

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

**COAGULACION INTRAVASCULAR DISEMINADA  
ASPECTOS CLINICOS, DE LABORATORIO  
Y EXPERIMENTALES \***

HÉCTOR LABASTIDA MUÑOZ \*

*Se presentan las características clínicas más importantes observadas en 74 pacientes con el diagnóstico de coagulación intravascular diseminada (C.I.D.), demostrándose que este mecanismo intermedio de enfermedad es relativamente frecuente y que, en la serie estudiada, ocurrió principalmente en enfermedades infecciosas (81 por ciento) y, en proporción menor, en padecimientos de otra etiología (18.9 por ciento). La mortalidad en la serie estudiada fue de 37.8 por ciento.*

*En 25 sanos y en 100 enfermos, se evaluó la utilidad de trece pruebas de laboratorio empleadas en el diagnóstico de C.I.D. El análisis estadístico demostró que son excelentes las pruebas que investigan productos de degradación del fibrinógeno (P.D.F.), y moléculas inmunológicamente semejantes a fibrinógeno (M.I.S.F.I.).*

*La producción experimental de C.I.D. en varios grupos de conejos, mediante el uso de tromboplastina intravenosa, permitió estudiar el efecto que sobre las cifras de plaquetas y fibri-*

\* Trabajo de ingreso a la Academia Nacional de Medicina, leído el 12 de noviembre de 1975.

‡ Hospital Universitario de Puebla, Pue.

*nógeno ejercen las infusiones de dextrán de bajo peso molecular (D.B.P.M.), pareciendo demostrarse que:*

- a) *El D.B.P.M. determina por sí mismo plaquetopenia y fibrinogenopenia, no atribuible a la hemodilución, producida por su aplicación intravenosa.*
- b) *La aplicación mantenida de D.B.P.M., después de la inyección de tromboplastina y prolongada por 8 días, determina descensos importantes de las cifras de fibrinógeno y plaquetas, parámetros que se normalizan al suspender el medicamento.*

La coagulación intravascular diseminada (C.I.D.), es un mecanismo intermedio de enfermedad, adquirido y común a diversas situaciones patológicas, caracterizado por la precipitación intravascular difusa de fibrina, con predominio en la microcirculación. El consumo de factores de la coagulación y la activación secundaria del sistema fibrinolítico se asocia, con frecuencia, a diátesis hemorrágica, necrosis tisular, disfunción de los órganos afectados y puede ser de evolución aguda, subaguda o crónica.<sup>1, 2</sup>

La coagulación intravascular diseminada es conocida desde hace más de un siglo, cuando, experimentalmente, se inyectaron sustancias tromboplásticas en animales, aplicándose, después, en seres humanos.<sup>3</sup> Este síndrome se ha difundido mucho en los últimos años,<sup>4, 5</sup> pudiendo establecerse la relación entre la formación de microtrombos, el consumo de factores de la coagulación y las hemorragias.

El propósito de esta presentación es el de ofrecer el resumen de las experiencias que hemos reunido en los últimos años en diagnósticos diversos, pruebas de laboratorio y aspectos experimentales.

### Aspectos clínicos

El material clínico estudiado comprendió 74 pacientes en los que se hizo el diagnóstico de C.I.D. sobre bases clínicas y de laboratorio. Todos ellos fueron estudiados en el Hospital Universitario de Puebla y otros centros hospitalarios de la misma ciudad, en el lapso comprendido entre junio de 1967 a enero de 1975.

El 54 por ciento de estos pacientes fueron del sexo femenino y el 45.9 por ciento del masculino, con edades límites entre 14 días y 69 años de edad.

El análisis clínico de nuestro grupo demostró: que la C.I.D. se desarrolló con mayor frecuencia en enfermos con padecimientos infecciosos (81 por ciento) y que sus manifestaciones clínicas fueron: diátesis hemorrágica con sangrado en piel y mucosas como: petequias; equimosis, gingivorragias, epistaxis, roseola tifóidica hemorrágica, sangrado de veno-puntura; o bien sangrados viscerales como: hematuria, hemoptisis, hematemesis, melena y enterorragia; esta última presentaron 36.4 por ciento de enfermos con tifoidea y C.I.D. en la epidemia de 1972.

Cuadro 1 Enfermos con coagulación intravascular diseminada. Hospitales Universitario y Guadalupe de Puebla, 74 casos (junio de 1967 a enero de 1975)

	No. casos
A) Procesos infecciosos	
Tifoidea *	46
Septicemias	7
Peritonitis	2
Pielonefritis aguda	2
Gastroenteritis	1
Meningitis piógena	1
Síndrome Waterhouse-Friederichsen	1
Subtotal	60 (81%)
B) Padecimientos malignos	
Cáncer cérvico uterino	1
Cáncer tubo digestivo	1
Leucemia promielocítica	2
Subtotal	4 (5.4%)
C) Padecimientos obstétricos	
Hemorragias postparto	1
Embarazo extrauterino roto	1
Eclampsia	1
Subtotal	3 (4%)
D) Varios	
Cirrosis portal alcoholo-nutricional	2
Intoxicación por mordedura de serpiente ( <i>Crotallus</i> )	2
Insuficiencia renal aguda post-transfusión	2
Pancreatitis aguda	1
Subtotal	7 (9.4%)
Total	74

\* De los enfermos de la epidemia de 1972.

La anemia fue normocítica hipocrómica (78.5 por ciento) y hemolítica traumática (13.5 por ciento). Se observó hipotensión arterial en el 62.2 por ciento y fue irreversible por choque séptico en el 21.6 por ciento. Se observó igualmente necrosis cutánea en el 4.5 por ciento y suprarrenal solamente en el 1.3 por ciento (cuadros 1, 2 y 3).

