

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA  
ESCUELA DE QUIMICA BIOLOGICA

DIAGNOSTICO TEMPRANO DE COAGULACION  
INTRAVASCULAR DISEMINADA AGUDA POR MEDIO DE  
ANTITROMBINA III

INFORME DE TESIS

PRESENTADO POR

LISSY GRACINA PALACIOS LOPEZ

PARA OPTAR EL TITULO DE

QUIMICO BIOLOGO

Guatemala, Noviembre de 1999

**JUNTA DIRECTIVA**

**FACULTAD DE CC.QQ. Y FARMACIA**

**DECANA:** LICDA. HADA MARIETA ALVARADO BETETA

**SECRETARIO:** LIC. OSCAR FEDERICO NAVE HERRERA

**VOCAL I:** DR. OSCAR MANUEL COBAR PINTO

**VOCAL II:** DR. RUBEN DARIEL VELASQUEZ MIRANDA

**VOCAL III:** LIC. RODRIGO HERRERA SAN JOSE

**VOCAL IV:** BR. DAVID ESTUARDO DELGADO GONZALEZ

**VOCAL V:** BR. ESTUARDO SOLORZANO LEMUS

## ACTO QUE DEDICO

- A DIOS: Por permitirme alcanzar esta meta
- A MI MADRE: A quien dedico este triunfo y agradezco por su amor y cuidados infinitos que me ayudaron a ser la persona quien soy.
- A MI PADRE: Por darme la vida y brindarme su amor incondicional
- A MI HIJA: La razón de mi vida, fuente de mi inspiración, con todo mi Amor.
- A MIS HERMANOS: Julito, Doris, Nuria y Carlos, con cariño.
- A MI ABUELITA: Patricia de López por sus consejos y amor.
- A MI SOBRINA: Stephanie Michell
- A MIS PRIMOS: Silvia Cordero de Garcia y Estelita Herrarte de Juárez con Cariño.
- A: Arturo Aldana Aguirre y Gloria de Aldana quienes siempre Me apoyaron.
- A: Dra. Miryam Juárez con admiración y respeto
- A mis amigos: Karina, Eliana, La Beba, Nelly, Carlos, Victor y en especial a Mario

## AGRADECIMEINTOS

A la Jefatura del Departamento de Laboratorios Clínicos del Hospital Roosevelt, al Dr. Carlos Valdez y a mi compañero Ernesto Choc por permitirme y colaborar con la realización de este trabajo.

## INDICE

I. Introducción

II. Resumen

III. Antecedentes

1. Definición

1.1 Etiología e incidencia

1.2 Generalidades

1.3 Deficiencia de Antitrombina III como etiología de CID aguda

2. Patofisiología

2.1 Mecanismo

2.2 Causas y mecanismo desencadenante de CID

2.3 Consumo de Factores de la Coagulación

3. Diagnóstico

3.1 Pruebas de Rutina

3.2 Antitrombina III en el diagnóstico de CID

4. Tratamiento.

IV. Justificación

V. Objetivos

VI. Hipótesis

VII. Materiales y Métodos

VIII. Resultados

IX. Discusión de Resultados

X. Conclusiones

XI. Recomendaciones

XII. Bibliografía

La Coagulación Intravascular Diseminada (CID) es una de las afecciones que ha sido objeto de muchos estudios hematológicos y uno de los problemas que más importancia ha tomado durante la última década (1).

Esta entidad puede originarse por la entrada o la generación en la sangre de un material que inicia la coagulación sanguínea (2) . Su patofisiología es complicada y pobremente entendida (1). Estudios completos son difíciles de obtener y en muchos casos donde han sido cuidadosamente estudiados, el médico se enfrenta con una compleja secuencia de eventos que no son bien entendidos. Los mecanismos que inician la CID aguda son numerosos, pero todos ellos tienen en común la capacidad de exceder o "sobrepasar" los procesos compensatorios normales, ya que debido a la formación de los microtrombos intravasculares, se activa de manera secundaria el sistema enzimático fibrinolítico, produciéndose una gran cantidad de productos de degradación del fibrinógeno que empeora el cuadro clínico.

El mayor problema clínico de esta patología es la hemorragia, debida al consumo de factores de coagulación que acompaña al síndrome.

Este síndrome, en la mayoría de casos es mortal y su diagnóstico se basa en la clínica del paciente y los datos de laboratorio. El diagnóstico por el laboratorio se realiza cuando el síndrome está ya desarrollado.

Es importante poseer además de una impresión clínica de la CID, una prueba de laboratorio que informe de manera temprana y precisa, el inicio de este síndrome.

La antitrombina III es un potente anticoagulante del organismo. Esta proteína ha dado efectivos resultados cuando se ha administrado como tratamiento en la CID (3).

Aunque la deficiencia congénita de esta proteína se ha relacionado con CID, la incidencia de esta deficiencia es muy baja (1 en 2,000 a 1 en 20,000) (4), y la mayoría de CID se inicia debido a otras patologías.

Esta proteína pudiera estudiarse entonces como esa valiosa prueba temprana de la CID. Además con la medición de la antitrombina III se puede dosificar la misma para darse como tratamiento y diagnosticar una deficiencia congénita de antitrombina III que pudiera tener el paciente.

Para llevar a cabo esta investigación se realizará una primera medición de antitrombina III, Tiempo de Protrombina (TP), Tiempo de Tromboplastina Parcial (TTP) y fibrinógeno, en pacientes a riesgo con una impresión clínica de CID. Si este paciente desarrollara el síndrome se realizará la segunda medición de estas pruebas para establecer un diagnóstico definitivo.

