

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Sepsis y coagulación intravascular diseminada

Sepsis and disseminated intravascular coagulation

Dr. Carlos Miguel Sarduy Ramos; Dra. Judit Rodríguez Pérez; Dr. Roberto Álvarez Hidalgo; Dr. José L. Machado García

Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico Manuel Ascunce Domenech. Camagüey.

RESUMEN

La coagulación intravascular diseminada se presenta en el contexto de numerosas situaciones clínicas de las cuales la sepsis es la más común, particularmente la de origen bacteriana. Se analizaron las principales características del factor tisular y su participación en el inicio de la coagulación durante la endotoxemia. Se revisó el papel fisiopatológico y terapéutico del sistema de la proteína C en la modulación de la coagulación y de la respuesta inflamatoria durante la coagulación intravascular diseminada por sepsis, y finalmente se examinó en detalle el papel de las citocinas y de la fibrinólisis en la aparición y en la evolución del cuadro de coagulación intravascular diseminada, así como las posibles dianas terapéuticas dentro de los mecanismos que se estudiaron, actualmente no existen pautas de tratamiento estandarizados, a parte de la lucha contra la enfermedad de base.

DeCS: SEPSIS; COAGULACIÓN INTRAMUSCULAR DISEMINADA; CITOCINAS; FIBRINÓLISIS

ABSTRACT

Disseminated intravascular coagulation is presented in the context of numerous clinical situations, in which sepsis is the commonest, particularly that of bacterial origin. Main characteristics of the tissular factor and its participation in the beginning of coagulation during endotoxemia were analyzed. Physicopathologic and therapeutic role of protein C System in the modulation of coagulation and of the inflammatory response during disseminated intravascular coagulation for sepsis was reviewed; finally, the role of cytokines and fibrinolysis in the apparition and evolution of the disseminated intravascular coagulation picture was examined in details, as well as the possible therapeutic target within mechanisms that were studied; since at present there aren't guidelines of standarized treatment, added to the struggle against base disease.

DeCS: SEPSIS; DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION; CYTOKINES; FIBRINOLYSIS

INTRODUCCIÓN

La paradoja de trombosis y hemorragias simultáneas, la gran variación en la gravedad y el amplio espectro de enfermedades asociadas con coagulación intravascular diseminada (CID), han llevado a confusiones y errores de interpretación. El hecho más importante a tener en cuenta quizás sea que la CID es un mecanismo intermediario de enfermedad, y que probablemente representa la hiperactividad de los mecanismos de defensa frente a una amplia variedad de agresiones.

La CID es un síndrome adquirido caracterizado por un proceso dinámico de formación de depósitos de fibrina intravascular que ocluirá los vasos de pequeño y mediano calibre, impidiendo el suministro de sangre a los órganos, lo cual puede contribuir, al unísono, con otras complicaciones hemodinámicas y metabólicas, al fallo multiorgánico (FMO). Al mismo tiempo, el agotamiento, por consumo, de plaquetas y factores de la coagulación puede inducir una diátesis hemorrágica grave. ¹

Entre los principales responsables del síndrome se incluyen la sepsis (entre el 30 y 50 % de los pacientes con sepsis grave por gérmenes gramnegativos desarrollan un cuadro de CID clínicamente evidente).² Este síndrome puede acompañar a las complicaciones obstétricas, el cáncer, el traumatismo severo, la enfermedad hepática, las enfermedades vasculares, y otras.^{2, 3, 4} Sin embargo, la entidad mejor conocida es la CID secundaria a sepsis,^{1, 5, 6} donde la activación de la coagulación se produce a través de la vía extrínseca, al unirse al factor tisular o hístico (TF, del inglés tissue factor) el factor VII_a.

El TF está presente en la membrana plasmática de diversos tipos celulares, aunque en circunstancias normales no se expresa en monocitos y células del endotelio. Sin embargo, su expresión en estas células puede ser inducida durante el curso de una infección por endotoxinas bacterianas y citocinas.^{6, 7} Una vez expuesto en la cara externa de la membrana plasmática, el TF inicia una actividad procoagulante localizada que puede dar lugar en último término a la formación de un coágulo.

