

Evolución de la coagulación intravascular diseminada en relación con otras disfunciones orgánicas

Octavio Martínez, María Inés López de Goenaga

Objetivos. Probar que eventos agudos amenazadores de la homeostasis sistémica que requieren soporte vital, desarrollan síndrome de disfunción orgánica múltiple (DOM) secundario, a través de coagulación intravascular diseminada (CID) y establecer si el síndrome de DOM secundario tiene implicaciones pronósticas en la evolución final de las entidades nosológicas agudas que cursan con CID.

Métodos. Se realizó un estudio observacional analítico, de tipo cohorte dinámica de incidencia acumulada, que se llevó a cabo en la Unidad de Medicina Crítica del Hospital San Juan de Dios de Santa Fe de Bogotá. Se ingresaron al estudio pacientes hospitalizados que, por su enfermedad de base, requerían soporte vital y que, concomitantemente, cursaran con CID, en el período bioquímico de bajo grado. El seguimiento se completó

en el total de 52 pacientes ingresados, valorando dos eventos: la instauración de otras disfunciones orgánicas y la evolución final, vivo o muerto.

Resultados. Las entidades nosológicas más comúnmente asociadas con CID fueron la sepsis (46.2%) y el choque hipovolémico (11.5%). La incidencia acumulativa de disfunción orgánica secundaria para enfermedades asociadas a CID fue de 100% para casos de pancreatitis, síndrome HELLP y choque hipovolémico; 71% para sepsis, 50% para toxemia gravídica sin síndrome HELLP y 25% para trauma sin choque. La presencia de una o más disfunciones orgánicas secundarias asociadas a CID tuvo una alta proporción de letalidad específica, siendo de 100% cuando se suman tres disfunciones orgánicas.

Conclusiones. El estudio, con los datos analizados, no puede concluir inferencias causales entre CID y disfunción orgánica múltiple secundaria.

Introducción

La coagulación intravascular diseminada (CID) no es una entidad nosológica definida, sino una respuesta secundaria a una patología primaria preexistente y debe interpretarse como un mecanismo intermediario de enfermedad. Por otra parte, no es una alteración exclusivamente hematólogica, sino multiorgánica (1-5). De gran importancia es pensar que la CID es una trombosis microvascular sistémica, como resultado de una disfunción endotelial. El endotelio normal es antitrombótico. Contiene heparán-sulfato que, como la heparina, activa la antitrombina III, inhibiendo en forma natural a la trombina así como a los factores IX, X y XI activados. Contiene cargas negativas que, por efecto electrostático, repelen plaquetas, Expresa trombo-modulina que al estímulo con la trombina activa el sistema compuesto por las proteínas C y S, inhibiendo así los factores Va y

Dr. Octavio Martínez Betancur: Profesor Asistente. Unidad de Hematología Universidad Nacional de Colombia; Dra. María Inés López de Goenaga: Profesora Asistente Unidad de Hematología Universidad Nacional de Colombia. Santa Fe de Bogotá.

Villa. Produce prostaciclina y óxido nítrico con acciones vasodilatadora y antiagregante plaquetaria, libera activadores tisulares del plasminógeno que se encargan de repermeabilizar la vasculatura tras la activación de la fibrinólisis (6, 7). Al alterarse funcional o estructuralmente, el endotelio pierde todas estas funciones, sobreexpresa factor III de la coagulación o tromboplastina tisular, activando la coagulación por la vía extrínseca, expone colágeno subendotelial con activación del sistema de contacto, libera inhibidor-1 del activador tisular del plasminógeno con inhibición del mecanismo fibrinolítico; se expresan, además, moléculas de adhesión endotelio-leucocito y selectinas endoteliales que tienen como acción promover la adhesión de neutrófilos al endotelio. El neutrófilo es activado y libera radicales libres de oxígeno, proteasas, elastasas que lesionan aún más el endotelio (7-13).

La propuesta de ver la CID como una enfermedad endotelial se plantea en términos de una respuesta inflamatoria mediada por citoquinas inflamatorias liberadas son monocitos y macrófagos en respuesta a una enfermedad de base, lo que genera el cambio de un endotelio antitrombótico, a un endotelio protrombótico y proinflamatorio. Tal cambio fenotípico endotelial conlleva oclusión microcirculatoria por coágulos de leucocitos, plaquetas y fibrina, que limitan el aporte de oxígeno a los tejidos y por ende son causa de isquemia tisular. Un concepto aún discutido es si estímulos tan variados como infecciones, condiciones inflamatorias no infecciosas, in-

juria traumática, choque circulatorio, activación del sistema inmune, causan síndrome de disfunción orgánica múltiple (DOM) secundario, a través de la oclusión microcirculatoria de la CID (8, 14-18).