## RESUMEN

Para el estudio se muestrearán pacientes con predisposición de CID, pacientes de los servicios de intensivo e intermedio de adultos, embarazo de alto riesgo y labor y partos del hospital Roosevelt que presentaban cuadros clínicos como sepsis, aborto séptico, pre-eclampsia etc. A estos pacientes se les realizaron las pruebas de Antitrombina III, fibrinógeno, Tp, TTP y recuento plaquetario al momento de la sospecha clínica de CID y al establecerse el síndrome.

Se encontró que una buena relación de diagnóstico entre la AT III y el recuento plaquetario, ya que los pacientes que presentaban valores normales en ambos parámetros no desarrollaron CID.

La Antitrombina III resulto ser una buena prueba predictiva para CID, ya que todos los pacientes con actividades bajas de esta proteína desarrollaron el síndrome.

Los valores normales de Antitrombina III son de 80 a 120% , pero se observó que para valores iguales o inferiores al 50%, los valores de TTP se prolongaban, los recuentos plaquetarios disminuyen a valores peligrosos, pudiendo iniciarse en este momento el cuadro de CID. Esto sugiere que el organismo podía mantener su hemostasia hasta actividades del 50% .

Para ayudar en el diagnóstico, evaluación y pronóstico de pacientes de CID se recomienda realizar mediciones de AT III cada 24 horas, relacionando este resultado con el recuento plaquetario.

Esta prueba es un buen parámetro para la dosificación de AT III (como medicamento) y pronóstico cuando se confirma el diagnóstico clínico y por laboratorio de CID.



## ANTECEDENTES

### 1. DEFINICION

La Coagulación Intravascular Diseminada (CID) también llamada síndrome de Desfibrinación, Coagulopatía de Consumo y síndrome Coagulofibrinolítico Intravascular, es una alteración patológica inducida por la activación intravascular del sistema hemostático en respuesta a un trauma (5).

Esta activación del sistema de coagulación lleva a la producción final del coágulo intravascular, activándose de manera secundaria el sistema fibrinolítico encargado de la digestión de la fibrina (5,6).

En condiciones normales existe un equilibrio muy fino entre las fuerzas que tienden a producir coagulación y las que tienden a inhibirla (6).

Para esto el organismo posee ciertas sustancias que inhiben de manera específica la coagulación. Entre estas sustancias se encuentra la antitrombina III.

La antitrombina III es una proteína plasmática independiente de la vitamina K, sintetizada por los hepatocitos (6,7).

La antitrombina III es una 2-glicoproteína, con un peso molecular de 67,000 que consiste en un puente simple polipeptídico que une a moléculas de disulfuro y contiene 15% de carbohidrato (1).

Se encuentra en el suero en concentraciones que van normalmente de 1.5 a 3.5 mg/ml (1).

Esta proteína es un potente inhibidor de los factores de la coagulación activados. Inactiva principalmente a la trombina y los factores XII a, XIa, IX, Xa (1,3,7).

Estudios sobre la reacción entre la antitrombina III y la trombina han establecido que un residuo de arginina en la antitrombina III se une al sitio de la serina en la trombina inactivándola y formando un complejo bimolecular. En condiciones normales esta reacción se da de manera lenta, pero en presencia de heparina es virtualmente instantánea debido a que la heparina brinda una carga positiva de su residuo de lisina, lo que probablemente une con mayor fuerza el residuo de arginina (1,3,8,9). La antitrombina III es entonces un anticoagulante y la heparina es el cofactor (1).

## **2. ETIOLOGIA E INCIDENCIA DE CID AGUDA**

### **2.1 Generalidades:**

La incidencia de la Coagulación Intravascular Diseminada aguda según bibliografía estadounidense es de 1 en 1,000 admisiones hospitalarias (1).

Se ha observado en el hospital Roosevelt de Guatemala una incidencia aproximada de cinco pacientes mensuales (10).

Las causas más frecuentemente asociadas con la Coagulación Intravascular Diseminada aguda son :

- Infecciones por bacterias, virus, rickettsias (sepsis).
- Anormalidades obstétricas: aborto séptico, feto muerto retenido, placenta previa, pre-eclampsia, eclampsia.
- Enfermedades hematológicas : Leucemia promielocítica , púrpura fulminante.
- Algunas cirugías: cirugía torácica, cirugías con circulación extracorpórea.
- Mordedura de serpiente.
- Hemólisis intravascular: malaria, reacción transfusional.

- Rechazo de órganos transplantados (5).

Aunque esta lista de enfermedades que se complican con una Coagulación Intravascular Diseminada aguda es larga, su asociación más frecuente es con catástrofes obstétricas, traumatismos masivos y sepsis bacterianas (11).

## 2.2 Deficiencia de Antitrombina III como etiología de CID Aguda

La deficiencia de antitrombina III puede ser dividida en dos categorías generales: congénita (inherente) y adquirida. Ambas producen un decrecimiento en la síntesis de antitrombina III (12).

La causa de la deficiencia congénita de antitrombina III es incierta pero se ha estimado que ocurre 1 en 2,000 y 1 en 20,000 casos (13). Sus bases son familiares y se ha demostrado poseer una genética mendeliana autosómica dominante.

Estudios han demostrado que la deficiencia congénita de antitrombina III (sobre todo en neonatos) tiende a desarrollar CID o trombosis venosa (13-16), encontrándose una deficiencia congénita de antitrombina III en el 4 y 6% de pacientes jóvenes con trombosis venosa (13). De igual manera pero en mayor porcentaje se ha encontrado deficiencia de proteína s y c (13,14).

La deficiencia adquirida de antitrombina III se debe a un trauma que el organismo ha sufrido. Este trauma puede ser causado por algunas enfermedades citadas anteriormente, siendo más común en los estados de sepsis provocados por bacterias Gram negativo (15).