## Aspectos de laboratorio

El diagnóstico de laboratorio de la C.I.D.<sup>6</sup> constituye un complejo problema que, cuando se manifiesta repentinamente, requiere de procedimientos sencillos que permitan reconocer su existencia en el menor tiempo posible. En su variedad aguda se acompaña de manifestaciones hemorrágicas evidentes, y los datos clínicos y una corta batería de pruebas, permiten establecer el diagnóstico en la mayoría de los casos.

Este grupo de pruebas comprende habitualmente la cuenta o apreciación cuantitativa de plaquetas en el frotis, dosificación de fibrinógeno y determinaciones de los tiempos de protrombina y tromboplastina parcial e investigación de las alteraciones de forma que sufren los eritrocitos; en algunos centros se practican, adicionalmente, pruebas de gelificación con etanol y protamina. Desafortunadamente, esta forma, por demás sencilla, de abordar el problema no es siempre aplicable, requiriéndose de procedimientos más elaborados y limitados a laboratorios especializados.

Cuadro 2 Gérmenes identificados en los procesos infecciosos

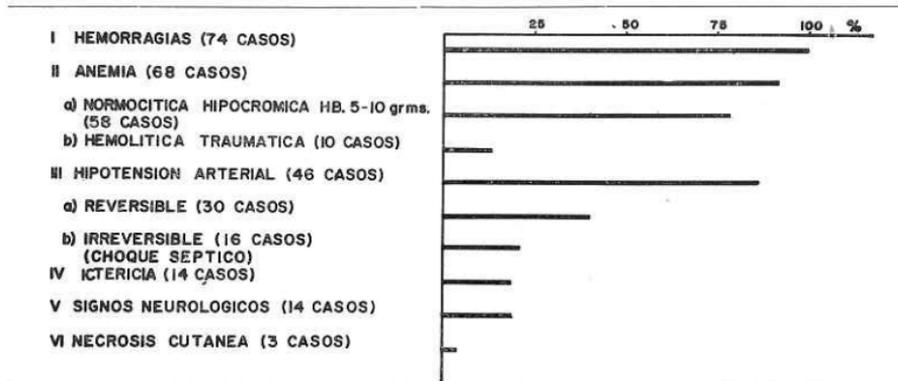
Germen aislado	No. casos
<i>Salmonella typhi</i> * †	46 (76.6%)
<i>Klebsiella</i> sp. * ‡	6 (10%)
<i>Escherichia coli</i> †	2 (3.3%)
<i>Stafilococo dorado</i> *	2
<i>Pseudomona</i> sp. *	2
No se aislaron gérmenes	2
Total	60

\* Hemocultivo.

† Mielocultivo.

‡ Urocultivo.

Cuadro 3 Sumario clínico. Coagulación intravascular diseminada. Estudio de 74 casos. Sintomatología



Las pruebas que sirven a este propósito son numerosas. Entre ellas existen importantes diferencias de sensibilidad y de complejidad técnica, las cuales, para su mejor comprensión, pueden separarse en cinco grupos:

*Primer grupo:* Comprende las pruebas rutinarias de hemostasia ya mencionadas.

*Segundo grupo:* Incluye las pruebas inmunológicas<sup>7-9</sup> con sueros específicos antifibrinógeno o antifibrina, que identifican productos de degradación del fibrinógeno (P.D.F.) y los complejos de monómeros de fibrina, gracias a que estas sustancias conservan la estructura antigénica de la molécula primitiva de fibrinógeno. Los P.D.F., llamados también por Lewis y colaboradores<sup>10</sup> moléculas inmunológicamente semejantes al fibrinógeno" (M.I.S.F.I.), son incoagulables y se encuentran en el suero de los pacientes con C.I.D. o con fibrinolisis, por lo cual su identificación tiene valor en el diagnóstico de ambas situaciones.

En este grupo de pruebas inmunológicas se han descrito el *Fi-test*,<sup>8,11-13</sup> basado

en la aglutinación de partículas de látex, revestidas con suero antifibrinógeno que reacciona con los complejos solubles de monómeros de fibrina y de P.D.F. y fibrinógeno-P.D.F.; la prueba de floculación de Ferreira y Murat<sup>14</sup> y los procedimientos que se utilizan en la inmunodifusión radial,<sup>15,16</sup> la inmunolectroforesis<sup>10,17,18</sup> y la contraelectroforesis.<sup>10,19,20</sup> Sin embargo, se acepta que dentro del grupo de pruebas inmunológicas, la que ofrece mejores resultados es la basada en la aglutinación de eritrocitos tanificados.<sup>4,17,21-25</sup>

*Tercer grupo:* Tiene como fundamento la precipitación de los complejos solubles de fibrina. Genéricamente se les llama "pruebas de paracoagulación", empleándose sulfato de protamina<sup>26,27</sup> y distintas soluciones de etanol<sup>28-30</sup> o bien, mediante incubación en el frío, se investiga la presencia de criofibrinógeno,<sup>31,32</sup>

*Cuarto grupo:* Aquí se incluiría la prueba de aglutinación de *Staphylococcus aureus*<sup>33,34</sup> apoyada en la propiedad que tienen los extractos fenólicos de esta bacteria (coagulasa-positivos), para coagular

el fibrinógeno y los complejos solubles de fibrina. Esta prueba está dotada de gran sensibilidad.