Los propósitos del presente estudio son en principio investigar si los diferentes eventos agudos amenazadores de la homeostasis sistémica desarrollan síndrome de DOM secundario a través de la CID y, establecer si el síndrome de DOM secundario tiene implicaciones pronósticas en la evolución final de las entidades nosológicas agudas que cursan con CID.

Material y métodos

Para responder a la pregunta de si la CID es la vía concurrente de eventos disímiles que alteran la función de múltiples órganos, se realizó un estudio observacional analítico, de tipo cohorte dinámica de incidencia acumulada.

El estudio se llevó a cabo en la Unidad de Medicina Crítica del Hospital San Juan de Dios de Santafé de Bogotá.

La escogencia de la muestra se efectuó con un doble criterio de conveniencia. Se ingresaron al estudio pacientes hospitalizados que, por su enfermedad de base, claramente diagnosticada por el grupo tratante, requerían soporte vital y que, concomitantemente, cursaran con CID en el período bioquímico de bajo grado (5).

El soporte vital fue definido como, 1) la necesidad de transfundir cristaloideos y/o derivados hemáticos y la de administrar uno o más inotrópicos para mantener una adecuada perfusión tisular más, 2) la ne-

cesidad de asistencia ventilatoria mecánica.

El diagnóstico de CID se realizó mediante la determinación semicuantitativa en plasma de derivados de fibrina polimerizada que contienen el dominio dímero-D, considerándose valores positivos los resultados mayores de 0.25 ug/mL (1-4, 19). La prueba *in vitro* para detectar dímero-D se realizó con partículas de látex unidas a anticuerpos monoclonales altamente específicos para dímero-D, según instrucciones del fabricante contenidas en el estuche comercial (Dade Dimertest Latex Assay). El recuento de plaquetas ($10^9/L$) se efectuó de sangre venosa, mediante el método directo. Los tiempos de protrombina y tromboplastina parcial (s) se efectuaron en plasma pobre en plaquetas obtenido de sangre venosa recogida en citrato sódico 0.1 mol/L. en la proporción de un volumen de citrato por nueve volúmenes de sangre y empleando los correspondientes reactivos comerciales. La dosificación del fibrinógeno se realizó en plasma citratado de cada paciente, diluido 1/10 con tampón Veronal, agregando reactivo de trombina comercial (100 uds NIH/mL) y deduciendo la concentración de fibrinógeno (g/L) mediante una curva de calibración previamente elaborada.

El seguimiento se completó en todos los pacientes, valorando dos eventos: la instauración de otras disfunciones orgánicas y la evolución final, vivo o muerto.

Como criterio diagnóstico de disfunción orgánica múltiple secundaria, se empleó la definición propuesta por Knaus y Wagner (20).

Métodos estadísticos

No obstante ser una cohorte dinámica, se empleó el método de análisis de incidencia acumulada puesto que la corta latencia de riesgo de las entidades en estudio permitió completar el seguimiento de toda la cohorte hasta su evolución final (21).

Se plantearon los siguientes objetivos con sus correspondientes pruebas estadísticas utilizadas:

1. Describir la frecuencia de las enfermedades asociadas a CID al inicio del estudio y las incidencias acumuladas de las disfunciones orgánicas asociadas a cada una de ellas.
2. Describir las proporciones de letalidad y mortalidad específicas de las enfermedades asociadas a CID y las proporciones de letalidad específicas de las disfunciones orgánicas secundarias asociadas a CID.
3. Comparar la proporción de pacientes con CID que desarrollaron disfunción orgánica con la de los que no la desarrollaron. Se practicó una asociación no pareada de porcentajes entre las dos poblaciones, mediante la prueba chi cuadrado.
4. Describir los riesgos relativos de mortalidad de cada una de las enfermedades asociadas a CID y de las diferentes disfunciones orgánicas. El cálculo del riesgo relativo (RR) se efectuó mediante tablas 2 X 2 para estudio de cohorte de incidencia acumulada. Como prueba estadística se empleó el chi cuadrado con corrección de Yates o prueba exacta de Fisher, según lo ameritara cada caso. Se calculó el porcentaje del riesgo atribuible a las variables que mostraron asociación estadísticamente significativa con la variable evolución muerte.

