por complejos solubles antígeno-anticuerpo y fijación del complemento, ha sido el postulado como mas probable en la producción del síndrome de coagulación intravascular en enfermos con púrpura fulminante⁽⁶²⁾, al liberarse en la circulación una gran cantidad de factor plaquetario³.

Nosotros consideramos tambien este mecanismo en el caso de Fiebre de las Montañas Rocosas. Se trataba de una niña de 12 años que presentó un cuadro brusco hemorrágico en el curso de la segunda semana de la convalecencia de un cuadro febril que, a posteriori, se con-

sideró como Fiebre de las Montañas Rocosas. El cuadro hemorrágico estaba representado fundamentalmente por equimosis distribuidas por todo el cuerpo, aunque eran muy prominentes en miembros inferiores, especialmente en los segmentos proximales, por lo que planteó el diagnóstico diferencial con la púrpura fulminante. Sin embargo, a diferencia de ésta las equimosis se extendían por todo el cuerpo y la infección que lo precedió fue debida a una rickettsia y no a una bacteria o virus, como es característico en la púrpura fulminante. Dos hechos apuntan en nuestro caso hacia el mecanismo inmunológico: a) la aparición del síndrome en la segunda semana de convalecencia de un proceso infeccioso, y b) la disminución del complemento. Nosotros usamos el método de hemólisis para determinar la concentración del complemento y el hallarlo disminuido implica que se ha producido una activación de todos los factores que forman el sistema complemento, que es lo que ocurre cuando el complemento es fijado por complejos solubles antígeno-anticuerpo. Esto es importante puesto que Gigli y Colman⁽⁶²⁾ consideran que una activación del complemento puede resultar como consecuencia del desencadenamiento de la coagulación en el interior de los vasos, debido a que durante el proceso coagulativo se activan enzimas proteolíticas, como plasmina y tripsina, que son capaces de activar el factor primero del complemento, (C_1), con la consiguiente disminución de la concentración de C_1 , C_2 , y C_4 , pero los últimos factores del sistema complemento permanecen inactivos, y éstos son los responsables de la acción lítica del complemento. Por tanto si en nuestro caso la activación del com

plemento hubiera sido la consecuencia del proceso de coagulación intravascular, nuestro método de determinación del complemento hubiera dado resultados normales.

Ya que el valor del complemento fue prácticamente 0 es probable que un mecanismo inmunológico estuviera implicado en el desencadenamiento del síndrome de coagulación intravascular en esta enferma, a través de formación de complejos solubles antígeno-anticuerpo con destrucción plaquetaria por fijación del complemento y subsiguiente liberación por las plaquetas del factor 3.

Como vemos por todo lo anteriormente expuesto existen bases para aceptar parcialmente cada una de estas teorías, aunque ninguna por sí sola explica todos los casos. Lo probable sea que las causas que inician el síndrome son múltiples pero que todas van a conducir a un camino final común: la puesta en marcha del mecanismo de la coagulación in vivo.

Por otra parte, y como también apuntamos arriba, el hecho de que se produzca la activación del mecanismo coagulativo no implica que se vaya a desarrollar automáticamente un síndrome de coagulación intravascular diseminada. Así nosotros hemos visto este síndrome sólo en una pequeña proporción de los enfermos estudiados, aunque es probable que en todos ellos se haya producido en un momento u otro la activación del mecanismo de la coagulación, bien por la activación del factor de Hageman o por complejos antígeno anticuerpos en los casos de infecciones, bien por liberación de trombo-plastina de un tejido tumoral necrótico o bien por formación de fi-

brina a lo largo de la prótesis en posoperados cardiovasculares.

Es lógico por tanto suponer la participación de otros factores o circunstancias que condicionen la perpetuación del proceso coagulativo intravascular, una vez que éste ha sido desencadenado.

Nosotros tratamos de evaluar algunos de estos factores. Para ello utilizamos un grupo de enfermos con cáncer y otro de enfermos cardiovasculares, ya que el número mayor de enfermos a nuestra disposición pertenecían a estos grupos.

Nuestra mayor atención fue dedicada a la posible influencia de dos factores: medicamentos y trauma operatorio.

La elección de estos dos factores la hicimos basados en la similitud entre el síndrome de coagulación intravascular y el fenómeno o reacción generalizada de Shwartzman que se produce en animales, y que puede ser modificado por la inyección de fármacos. Shwartzman demostró que inyectando intravenosamente endotoxinas a conejos, con una semana de intervalo entre las dos inyecciones administradas, la segunda inyección es seguida de shock y hemorragias cutáneas y viscerales, en especial necrosis hemorrágica renal cortical. Posteriormente⁽²⁵⁾ se comprobó que la misma respuesta se podía obtener con una sólo inyección de endotoxina si la primera era sustituida por azul tripan o esteroides. En estos animales así preparados se observó que la velocidad de ingestión de partículas de carbon por el sistema reticuloendotelial estaba disminuida. Dado⁽⁶³⁾ que se considera a este sistema la vía de eliminación de la fibrina y sus productos de degradación formados intravascularmente, se considero que un bloqueo de este sistema podía ser una de las causas que

contribuyen a la perpetuación del síndrome de coagulación intravascular.

Por otro lado la evaluación de estos dos factores era relativamente fácil, ya que nos bastaba realizar investigaciones del mecanismo de coagulación de los enfermos antes y después de una intervención quirúrgica y antes y después de la administración de fármacos.

En el grupo de enfermos cardiovasculares todos los casos de coagulopatía intravascular fueron posoperatorios. En cuanto a los fármacos no pudimos obtener ninguna evidencia, dado el número y variedad que recibieron.

Resultados desalentadores acompañaron también nuestros esfuerzos en relación con la posible influencia de medicamentos en el grupo de enfermos con cáncer. Esteroides fueron administrados tanto a enfermos que desarrollaron coagulopatías consumptivas como a los que no. Igual ocurrió con la radioterapia y otros agentes antitumorales. Sin embargo si ha sido evidente en nuestro estudio que el síndrome de coagulación intravascular fue más frecuente en aquellos casos en que la enfermedad era diseminada que en los que el tumor era localizado. También fue evidente el aumento de productos de degradación del fibrinógeno en la circulación siguiendo la intervención quirúrgica o el tratamiento con agentes antitumorales, aun cuando no desarrollasen un cuadro completo de coagulación intravascular.

Estos hallazgos permiten sugerir por un lado que el estado general del enfermo es factor importante y que aquellos más debilitados

tienen mayor tendencia a presentar esta complicación. Por otro lado parece evidente que el trauma operatorio y la acción de los fármacos favorecen el terreno para el desarrollo de un síndrome de coagulación intravascular.

Finalmente una tercera observación se puede sacar de nuestros trabajos. De los 34 enfermos con cáncer sólo dos presentaron un síndrome completo de coagulación intravascular, pero otros nueve mostraban una alta concentración de productos de degradación del fibrinógeno en la sangre circulante, lo que parece confirmar nuestra suposición, anteriormente apuntada, de que el desencadenamiento del mecanismo de la coagulación sanguínea es frecuente en estos enfermos, pero que en la mayoría de los casos sólo es transitorio, sin llegar a perpetuarse.

Otro objetivo de nuestro trabajo fue el determinar el verdadero valor de la HEPARINA COMO AGENTE TERAPEUTICO en este síndrome.

Este fármaco ha sido objeto de gran controversia en relación a su acción en este síndrome. Usado en la experimentación animal su valor es incuestionable. Heparina inyectada previamente a la administración endovenosa de tromboplastina o trombina, evita la muerte del animal o prolonga extraordinariamente su supervivencia. En cambio los resultados en la clínica han sido muy variables, habiendo sido éxitos y fracasos publicados por igual. ⁽¹⁶⁾

En nuestro estudio tres de los enfermos con un síndrome de coagulación intravascular recibieron dosis adecuada de heparina. Nosotros consideramos adecuada la dosis que mantiene el tiempo de coagulación en unos límites al menos dos veces superiores al valor anterior a la iniciación del tratamiento. Los restantes enfermos con un síndrome de coagulación intravascular diseminada, ocurriendo inmediatamente después del parto, con hemorragia vaginal, no tuvieron necesidad de recibir heparina, ya que en todos ellos la hemorragia cesó tras un vaciamiento uterino y consiguiente contracción uterina.

De los tres enfermos que recibieron heparina, en dos de ellos la heparina fue administrada dentro de las primeras 24 horas de la aparición del síndrome. El tercero, que fue una forma crónica del síndrome, el tratamiento hepárico se instauró semanas después del comienzo clínico. En los dos primeros casos, (un adenocarcinoma de próstata con metástasis: tabla VII, nº 10 y un caso de Fiebre de

las Montañas Rocosas: tabla V, nº6), se obtuvo una recuperación completa. En el tercer caso, (un adenocarcinoma de pulmón con metástasis: tabla VII, nº 3), el enfermo falleció.

Nuestra opinión es que estos tres casos documentan las discrepancias existentes en la literatura: Si el tratamiento con heparina es instaurado prontamente, en especial en las primeras 24 horas del comienzo clínico, (como en nuestros dos casos) las posibilidades de curación son altas. Si se retarda el tratamiento, (nuestro tercer caso), el pronóstico es muy pobre.