*Quinto grupo:* Comprende las pruebas que investigan los estados de fibrinolisis, habitualmente secundarios a C.I.D., como la prueba de la lisis de la euglobulina.<sup>18, 35</sup>

Finalmente, en un último grupo, quedarían incluidas la identificación de las anomalías morfológicas de los eritrocitos que acompañan al síndrome, así como la observación de la retracción del coágulo con formación de un gran sedimento de glóbulos rojos, debido a la friabilidad del mismo.<sup>36</sup>

Por las razones expuestas se consideró útil estudiar el valor de un grupo de procedimientos de laboratorio en el diagnóstico de la C.I.D. que no ofrecen, en nuestro medio al menos, dificultades importantes para su ejecución.

## Material y métodos

Se estudiaron 25 sujetos sanos de ambos sexos, con edades límites entre 20 y 50 años y 100 pacientes internados en diferentes instituciones hospitalarias, agrupados de acuerdo con la enfermedad que padecían (cuadros 4 y 4 continuación).

A los sujetos sanos y a los enfermos se les practicaron las pruebas de laboratorio señaladas en el cuadro 5. Cada prueba fue sometida a análisis estadístico por separado, de acuerdo con su positividad o negatividad.

## Resultados

De los 125 sujetos estudiados, 19 con distintas patologías, presentaron cuadro clínico compatible con C.I.D. En el cua-

Cuadro 4 Diagnósticos establecidos en los 100 casos estudiados

	No. casos
<b>I. Pacientes sometidos a cirugía</b>	
A) Mayor	
1) Colectomía	4
2) Toracotomía	8
3) Histerectomía	1
4) Plastia por eventración	1
5) Prostatectomía	1
B) Menor	
1) Hernioplastia	1
2) Amigdalectomía	2
<b>II. Pacientes obstétricas</b>	
A) Partos normales	5
B) Aborto no complicado	1
C) Embarazo extrauterino roto	1
D) Pre-eclampsia	2
E) Cesárea	1
<b>III. Padecimientos infecciosos</b>	
A) Peritonitis consecutiva a:	
1) Tifoidea	7
2) Apendicitis	1
3) Hernia estrangulada	1
4) Aborto séptico	1
5) Traumática	1
6) Ruptura uterina	1
B) Absceso hepático	1
C) Absceso de mama	1
D) Salmonelosis	5
E) Erisipela	1
F) Septicemia:	
1) por <i>Staphylococcus aureus</i>	1
2) por <i>Pseudomona</i> sp.	1
G) Colectitis aguda	1

dro 6 se indican los diagnósticos establecidos en estos pacientes.

En los cuadros 7, 8 y 9 se presentan los datos obtenidos después del análisis

Cuadro 4 (Continuación)

	No. casos
<b>IV. Enfermedades malignas</b>	
A) Cáncer de hígado	1
B) Cáncer de tubo digestivo	1
C) Cáncer cérvico uterino	4
D) Cáncer de mama	4
E) Rabdomyosarcoma con metástasis a pulmón y pericardio	1
F) Linfoma	2
G) Leucemia aguda	1
H) Leucemia promielocítica	2
<b>V. Grupo misceláneo</b>	
A) Cirrosis hepática:	
1) Alcohol-nutricional	10
2) Postnecrosis	2
B) Insuficiencia renal:	
1) Aguda	4
2) Crónica	3
C) Trombosis cerebral	1
D) Hemorragia cerebral	1
E) Pancreatitis aguda	3
F) Hepatitis	1
G) Síndrome de Brock y Lyell	1
H) Púrpura anafilactoide	1
I) Anemia:	
1) por deficiencia en hierro	1
2) refractaria	2
3) hemolítica inmunológica	1
J) Linfangioma	1
K) Picadura de serpiente	1
Total	100

estadístico, infiriéndose que las pruebas de Ferreira y M.I.S.F.I. tienen un coeficiente de correlación y de contingencia muy altos, lo que permite calificarlas como excelentes para el diagnóstico de la C.I.D. Las pruebas de protamina, etanol, fibrinógeno, anormalidades eritrocíticas, tiempo de trombina, protrombina, criofi-

brinógeno y plaquetas, pueden considerarse como aceptables para este propósito. La tromboplastina parcial es poco útil; por último, el tiempo de recalcificación del plasma y la lisis de euglobulina, no son útiles para el diagnóstico de C.I.D.

### Aspectos experimentales

Esta parte se refiere a la experiencia obtenida con el uso de dextrán de bajo peso molecular (D.B.P.M.), en el manejo de la C.I.D. experimental.

El D.B.P.M. ha sido ampliamente utilizado en clínica para la atención de varios padecimientos.<sup>37, 38</sup> Por otra parte, en la literatura correspondiente se han publicado algunas observaciones clínicas y experimentales sobre la producción de diátesis

Cuadro 5 Pruebas de laboratorio valoradas para el diagnóstico de coagulación intravascular diseminada

25 sanos, 100 enfermos

1. Prueba de etanol
2. Prueba del sulfato de protamina
3. Prueba de lisis de la euglobulina
4. Cuenta de plaquetas
5. Tiempo de protrombina (Quick)
6. Tiempo activado de tromboplastina parcial (Langdell)
7. Tiempo de coagulación del plasma recalcificado (Quick)
8. Tiempo de trombina
9. Dosificación de fibrinógeno (Ruiz Reyes y Vázquez)
10. Investigación de criofibrinógeno
11. Determinación porcentual de anormalidades eritrocíticas compatibles con CID
12. Determinación de MISFI por inmunoelectroforesis cruzada
13. Prueba de Ferreira y Murat