5. Describir las incidencias acumuladas de las alteraciones de laboratorio de coagulación-tiempos de protrombina y trombo-plastina parcial, recuento de plaquetas, cuantificación de fibrinógeno plasmático-de pacientes con CID y establecer sus correspondientes RR de muerte. Para establecer los rangos de cada una de las pruebas de laboratorio, se empleó el valor de los percentiles 25, 50 (mediana) y 75 como el límite superior de cada rango, creándose para cada variable cuatro categorías. Como prueba de significación estadística se empleó el chi cuadrado con corrección de Yates o prueba exacta de Fisher según lo ameritara cada caso. La corroboración de linealidad de los riesgos relativos calculados para diferentes categorías de una misma variable con respecto a la variable dependiente "muerto", se realizó mediante prueba de chi cuadrado para tendencia lineal de los RR.

6. Determinar qué disfunciones orgánicas sistémicas, ajustadas para otras variables independientes, tienen correlación con el evento evolutivo final "muerto" (RR multivariable de muerte). Se realizó una regresión logística múltiple con variable dependiente "muerto", incluyendo variables independientes con riesgo relativo "crudo" estadísticamente significativo. Para todos los análisis, valores p de una cola menores de 0.025 se consideraron estadísticamente significativos. No se efectuó ajuste del valor de la significación estadística. Se consideró una asociación positiva entre variables aquella con RR mayor de uno. El cálculo de la muestra fue de 68 casos, suponiendo una mag-

nitud real de asociación de 25% entre factores de riesgo y evolución final "muerto", considerándose un poder de prueba del 80% (1-Beta).

Los cálculos estadísticos se practicaron mediante los programas de computador Epi Info, Versión 6 (22) y True Epistat (23).

Resultados

Entre el primero de enero de 1994 y 30 de septiembre de 1995, de un total de 862 pacientes hospitalizados en la Unidad de Medicina Crítica del Hospital San Juan de Dios, ingresaron para seguimiento 52 casos que cumplieron con los criterios de inclusión al estudio.

El análisis de frecuencias de enfermedades asociadas con CID muestra 46.2% casos de sepsis y 11.5% casos de choque hipovolémico. Otras enfermedades mostraron poca frecuencia de presentación: 9.6% casos de síndrome HELLP, trauma (sin choque) y pancreatitis aguda, con frecuencia de 7.7% cada uno (Tabla 1).

La proporción de letalidad específica para las enfermedades de base asociadas a CID fue de 66% para casos de choque hipovolémico, 50% para casos de sepsis y de pancreatitis, 25% para el trauma sin choque y cero para casos de síndrome HELLP y toxemia sin síndrome HELLP. La proporción de mortalidad específica para el grupo total de pacientes con CID fue 23% para sepsis, 7.7% para choque, 3.8% para pancreatitis y 1.9% para trauma sin choque. La mortalidad para síndrome HELLP y toxemia fue cero.

La incidencia acumulada de disfunción orgánica secundaria para enfermedades asociadas a CID

Evolución de la CID en relación con otras disfunciones orgánicas

Enfermedad asociada	Frecuencia	%
• Sepsis	24	46.2
• Choque hipovolémico	6	11.5
• Síndrome HELLp	5	9.6
• Trauma (No choque)	4	7.7
• Pancreatitis	4	7.7
• Leucemia aguda	3	5.7
• Toxemia (No HELLp)	2	3.8
• Insuficiencia hepática	2	3.8
• Otras patologías	2	3.8

Tabla 1. Frecuencia de presentación de enfermedades asociadas con CID (n=52). Hospital San Juan de Dios. Santa Fe de Bogotá.

Número de disfunciones	Casos	Muertes	Letalidad (%)
• Una disfunción	21	11	52
• Dos disfunciones	13	7	53
• Tres disfunciones	3	3	100

Tabla 2. CID. Proporciones de letalidad específicas para una o más disfunciones orgánicas. Hospital San Juan de Dios. Santa Fe de Bogotá.

Sistema disfuncional	Casos	Muertes	Letalidad (%)
• Cardiovascular	12	11	91
• Respiratorio	28	17	60
• Renal	12	8	66
• Neurológico	5	4	80
• Gastrohepático	16	6	37

Tabla 3. CID. Proporciones de letalidad específicas para disfunciones orgánicas por sistemas. Hospital San Juan de Dios. Santa Fe de Bogotá.