La explicación para este hecho es muy obvia: El efecto de la heparina es, fundamentalmente, la inhibición del mecanismo de la coagulación debido a sus acciones antitromboplastina y antitrombina.

Por lo tanto la heparina va a evitar la formación de nuevos trombos facilitando la acción del mecanismo fibrinolítico que se desencadena inmediatamente después que un trombo es formado. Pero la heparina, per se, no va a destruir los trombos ya formados y, por consiguiente, si actuamos muy tarde con la heparina aunque ésta vaya a evitar nueva trombosis, la intensidad y extensión de los trombos ya formados va a producir una necrosis tisular irreversible que, al ocurrir en órganos vitales, va a conducir a la muerte del enfermo.

Por lo tanto, mientras no conozcamos mejor la etiología del síndrome de coagulación intravascular diseminada, el tratamiento de elección de dicho síndrome es la heparina, administrada a dosis adecuadas y sin dilación, una vez que el síndrome ha sido diagnosti-

cado. En nuestra experiencia las primeras 24 horas son críticas para el pronóstico.

Una excepción a esta regla ha sido en nuestra experiencia los casos de hemorragia vaginal pospartum debidos a coagulación intravascular. En nuestros enfermos la administración de heparina no ha sido necesaria, bastando la aportación de la sangre perdida mas un rápido vaciamiento y contracción uterina, ya que al eliminar la fuente de tromboplastina que es el tejido placentario, se evita la formación de nuevos trombos, que es la misión fundamental de la heparina.

En cuanto al PRONOSTICO de este síndrome de todo lo anteriormente expuesto se deduce que va unido al hecho de que se realice un diagnóstico y un tratamiento precoces. En nuestra experiencia el primer dato favorable en la evolución de un enfermo es el aumento del número de plaquetas, lo que tiene lugar en las primeras 48-72 horas de tratamiento con heparina.

Pero además hay un tercer factor envuelto: la enfermedad original. En general ha sido nuestra experiencia que aquellos casos en que la enfermedad primaria es curable, como la retención placentaria o infecciones que reponen a los antibióticos, el pronóstico es excelente, siempre y cuando se cumplan los dos primeros requisitos de un tratamiento y diagnóstico precoces. En cambio, cuando se trata de enfermos con cáncer el pronóstico viene condicionado por el tumor. Si éste es localizado, el tratamiento quirúrgico más heparina administrada precozmente pueden salvar la vida del enfermo. Si el tumor es diseminado el pronóstico es grave, ya que la fuente de tromboplastina persiste.

CONCLUSIONES

1.- El Síndrome de Coagulación Intravascular Diseminada es relativamente frecuente: 10 casos entre los 70 enfermos estudiados por nosotros.

2.- El Síndrome de Coagulación Intravascular Diseminada debe ser considerado en el diagnóstico diferencial de los Síndromes Hemorrágicos y de la Plaquetopenias, sobre todo cuando un cuadro hemorrágico difuso o una plaquetopenia, juntos o por separado, se presentan sin causa aparente y, muy en especial, cuando ocurren en el curso de una enfermedad con la cual es ya conocido que este síndrome puede asociarse.

También debe ser considerado en el diagnóstico diferencial de las Anemias Hemolíticas en que la hmolisis ocurre intravascularmente, y con Coombs directo negativo.

3.- El diagnóstico del Síndrome de Coagulación Intravascular Diseminada viene dado por los hallazgos de Laboratorio. Todos nuestros casos presentaron una reducción del número de plaquetas, gran número de hematies fragmentados en sangre periférica y una elevada concentración de productos de degradación del fibrinógeno en el suero. En nuestra experiencia la presencia conjunta de estos tres hallazgos es diagnóstica de coagulopatía intravascular.

4.- El diagnóstico del Síndrome de Coagulación Intravascular Diseminada debe ser precoz.

Ello implica que los métodos de laboratorio usados para llegar a este diagnóstico deben ser rápidos, además de reproductibles y sen-

sibles.

Nosotros hemos encontrado estas características en la siguiente batería de pruebas de laboratorio:

Recuento de plaquetas.

Examen de un frotis de sangre periférica.

Tiempo de Protrombina.

Tiempo Parcial de Tromboplastina.

Titulación de fibrinógeno.

Actividad fibrinolítica del plasma.

Prueba de aglutinación con partículas de látex para la determinación de los productos de degradación del fibrinógeno.

Estas pruebas son todas sencillas y pueden ser realizadas por una persona en menos de dos horas desde el momento en que se extrae la sangre.

Una vez que se ha hecho el diagnóstico e iniciado el tratamiento, nosotros procedemos a realizar pruebas, que ya exigen métodos mas laboriosos, encaminadas a determinar la concentración de los factores II, V y VIII que son, juntamente con el fibrinógeno y las plaquetas, los que se "consumen" en el proceso de la coagulación sanguínea.

5.- Existen formas Agudas y Crónicas del Síndrome de Coagulación Intravascular Diseminada.

En las formas mas Agudas hemos encontrado alterados todos los parámetros descritos anteriormente, a excepción de la actividad fibrinolítica del plasma. A saber:

Plaquetopenia. Hematíes fragmentados en proporción superior al 1%.

Prolongación del tiempo de protrombina y del tiempo parcial de tromboplastina. Hipofibrinogenemia. Hipoprotrombinemia. Baja concentración plasmática de los factores V y VIII y Aumento de la concentración de los productos de degradación del fibrinógeno. Junto a todo ello encontramos siempre una actividad fibrinolítica del plasma normal.

En las formas mas Crónicas únicamente encontramos plaquetopenia, hematies fragmentados y elevada concentración de productos de degradación del fibrinógeno en el suero.

Estas discrepancias aparentes en los hallazgos de laboratorio vienen dada por el diferente "consumo" durante el proceso coagulativo, de los factores I, II, V, VIII y plaquetas. El grado de utilización de estos factores, representado por el descenso de sus niveles plasmáticos y las alteraciones de los tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina, va a depender de la rapidez de instauración del síndrome, es decir de la rapidez de la utilización intravascular de los mismos, y de la capacidad del organismo, en especial del hígado, de aumentar su producción. Segun este equilibrio se establezca en un extremo u otro, encontraremos formas agudas del síndrome, con marcadas alteraciones en el laboratorio, y formas crónicas, con alteraciones mínimas, y que en nuestra experiencia han sido: plaquetopenia, fragmentación de los hematies y aumento de la concentración de productos del fibrinógeno en la circulación.

6.- El tratamiento de eleccion del Síndrome de Coagulación

Intravascular Diseminada es la Heparina, administrada precozmente y en forma adecuada.

Ha sido nuestra experiencia que si el tratamiento heparínico es instaurado en las primeras 24 horas desde el comienzo del síndrome, las posibilidades de curación son altas. Si se retarda, el pronóstico es malo.

7.- Es importante el establecer el diagnóstico diferencial entre el Síndrome de Coagulación Intravascular Diseminada y los cuadros de Fibrinólisis Primaria, ya que los tratamientos en uno y otro síndrome son diferentes e incompatibles.

En general ha sido nuestra experiencia que un aumento de la actividad fibrinolítica del plasma va en favor de fibrinólisis primaria, mientras plaquetopenia, fragmentación de los hematies y baja concentración de factor V son características del Síndrome de Coagulación Intravascular Diseminada. El aumento de la concentración de los productos de degradación del fibrinógeno en el suero se encuentra en ambas entidades.

8.- La etiología del Síndrome de Coagulación Intravascular Diseminada es desconocida.

Probablemente sean muchos los factores que pueden poner en marcha el mecanismo de la coagulación *in vivo*, como por ejemplo la liberación intravascular de un tejido tumoral necrótico, activación del factor XII por endotoxinas, liberación del factor 3 plaquetario por complejos antígeno-anticuerpo, formación de fibrina a lo largo de prótesis cardiovasculares, etc.

Sin embargo nosotros consideramos que aparte de la puesta en marcha del mecanismo coagulativo in vivo, hacen falta otros factores para que este mecanismo se perpetue y se desarrolle un síndrome de coagulación intravascular diseminada.

Nosotros vimos en nuestro estudio que muchos de nuestros enfermos reunían algunas de las condiciones expuestas mas arriba, capaces de poner en marcha la coagulación sanguínea intravascularmente. Sin embargo, sólo unos cuantos de estos enfermos desarrollaron un síndrome de coagulación intravascular diseminada. Por otro lado, algunos de los enfermos que no lo desarrollaron, pero que presentaban esas condiciones, tenían una elevada concentración de productos de degradación del fibrinógeno en el suero.

Esto nos hizo considerar que la puesta en marcha del mecanismo de la coagulación intravascularmente es mas frecuente que el síndrome de coagulación intravascular diseminada y que deben de existir factores que jueguen un papel en el mantenimiento de ese proceso coagulativo in vivo, condicionando así la aparición del síndrome.

Nosotros estudiamos un grupo de enfermos con tumores, encaminando nuestro estudio hacia algunos de esos factores y encontramos:

- a) Que el estado general del enfermo es importante, siendo los mas debilitados los que mayor tendencia tienen a presentar el síndrome de coagulación intravascular diseminada.
- b) El trauma operatorio y la acción de los fármacos, ambos dirigidos contra el tumor, favorecen el desarrollo del síndrome de

coagulación intravascular diseminada.