Se ha encontrado que células endoteliales macro y microvasculares sintetizan una generación específica de proteoglicanos de sulfato de heparina, los cuales catalizan la actividad de la antitrombina III. Numerosas observaciones *in vitro* en humanos y animales sugieren un nivel considerable de complejidad en el balance de este sistema

de heparina endotelial-antitrombina III. Alteraciones en la síntesis de estos proteoglucanos o en su actividad anticoagulante pueden ser responsables de enfermedades tromboembólicas venosas (17,18).

### 3. PATOFISIOLOGIA

#### 3.1 Mecanismo:

La patofisiología de la CID es complicada y pobremente entendida. La CID aguda usualmente es una emergencia médica en donde, estudios completos son difíciles de obtener y en los casos en donde se evalúan cuidadosamente, el médico se enfrenta finalmente con una secuencia de eventos interrelacionados que casi nunca pueden ser reconstruidos (1).

Los mecanismos que inician la CID aguda (citados anteriormente) causan un trauma al organismo, el cual tiene la capacidad de exceder o sobrepasar los procesos compensatorios normales del sistema hemostático (1).

Este trauma o daño se produce en uno o más de los componentes del sistema hemostático, como los vasos sanguíneos, plaquetas, la coagulación y fibrinólisis, generando en la sangre material con actividad de factor tisular que inicia y potencializa la coagulación sanguínea (2,5).

El mecanismo hemostático es un proceso dinámico en el cual las plaquetas y el sistema de coagulación se encuentra en un balance con el sistema proteolítico del sistema enzimático fibrinolítico (5).

El sistema de coagulación regula la interacción entre enzimas, cofactores y factores de la coagulación que generan la trombina (7).

La trombina con actividad proteolítica convierte el Fibrinógeno soluble en fibrina insoluble lo cual forma el coágulo sanguíneo. La trombina promueve su propia formación, activando los factores VIII y V, e inhibe su formación activando el sistema de la proteína C, antitrombina III y vitamina K, de esta manera cada paso enzimático en la cascada de coagulación es bloqueada por una vía inhibitoria específica (7).

En la CID la trombina es persistentemente elaborada y la fibrina es formada en la circulación sanguínea (microtrombos). El fibrinógeno, varios factores de la coagulación y plaquetas son utilizados produciéndose un consumo de factores (1).

Debido a los microtrombos de fibrina que se forman se activa de manera secundaria el sistema enzimático fibrinolítico, obrando sobre los coágulos de fibrina produciéndose destrucción de éstos, generando gran cantidad de productos de la degradación de la fibrina (PDF) (1,5,11). Estos son anticoagulantes y actúan de igual manera que la antitrombina III.

Todo esto empeora la situación clínica del paciente, produciendo shock, hemorragia y oclusión vascular alterando el funcionamiento de varios órganos (1).

El mayor problema clínico de este síndrome es la hemorragia en vez de la microtrombosis, debido al consumo intravascular de los factores de coagulación que lleva a múltiples deficiencias y por los efectos antihemostáticos de los PDF (5,11).

El sistema fibrinolítico sirve para suprimir la fibrina superflua después que se ha completado la reparación de un vaso y para proteger el cuerpo de una formación excesiva de fibrina. La plasmina es la enzima a la cual corresponde la digestión de la fibrina. En estado de salud el plasma solamente contiene su precursor. Este es el plasminógeno (6).

El plasminógeno es convertido en plasmina en presencia de activadores, los cuales se han descubierto en el plasma y en tejidos de tiroides, pulmón, próstata y en orina (6).

El activador tisular es liberado probablemente, de tejido endotelial sometido a daño a través de la activación del factor XII en el sistema intrínseco de la coagulación.

La formación constante de microtrombos vasculares, la activación del sistema fibrinolítico, la degradación enzimática de los coágulos de fibrina y la producción de los PDF (que a su vez funcionan como anticoagulantes), producen un círculo vicioso entre procesos patológicos y mecanismos compensatorios, deposición de fibrina versus fibrinólisis, disminución versus repleción de factores de la coagulación y plaquetas, producción versus eliminación de fibrina, PDF y otros productos de la coagulación.

### **3.2 Causas y mecanismos desencadenantes de CID**

#### **3.2.1 Infección:**

El síndrome de CID aguda se encuentra más frecuentemente asociado con infecciones por Gram negativos. Las bacterias productoras de potentes endotoxinas desencadenan una CID causando daño al endotelio, agregación plaquetaria, inhibición de la fibrinólisis, agregación leucocitaria, activación del factor XII (activación del sistema intrínseco), y formación de material enzimático con actividad trombolástica (que convierte la protrombina en trombina) como el meningococo, las rickettsias y los virus (1.5).

Una producción de CID muy severa se encuentra asociada a la septicemia por meningococo, en donde se presenta una hemorragia difusa severa, inclusive en las glándulas suprarrenales que pueden llevar al shock y es usualmente fatal. También se

ha encontrado este síndrome en infecciones por malaria en donde ocurre una hemólisis intravascular, liberándose sustancias que activan la coagulación (1,5). En los casos de septicemia por pneumococo, los antígenos capsulares de este agente o los complejos Antígeno-anticuerpo formados, activan y magnifican el factor XII (1).

En la aspergillosis, masas pesadas de fibrina se infiltran en la microvasculatura renal lo cual puede desencadenar una CID aguda (5).

### **3.2.2 Anormalidades obstétricas:**

Al parecer el mecanismo por el cual éstas condiciones pueden iniciar un cuadro de CID, es la entrada a la circulación general de sustancias con actividad trombolastínica, provenientes de la placenta la cual es rica en éstas (1).

También existe entrada de factores activados de la coagulación y sustancias activadoras de los mismos, aunque en menor cantidad (5).