Enfermedad asociada	Riesgo relativo	I.C. 95%	Prueba estadística	P
• Sepsis	0.83	0.61 - 1.11	X ² Yates 0.94	0.33
• HELLp	1.31	1.11 - 1.53	Fisher exacto	0.28
• Toxemia (No HELLp)	0.63	0.16 - 2.50	Fisher exacto	0.38
• Choque	1.31	1.12 - 1.55	Fisher exacto	0.22
• Pancreatitis	1.30	1.11 - 1.51	Fisher exacto	0.37
• Trauma	0.30	0.05 - 1.65	Fisher exacto	0.02
• Leucemia aguda	1.28	1.11 - 1.49	Fisher exacto	0.49
• Anafilaxia	1.28	1.10 - 1.47	Fisher exacto	0.78

Todas las pruebas de Fisher exacto son de una cola

Tabla 4. Correlación entre enfermedades de base asociadas a CID y disfunción orgánica múltiple secundaria. Hospital San Juan de Dios. Santa Fe de Bogotá.

es 100% para pancreatitis, síndrome HELLP y choque hipovolémico, 71% para la sepsis, 50% para la toxemia gravídica que cursa sin síndrome HELLP y 25% para el trauma no asociado a choque.

La presencia de una o más disfunciones orgánicas secundarias asociadas a CID tiene una alta proporción de letalidad, siendo de 100% cuando se suman tres disfunciones orgánicas (Tabla 2). Cuando se discriminan las disfunciones orgánicas secundarias asociadas a CID, la disfunción cardiovascular es la de mayor proporción de letalidad específica (91%), seguida por la disfunción neurológica (80%); las disfunciones renal y respiratoria tienen proporciones similares de incidencia de letalidad específica (Tabla 3).

La enfermedad de base no mostró asociación causal con el desarrollo de DOM secundaria, puesto que ninguno de los riesgos relativos tuvo significación (Tabla 4). La discordancia observada en dicha tabla entre al-

gunos intervalos de confianza y sus respectivos valores P es una de las cuatro posibilidades existentes al describir las implicaciones de los resultados de un estudio: resultados significativos en sólo un sentido, estadístico o clínico (24). La falta de significación estadística implica que los datos son inadecuados para caracterizar una posible asociación causal en la población. Una muestra pequeña de enfermedades específicas puede ser la responsable de resultados que no son significativos estadísticamente (24). En la interpretación de los resultados de la Tabla 4 es más importante considerar los intervalos de confianza, puesto que muestran los efectos de las variaciones de muestreo sobre la precisión de las estadísticas estimadas, sean o no estadísticamente significativos (25, 26). El valor P y los intervalos de confianza son presentados en la Tabla 4; sin embargo, si hay que excluir alguno para una adecuada interpretación, debe ser el valor P (25). No obstante, límites superiores de intervalo que no exceden de 2, como los observados en la Tabla 4, no son significativos clínicamente.

Es evidente la diferencia entre grupos, cuando se compara el porcentaje de pacientes con CID que desarrollaron disfunción orgánica secundaria con la proporción de los que no la desarrollaron (chi cuadrado con corrección de Yates de 12.4, p = 0.0004). Con el fin de encontrar una posible explicación a dicha diferencia, se buscó una asociación entre la presencia de trombocitopenia y disfunción orgánica, sin encontrarse correlación (RR 1.07; intervalo de

confianza de 95%, 0.80 a 1.42). La causa de tal diferencia entre grupos no es explicable por los datos actuales del estudio.

La evolución final no mostró dependencia de la presencia de otra u otras disfunciones orgánicas secundarias diferentes de CID, puesto que el análisis univariado entre la presencia de DOM y muerte no mostró significación estadística (RR de mortalidad, 6.44; intervalo de confianza de 95%, 0.98 a 42.4; chi cuadrado con corrección de Yates 6.63, $p = 0.01$). No obstante, se realizó un análisis discriminador de las diferentes disfunciones, encontrándose significación estadística del riesgo relativo de mortalidad para la disfunción cardiocirculatoria, que arrojó un valor de 2.6 (intervalo de confianza de 95%, 1.66 a 4.13; chi cuadrado con corrección de Yates 9.7, $p = 0.001$), con un riesgo atribuible de 61.8% (Tabla 5).

Las únicas enfermedades de base que tuvieron asociación con la evolución final fueron la insuficiencia hepática primaria (RR de mortalidad, 2.17; intervalo de confianza del 95%, 1.61 a 2.94) y la anafilaxia (RR de mortalidad, 2.13; intervalo de confianza de 95%, 1.59 a 2.84) (Tabla 6). La incidencia acumulada de las alteraciones del laboratorio de coagulación se muestra en la Tabla 7.