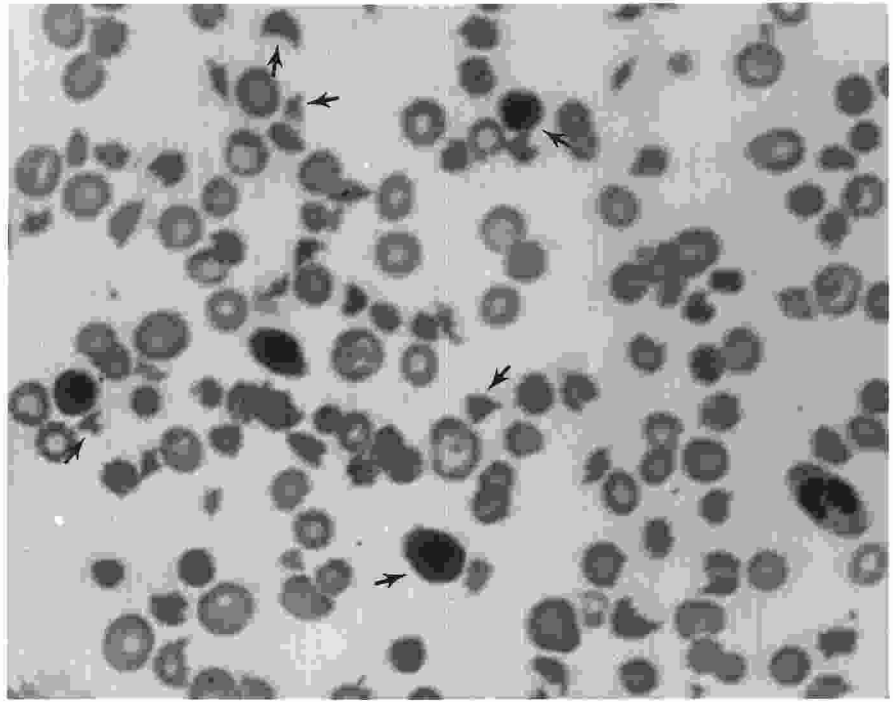


Fig. 1.- Sangre periférica de un enfermo con un síndrome de coagulación intravascular diseminada asociado con un carcinoma de pulmón. Se observan numerosos hematies fragmentados, (flechas), y algunos eritroblastos. En el cuadrante inferior derecho un segmentado neutrófilo.

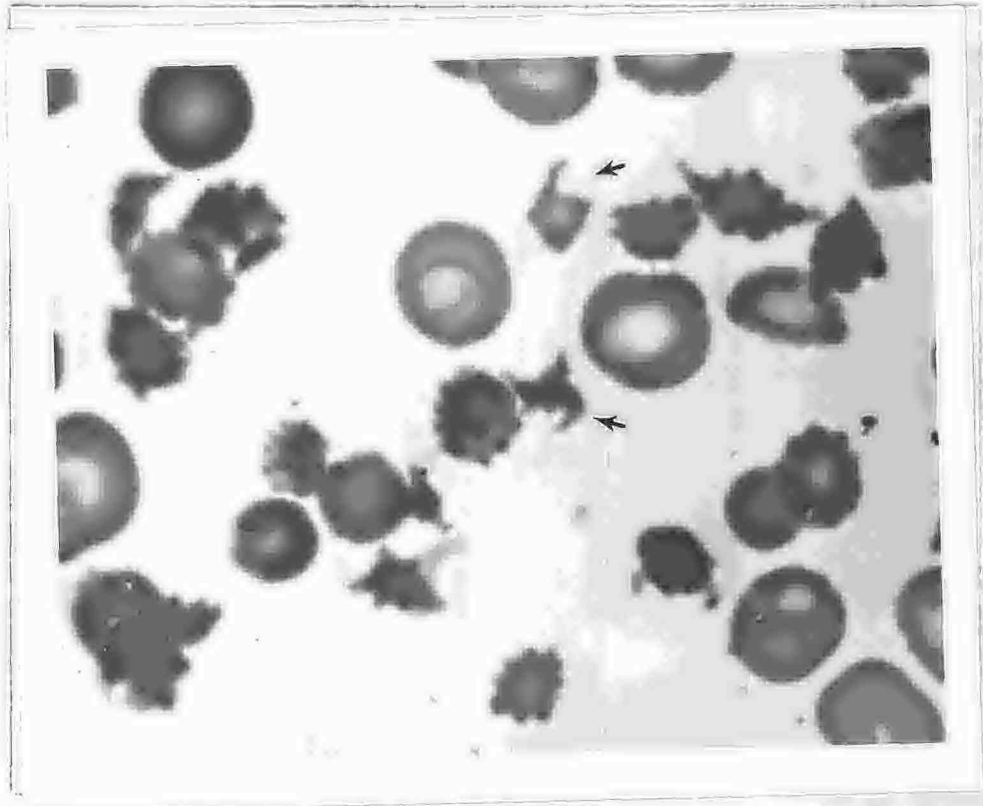


Fig. 2.- Sangre periférica del mismo caso de la figura 1 a mayor aumento. Los hematies fragmentados son claramente distinguibles por su pequeño tamaño y forma irregular, con espículas de diferentes tamaños en sus superficies.

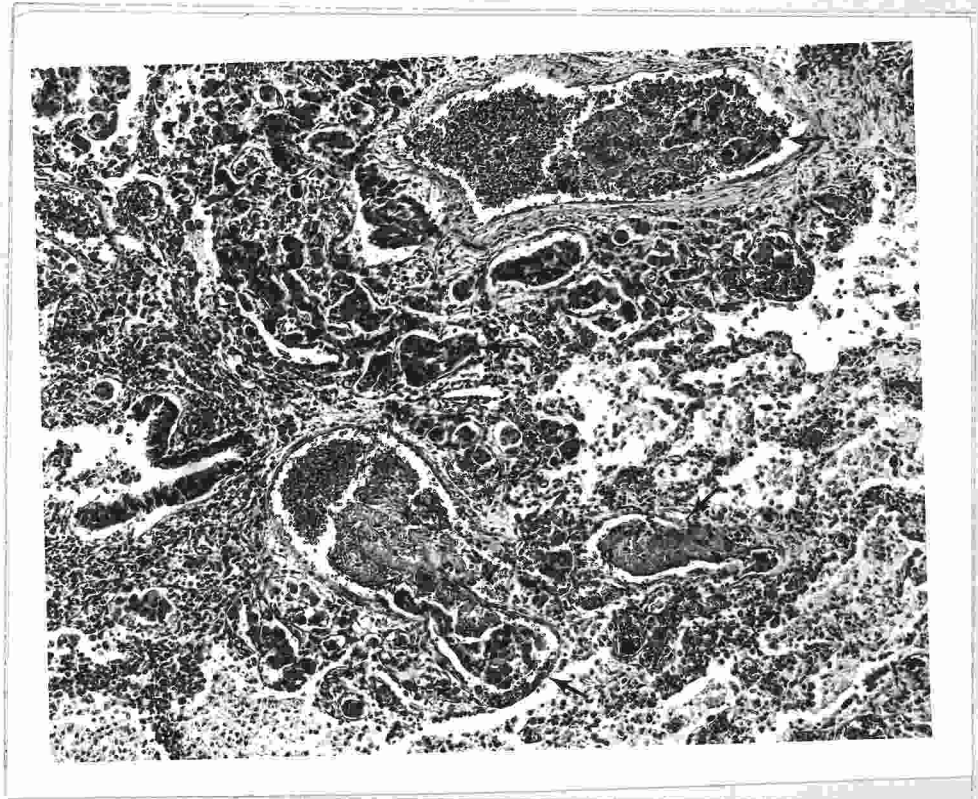


Fig. 3.- Microfotografía de un corte de tejido pulmonar en una enferma con un adenocarcinoma de pulmón. Se observa la invasión vascular por el tumor, (centro), y los trombos hialinos en el interior de los vasos, (cuadrante inferior derecho), que en algunos están asociados con células tumorales (cuadrante superior derecho e inferior izquierdo).