Cuadro 6 Diagnósticos establecidos en los casos de CID incluidos en el estudio

	No. casos
Peritonitis:	
a) Secundaria a tifoidea	3
b) Por hernia estrangulada	1
c) Postaborto	1
Tifoidea no complicada	2
Absceso hepático	1
Septicemia por <i>Pseudomona</i>	1
CA. Tubo digestivo	1
CA. Cérvico uterino	1
Leucemia promielocítica	2
Insuficiencia renal aguda	2
Embarazo extrauterino	1
Cirrosis alcoholo-nutricional	1
Pancreatitis aguda	1
Mordedura de serpiente	1
Total	19

Cuadro 7 Valores de X<sup>2</sup> y "P" para las pruebas estudiadas

Prueba	X <sup>2</sup> *	P
Ferreira	71.48	} Menor de 0.001
M.I.S.F.I.	69.24	
Protamina	22.53	
Etanol	16.59	
Fibrinógeno	12.79	
Anormalidades eritrocíticas	12.05	} Menor de 0.01
Tiempo de trombina	9.65	
Protrombina	8.97	} Menor de 0.05
Criofibrinógeno	5.63	
Plaquetas	4.76	
Tromboplastina parcial	3.07	} Mayor de 0.05
Tiempo de recalcificación del plasma	0.44	
Lisis de euglobulina	0.009	

\* Con corrección de Yates.

hemorrágica y trastornos de la coagulación, consecutivos a su uso.<sup>27, 39, 40</sup>

Con los doctores Ruiz Reyes y Flores Lima, participamos en el manejo de dos pacientes con fiebre tifoidea que tenían

parámetros de coagulación sugestivos de C.I.D. y que, por ello, se les había aplicado D.B.P.M.

Durante varios días los dos pacientes habían mantenido fibrinogenopenia, pla-

Cuadro 8 Coeficiente de correlación y contingencia de las pruebas estudiadas

	Coef. de correlación (r) error estándar de r = 0.1005	Coef. de contingencia (C) valor máximo de C = 0.694	Estimación
I Ferreira	0.845	0.645	Excelente
M.I.S.F.I.	0.832	0.640	
II Protamina	0.475	0.429	} Aceptable
Etanol	0.407	0.377	
Fibrinógeno	0.357	0.337	
Anormalidades eritrocíticas			
Trombina	0.347	0.328	
Protrombina	0.311	0.297	
Criofibrinógeno	0.299	0.287	
Plaquetas	0.237	0.231	
	0.218	0.213	
III Tromboplastina parcial	0.175	0.172	
IV Recalcificación del plasma	0.067	0.067	Inaceptable
Lisis de euglobulina	0.095	0.0095	

Cuadro 9 Frecuencia de alteraciones de las pruebas evaluadas en 19 casos de C.I.D.

Alteración	No. casos	% de frecuencia
M.I.S.F.I. positivas	19	100
Ferreira positivo	18	94.7
Anormalidades eritrocíticas	17	89.4
Plaquetopenia	14	73.6
Hipoprotrombinemia	14	73.6
Recalcificación del plasma	13	68.4
Etanol positivo	11	57.8
Protamina positiva	10	52.6
Criofibrinógeno positivo	10	52.6
Trombina prolongada	9	47.3
Fibrinogenopenia	9	47.3
T.T.P. prolongado	8	42.1
Lisis euglobulina	2	10.5

quetopenia, tiempo de protrombina y tromboplastina parcial prolongados, asociados a enterorragias. La suspensión del D.B.P.M., en ambos, fue seguida de la normalización de las pruebas señaladas con desaparición de las hemorragias. Estas observaciones clínicas alentaron la realización de un estudio orientado a producir C.I.D. experimentalmente en conejos para estudiar el efecto que la administración prolongada de D.B.P.M. ejerce sobre las concentraciones de fibrinógeno y plaquetas.

*Material y método:* Se estudiaron 24 conejos adultos, de tres meses de edad promedio, cuyos límites de peso oscilaron entre 2 900 y 3 200 g., divididos en cinco grupos, formados de cinco animales cada uno, excepto el grupo II en el que se estudiaron cuatro.

Grupo I. Se les administró, por vía intravenosa, 2.5 ml. de extracto de tromboplastina Difco, disolviendo 150 mg. del material liofilizado en 10 ml. de solución salina isotónica, incubando la suspensión a 48°C. en baño maría, durante 10 minutos, y refrigerando la mezcla de 12 a 18 horas hasta su empleo.

Grupo II. Este recibió únicamente, 15 ml. de D.B.P.M. al 10 por ciento en solución glucosada al 5 por ciento.

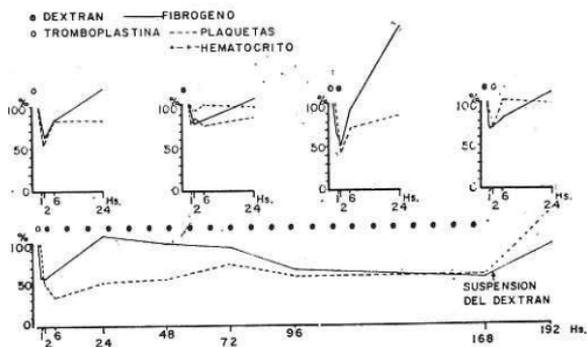
Grupo III. Fue inyectado con la misma dosis de tromboplastina e inmediatamente, con 15 ml. de D.B.P.M. por vía intravenosa.

Grupo IV. Estos animales recibieron 15 ml. de D.B.P.M. en infusión lenta (20 minutos) y, después, extracto de tromboplastina en la misma dosis que los grupos anteriores.