El RR de muerte para trombocitopenia igual o menor a $80 \times 10^9/L$ fue de 2.36 (intervalo de confianza del 95%, 1.46 a 3.81; Fisher exacto de una cola $p = 0.0026$), con riesgo atribuible de 57.6%. Se evidenció una tendencia lineal estadísticamente significativa para el riesgo relativo de muerte en la medida en

Sistema disfuncional	RR	I.C. 95%	Prueba estadística	P
• Cardiovascular	2.62	1.66 - 4.13	X ² Yates 9.7	0.001
• Respiratorio	1.82	0.96 - 3.4	X ² Yates 2.86	0.09
• Renal	1.57	0.92 - 2.69	X ² Yates 1.3	0.25
• Neurológico	1.79	1.04 - 3.08	Fisher exacto 1 cola	0.15
• Gastrohepático	0.98	0.44 - 2.1	X ² Yates 0.04	0.83

Tabla 5. CID. Riesgos relativos de muerte para disfunción orgánica secundaria por sistemas. Hospital San Juan de Dios. Santa Fe de Bogotá.

Sistema disfuncional	RR	I.C. 95%	Prueba estadística	P
• Sepsis	1.08	0.61 - 1.89	X ² Yates 0.0	0.98
• Choque	1.46	0.76 - 2.8	Fisher exacto	0.41
• Trauma	0.5	0.09 - 2.8	Fisher exacto	0.61
• Pancreatitis	1.04	0.31 - 2.9	Fisher exacto	1.00
• Insuficiencia hepática	2.17	1.61 - 2.94	Fisher exacto	0.22
• Leucemia aguda	1.39	0.59 - 3.25	Fisher exacto	0.48
• Anafilaxia	2.13	1.59 - 2.84	Fisher exacto	0.48

Todas las pruebas de Fisher exacto son de una cola

Tabla 6. Riesgo relativo de muerte para enfermedades de base asociadas a CID. Hospital San Juan de Dios. Santa Fe de Bogotá.

que se disminuía el rango de trombocitopenia analizado (chi cuadrado de tendencia lineal 9.86, $p = 0.001$).

No hubo significación estadística para el RR de muerte en relación con el fibrinógeno plasmático, como tampoco la hubo con el tiempo de tromboplastina parcial. Para el tiempo de protrombina, relaciones respecto al control normal mayores de 1.5, mostraron RR de muerte de 2.1 (intervalo de confianza de 95%, 1.31 a 3.37; Fisher exacto de una cola, $p = 0.013$), con fracción atribuible de 52%. El RR de muerte en relación con el aumento del tiempo de protrombina mostró una tendencia lineal estadísticamente significativa (chi cuadrado de tendencia lineal 8.35, $p = 0.003$).

Las variables independientes que por tener significación estadística en pruebas univariadas se incluyeron en el análisis de regresión logística múltiple fueron:

Prueba de laboratorio	Frecuencia	%
• Plaquetas $<150 \times 10^9/L$	19	36.5
• Fibrinógeno $<1.5 \text{ g/L}$	4	7.7
• T. protrombina $>2s$	32	61.5
• T. tromboplastina parcial $>2s$	33	63.5
• TP y TTP prolongados	23	44.2
• Plaquetas $<150 \times 10^9/L$ y fibrinógeno $<1.5 \text{ g/L}$	2	3.8

Tabla 7. CID. Frecuencia de alteraciones hematológicas de laboratorio. Hospital San Juan de Dios. Santa Fe de Bogotá.

disfunción cardiovascular, disfunción respiratoria, relación del tiempo de protrombina y recuento plaquetario.

Para el análisis de regresión logística múltiple las variables independientes binarias "disfunción cardiovascular" y "disfunción respiratoria" fueron codificadas con el "método parcial", 0/1 (ausente/presente). La variable continua "recuento plaquetario" se codificó en incrementos de una plaqueta/mm³; la "relación del tiempo de protrombina" se codificó en incrementos de 0.01. El RR multivariado de muerte para disfunción cardiovascular fue de 13.3 (intervalo de confianza del 95%, 1.4 a 125; chi cuadrado 13, p = 0.002). Como factor pronóstico, la presencia de disfunción cardiovascular en pacientes con CID predice correctamente la evolución final hacia la muerte en 71% de casos. Ninguna otra variable alcanzó significación estadística.

Discusión

La DOM secundaria no es una respuesta directa a un insulto particular, sino una consecuencia de la respuesta del hospedero a variadas agresiones, y debe ser identificada en el contexto del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS). El SRIS es igualmente un proceso continuo que describe una respuesta anormal del hospedero, caracterizada por la activación generalizada de la reacción inflamatoria que primero afecta el endotelio vascular en órganos remotos del insulto inicial. Debe entenderse la DOM secundaria como el extremo más severo del espectro clinicopatológico del SRIS (27, 28).