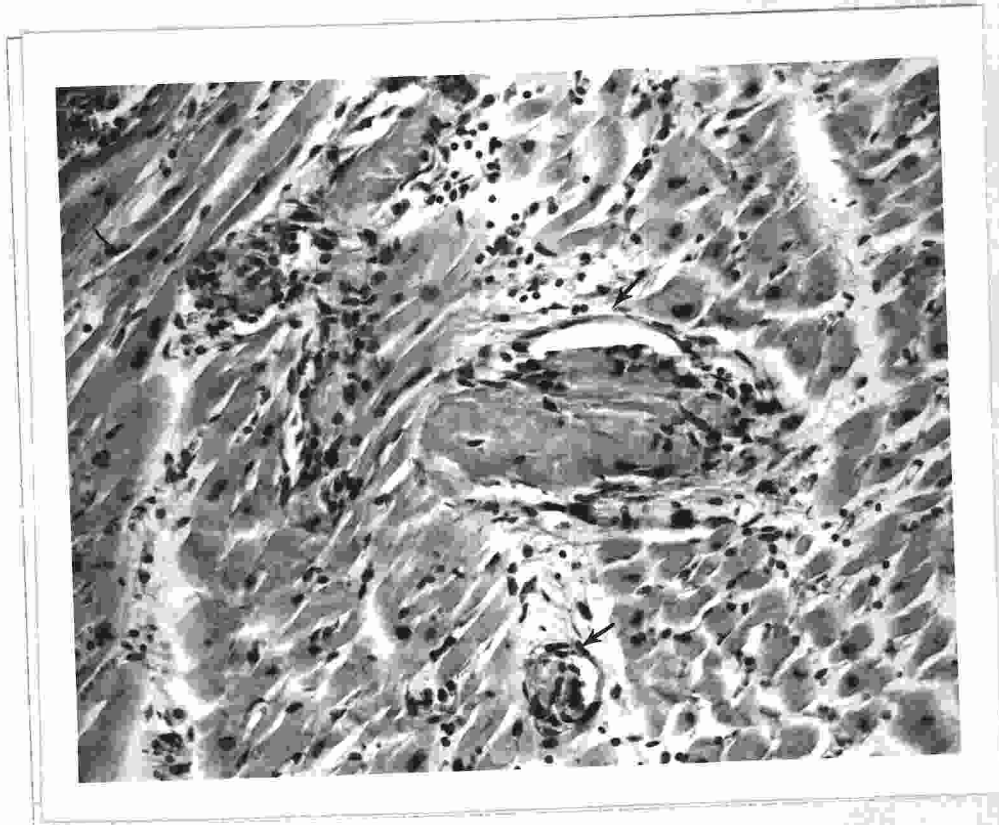


Fig. 4.- Microfotografía de un corte de miocardio en un enfermo con un síndrome de coagulación intravascular diseminada. Trombos hialinos ocupan la luz de arteriolas y capilares. Existe una moderada proliferación endotelial.

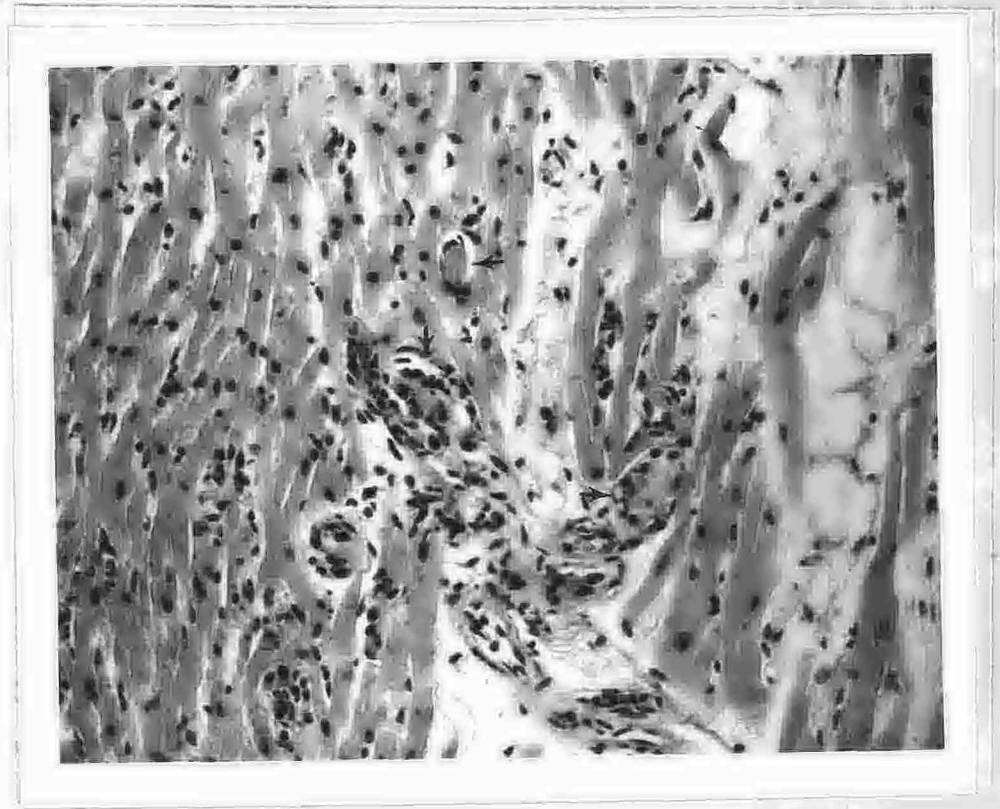


Fig. 5.- Microfotografía de un corte miocárdico en un caso de coagulación intravascular diseminada. Los capilares están obstruidos por trombos hialinos y algunos presentan una marcada reacción endotelial. Obsérvese la carencia de necrosis tisular y hemorragia intersticial.

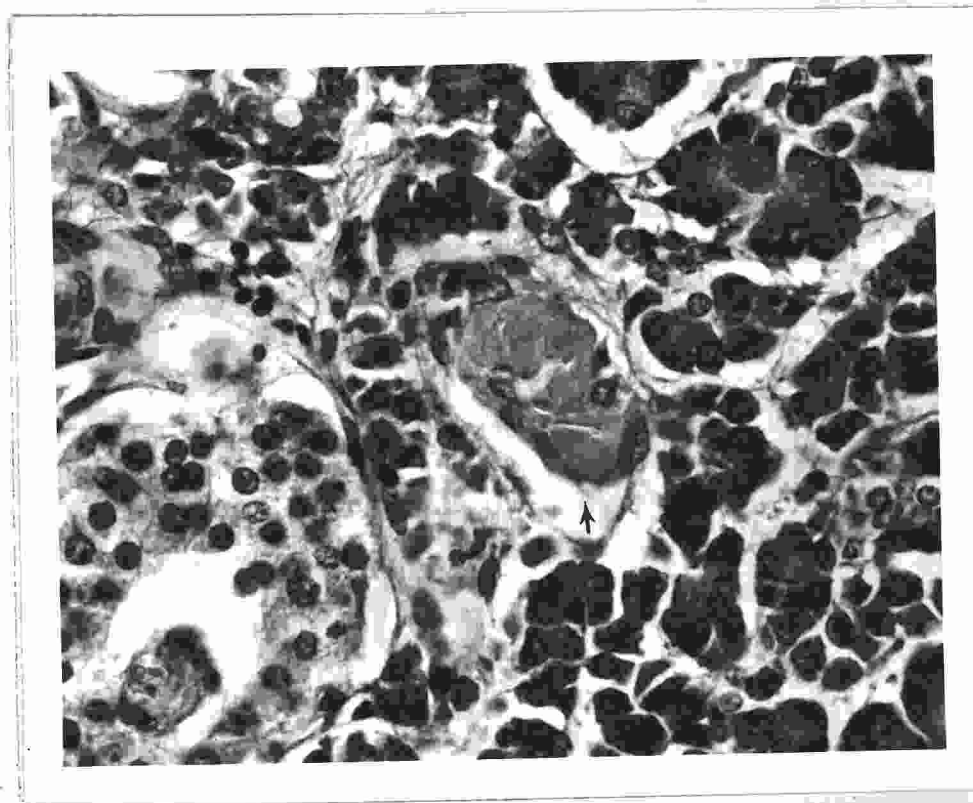


Fig. 6.- Trombo hialino y reacción endotelial en un corte microscópico pancreático. En el cuadrante inferior izquierdo un islote de Langerham.