Grupo V. Recibieron primero tromboplastina y después D.B.P.M., prolongando la aplicación de esta sustancia cada 8 horas durante 8 días.

En todos los animales se cuantificó fibrinógeno<sup>41</sup> y plaquetas<sup>42</sup> antes de recibir la primera inyección y 1, 2, 6 y 24 horas más tarde. En el grupo V estas determinaciones se practicaron también 48, 72, 96, 168 y 192 horas después. En el grupo II, que sólo recibió D.B.P.M., se determinó adicionalmente hematocrito.

*Resultados:* Grupo I. La inyección de tromboplastina determinó una disminución de las concentraciones de plaquetas y fibrinógeno en una proporción promedio de 44 y 38 por ciento respectivamente. Espontáneamente el fibrinógeno ascendió a las 24 horas por arriba del nivel inicial, en cambio, las plaquetas, en el mismo tiempo, se recuperaron parcialmente (fig. 1).



1 Gráficas de las alteraciones del fibrinógeno y plaquetas en 5 grupos de conejos con coagulación intravascular diseminada experimental por acción de dextrán de bajo peso molecular.

El grupo II, que recibió una inyección de D.B.P.M., presentó depresión de los parámetros estudiados con descenso promedio de 18 y 21 por ciento respectivamente. La determinación del hematocrito, realizada en forma simultánea, no demostró disminución proporcional, pues el máximo de descenso relativo alcanzado, fue sólo de 8 por ciento con recuperación a las 6 horas.

En el grupo III, en el que la aplicación de tromboplastina fue seguida de infusión de D.B.P.M., el descenso de plaquetas y fibrinógeno se acentuó más que en los grupos anteriores. La recuperación del fibrinógeno en 24 horas fue, sin embargo, mucho más evidente: del orden de 198 por ciento. El número de plaquetas ascendió a niveles superiores a los que espontáneamente se alcanzan después de la inyección de tromboplastina, sin llegar a los niveles iniciales.

En el grupo IV, en que la inyección de tromboplastina era precedida de una sola dosis de D.B.P.M., los descensos, en ambos parámetros, fueron ligeramente inferiores a los del grupo I y la recuperación del número de plaquetas y de fibrinógeno

fue evidente, alcanzando niveles más altos que los iniciales.

Grupo V. En este grupo la administración de D.B.P.M. se hizo cada 8 horas y se prolongó 8 días, encontrándose que, después de un comportamiento inicial análogo al del grupo III, los niveles de fibrinógeno y de plaquetas disminuyeron en forma importante, manteniéndose bajos durante los días en que se continuó la administración de D.B.P.M. La suspensión de esta sustancia fue seguida de una recuperación total, en 24 horas, respecto de los parámetros mencionados.

Cabe señalar que, como consecuencia de la administración de las sustancias inyectadas, los grupos de conejos I, III y V, presentaron, invariablemente, taquicardia, hiperpnea e inquietud, después de la inyección de tromboplastina, manifestaciones clínicas que no fueron apreciadas en los grupos II y IV que recibieron sólo D.B.P.M., y D.B.P.M., antes de la administración de tromboplastina.

De estos experimentos puede inferirse que el D.B.P.M. por sí solo, es capaz de determinar descenso de los parámetros señalados y que la recuperación de la cifra

de plaquetas y fibrinógeno, tiene un comportamiento análogo al que se observa cuando se produce C.I.D., usando tromboplastina. Este efecto no parece atribuible a hemodilución secundaria a la infusión de D.B.P.M. ya que la disminución del hematócrito, moderada y transitoria, no fue proporcional a la que sufrió el fibrinógeno y las plaquetas.

## Conclusiones

Se presentan las características clínicas más importantes, observadas en 74 pacientes con el diagnóstico de coagulación intravascular diseminada, demostrándose que este mecanismo intermedio de enfermedad es relativamente frecuente y que, en la serie estudiada, ocurrió principalmente en enfermedades infecciosas y, en proporción menor, en padecimientos de otra etiología.

Los datos clínicos con mayor frecuencia observados fueron diátesis hemorrágicas, anemia e hipotensión arterial. Todos los casos estudiados tuvieron una evolución aguda. La mortalidad, de 37.8 por ciento, fue considerada alta, si bien semejante a la observada en otras series.

En 25 sujetos sanos y en 100 enfermos se evaluó la utilidad de trece pruebas de laboratorio, empleadas en el diagnóstico de C.I.D.

El análisis estadístico demostró, que son excelentes las pruebas que investigan P.D.F., Ferreira y Murat y M.I.S.F.I. y, aceptables, las pruebas de protamina, etanol, fibrinógeno, anormalidades eritrocíticas, tiempo de trombina, protrombina, criofibrinógeno y plaquetas, en el orden enunciado. Los tiempos de tromboplastina, recalcificación del plasma y lisis de la

euglobulina en el diagnóstico de la C.I.D. se encontraron poco aceptables, el primero e inaceptables los dos últimos.

La investigación de M.I.S.F.I. y la prueba de Ferreira y Murat, además de tener valor estadístico excelente, son de ejecución rápida, sencilla y económica, adquiriendo por ello particular valor en la solución de problemas de emergencia.

La investigación de M.I.S.F.I. y la prueba de Ferreira, practicadas en suero incubado durante dos horas, son de mayor utilidad que la de la lisis de euglobulina para registrar hiperfibrinolisis.