El riesgo de daño isquémico de un tejido se incrementa por inadecuado aporte de oxígeno al parénquima local y por el aumento de las demandas metabólicas de oxígeno de la célula. Con este estrecho margen de viabilidad tisular, factores adversos que alteren el delicado equilibrio entre aporte y demanda de oxígeno de la célula, causarán disfunción orgánica. Tales factores adversos incluyen fiebre, escalofrío, vasoconstricción, hipotensión sistémica, oclusión y redistribución de flujos microcirculatorios. Una vez el tejido es lesionado, puede hacerse de él un nido inflamatorio que servirá como estímulo para la perpetuación de la inflamación (29-32).

La marca de la DOM secundaria es el desarrollo de disfunción fisiológica en dos o más órganos, después de un evento agudo que amenace la homeostasis sistémica. La tasa de mortalidad de la DOM secundaria en unidades de cuidado intensivo aumenta con el número de sistemas orgánicos en falla, más que con el proceso subyacente que ha iniciado la DOM secundaria (32-34). Sin embargo, para algunos autores persiste el problema de determinar exactamente cuáles pacientes sobrevivirán una vez ha ocurrido la DOM secundaria (32).

No obstante la alta proporción de letalidad específica de las diferentes disfunciones orgánicas asociadas a CID, siendo 100% cuando se suman tres disfunciones, la evolución final en el presente análisis no mostró ser dependiente de ningún factor de riesgo diferente a la presencia de las disfunciones cardiovascular y hematológica. Como criterio pronóstico, el estudio

actual establece que la única asociación de disfunciones que puede predecir correctamente la evolución final hacia la muerte en 71% de casos, una vez instaurada la DOM secundaria, es la asociación de disfunciones cardiovascular y hematológica (diagnosticada por la presencia de CID). La explicación es clara, si se considera que la fracción de oxígeno disponible para los tejidos se disminuye como consecuencia del bajo transporte de oxígeno en la insuficiencia circulatoria sistémica y por la oclusión microcirculatoria que reduce el área de superficie capilar para la difusión de oxígeno a los tejidos; esto acarrea la anaerobiosis tisular, acidosis y depleción de nucleótidos de adenina que condicionan la disfunción y el subsiguiente daño irreversible tisular (35-47).

Las diferentes enfermedades de base analizadas que cursaron con elevadas frecuencias de disfunción orgánica secundaria no mostraron ser factores de riesgo de la evolución final, no obstante su elevada proporción de letalidad específica.

El diagnóstico de CID se fundamenta en la presencia combinada de trombina y plasmina circulando sistémicamente; otras pruebas, incluidos los tiempos de coagulación y la cuantificación de factores de coagulación, carecen de importancia clínica. El presente trabajo no contó con estudios moleculares considerados como marcadores de la existencia de trombina en la circulación para el diagnóstico de CID, como serían el fragmento 1+2 de la protrombina, los complejos trombina-antitrombina III o los fibrinopéptidos A y B. No obstante, la positividad

del dímero-D, marcador indirecto de la acción de la plasmina sobre la fibrina entrecruzada, implica la activación previa o concomitante de la coagulación con formación de trombina y la acción del factor XIII sobre la fibrina (1). Con los datos analizados, no pueden concluirse inferencias causales entre CID y DOM secundaria. Lo que sí es claro es que la diferencia observada entre grupos de pacientes con CID que desarrollaron DOM secundaria con los que no la desarrollaron, no se correlaciona con oclusión microvascular trombótica. Los estudios morfológicos han mostrado que el hallazgo más temprano de CID es la presencia de microtrombos ricos en fibrina y que, en la medida que se deposita fibrina en la microcirculación se atrapan plaquetas y aparece trombocitopenia (3, 4, 48); así pues, asumiendo que el recuento plaquetario es un indicio indirecto de oclusión microvascular trombótica, no se encontró relación entre la DOM secundaria y la trombocitopenia. Probablemente no es únicamente el coágulo de plaquetas y fibrina de la CID el que condiciona la isquemia tisular sino una sumatoria de eventos que en última instancia combinan su aparición, tales como la lesión endotelial mediada por elastasas, proteasas y radicales libres de neutrófilos activados, la disminución del volumen vascular efectivo, la maldistribución o inhomogeneidad de los flujos microcirculatorios, el efecto sistémico de las diferentes citoquinas inflamatorias, las lesiones orgánicas mediadas por reperfusión y la malnutrición del paciente crítico.