### **3.2.3 Trauma tisular:**

Se presenta en ocasiones, CID aguda en pacientes que han sufrido trauma severo, como es el síndrome por aplastamiento en el cual hay daño extenso y marcado de tejidos, macerados hasta el extremo de posible paso de sustancias provenientes de tejidos como trombolastina tisular, a la circulación general con la consecuente activación del sistema extrínseco y el cuadro de CID. Entre los traumas serios que llevan al síndrome, se encuentran el trauma de la cavidad craneana con daño del cerebro, puesto que el tejido nervioso contiene grandes cantidades de trombolastina tisular, la cual en trauma de esa categoría fácilmente puede traspasar al lecho vascular y entrar a la circulación general desencadenando el síndrome. Algunas cirugías mayores e inclusive menores, especialmente si hay demasiado

trauma de los tejidos comprometidos dentro del proceso quirúrgico, tromboplastina tisular puede pasar a la circulación general y desencadenar el síndrome de CID (5).

#### **3.2.4 Mordedura de Serpiente:**

Es una de las causas más frecuentes de CID en las áreas tropicales (5).

El veneno de serpiente contiene enzimas que provocan la coagulación en una vía específica. Algunos venenos producen desfibrinación sin afectar otros factores de la coagulación. Otros venenos contienen enzimas tromboplastínicas o sustancias que activan específicamente el factor X o la protrombina (1).

### **3.3 Consumo de factores de la Coagulación**

La coagulación intravascular diseminada constituye un modelo de consumo acelerado de varios factores de la coagulación, en donde existe un ciclo de producción y destrucción de factores y productos de la coagulación. Estudios han demostrado un consumo acelerado de plaquetas, fibrinógeno y protrombina. No existe hasta el momento algún dato cuantitativo concerniente a algún otro factor de la coagulación. Todo este consumo produce una resíntesis cinética, por ejemplo el descenso de fibrinógeno plasmático induce una deposición compensatoria dentro de la circulación de largas cadenas de fibrinógeno, posiblemente del sistema linfático hepático y también aumenta la síntesis de Fibrinógeno (1).

Otras proteínas de importancia en la hemostasis de la coagulación, que se consumen son la Antitrombina III, alfa 2 antiplasmina, fibronectina y plasminógeno. lo que produce una gran avidéz de la fibrina para coprecipitar y formar el coágulo.



## 4. DIAGNOSTICO DE LA CID AGUDA

### 4.1 Pruebas de rutina.

El mayor síntoma clínico de la CID aguda ya establecida, es la hemorragia. Se presenta equimosis generalizada, petequias y hemorragia en lugares de venopunción y de catéteres (1).

Pero estos síntomas no son únicos de la CID, ya que se presentan en otras patologías oncohematológicas.

Para dar un diagnóstico diferencial es indispensable tener una historia clara de los antecedentes inmediatos y si es posible anteriores del paciente (5).

Las pruebas de laboratorio que deben realizarse al sospecharse de la presencia de este síndrome son tiempo de protrombina, tiempo de protrombina parcial, fibrinógeno y de ser posible productos de degradación del fibrinógeno y tiempo de trombina (1,5,9). Los datos del laboratorio cambian rápida y marcadamente en una CID y es importante repetir estas pruebas cada 8 o 12 horas (1).

La trombocitopenia es un signo temprano y consistente de CID. En pacientes con septicemia de bacterias gram negativo, la trombocitopenia se desarrolla antes que las anormalidades en la coagulación. En una CID producida por bacterias gram positivo y otras formas de CID, el recuento plaquetario cae simultáneamente con el nivel de fibrinógeno (1).

El tiempo de tromboplastina parcial (TTP) engloba los factores de coagulación de toda la vía intrínseca hasta el fibrinógeno, por lo que se encontrará prolongado debido a la hipofibrinogenemia (5).

Por otra parte el tiempo de protrombina también estará prolongado por las razones correspondientes a los factores que cubre el sistema extrínseco. También hay otros

factores de ambas vías, que se consumen y afectarán en mayor y menor grado dependiendo del nivel de consumo que se haya producido (5).

El fibrinógeno se encuentra disminuido, más cuando se trata de una CID severa (20).

Los productos de la degradación de la fibrina (PDF) se incrementan cuando se inicia la fibrinolisis.

Los PDF y pruebas de coagulación son detectables en el 55 % en la fase II de la CID (compensación), en el 40 % en la fase III (hipocoagulabilidad) y solo un 5% en el estado I (hipercoagulabilidad) (22).

Cuando el cuadro persiste y se presenta en un estado crónico, otros datos del laboratorio se alteran, el hematocrito empieza a descender, las pruebas renales y hepáticas se alteran, demostrando el daño que se ocasiona en órganos vitales (21,22).

#### **4.2 Antitrombina III como auxiliar en el diagnóstico**

Estudios anteriores han demostrado que la Antitrombina III se encuentra disminuida en pacientes asintomáticos de trombosis venosa (14,23). De igual manera se encuentra en pacientes que utilizan anticonceptivos orales presentando predisposición a fenómenos trombogénicos (24).

Con estos estudios se puede observar que la Antitrombina III disminuye con la mas mínima alteración en el equilibrio entre los procoagulantes y el mecanismo natural anticoagulatorio.

Las técnicas que existen para la medición de antitrombina III son: inmunodifusión radial y electroforesis las cuales han sido gradualmente reemplazados por los radioinmunoensayos y los inmunoensayos enzimáticos. Estas técnicas han crecido substancialmente en su precisión y sensibilidad (15).

Esta última mide la habilidad de la antitrombina III para inactivar la trombina o el factor Xa agregado en exceso, en presencia o ausencia de heparina (15).

## 5. TRATAMIENTO

La hemorragia que se provoca en este síndrome representa un riesgo vital y requiere un tratamiento precoz (11).