La formación intravascular de fibrina, característica de la CID asociada a sepsis, es consecuencia de la generación masiva de trombina y de la supresión simultánea de los mecanismos anticoagulantes y fibrinolíticos.

La activación masiva de la coagulación lleva a tres consecuencias:

1. Oclusión trombotica de la microcirculación por los depósitos de fibrina.
2. Generación de enzimas proteolíticas de la coagulación (fundamentalmente la trombina, el factor X_a y el factor VII_a) con efectos proinflamatorios.⁸
3. El consumo de plaquetas y factores de la coagulación que pueden ser responsables de la aparición de hemorragias (coagulopatía de consumo), aunque esta complicación no es frecuente en la CID por sepsis, probablemente debido a la marcada hipofibrinólisis característica de este proceso.

La ruptura del equilibrio hemostático en sentido protrombótico viene mediada en buena parte por una serie de alteraciones que se producen en la compleja red de citocinas, moléculas necesarias para garantizar la capacidad de respuesta del organismo ante agresiones externas, las que, a concentraciones no fisiológicas como las que aparecen en estos cuadros, son capaces de desencadenar un conjunto de mecanismos que contribuirán no sólo a la generación de fibrina, sino a una respuesta inflamatoria desmedida (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o SRIS), que puede acarrear daño tisular y shock. El conjunto de estas acciones, con frecuencia muy interrelacionadas, es el responsable del FMO. Por otra parte, la actividad fibrinolítica, responsable de

la transformación de los coágulos de fibrina en productos de degradación del fibrinógeno soluble (PDF_s), se encuentra anormalmente disminuida en la CID, contribuye de este modo a la persistencia de los polímeros de fibrina que se forman a consecuencia del incremento de la actividad procoagulante.⁴

DESARROLLO

El TF, un receptor celular procoagulante

• Estructura

El TF es una glucoproteína de membrana que activa el inicio de la cascada de las serinoproteasas del proceso coagulativo. Una vez expuesto en la superficie celular actúa como receptor de alta afinidad del factor VII del plasma. El complejo formado por el TF y el factor VII activa rápidamente al factor X, tanto directamente como mediante la activación del factor IX. El factor X_a es el componente activo del complejo de la protrombina (X_a - V_a) que convierte la protrombina (II) en trombina (II_a).⁶ Esta última participa en los procesos de activación plaquetaria que culmina con la formación de un trombo plaquetario y promueve la transformación del fibrinógeno (I) en una malla de fibrina (I_a) polimerizada, que estabiliza dicho trombo. El TF pertenece a la familia de los receptores de las citocinas. Dentro de ellas muestra mayor homología con los receptores tipo II, como los del interferón (IFN) α y γ .

• Distribución y expresión del TF

En condiciones normales el TF está presente en algunas células pero ausente en muchas otras. Resulta más abundante en la epidermis, dermis y tracto digestivo. Existe también una elevada expresión del TF en el pulmón, el sistema nervioso central y el miocardio.^{4, 6} No se expresa normalmente en la pared vascular, a excepción de la adventicia, donde existe una expresión moderada.⁷ Este patrón parece diseñado para evitar la activación "espontánea" de la coagulación en el espacio intravascular, y para prevenir hemorragias que puedan suceder tras una lesión vascular. La falta de expresión del TF en el endotelio guarda un paralelismo con la falta de expresión en las células sanguíneas. Sin embargo, tanto en los monocitos como en las propias células endoteliales, la expresión del TF puede ser

inducida por la exposición a endotoxinas bacterianas y mediadores celulares de la respuesta inmune (principalmente linfocitos T).⁶

Inducción de la expresión del TF durante la sepsis: comienzo de la CID

Los depósitos de fibrina son consecuencia de la activación de la coagulación, mediada por la unión del TF al F VII_a y de la disfunción del sistema anticoagulante, manifestada por la disminución de los niveles de antitrombina III (AT-III), proteína C y proteína S.^{5,6} Además, la deposición de fibrina puede verse favorecida por la inhibición, en primera instancia del sistema fibrinolítico, que se manifiesta por un aumento de los niveles del inhibidor 1 del activador tisular del plasminógeno (PAI-1).⁸ En una segunda fase el sistema fibrinolítico puede resultar activado y dar lugar también a complicaciones hemorrágicas (Fig. 1).