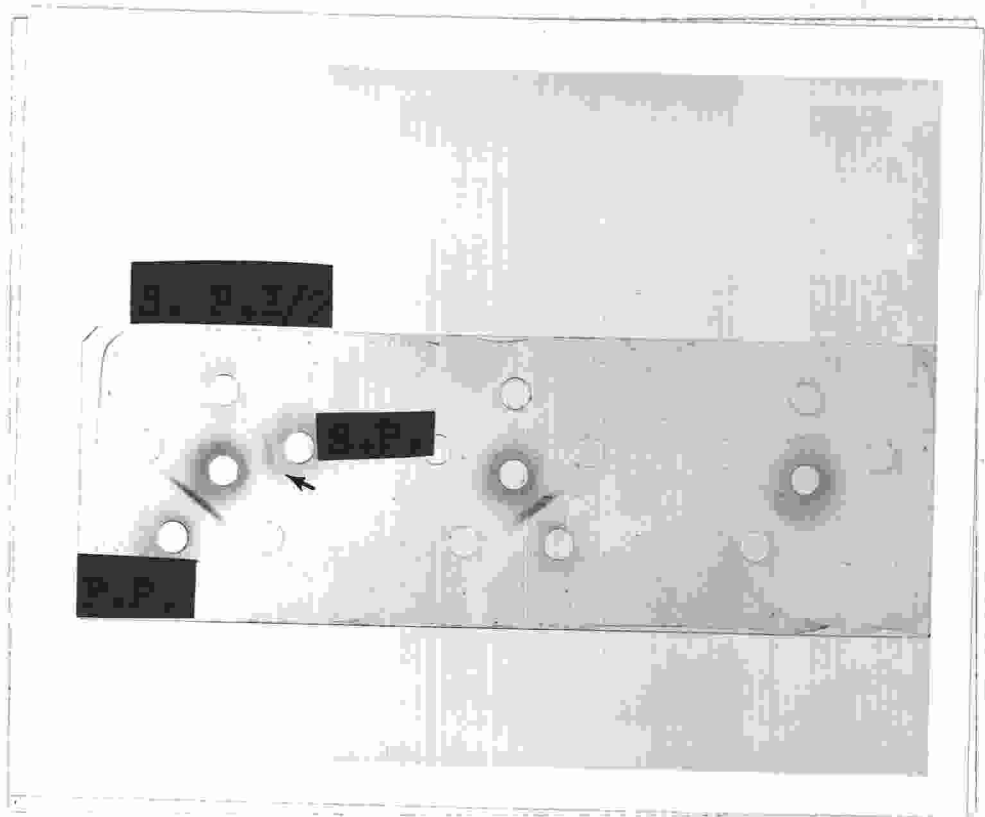


Fig. 7.- Inmunodifusión radial doble en placa de agar. En los pocillos del centro se colocó antifibrinógeno obtenido en conejos. En los demás se puso suero de enfermos y un plasma control. A la izquierda se observan líneas de precipitación con el plasma control, (P.P.) y con el suero de un enfermo con un síndrome de coagulación intravascular diseminada, (S.P.). No se obtuvo ninguna línea de precipitación cuando el mismo suero se diluyó a la mitad, (S.P.1/2).

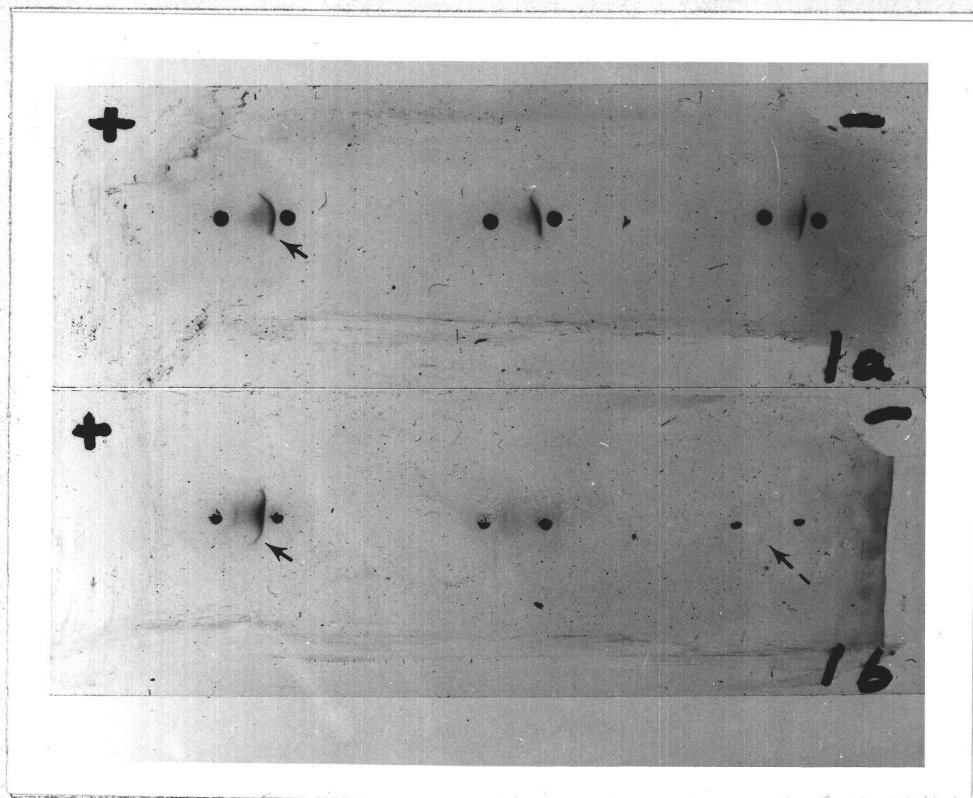


Fig. 8.- Electroimmunodifusión en placa de agar. Los puntos negros representan las zonas de aplicación del suero a estudiar, (el mas próximo al cátodo), y del antifibrinógeno humano, (el mas próximo al ánodo). En la placa de la mitad superior de la fotografía, (1a), se ha utilizado como control un plasma normal a 1/10 de dilución. Observe la línea de precipitación, próxima al sitio de aplicación del plasma. En la placa de la mitad inferior de la fotografía, (1b), se ha utilizado el mismo plasma control, (izquierda), y un suero normal, (centro y derecha). Observe la carencia de precipitación con dicho suero.

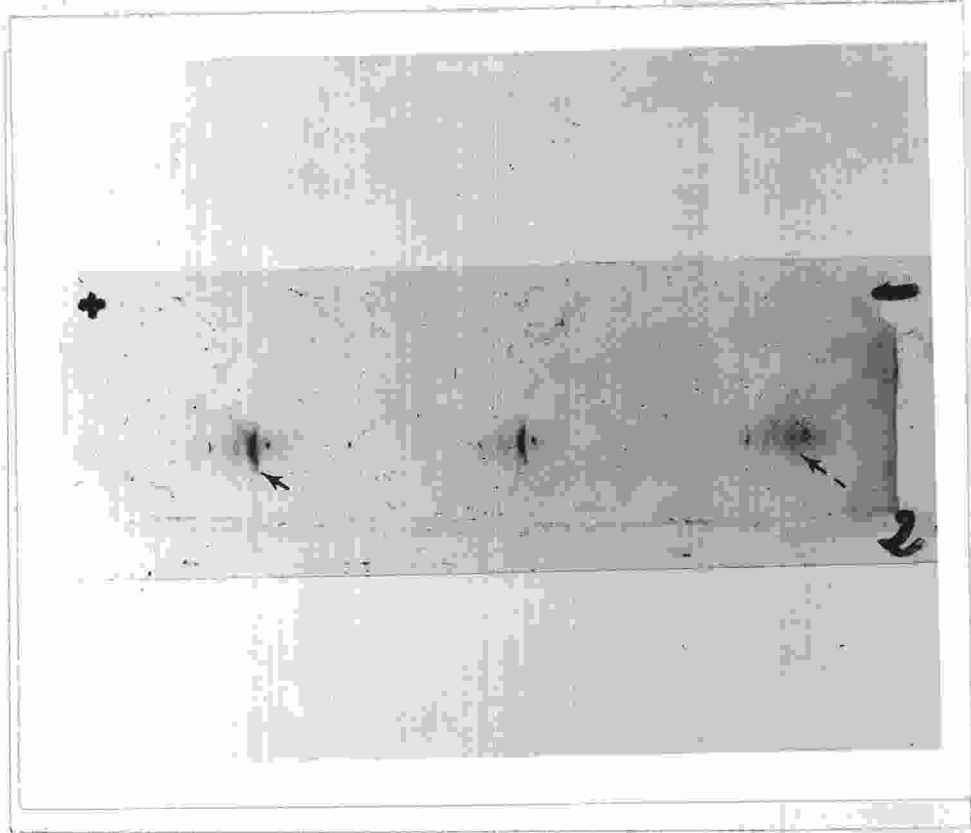


Fig. 9.- Electroinmunodifusión en placa de agar utilizando anti-fibrinógeno humano. En la izquierda y centro se aplicó plasma de un enfermo y en la derecha el suero del mismo enfermo. Obsérvese la presencia de una línea de precipitación con el suero, en la misma posición que las obtenidas con el plasma, y que corresponde a productos de degradación del fibrinógeno. El enfermo presentaba un síndrome de coagulación intravascular diseminado, asociado con un carcinoma de pulmón.

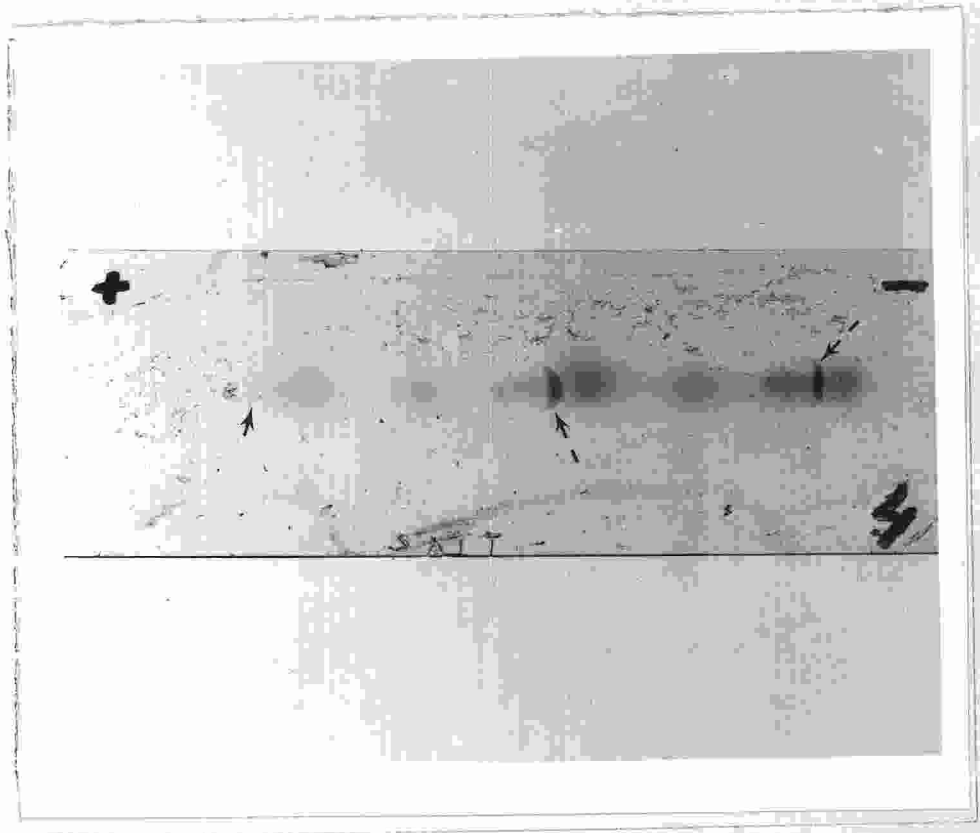


Fig. 10.- Electroimmunodifusión en placa de agar utilizando antifi-
brinógeno humano. A la izquierda se aplicó un suero normal como con-
trol y en el centro y derecha el de un enfermo tras la inserción
de una válvula aórtica. Observese la carencia de precipitación con
el suero control y la marcada línea de precipitación con el suero
del enfermo.