El tratamiento también dependerá de la presentación clínica, en pacientes con complicación obstétrica tal como desprendimiento prematuro de la placenta, o sepsis bacteriana aguda. El trastorno secundario es fácil de corregir y la extracción rápida del feto y de la placenta o el tratamiento con los antibióticos adecuados corregirán el síndrome de CID (11).

Es importante tratar el origen de la CID, ya sea séptico, obstétrico o quirúrgico para detener el estímulo y activación del sistema de coagulación y la hemorragia.

Los pacientes con hemorragia como síntoma principal deberán recibir plasma fresco congelado para reponer los factores de la coagulación agotados, así como concentrados de plaquetas para corregir la trombocitopenia.

Se ha estudiado la efectividad de la heparina en la CID observándose en ocasiones que, luego de su administración los tiempos de coagulación regresan a sus valores normales, pero no se ha comprobado por completo que sea un tratamiento eficaz y la dosificación no ha sido bien establecida y discutida (1,9,11). La heparina es un activador del sistema de antitrombina III e inhibe una serie de enzimas proteolíticas. Neutraliza rápidamente la trombina libre y retrasa o detiene su futura formación (1).

Otro tratamiento es la administración de Antitrombina III, por su afinidad a la heparina, la cual se ha purificado y aislado de sangre humana, utilizando métodos cromatográficos (26).

Según estudios realizados la Antitrombina III ha dado excelentes resultado en el tratamiento de CID, ya sea profiláctico o cuando el síndrome ya esta instalado (3,27).

El tratamiento con Antitrombina III seguido con complejos de protrombina y concentrados plaquetarios regresa la hemostasis del organismo, manteniéndola (3).

Se ha observado que el tratamiento con antitrombina III previene el incremento del oxígeno arterial y deficiencia pulmonar que se da en una septicemia y atenúa el daño a órganos (27).

## JUSTIFICACION

La Coagulación Intravascular Diseminada (CID) tiene una incidencia aproximada de 1 en 1,000 pero su mortalidad es del 54% al 68%, elevándose con la edad, el número de manifestaciones clínicas y el grado de alteración que presenten las pruebas de laboratorio. La población que se ve expuesta es amplia abarcando desde neonatos hasta adultos.

La CID representa la complicación más severa de la coagulación exagerada y los mecanismos por el cual se inicia son bastante numerosos.

Hasta el momento no se ha evaluado ninguna prueba que proporcione un diagnóstico temprano de este síndrome.

Al contar con una prueba que brinde esta información, se podría evitar que el estado del paciente empeore, dándose el tratamiento adecuado y óptimo.

Con este estudio se propone la prueba de Antitrombina III como una prueba que brinde un diagnóstico temprano, pero además también al medir la actividad de la antitrombina III se puede calcular la dosis de esta proteína, que el paciente necesite para restablecer su hemostasis.

Con un diagnóstico temprano y un tratamiento anticipado a la pérdida del equilibrio de la hemostasis en la coagulación se salvará la vida del paciente.

## OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL:

- Evaluar la prueba de antitrombina III como una prueba que brinde un diagnóstico temprano de la Coagulación Intravascular Diseminada aguda.

### OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Apoyar de manera directa el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con Coagulación Intravascular Diseminada aguda para disminuir la mortalidad de este síndrome
- Implementar la prueba de Antitrombina III como una prueba preliminar para la dosificación de esta proteína (medicamento) en el tratamiento de los pacientes con Coagulación Intravascular Diseminada .
- Evitar con el diagnóstico temprano, que el paciente desencadene hemorragias debidas al consumo de factores de la coagulación.

## **HIPOTESIS**

**La prueba de antitrombina III en pacientes a riesgo de CID y/o con el desarrollo clínico inicial de la misma, brinda un diagnóstico temprano para el tratamiento de este síndrome.**

## MATERIALES Y METODOS

1. **Universo de Trabajo:** población que ingresó a los servicios de Cuidados Intensivos de Adultos (UTIA), Labor y Parto (LP), Séptico y Embarazo de Alto Riesgo del Hospital Roosevelt de Guatemala.
2. **Muestra:** Pacientes de los servicios antes mencionados que poseían una impresión clínica de CID. El trabajo de investigación se llevó a cabo durante cuatro meses a partir del mes de Noviembre de 1998. El número de muestra estuvo constituido por los pacientes con CID durante este tiempo, siendo el mismo de 20 pacientes.
3. **Método:**
  - 3.1 **Impresión clínica:** Cuando el médico sospechó la impresión clínica de CID se realizó la prueba de Antitrombina.
  - 3.2 **Toma de muestra:** En el momento de la sospecha ó de la impresión clínica de CID se tomó una muestra de sangre para sus pruebas de rutina, de coagulación y la medición de Antitrombina III. Se tuvo un seguimiento del paciente para verificar el desarrollo de CID.
  - 3.3 **Análisis de Resultados:** Tabulación y presentación de los datos obtenidos.
4. **Materiales**
  - 4.1 **Reactivos:** Se utilizará el Antitrombin III de la casa Berhing
  - 4.2 **Cristalería e instrumentos:** Equipo de Coagulación automatizado de Fibrimer A de la casa Berhing.



## RESULTADOS

Se analizaron un total de 20 pacientes, todos con una impresión clínica de CID o antecedentes predisponentes a la misma.

Se realizó una medición inicial de Tiempo de protrombina (TP), Tiempo de tromboplastina parcial, Fibrinógeno, Plaquetas y Antitrombina III. Estos datos se compararon entre si para estudiar la sensibilidad de la Antitrombina III ante un posible proceso de coagulopatía de consumo en sus fases tempranas. También se evaluó la relación de la prueba de Antitrombina III y el desarrollo de CID. Se esperaba que los pacientes que desarrollaron CID tendrían valores bajos iniciales de Antitrombina III.