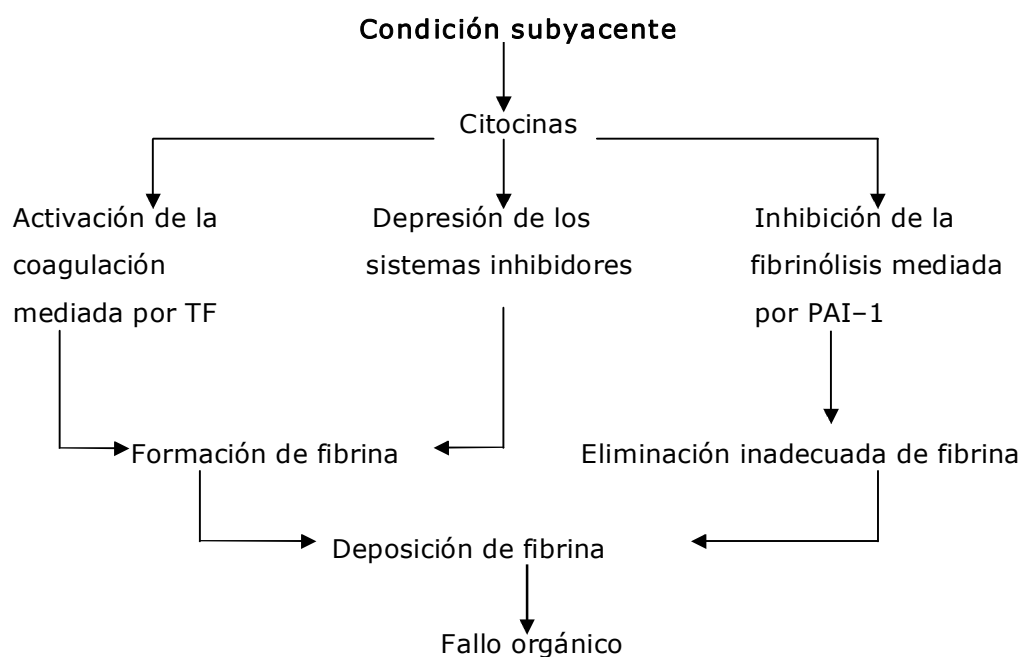


Fig. 1. Mecanismos implicados en la fisiopatología de la CID

• Activación de la coagulación

El TNF α es un potente inductor de la expresión monocítica del TF^{5,6}. La infusión de endotoxinas y TNF α a individuos sanos y animales de experimentación provoca un aumento de los niveles circulantes de trombina mediado por el factor X_a, donde permanecen inalterados los niveles de los

marcadores de la activación de la vía extrínseca (FXII_a, FXI_a, precalicreína).⁷ Sin embargo, tanto la generación de trombina como la conversión de fibrinógeno en fibrina resultan inhibidas con anticuerpos monoclonales desarrollados contra el TF y el FVII_a.⁸

• Inhibición de la vía extrínseca: el TFPI

La progresión de la CID tras la formación del complejo TF/VII_a depende fundamentalmente de la capacidad de los inhibidores naturales de la coagulación, AT-III, proteína C y S. En general los niveles de estos son bajos durante la CID y el grado de reducción está íntimamente relacionado con el pronóstico del síndrome.⁷ El tratamiento con dosis suprafisiológicas de estos inhibidores puede mejorar la evolución de la coagulopatía, probablemente a través de una reacción antiinflamatoria que modula la respuesta del sujeto a la endotoxina.⁸

El F VII_a no puede ser neutralizado de forma eficaz a menos que se encuentre unido al TF. El principal inhibidor del complejo TF/VII_a es el TFPI (del inglés tissue factor pathway inhibitor), producido por las células endoteliales y los megacariocitos.