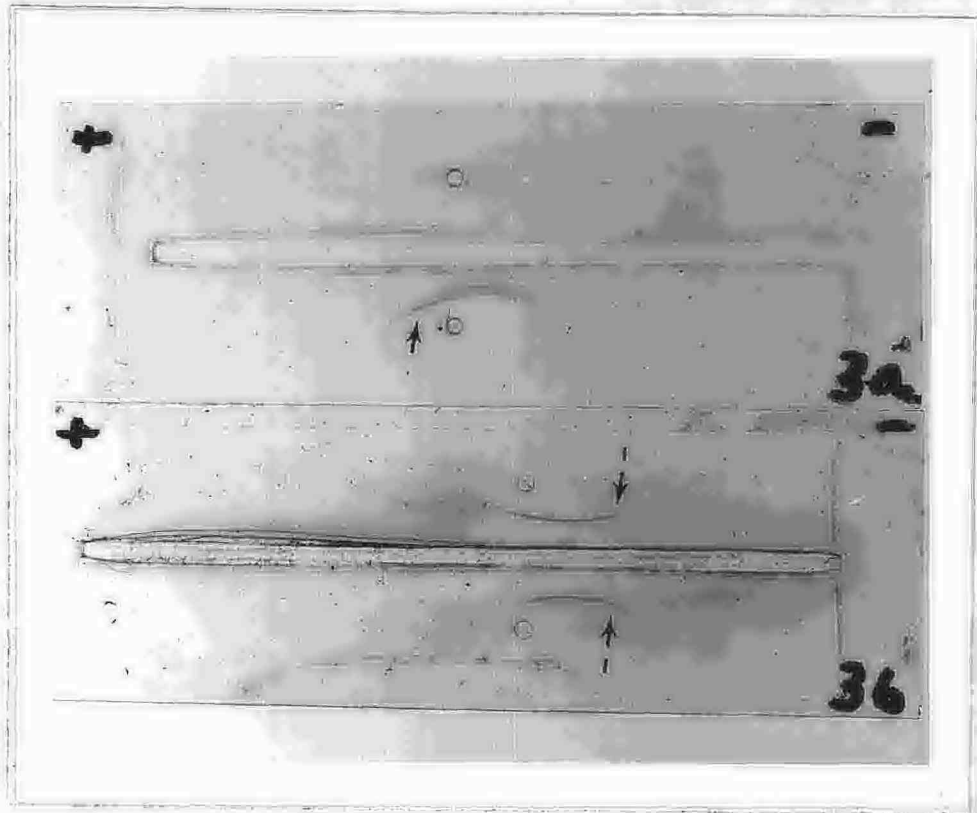


Fig. 11.- Inmunolectroforesis en placa de agar. En la mitad superior de la fotografía, (3a), se ha estudiado un suero normal y un plasma normal, (señalado con la flecha). En el pocillo del centro se aplicó antifibrinógeno. Observese la carencia de precipitación con el suero y el arco obtenido con el plasma normal (dilución 1/10). Como se observa el fibrinógeno en agar presenta una ligera movilidad catódica, aunque en general permanece junto al sitio de aplicación. En la mitad inferior de la fotografía, (3b), se estudió el suero de un enfermo con carcinoma de próstata. Observese la línea de precipitación obtenida con antifibrinógeno y que ocupa la misma posición que la obtenida con el plasma normal. Estas bandas de precipitación corresponden a productos de degradación de fibrinógeno. El enfermo tuvo una forma aguda del síndrome de coagulación intravascular diseminada.

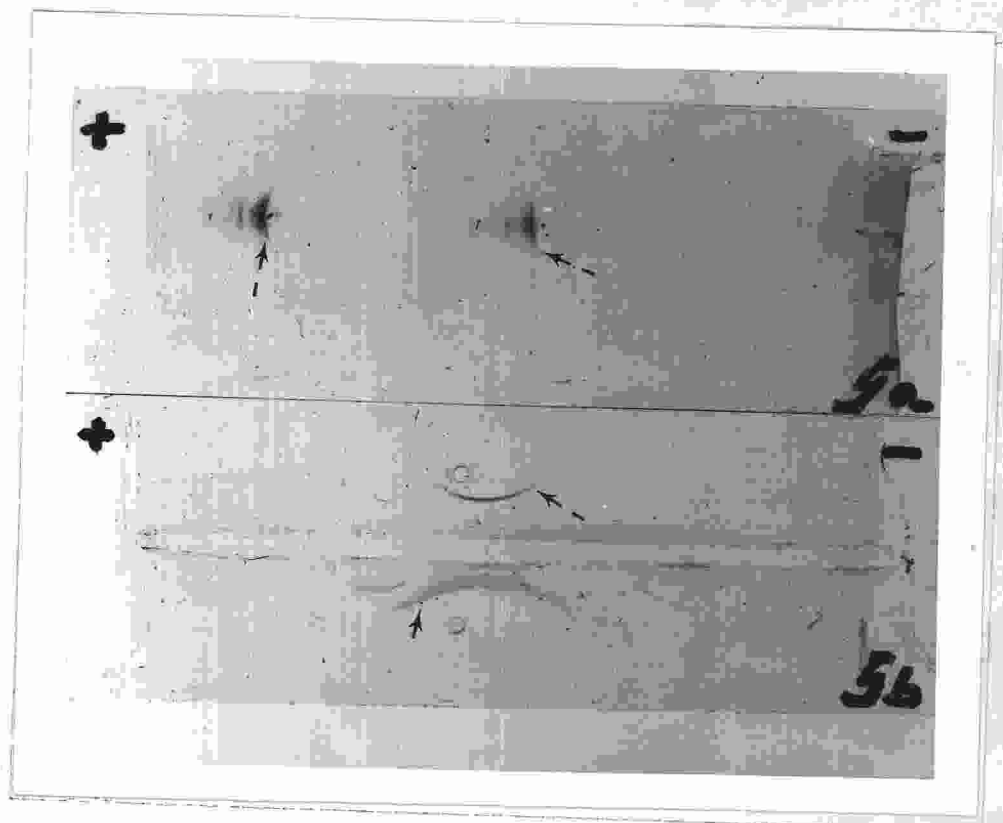


Fig. 12.- Electroinmunodifusión, (mitad superior de la fotografia), e inmunolectroforesis, (mitad inferior), en placa de agar, utilizando antifibrinógeno humano. En ambos se utilizó el suero de un enfermo con hipovitaminosis K, así como un plasma control (flecha continua). Observese la marcada precipitación obtenida con el suero del enfermo mediante electroinmunodifusión, (5a, flecha discontinua), así como la banda de precipitación obtenida mediante inmunolectroforesis, (5b, flecha discontinua), que muestra la misma movilidad electroforética que la banda obtenida con un plasma normal, (5b, flecha continua). Estas líneas de precipitación no aparecieron al repetir el estudio despues de tratar al enfermo con vitamina K por via endovenosa.