La tabla No. 1 muestra los datos generales, obtenidos de los pacientes al momento de la impresión clínica de CID (antes de ser transfundidos con cualquier componente sanguíneo), y cuáles de ellos desarrollaron el síndrome. Se puede observar que todos los pacientes que desarrollaron CID mostraron actividades bajas de Antitrombina III. Al observar los pacientes que no desarrollaron CID, dos de ellos presentan valores normales, y sus valores de fibrinógeno y plaquetas no se encuentran fuera de límites normales como en los pacientes que si desarrollaron CID. Esta tabla muestra un valor elevado de 215.5% para Antitrombina III para el paciente No. 9, el cual presentaba un cuadro séptico, y para usos del estudio no representó ningún significado estadístico.

Se observó que la prueba de Antitrombina III era muy sensible, se compararon entonces los diferentes diagnósticos con los valores de Antitrombina III iniciales obtenidos, para poder establecer qué factores podían disminuir la actividad de esta proteína (Tablas 2 y 3)

También se tabularón los valores de Antitrombina III, T<sub>p</sub>, TTP, Fibrinógeno y Plaquetas al momento del diagnóstico de CID, obviamente estos datos se obtuvieron cuando el paciente ya había sido transfundido en una o varias ocasiones (Tabla 4).

**TABLA No. 1**

Comparacion de los valores de AT III con Fibrinogeno , Rec. Plaquetario y desarrollo de CID

No.	Fibrinogeno (mg/dl)	Rec. Plaquetario	AT III (%)	CID
1	250	80,000	67,9	NO
2	270	70,000	60,8	NO
3	204	51,000	48,5	SI
4	120	72,000	41,5	SI
5	150	48,000	41	SI
6	385,1	95,000	80,3	NO
7	452,8	86,000	46,8	NO
8	253,5	70,000	125,9	NO
9	368	100,000	215,6	NO
10	722	43,000	74	SI
11	278	66,000	107	NO
12	332	45,000	40,1	SI
13	150	62,000	40,1	SI
14	200	80,000	61,4	NO
15	350	84,000	46	NO
16	185	49,000	50	SI
17	130	40,000	70	SI
18	232	39,000	65	SI
19	180	41,000	66,2	SI
20	345	72,000	65	NO

Valores normales: Fibrinogeno 180 - 350 mg/dl  
 Rec. Plaquetario: 150,000 - 350,000  
 Antitrombina : 80 - 120 %

**TABLA 2**  
**PACIENTES QUE NO DESARROLLARON CID**

No.	Diagnóstico	Fibrinogeno (mg/dl)	Rec. Plaquetario	AT III (%)
1	Pre-clampsia	250	80,000	67,9
2	Pre-clampsia	270	70,000	60,8
6	Sepsis	385,1	95,000	80,3
7	Sepsis	452,8	86,000	46,8
8	Sepsis	253	70,000	125,9
9	Neumonía nosocomial	368	100,000	215,6
11	Anemia Hemolítica	278	66,000	107
14	Carioamniocititis	200	80,000	61,4
15	Sepsis	350	84,000	46
20	Sepsis	345	72,000	65

Tabla 2: Este cuadro muestra a todos los pacientes que no desarrollaron CID, comparando las pruebas realizadas (especialmente AT III) contra los diagnósticos.

**TABLA 3**  
**PACIENTES QUE DESARROLLARON CID**

No.	Diagnóstico	Fibrinogeno (mg/dl)	Rec. Plaquetario	AT III (%)
3	Sepsis	204	51,000	48,5
4	Aborto séptico	120	72,000	41,5
5	Placenta Previa	150	48,000	41
10	Aborto séptico	722	43,000	74
12	CID	332	45,000	40,1
13	Sepsis y tuberculosis	150	62,000	40,1
16	Sepsis	185	49,000	50
17	Sepsis	130	40,000	70
18	Sepsis	232	39,000	65
19	Sepsis	180	41,000	66,2

Tabla 3: Este cuadro muestra a todos los pacientes que desarrollaron CID, comparando las pruebas realizadas (especialmente AT III) con los diagnósticos establecidos.

**TABLA 4**  
**PRUEBAS DE PACIENTES CON CID, LUEGO DEL DIAGNOSTICO**

No.	Diagnóstico	Fibrinogeno (mg/dl)	Rec. Plaquetario	AT III (%)
3	Sepsis	170	170,000	40
4	Aborto séptico	130	100,000	38
5	Placenta Previa	160	90,000	50
10	Aborto séptico	180	80,000	55
12	CID	140	90,000	48
13	Sepsis y tuberculosis	200	50,000	30
16	Sepsis	100	70,000	35
17	Sepsis	210	93,000	45
18	Sepsis	250	148,000	100
19	Sepsis	225	105,000	70

Tabla No. 4: Resultado de las pruebas luego de establecer el diagnóstico de CID  
 Estos pacientes ya habían recibido transfusión de algún componente  
 sanguíneo.

**TABLA 5**  
TIEMPOS DE COAGULACIÓN

Tp (seg.)	%	TpT (seg.)
16	50	37
15	60	39
23,2	38	42
25,9	28,7	51,3
14	77	42
15,8	49,1	40,1
13,6	66,5	27,2
14,3	60	27,8
17,3	46,1	41,6
15,5	59	22,4
prolong.	prolong.	prolong.
54,3	13	50
17	48	42
14	70	34
13	62	22
16	50	38
17	48	40
12,5	60	41
15	55	42
16	50	43

Tabla 4: Tp y TTP de todas los pacientes

**TABLA 6**  
TIEMPOS DE COAGULACIÓN

Tp (seg.)	%	TpT (seg.)
16	50	37
15	60	39
15,8	49,1	40,1
13,6	66,5	27,2
14,3	60	27,8
17,3	46,1	41,6
prolong.	prolong.	prolong.
14	70	34
13	62	22
16	50	43

Tabla 5: Tp y TTP de los pacientes que no desarrollaron CID

**TABLA 7**  
TIEMPOS DE COAGULACIÓN

Tp (seg.)	%	TpT (seg.)
23,2	38	42
25,9	28,7	51,3
14	77	42
15,5	59	22,4
54,3	13	50
17	48	42
16	50	38
17	48	40
12,5	60	41
15	55	42

Tabla 6: Tp y TTP de los pacientes que desarrollaron CID

Valores normales: Tp 10 -14 seg. 70 -110 %  
TTP: 26 - 36 seg.