Summary

The current cohort study of 52 cases of disseminated intravascular coagulation (DIC) performed in the Critical Care Unit of "San Juan de Dios" hospital in Santa Fe de Bogotá, reveals that the two most commonly associated diseases are, sepsis (46,2%) and hypovolemic shock (11,5%). The cumulative incidences of secondary organic dysfunctions (SOD) for the illnesses associated with DIC are 100% for pancreatitis, HELLP syndrome and hypovolemic shock, 71 % for sepsis, 50% for toxemia without HELLP syndrome and 25% for trauma without shock. The primary disease did not show causal association with the development of SOD. Presence of one or more secondary organic dysfunctions associated with DIC, has high specific rate of fatality, being 100% when there are present three organic abnormalities; nevertheless, the only association of dysfunction that may correctly predict death as final outcome is the association between cardiovascular and hematologic dysfunctions. The primary entities that progressed towards secondary organic dysfunctions, are not risk factors for final outcome. Conclusions of this study cannot be inferential with respect to causal relationship between DIC and multiple secondary organic dysfunctions.

Referencias

1. **Bick RL.** Disseminated intravascular coagulation. *Hematol/Oncol Clin North Am* 1992; 6: 1259-1285.
2. **Gilbert JA, Scalzi RP.** Disseminated intravascular coagulation. *Emergency Clin North Am* 1993; 11: 465-480.
3. **Bick RL.** Disseminated intravascular coagulation. Objective criteria for diagnosis and management. *Med Clin North Am* 1994; 78: 511-543.
4. **Bick RL.** Disseminated intravascular coagulation: Objective criteria for clinical and laboratory diagnosis and assessment of therapeutic response. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* 1995; 1: 3-23.
5. **Altman R, Rouvier J, Reussi R.** Coagulación intravascular diseminada. *Rev Iberoamer Tromb Hemostasis* 1994; 7: 272-292.
6. **Davies MG, Hagen PO.** The vascular endothelium. A new horizon. *Ann Surg* 1993; 218:593-609.
7. **Bone RC.** Modulators of coagulation. A critical appraisal of their role in sepsis. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1381-1389.
8. **Levi M, Tencate H, Van Der Poll T, Van Deventer AJH.** Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in sepsis. *JAMA* 1993; 270: 975-979.
9. **Ogawa S, Shreeniwas R, Brett J, et al.** The effect of hypoxia on capillary endothelial cell function: modulation of barrier and coagulant function. *Br J Haematol* 1990; 75: 517-524.
10. **McMillan MA, Huribal M, Sumpio B.** Common pathway of endothelial-leucocyte interaction in shock, ischemia, and reperfusion. *Am J Surg* 1993; 166: 557-562.
11. **Nawroth PP, Handley D, Stern DM.** The multiple levels of endothelial cell-coagulation. Factor interactions. *Clin Haematol* 1986; 15: 293-321.
12. **Carlos TM, Harlan JM.** Leukocyte-endothelial adhesions molecules. *Blood* 1994; 84: 2068-2101.
13. **Weiss SJ.** Tissue destruction by neutrophils. *N Engl J Med* 1989; 320: 365-376.
14. **Esmon CT.** Possible involvement of cytokines in diffuse intravascular coagulation and thrombosis. *Bailliere's Clin Haematol* 1994; 7: 453-468.
15. **Lorente JA, García LJ, Landin L, et al.** Time course of hemostatic abnormalities in sepsis and its relation to outcome. *Chest* 1993; 103: 1536-1542.
16. **Mant MJ, King EG.** Severe, acute disseminated intravascular coagulation. A reappraisal of its pathophysiology. Clinical significance and therapy based on 47 patients. *Am J Med* 1979; 67: 557-563.
17. **Voss R, Matthias FR, Borkowski G, Reitz D.** Activation and inhibition of fibrinolysis in septic patients in an internal intensive care unit. *Br J Haematol* 1990; 75: 99-105.
18. **Gando S, Nakanishi Y, Tedo I.** Cytokines and plasminogen activator inhibitor-1 in posttrauma disseminated intravascular coagulation: relationship to multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 1995; 23: 1835-1842.
19. **Gaffney PJ, Edgell T, Creighton-Kempford LJ, Wheeler S, Tarelli E.** Fibrin degradation product (FnDP) Assays: analysis of standardization issues and target antigens in plasma. *Br J Haematol* 1995; 90: 187-194.