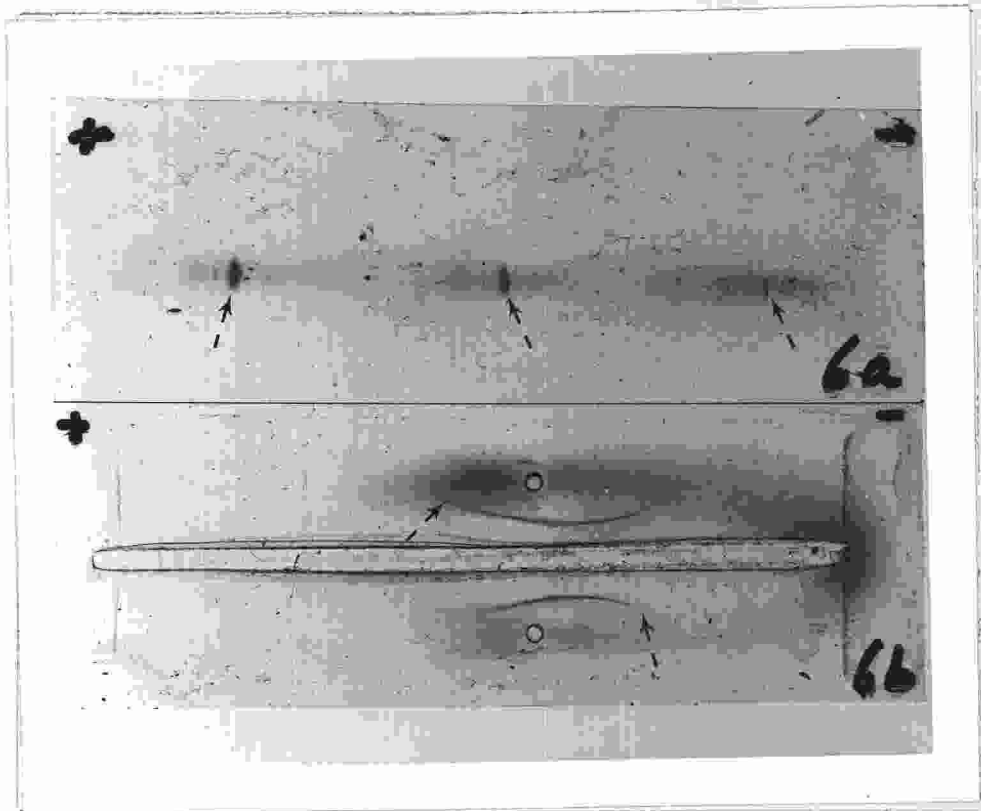


Fig. 13.- Electroinmunodifusión,(6a), e inmunolectroforesis,(6b), en placa de agar, utilizando antifibrinógeno humano y suero de una enferma con un síndrome hemorrágico posparto. Observese las bandas de precipitación obtenidas con ambos métodos.

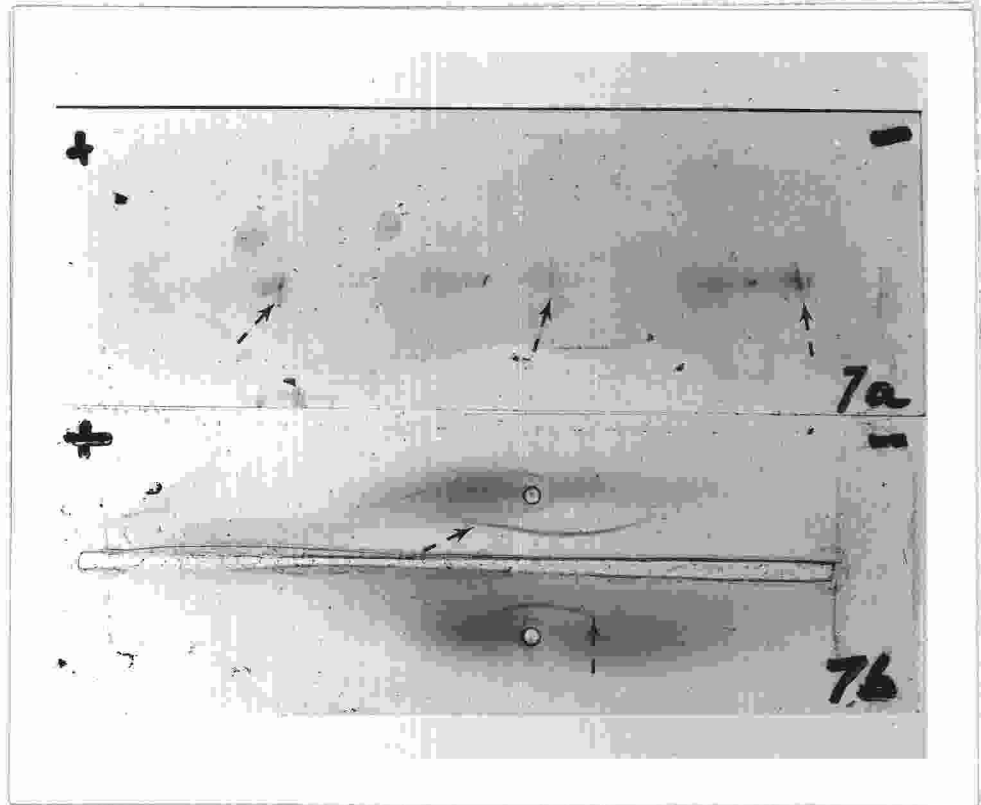


Fig. 14.- 7a: Electroimmunodifusión en placa de agar utilizando antifibrinógeno humano y suero de un enfermo con una hepatitis aguda. Obsérvese la línea de precipitación obtenida.

7b: Inmunolectroforesis en placa de agar utilizando antifibrinógeno humano. En la parte superior se colocó el suero de la enferma con un síndrome hemorrágico poparto, y en el pocillo inferior se aplicó el de una enferma con acantocitosis y marcado daño hepático. Las líneas de precipitación presentan una movilidad idéntica.

BIBLIOGRAFIA

1. Tuffy, P.; Brown, A. K.; and Zuelzer, W. W.: Infantile Pikkocytosis: A Common Erythrocyte Abnormality of the First Trimester. *Am. J. Dis. Child.*, 98:227-241 (Aug.) 1959
2. Adelson, E.; Heitzman, E.J.; and Fennessey, J.F.: Thrombohemolytic Thrombocytopenic Purpura. *Arch. Intern. Med.* 94:42-60 (July) 1954.
3. Aherne, W.A.: The Burr Red Cell and Azotaemia. *J. Clin. Pathol.*, 10:252-257 (Aug.) 1957.
4. Lock, S. P., and Dormandy, K. M.: Red-cell Fragmentation Syndrome: A Condition of Multiple Aetiology? *Lancet*, 1:1020-1024, May 13, 1961.
5. Brain, M. C.; Dacie, J. V.; and Hourihane, D. O.: Microangiopathic Haemolytic Anaemia: The Possible Role of Vascular Lesions in Pathogenesis. *Brit. J. Haemat.*, 8:358-374 (Oct.) 1962.
6. Bull, B. S.; Rubenberg, M. L.; Dacie, J. V.; and Brain, M. C.: Microangiopathic Haemolytic Anaemia: Mechanisms of Red-cell Fragmentation in Vitro Studies. *Brit. J. Haemat.*, 14:643-652 (June) 1968.
7. Rubenberg, M. L.; Regoeczi, E.; Bull, B. S.; Brain, J. V.; and Brain, M. C.: Microangiopathic Haemolytic Anaemia: The Experimental Production of Haemolysis and Red-cell Fragmentation by Defibrination in Vitro. *Brit. J. Haemat.*, 14:627-642 (June) 1968.
8. Baker, L. R. I.; Rubenberg, M. L.; Dacie, J. V.; and Bain,

M. C.: Fibrinogen Catabolism in Microangiopathic Haemolytic Anaemia. *Brit. J. Haemat.* 14:617-625 (June) 1968.

9. Trousseau, A.: *Clinique Medicale de L'Hôtel-Dieu de Paris*, ed. 5, Paris: J. B. Bailliere, 1877, vol. 3, pp. 94.

10. Lawrence, E. A.; Bowman, D. E.; Moore, D. B.; and Berstein, G. I.: A Thrombotic Property of Neoplasms. *Surg. Forum*, 3:694: 698, 1953.

11. Thomas, L.: The Generalized Schwartzman Reaction in Rabbits Infected with Group A Hemolytic Streptococci, in *Rheumatic Fever, a Symposium*, held at the University of Minnesota, under the Sponsorship of the Minnesota Heart Association, Minneapolis: Univ. of Minn. Press, 1952, p. 232.

12. McKay, D. G. and Whale, G. H., Jr.: Disseminated Thrombosis in Colon Cancer. *Cancer*, 8:970-978 (Sept. Oct.) 1955.

13. Joseph, R. R.; Day, J. H.; Sherwin, R. M.; and Schwartz, M. G.: Microangiopathic Haemolytic Anaemia Associated with Consumption Coagulopathy in a Patient with Disseminated Carcinoma. *Scad. J. Haemat.* 4:271-282, 1967.

14. Forshaw, J. and Harwood, L.: Poikilocytosis Associated with Carcinoma. *Arch. Intern. Med.*, 117:203-205 (Feb.) 1966.

15. Propp, R.: Microangiopathic Anemia and Thrombocytopenia in Disseminated Breast Cancer. *Clin. Res.* 14:324, April, 1966.

16. Cooper, T.; Slickney, J. M.; Pease, G. L.; and Bennett, W. A.: Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Confirmation of Clinical Diagnosis by Bone Marrow Aspiration. *Amer. J. Med.* 13:374-383 (Set.) 1952.