## DISCUSION DE RESULTADOS

Los datos obtenidos mostraron que la prueba de Antitrombina III tiene un poder de predicción mayor que el fibrinógeno y Tp para la detección de una CID en proceso, ya que todos los pacientes que desarrollaron CID poseían una actividad de Antitrombina III disminuída. Las pruebas de Tp y fibrinógeno no son tan sensibles, lo cual se demuestra en la tabla 1 y 5. El Tp se altera después de la AT III y el fibrinógeno que es un reactante de fase aguda, presenta valores aumentados en pacientes embarazadas que solamente disminuyen cuando el cuadro de CID esta instalado.

Desafortunadamente esta proteína se altera con facilidad, con cualquier proceso que dañe el equilibrio de la coagulación.

Se encontró disminuída en mujeres pre-eclámpticas, y pacientes con sepsis (de cualquier origen) que no presentaron ninguna complicación. En 1984 Suchini y colaboradores de la Facultad de Ciencias Médicas, utilizaron como indicador de predisposición a fenómenos trombogénicos en mujeres que utilizan anticonceptivos orales, la prueba de AT III, pero ésta resultó también poco específica ya que las usuarias poseían actividades de AT III significativamente bajas y solo el 28% de estas mismas desarrollaron problemas trombogénicos.

Los tres pacientes que poseían la Antitrombina III normal no desarrollaron CID. Sus tiempos de coagulación y fibrinógeno se encontraban alterados, pero el recuento plaquetario oscilaba en valores normales, lo que junto con el valor de la Antitrombina hacia pensar que no se desarrollaría CID.

Los valores normales de Antitrombina III son de 80 a 120% , pero se disminuyen para valores iguales o inferiores al 50%, los valores de TTP se



prolongan, los recuentos plaquetarios disminuyen a valores peligrosos, pudiendo iniciarse en este momento el cuadro de CID. Esto sugiere que el organismo podía mantener su hemostasia hasta actividades del 50% .

El 38% del total de los pacientes muestreados con alteración en su hemostasis no presenta actividades menores de AT III del 50%. ¿ Qué evita que la AT III no se afecte a tal grado que se rompa el equilibrio hemostático y que se inicie un estado de hipercoagulabilidad ?. En este estudio no se pudo establecer esta causa.

El 60% de los pacientes que no desarrollaron CID (tabla 2) presentaban actividades disminuidas de AT III, pero el recuento plaquetario se encontraba en valores normales, lo que hacia pensar que existía algún factor que alteraba específicamente la actividad de esta proteína.

Según el estudio realizado por Escandon y colaboradores en la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala en 1986 se encontró que esta prueba poseía un sensibilidad del 100% y una especificidad del 97% para el pronóstico de la toxemia del embarazo en mujeres embarazadas.

Podemos pensar entonces, que esta proteína posee varios factores que controlan su actividad y equilibrio dentro del sistema de hemostasis, que su utilidad en el diagnóstico, pronóstico y monitoreo (como se observará adelante) es extenso y mucho de esta se desconoce aún.

La Antitrombina III es una buena prueba predictiva de CID y puede ser de mucha ayuda para la evaluación y pronóstico del paciente realizando mediciones cada 24 horas mínimo, junto con recuentos plaquetarios desde la sospecha clínica de CID.

Estas mediciones también tendrán que ser necesarias para la dosificación de Antitrombina III como medicamento, ya que sólo con una medición inicial no se puede concluir en una necesidad fisiológica de esta proteína .

La Tabla No. 4 muestra los resultados después de confirmar un diagnóstico clínico y por laboratorio de CID en los pacientes. Estos resultados no pueden evaluarse acertadamente ya que todos los pacientes habían sido transfundidos y la mayoría de ellos recibieron concentrados plaquetarios y crioprecipitados afectando el valor real que poseía el paciente en cuanto a sus proteínas y factores de la coagulación. Pero aún observamos que la AT III permanece con actividades menores del 50%, relacionándose con los valores de fibrinógeno que en su mayoría presenta concentraciones menores de 200 mg/dl.

Aquellos con fibrinógeno mayor de 200 mg/dl iniciaron la corrección de sus tiempos de coagulación y del recuento plaquetario.

Estos datos son de utilidad para establecer un pronóstico y necesidades de tratamiento ( dosificación de AT III) para el paciente.

## CONCLUSIONES

- La prueba de Antitrombina III puede ser utilizada como una prueba temprana predictiva de CID, asociada a un recuento plaquetario.
- El riesgo de que el paciente desarrolle CID puede ser evaluado por medio de la prueba de Antitrombina III, en mediciones de cada 24 horas como mínimo y relacionando estos resultados con recuentos plaquetarios.
- La prueba de AT III resulto ser un buen parámetro de evaluación y pronóstico de pacientes con CID.
- Valores normales de Antitrombina III descartan el desarrollo de CID.

## RECOMENDACIONES

Se recomienda implementar esta prueba como criterio de diagnóstico, no solo de CID sino de otras patologías de consumo de factores. Esta implementación necesitara de docencia al personal médico para informarles sobre el uso y relación que deben tener junto con otras pruebas para evaluar el desarrollo y pronóstico de CID.