Evolución de la CID en relación con otras disfunciones orgánicas

20. **Knaus WA, Wagner DP.** Multiple system organ failure: Epidemiology and prognosis. *Crit Care Med* 1989; **5**: 221-232.
21. **Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H.** Measures of disease frequency: incidence. In: Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H, Eds. *Epidemiologic Research. Principles and Quantitative Methods*. New York; Van Nostrand Reinhold. 1982: 96-116.
22. **Dean AG, Dean JA, Coulombier D, et al.** Epi info, Version 6: A Word Processing, Database, and statistics program for epidemiology on microcomputers. Centers for disease control and prevention, Atlanta, Georgia, U.S.A., 1994.
23. **Gustafson TL.** True epistat. Epistat services. Richardson, Texas, 1989.
24. **Ware JH, Mosteller F, Delgado F, Donnelly C, Ingelfinger JA.** P Values. In: Bailer III JC, Mosteller F, eds. *Medical uses of statistics*. 2nd Ed. Boston, Massachusetts. NEJM Books. 1992: 181-200.
25. **Gardner MJ, Altman DG.** Estimation rather than hypothesis testing: Confidence intervals rather than P values. In: Gardner MJ, Altman DG, eds. *Statistics with confidence. confidence intervals and statistical guidelines*. London; *Br Med J*. 1990: 6-19.
26. **Gardner MJ, Altman DG.** Estimating with confidence. In: Gardner MJ, Altman DG, eds. *Statistics with confidence. Confidence intervals and statistical guidelines*. London; *Br Med J*. 1990: 3-5.
27. **Bone RC, Balk RA, Cerra FA, et al.** Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus conference committee. *Chest* 1992; **101**: 1644-1655.
28. **Bone RC.** Why new definitions of sepsis and organ failure are needed. *Am J Med* 1993; **95**: 348-350.
29. **Deitch EA.** Multiple organ failure. Pathophysiology and potential future therapy. *Ann Surg* 1992; **216**: 117-134.
30. **Schirmer WJ, Fry DE.** Microcirculatory arrest. In: **Fry DE.** Multiple system organ failure. Mosby year book. St. Louis 1992: 73-85.
31. **Demling R, Lalonde C, Saldinger P, Knox J.** multiple-organ dysfunction in the surgical patient: pathophysiology, prevention, and treatment. *Curr Probl in Surg* 1993; **30**: 345-424.
32. **Deitch EA.** Multiple organ failure. *Adv Surg* 1993; **26**: 333-356.
33. **Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, et al.** Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995; **23**: 1638-1652.
34. **Fry DE.** Multiple system organ failure. In: Fry DE, ed. *Multiple system organ failure*. St. Louis: Mosby year book. 1992: 3-14.
35. **Townsend MI, Mcmillon RK, Lee AK.** Regulation of tissue oxygenation. *Sem Respir and Crit Care Med* 1995; **16**: 361-371.
36. **Pinsky MR.** Oxygen consumption-delivery relationships: physiology and pathophysiology. *Sem Respir and Crit Care Med* 1995; **16**: 372-381.
37. **DiPrampo PE.** An analysis of the factors limiting maximal oxygen consumption in healthy subjects. *Chest* 1992; **101**: 188S-191S.
38. **Shoemaker WC, Patil R, Appel PL, Kram HB.** Hemodynamic and oxygen transport patterns for outcome prediction, therapeutic goals, and clinical algorithms to improve outcome. Feasibility of artificial intelligence to customize algorithms. *Chest* 1992; **102**: 617S-625S.
39. **Schlichting R, Pinsky MR.** Defining the hypoxic threshold. *Crit Care Med* 1991; **19**: 147-149.
40. **Wasserman K, Koike A.** Is the anaerobic threshold truly anaerobic? *Chest* 1992; **101**: 211S-218S.
41. **Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB.** Hemodynamic and oxygen transport responses in survivors and nonsurvivors of High-Risk Surgery. *Crit Care Med* 1993; **21**: 977-990.
42. **Smithies M, Bihari DJ.** Delivery dependent oxygen consumption: Asking the wrong questions and not getting any answers. *Crit Care Med* 1993; **21**: 1622-1626.
43. **Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB.** Tissue oxygen debt as a determinant of lethal and nonlethal postoperative organ failure. *Crit Care Med* 1988; **16**: 1117-1120.
44. **Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB.** Role of oxygen debt in the development of organ failure sepsis, and death in highRisk surgical patients. *Chest* 1992; **102**: 208-215.
45. **Hayes MA, Yau EHS, Timmins AC, Hinds CJ, Watson D.** Response of critical ill patients to treatment aimed at achieving supranormal oxygen delivery and consumption. Relationship to outcome. *Chest* 1993; **103**: 886-895.
46. **Kreymann G, Grosser S, Buggisch P, et al.** Oxygen consumption and resting metabolic rate in sepsis, sepsis syndrome, and septic shock. *Crit Care Med* 1993; **21**: 1012-1019.
47. **Ruokonen E, Takala J, Kari A, et al.** Regional blood flow and oxygen transport in septic shock. *Crit Care Med* 1993; **21**: 1296-1303.
48. **Neame PB, Kelton JG, Walker IR, et al.** Thrombocytopenia in septicemia: the role of disseminated intravascular coagulation. *Blood* 1980; **56**: 88-92.