La producción experimental de C.I.D., en varios grupos de conejos, mediante el uso de tromboplastina intravenosa, permitió estudiar el efecto que sobre las cifras de plaquetas y fibrinógeno ejercen las infusiones de dextrán de bajo peso molecular, infiriéndose de dicho estudio lo siguiente:

a) El D.B.P.M. determina por sí mismo plaquetopenia y fibrinogenopenia, no atribuible a la hemodilución.

b) Su empleo, después de la inyección de tromboplastina, aparentemente aumenta la magnitud de la baja de los parámetros estudiados, aun cuando la recuperación de la concentración del fibrinógeno es más rápida y ostensible.

c) Inversamente, si el D.B.P.M. precede a la tromboplastina puede apreciarse cierto efecto protector del descenso de las cifras de plaquetas y fibrinógeno.

d) La aplicación mantenida del D.B.P.M., después de la inyección de tromboplastina y prolongada 8 días, determina descensos importantes y sostenidos de las cifras de fibrinógeno y de la cuenta de plaquetas, las cuales desaparecen al suspenderse el medicamento.

Los hechos anteriores conducen a recomendar cautela en el empleo del dextrán de bajo peso molecular, y su suspensión inmediata cuando aparezcan hemorragias asociadas a pruebas de tendencia hemorrágica, sugestivas de corresponder a deficiencias múltiples.

El doctor Héctor Labastida Muñoz es uno de los académicos correspondientes de reciente ingreso, que habita en la ciudad de Puebla y ejerce, abarcando amplios campos de la medicina interna y en particular la especialidad de la hematología. Estudió en la Escuela de Medicina de la propia Universidad de Puebla y obtuvo el título en 1941. Se dedicó en un principio a enfermedades infecciosas pero algunos años más tarde se inclinó por la medicina interna y, en este campo, gracias a varios cursos breves seguidos en el Hospital de Enfermedades de la Nutrición, se interesó en particular por la hematología.

Ha sido profesor en la Universidad de Puebla desde 1944 y en los últimos años ha servido de coordinador para la enseñanza de los internos de pregrado de la Universidad Lasalle en Puebla, y miembro del Consejo Técnico del Hospital Universitario de Puebla.

Su interés por la vida académica ha sido constante, pertenece a seis sociedades científicas de las cuales una es extranjera, ha impartido numerosas conferencias en diversas reuniones médicas de Puebla, Tlaxcala y otros sitios, en sesiones regulares de agrupaciones científicas y en congresos regionales o nacionales en muchos de los cuales ha sido participante o miembro de alguno de los comités de organización. Tiene diez trabajos publicados en revistas nacionales sobre temas de infectología, antibióticos y últimamente problemas de la coagulación.

## REFERENCIAS

1. Labastida Muñoz, H.: *Coagulación intravascular diseminada. Aspectos clínicos*. Rev. Cir. Hosp. Juárez. 44:184, 1973.

2. McKay, C.: *Disseminated intravascular coagulation*. Nueva York, Harper & Row, 1965.
3. Brodsky, I. y Siegel, N. H.: *Diagnóstico y tratamiento de la coagulación intravascular diseminada*. Clin. Med. N. Am. 1970.
4. Hardaway, R. M. y McKay, D. G.: *The syndromes of disseminated intravascular coagulation*. Rev. Surg. 20:297, 1963.
5. Verstraete, M. y Vermeylen, J.: *Acute and chronic defibrination obstetrical practice*. Thromb. Diath. Haemorrh. 20:444, 1968.
6. Landero, A. N.; Labastida, M. H.; Gamboa, I. y Ruiz, R. G.: *Evaluación de un grupo de pruebas de laboratorio en el diagnóstico del síndrome de coagulación intravascular diseminada*. (En prensa. Rev. Medicina.)
7. Merskey, C.; Johnson, A. J.; Kleiner, G. J. y Wohl, H.: *The defibrination syndrome; clinical features and laboratory diagnosis*. Br. J. Haematol. 13:528, 1967.
8. Allington, M. J.: *Detection of fibrin (ogen) degradation products by a latex cuppling method*. Scand. J. Haematol. 13:115, 1970.
9. Wieme, R. J.: *An improved technique of agar-gel electrophoresis in microscope slides*. Clin. Chim. Acta. (Amsterdam). 4:317, 1959.
10. Lewis, J. H.; Wilson, J. H. y Brandon, J. M.: *Counter electrophoresis test for molecules immunologically similar to fibrinogen*. Am. J. Clin. Pathol. 58:400, 1972.
11. Allington, M. J.: *The latex flocculation inhibition test for the detection of fibrin (ogen) degradation products*. Scand. J. Haematol. 13:389, 1970.
12. Castelan, D. J.; Hirsh, J. y Martin, M.: *Latex bound anti fibrinogen test for plasma fibrinogen assay*. J. Clin. Pathol. 21:638, 1968.
13. Marder, V. J.; Matchett, M. O. y Sherry, S.: *Detection of serum fibrinogen and fibrin degradation products. Comparison of 6 techniques using purified products and application in clinical studies*. Am. J. Med. 51:71, 1971.
14. Ferreira, H. C. y Murat, L. G.: *An immunological method for demonstrating fibrin degradation product in serum and its use in the diagnosis of fibrinolytic states*. Br. J. Haematol. 9:299, 1963.
15. Molla, A.; Donati, M. B. y Dotremont, G.: *Comparison of the TRCHII and radial immunodiffusion for the quantitation of fibrinogen related antigens in urine concentrates*. Scand. J. Haematol. 13:225, 1970.
16. Thomas, D. P.; Niewiarowski, S.; Myers, A. R.; Bloch, K. L. y Colman, R. W.: *A comparative study of 4 methods for detecting fibrinogen degradation products in patients with various diseases*. N. Engl. J. Med. 283:663, 1970.
17. Erickson, Ch.; String, T.; Stewart, D. y Cohen, R. J.: *Evaluation of methods for the detection and quantitation of serum fibrin-fibrinogen degradation products*. Am. J. Clin. Pathol. 58:394, 1972.