Pero la investigación sobre esta prueba y su dosificación deben continuarse. Como diagnóstico se pueden realizar estudios sobre el comportamiento de esta proteína en mediciones cada 24 horas, y como tratamiento realizar mediciones de la misma luego de su dosificación con el objetivo de crear criterios de dosificación de AT III.

## BIBLIOGRAFIA

1. Wintrobe, MM. *Clinical Hematology*. 8a ed. Filadelfia, USA: Lea y Febiger, 1981. 1504p. (1213 - 1229).
2. Berkow, R. et al. *El Manual Merck; Diagnóstico y Terapéutica*. 9a ed. España: Oceano Centrum 1994. 1660p. (1363 - 1364).
3. Schipper, HG. Antitrombin III, transfusion in disseminated intravascular coagulation. *Lancet* 1978;6:855-857.
4. Hirsh J. et al. Congenital Antitrombin III deficiency: Incidence and clinical features. *AJM* 1989;87:34-39.
5. Velez H. et al. *Fundamentos de Medicina Hematológica*. 3a. ed. Medellin, Colombia: Servigraficas, 1989. 667p. (368-376, 437-439).
6. Byrd, L. *Hematología Clínica*. 4a. ed. Mexico: Editorial Interamericana, 1978. 985p. (525-540).
7. Nachman, RI. et al. Hypercoagulable States. *AM Intern Med* 1993;119:819-827.
8. Rosenberg, RD. Biochemistry of Heparin antitrombin interactions, and the physiologic role o their natural anticoagulant mechanism. *AJM* 1989:872-9.
9. Amirian, UR. Antitrombin and heparin. *Lancet* 1978;6:874.
10. *Estadística 1997, Ingresos por servicios al Hospital Roosevelt*. Guatemala, Doc. Tec 1997.
11. Harrison. *Principios de Medicina Interna*. 13a ed. España: Interamericana McLow, Vol II, 1994. 3084p. (2081-2084).
12. Prochownik, EV. Molecular Genetics of inherited Antitrombin III deficiencies. *AJM* 1989;87:15-18.
13. Hirsh J. et al. Congenital Antitrombin III deficiency: Incidence and clinical features. *AJM* 1989;87:34-39.
14. Heijboer H. et al. Deficiencies of coagulation inhibition and fibrinolytic proteins in out patients with deep trombosis. *NEJM* 1990;22:1512-1516.
15. Buller, H. Acquires antitrombin III deficiency. *AJM* 1989;87:44-49.
16. Manco Jonsono, M. Neonatal antitrombin III deficiency. *AJM* 1989;87:49-52.
17. Rosenberg, RD. Biochemistry of Heparin antitrombin interactions, and the physiologic role o their natural anticoagulant mechanism. *AJM* 1989:87:2-9.

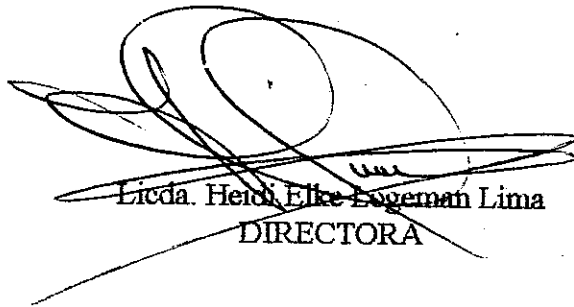
18. Jordan, RE. et al. Antitrombin inactivation by neutrophil elastase requires heparin. *AJM* 1989;87:19-22.
19. Cecil, A. *Tratado de Medicina Interna*. México:Editorial Interamericana Vol II. 1983. 3003 (2271-2275).
20. Hernandez LA. Coagulación intravascular diseminada en paciente séptico. Guatemala: Universidad de San Carlos, (tesis de graduación, Facultad de Ciencias Medicas) 2987. 36p.
21. Scully RE. et al. Case record of Massachusetts General Hospital. Case 5-1992. *NewEM* 1992;326(5)324-335.
22. West, AB. Et al . Diseminated intravascular coagulation. *NewEM*. 1993;323:234-240.
23. Bauer, KA. Congenital Antitrombina III Deficiency insights into the pathogenesis of hypercoagulable state and its management using markers of hemostatic system activation. *AJM*. 1989;87:39-43.
24. Suchini, JM. Determinación de Antitrombina III plasmática en mujeres que usan anticonceptivos orales. Guatemala: Universidad de San Carlos, (tesis de graduación, Facultad de Ciencias Medicas) 1984. 40p.
25. Escandon. M. Antitrombina III como indicador de riesgo en mujeres que potencialmente puedan desarrollar toxemia del embarazo. Guatemala: Universidad de San Carlos, (tesis de graduación, Facultad de Ciencias Médicas) 1986. 45p.
26. Schwartz, RS. Experience with antitrombin II concentrate in treatment of congenital and acquired deficiency of antitrombin. *AJM* 1989;87:53-60p.
27. Francis CW. Antitrombin III prophylaxis of venous tromboembolic disease after total hip or total knee replacement. *AJM* 1989;87:61-66p.



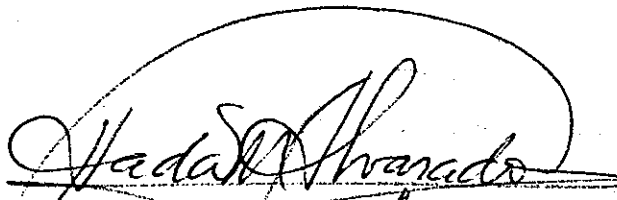
Lissy Gracina Palacios López  
TESISTA



Dra. Miryam Juárez Vielman  
ASESORA



Licda. Heidi Elke Logeman Lima  
DIRECTORA



Licda. Ada Marieta Alvarado Beteta  
DECANA