17. Stratford, E. C. Jr. and Tanaka, K. R.: Microangiopathic Hemolytic Anemia in Metastatic Carcinoma. Arch. Intern. Med. 16:346-350 (Sept.) 1965.
18. Triantaphyllopoulos, D. C.: Enzymatic Effects of Fibrinolysin. Feder. Proc., 24:800-803 (July-Aug.) 1965.
19. Laboratory Symopsis Diagnostic Reagent Bulletin. First Issue. March 1965, Hyland Laboratories.
20. Fletcher, A. P.; Alkjaersig, N. Fisher, Sh.; Sherry, S.: The Proteolysis of Fibrinogen by Plasmin: The Identification of Thrombin-clottable Derivatives Which Polymerize Abnormally. J. Lab. Clin. Med., 68:780-802 (Nov.) 1966.
21. Ferreira, H. C. and Murat, L. G.: An Immunological Method for Demonstrating Fibrin Products in Serum and its Use in the Diagnosis of Fibrinolytic States. Brit. J. Haemat. 9:299-310 (July) 1963.
22. Rodriguez-Erdmann, F.: Bleeding Due to Increased Intravascular Blood Coagulation. New Eng. J. Med., 273:1370-1378, Dec. 16, 1965.
23. Verstraete, M.; Vermely, C; Vermely, J.; and Vanderbroucke, J.: Excessive Consumption of Blood Coagulation Components as Cause of Hemorrhagic Diathesis. Amer. J. Med., 38:899-908(June) 1965.
24. Edwards, E. A.: Migratin Thrombophlebitis Associated with Carcinoma. New Eng. J. Med., 240:1031-1035, June 30, 1949.
25. McKay, D. G.: Disseminated Intravascular Coagulation, an Intermediary Mechanism of Disease. New York: Harper and Row Publishers, Inc. 1965.

26. Merskey, C.; Johnson, A.S.; Pert, J. M.; and Wohl, H.: Pathogenesis of Fibrinolysis in Defibrination Syndrome: Effect of Heparin Administration. *Blood*, 24:702-715(Dec.) 1964.
27. Hume, R: Fibrinolysis in Myocardial Infarction. *Brit. Heart J.*, 20:15-20 (Jan.) 1958.
28. Konttinen, Y.: The Effect of Heparin in the Fibrinolytic Activity of Streptokinase-activated Human Plasma. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 14:15-18, 1962.
29. Mosesson, M. W.; Colman, R. W.; and Sherry, S.: Chronic Intravascular Coagulation Syndrome. *New Eng. J. Med.*, 278:815-821 (April) 1968.
30. Corrigan, J. J., Jr.; Ray, W. L.; and May, N.: Changes in the Blood Coagulation System Associated with Septicemia. *New Eng. J. Med.*, 279:851-856, Oct. 17, 1968.
31. Nilehn, J. E.: Influence of Split Products of Fibrinogen on Results of Blood Coagulation Test and Platelet Adhesiveness. *Scand. J. Haemet.*, 4:430-440(Dec.) 1967.
- 32.-Grosse-Brookhoff, F., et al: Mechanical Hemolysis in Patients with Valvular Heart Disease and Valve Prosthesis. *Amer. Heart J.*, 74:137-139 (July) 1967.
33. Gersony, W. M. et al: Aortic Valvuloplasty During Acute Rheumatic Fever. Hemolytic Anemia Due to Recurrent Aortic Insufficiency. *J. Thor. Cardio. Surg.*, 55:598-602 (April) 1968.
34. Schumacker, H. B., Jr. et al: Hemolytic Anemia After Repair of Ostium Primum Septal Defect and Cleft Mitral Valve. *J. Thor.*

Cardiov. Surg., 55:489-492 (April) 1968.

35. Merskey, C; Kleiner, G. J.; and Johnson, A. J.: Quantitative Estimation of Split Products of Fibrinogen in Human Serum. Relation to Diagnosis and Treatment. Blood, 28:1-18 (July) 1966.

36. Taub, R. N.; Rodriguez-Erdman, F.; and Dameshek, W.: Intravascular Coagulation, the Schwartzman Reaction and the Pathogenesis of T.T.P. Blood, 24:775-779 (Dec.) 1964.

37. Amorosi, E. L. and Ultmann, J. E.: Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Report of 16 Cases and Review of the Literature. Medicine, 45:139-159 (March) 1966.

38. Allanby, K. D.; Huntsman, R. G.; and Sacker, L. S.: Thrombotic Microangiopathy. Lancet, 1:237-239, Jan. 29, 1966.

39. Horn, R. G.; and Collins, R. D.: Studies of the Pathogenesis of the Generalized Schwartzman Reaction. Lab. Invest., 18:101-107 (Feb.) 1968.

40. Landaw, S. A.: Hemolytic Anemia as a Complication of Carcinoma. Case Report and Review of the Literature. J. Mount Sinai Hosp. N. Y., 31:167-178 (May-June) 1964.

41. Dacie, J. V.: The Haemolytic Anaemia, ed. 2, New York: Grune and Stratton Inc. 1967, pp. 779-881.

42. Zittoun, R.: A propos de deux cas d'anémie hémolytique rapidement mortelle d'origine cancéreuse. Nouv. Rev. Franc. Hemat., 5:857-862 (Nov.-Dec.) 1965.

43. Brook, J. and Konwaler, B. E.: Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Association with Metastatic Gastric Carcinoma and a Pos-

- sible Autoimmune Disorder. Calif. Med., 102:222-227 (March) 1965.
44. Davis, R. B.; Theologides, A.; and Kennedy, B. J.: Observations on the Frequency and Predictability of the Hypercoagulable State in Patients with Cancer. Proceedings of the Central Society for Clinical Research., 41:36, 1968.
45. Rosner, F. and Rubenberg, M. L.: Erythrocyte Fragmentation in Consumption Coagulopathy. New Eng. J. Med. 280:219-220, Jan. 23, 1969.
46. Lee, R. I. and White, P. D.: A Clinical Study of the Coagulation Time of Blood. Amer. J. Med. Sci., 145:495-503, 1913.
47. Biggs, R, and Macfarlane, R. G.: Human Blood Coagulation and Its Disorders. ed. 3, Philadelphia: F. A. Davis Co., 1963.
48. Hardisty, R. M., and Ingram, G. I. C.: Bleeding Disorders, Investigation and Management. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1965.
49. Procedure Manual of the Oxford Haemophilia Center. Medical Research Laboratory. Churchill Hospital. Headington, Oxford.
50. Warner Chilcott Reference Manual.
51. Abildgaard, C. F.: Recognition and Treatment of Intravascular Coagulation. J. Pediat., 74:163-176 (Feb.) 1969.
52. Mannuci, P. M.; Lobina, G. F.; Caocci, L.; and Dioguardi, N.: Effect on Blood Coagulation of Massive Intravascular Hemolysis. Blood, 33:207-213 (Feb.) 1969.
53. Brain, M.C.; Baker, L. R. C.; McBride, J. A.; Rubenberg, M; and Dacie, J. V.: Treatment of Patients with Microangiopathic Haemolytic Anaemia with Heparin. Brit. J. Haemat., 15:603-621 (Dec) 1968.

54. Merskey, C.; Johnson, A. J.; Kleiner, G. J.; and Wohl, H.: The Defibrination Syndrome: Clinical Feature and Laboratory Diagnosis. *Brit. J. Haemat.* 13:528-549 (July) 1967.
55. Brecher, G., and Cronkite, E. P.: Morphology and Enumeration of Human Blood Platelets. *J. Appl. Physiol.*, 3:365-377 (Dec.) 1950.
56. Modified Pi test.- Hyland Laboratories.
57. Rodriguez, J. M., and Stevenson, T. D.: Chronic Intravascular Coagulation and Microangiopathic Hemolytic Anemia in a Patient with Carcinoma of the Lung. *Ohio State Med. J.*, 65:1010-1016 (Oct.) 1969.
58. Feinberg, J. G., and Hill, Ch. W.: Newer Techniques for Immunoelectrophoresis and Immunodiffusion. *Int. Arch. Allergy*, 33: 120-126, 1968.
59. Gomori, G.: Preparation of Buffers for Use in Enzyme Studies. *Principles in Enzymology*, Vol. 1, pp. 138.
60. Masson, J. W.; Kleeberg, U. R.; and Colman, R. W.: Human Plasma Kallikrein and Hageman Factor in Endotoxin Shock. *Clin. Res.*, 17:371 (April) 1969.
61. Robbins, J., and Stetson, C. A., Jr.: Effect of Antigen-antibody Interaction on Blood Coagulation. *J. Exper. Med.*, 109:1-8 1959.
62. Case Records of the Massachusetts General Hospital. *New Eng. J. Med.*, 281:153-162, July 17, 1969.
63. Spaet, T. H.; Horowitz, H. I.; Zucker-Franklin, D.; Cintron, J.; and Biezenski, J. J.: Reticuloendothelial Clearance of Blood

Thromboplastin by Rats. Blood, 17:196, 1961.

64. Goodwin, J.F.: An Evaluation of Turbidimetric Technics for Estimation of Plasma Fibrinogen. Clinical Chemistry, 13:1057-1064, 1967.

65. Ouchterlony, O.: Antigen-antibody Reactions in Gels. Acta Path. Microbiol. Scand. 26:507, 1949.

66. Grabar, P. and Williams, C. A., Jr.: Méthode Permettant l'étude Conjuguée des Propriétés Electrophorétiques et Immunochimiques d'un Mélange des Protéines: Application au Sérum Sanguin. Biochim. Biophys. Acta, 10:193, 1953.