18. Von Kaulla, K. N.: *Chemistry of thrombolysis: human fibrinolytic enzymes*. Springfield, Illinois, Charles C Thomas, Publ. 1963.
19. Pitcher, P. M.: *Crossed immunoelectrophoresis for the identification of fibrinogen degradation products*. *Scand. J. Haematol.* 13:229, 1970.
20. Rabaa, M. S.; Bernier, G. M. y Ratnoff, O. D.: *Rapid detection of fibrinogen-related antigens in serum*. *J. Lab. Clin. Med.* 81:476, 1973.
21. Bouma, B. N.: *The results of a comparison of the tanned red cell hemagglutination inhibition immunoassay with an immunochemical method for determination of split products*. *Scand. J. Haematol.* 13:111, 1970.
22. Donati, M. B.; Molla, A. y Vermlyen, J.: *Tanned red cell hemagglutination inhibition immunoassay and purified fibrinogen degradation products*. *Scand. J. Haematol.* 13:91, 1970.
23. Thout, C. y Larrien, M. J.: *Fibrinogen degradation products. A critical study of 2 assay methods*. *Rev. Eur. Etud. Clin. Biol.* 16:27, 1971.
24. Merskey, C.; Kleiner, G. J. y Johnson, A. K.: *Quantitative estimation of split products of fibrinogen in human serum, relation to diagnosis and treatment*. *Blood.* 28:1, 1966.
25. Merskey, C.; Lalezari, P. y Johnson, A. J.: *Tanned red cell hemagglutination inhibition immunoassay for fibrinogen-fibrin related antigen (fibrinolytic degradation products) in human serum*. *Scand. J. Haematol.* 13:83, 1970.
26. Cash, J. D.; Fuster, V. y Clarkson, A. R.: *Preliminary studies on the protamine sulphate precipitation of plasma and serum*. *Scand. J. Haematol.* 13:179, 1970.
27. Seamen, A. J.: *The recognition of intravascular clotting. The plasma protamine paracoagulation test*. *Arch. Intern. Med.* 125:1016, 1970.
28. Breen, F. A. y Tullis, J. L.: *Ethanol gelation: A rapid screening test for intravascular coagulation*. *Ann. Intern. Med.* 69:1197, 1968.
29. Conard, J.; Samama, M.; Bilski-Pasquier, G. y Bousser, J.: *Le test de gelification du plasma par l'alcool dans le diagnostic de coagulations intravasculaires disséminées*. *Presse Med.* 79:1123, 1971.
30. Derechin, M. y Szuchet, M.: *Fibrinolytic paracoagulation with different substances*. *Acta Physiol. Lat. Am.* 6:170, 1956.
31. Gleuck, H. I. y Herrmann, L. G.: *Cold precipitable fibrinogen "criofibrinogen"*. *Arch. Intern. Med.* 113:748, 1964.
32. McKee, P. A.; Kalbfleison, J. M. y Bird, R. R.: *Incidence and significance of cryofibrinogenemia*. *J. Lab. Clin. Med.* 61:203, 1962.
33. Allington, M. J.: *Fibrinogen and fibrin degradation products and the clumping of staphylococci by serum*. *Br. J. Haematol.* 13:550, 1967.
34. Hawiger, L.; Niewiarowsky, S.; Curewich, V. y Thomas, D. P.: *Measurement of fibrinogen and fibrin degradation products in serum by staphylococcal clumping test*. *J. Lab. Clin. Med.* 75:93, 1970.
35. Kowalski, E.; Kopec, M. y Niewiarowsky, S.: *An evaluation of the euglobulin method for the determination of fibrinolysis*. *J. Clin. Pathol.* 12:215, 1959.
36. Ciscar, F. y Ferreras, P.: *Diagnóstico hematológico. Laboratorio y clínica*. 3a. ed. Barcelona. Edit. Jims, 1972.
37. Labastida Muñoz, H.; Flores, L. J.; Cruz, C. D. y Ruiz, R. G.: *Efecto de la administración prolongada de dextrán de bajo peso molecular en coagulación intravascular diseminada experimental*. *Rev. Medicina (Méx.)*. 54:201, 1974.
38. Salzman, E. W.; Harris, W. H. y De Sanctis, R. W.: *Reduction in venous thromboembolism by agents affecting platelet function*. *N. Engl. J. Med.* 284:1287, 1971.
39. Thomas, T.; Morris, A. y Rose, M. S.: *Coagulation disturbances after dextran*. *Lancet.* 2:925, 1971.
40. Hall, C. E.; Hall, O. y Ayachi: *Experimental hemorrhagic disease and hematrosis produced in the rat by dextran injections*. *Lab. Invest.* 24:67, 1971.
41. Ruiz Reyes, G. y Jiménez Vázquez, T.: *Técnica rápida de microprecipitación en tubo capilar para determinación de fibrinógeno*. *Rev. Mex. Lab. Clin.* 17:3, 1965.
42. Brecher, G. y Cronkite, E. P.: *Morphology and enumeration of human blood platelets*. *J. Appl. Physiol.* 3:365, 1952.

## COMENTARIO OFICIAL

JAVIER PIZZUTO\*

El trabajo del doctor Labastida plantea dos temas muy interesantes: las pruebas de laboratorio para establecer el diagnóstico y la valoración experimental de los efectos producidos con el uso del dextrán.

No se ha desarrollado aún una prueba de laboratorio capaz por sí misma de establecer el diagnóstico de C.I.D. ni hay batería de pruebas que de una manera inequívoca establezcan tal diagnóstico. Hasta ahora las pruebas orientan el diagnóstico en forma indirecta, a base de medir los efectos que dicho síndrome ocasiona. Las alteraciones clínicas y de laboratorio pueden variar, y el diagnóstico puede ser erróneo si no se realiza el estudio en forma dinámica o secuencial.

En la revisión de 42 casos que se estudiaron en nuestro servicio en los últimos cuatro años, con estudio necrópsico en algunos de ellos, el fibrinógeno estuvo disminuido tan sólo en el 48 por ciento de los casos (porcentaje igual al que presenta el doctor Labastida) y normal o incluso aumentado en el resto. El tiempo de trombina (T. de T.) fue la prueba plasmática que resultó anormal con más frecuencia, y los P.L.F. determinados por la técnica de Merskey, que como el mismo Labastida refiere es la más sensible para su detección, resultó normal en más de la tercera parte de los casos. Es posible que esa negativización se deba a una alteración del sistema fibrinolítico o bien a que al formarse el coágulo para procesar la muestra, ya *in vitro*, se arrastren dichos P.L.F. y por eso el resultado sea negativo. Sin embargo, en este caso, el T. de T. debería ser prolongado ya que uno de los efectos más evidentes de dichos P.L.F. es la actividad anti-trombínica.

Las diferencias de estos resultados con los del doctor Labastida radican posiblemente en que nosotros los comparamos siempre y los procesamos simultáneamente con los de un plasma testigo normal que es una mezcla de plasmas frescos normales y en que tal vez los reactivos usados por Labastida para el T. de T. estaban más concentrados que los nuestros; por ello resultaron anormales en la misma proporción en que se halló bajo el fibrinógeno.

En relación al empleo del dextrán de peso molecular bajo es posible que la infusión muy rápida, 15 ml. en unos cuantos minutos, a conejos de 3 Kg., cuando lo común es de 10 a 15 ml. por Kg. pero para infusión en 24 horas, muestre en forma más clara de lo habitual, algunos de los efectos descritos con el empleo de este producto, como son precisamente el descenso del fibrinógeno y de las plaquetas. En relación con éstas se alteran sus funciones de adhesividad, aglutinabilidad y liberación del F3P al grado que se le considera un excelente agente antitrombótico. La mayoría de los autores explican eso por la hemodilución y la baja de la viscosidad sanguínea, con abatimiento o inhibición de la aglutinación normal de las plaquetas y de los eritrocitos en la microcirculación. Sin embargo, Ah-See y col. en un reciente trabajo experimental pretenden demostrar que la acción preventiva del dextrán en la producción de trombosis no se debe a los cambios hemodinámicos que ocasiona, sino a la combinación de sus efectos sobre la actividad plaquetaria y la estructura del coágulo.

Por otra parte, como lo señala Labastida, queda la duda de si el dextrán pudiera producir sus efectos a través de un mecanismo semejante al de la infusión de tromboplastina, o sea por C.I.D., tomando como referencia los resultados de algunos de sus experimentos y lo señalado por Laurell en 1951. En contra de ello hay sin embargo, suficiente información clínica y experimental como son los mismos experimentos del doctor Labastida, ya que la

\* Académico numerario. Hospital General. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

asociación de dextrán y tromboplastina no produjo una suma de efectos cuando el dextrán se administró primero, sino que al contrario ocurrió cierto efecto protector, a pesar de que transcurrió muy poco tiempo entre la administración de uno y otro; pues como lo señalan Ah-See y col. para que el dextrán tenga un buen efecto protector, se requiere administrarlo por lo menos tres horas antes de la iniciación de una trombosis.

Por otra parte, aunque el dextrán, en ocasiones puede producir una discreta disminución de plaquetas, no las consume, sino por el contrario evita que se activen y formen el coágulo plaquetario, condición *sinequa non* en la producción de trombosis. Desafortunadamente así como se le han descrito efectos favorables también se le han hallado desfavorables o inclusive peligrosos, entre otros: a) peligro de sangrado al administrarlo en dosis masivas o por tiempo prolongado, a causa de las alteraciones ya descritas y que Alexander compara a las de la enfermedad de von Willebrand; b) dificultad para tipificar y cruzar la sangre en un sujeto que, recibiendo dextrán amerite

ser transfundido, por impedirse la aglutinación normal de los eritrocitos.

Es posible que por este efecto, el antiagregante eritrocítico, los microhematócritos del estudio del doctor Labastida, no hubieran descendido lo esperado, sobre todo si se considera que la infusión fue muy rápida y que por ello la hemodilución se hubiera enmascarado por haberse atrapado mayor cantidad de líquido entre los eritrocitos; máxime que no hubo un estudio control con solución salina o albúmina, c) la discutida nefrotoxicidad del dextrán, y d) reacciones alérgicas que aunque raras y poco graves, en ocasiones producen reacciones anafilácticas que ponen en peligro la vida del paciente. Como causa de ellas se han descrito entre otras las reacciones cruzadas con algunos polisacáridos bacterianos como el estreptococo, neumococo y la *Salmonella typhi*. Tal vez este efecto del dextrán pueda explicar en parte, además de haber sido una mera casualidad, la aparición o persistencia de algunas de las anomalías encontradas en los pacientes con tifoidea, que motivaron a Labastida para llevar a cabo su interesante trabajo experimental.