Algunos estudios con animales de experimentación sugieren que el TFPI es un importante inhibidor de la coagulación. La depleción de TFPI con anticuerpos monoclonales favorece el desarrollo de CID, mientras que la administración de la molécula en el curso de una sepsis inducida bloquea la respuesta inflamatoria, previene el consumo de factores de la coagulación, reduce los depósitos de fibrina en varios órganos y disminuye la mortalidad.⁸

El sistema de la proteína C

El sistema de la proteína C se activa en la medida en que lo hace la coagulación, de tal modo que la capacidad anticoagulante es proporcional al grado de generación de la trombina. La trombina unida a la trombosmodulina (TM) sobre la superficie de las células endoteliales pierde sus propiedades procoagulantes y activa la proteína C, que con la proteína S como cofactor degrada los F V_a y VIII_a, y de esta manera detiene la generación de trombina.
4, 7, 9

Los valores de proteína C descienden durante la sepsis

Los valores de proteína C están disminuidos en la CID asociada con infección grave y el déficit de esta proteína es proporcional a la gravedad del cuadro clínico.⁹

En un estudio realizado con 35 niños diagnosticados de shock séptico por meningococo, los valores de proteína C en el momento del ingreso por debajo del 10 % tenían valor pronóstico con una sensibilidad del 100 % y una especificidad del 84 % y los valores bajos de proteína C se correlacionaron fuertemente con el tamaño de las lesiones purpúricas de la piel.¹⁰

La activación de la proteína C protege a los animales de la sepsis y tiene efecto antiinflamatorio

Cuando se administra *Escherichia coli* a babuinos se produce CID con descenso marcado y progresivo de proteína C, shock, FMO y muerte: un cuadro similar en todo al shock séptico en humanos.⁹ La infusión continua de proteína C activada (PCA) en estos animales atenua la CID, el shock y previene la muerte, pero la administración de un anticuerpo monoclonal que previene la activación de la proteína C transforma una dosis subletal de *E. coli*, que normalmente no produce más que una reacción de fase aguda, en una dosis letal que causa CID, shock, FMO y muerte.⁹

Estudios realizados en un modelo de sepsis en primates demuestran que la heparina es efectiva en la prevención de la CID, pero ineficaz en la prevención del shock y la muerte. Se obtuvieron resultados similares con DEGR-X_a, un potente y selectivo anticoagulante, que previene la coagulopatía pero no el FMO, la generación de citocinas, la activación de los neutrófilos, ni la muerte de los animales.¹¹

La PCA inhibe la activación de los monocitos inducida por endotoxina, lo que disminuye la producción de citocinas y la expresión del receptor de la endotoxina en la superficie celular, sin alterar las funciones antibacterianas del monocito. En un modelo de distrés respiratorio del adulto inducido por endotoxinas en ratas la PCA previno la lesión pulmonar y la infiltración por leucocitos, independiente de su función anticoagulante.⁹

La proteína S es necesaria para proteger de la mortalidad en la sepsis

Los valores antigénicos de la proteína S descienden en pacientes con sepsis, el descenso más profundo ocurre en los que no sobreviven. Durante la CID gran parte de la proteína S en el plasma está en forma degradada y por tanto, se supone que inactiva.¹²

La administración de proteína C en humanos durante la CID

Es oportuno utilizar proteína C o PCA durante la sepsis por sus características anticoagulantes y antiinflamatorias. Se realizó un ensayo clínico aleatorizado doble ciego en pacientes con sepsis grave a los que se les administró PCA

recombinante (rh APC). Aquellos pacientes que recibieron dosis alta de PCA presentaron una mejoría de la coagulopatía, de la inflamación (reflejada en una disminución de IL-6) y se redujo la mortalidad en un 40 % que, aunque no es significativa, es un dato alentador. ¹³

Papel de las citocinas

La endotoxina o LPS, componente de la membrana externa de las bacterias gramnegativas, es la responsable de la mayor parte de los eventos que conducen al huésped a la sepsis y en ocasiones a la CID. La entrada de LPS al torrente circulatorio (Fig. 2) va a inducir la aparición de citocinas proinflamatorias que pueden contribuir al daño tisular a través de la generación de radicales libres originados en los leucocitos activados, desequilibrar la balanza hemostática motivando la aparición de trombos en la microvasculatura, y finalmente, provocar una relajación vascular que puede conducir al shock endotóxico.⁴ Todos estos mecanismos en su conjunto son los que van a contribuir al FMO. Por eso, aunque se analiza el papel de las citocinas en el ámbito de la CID, se hace también referencia a su misión en las otras vías.

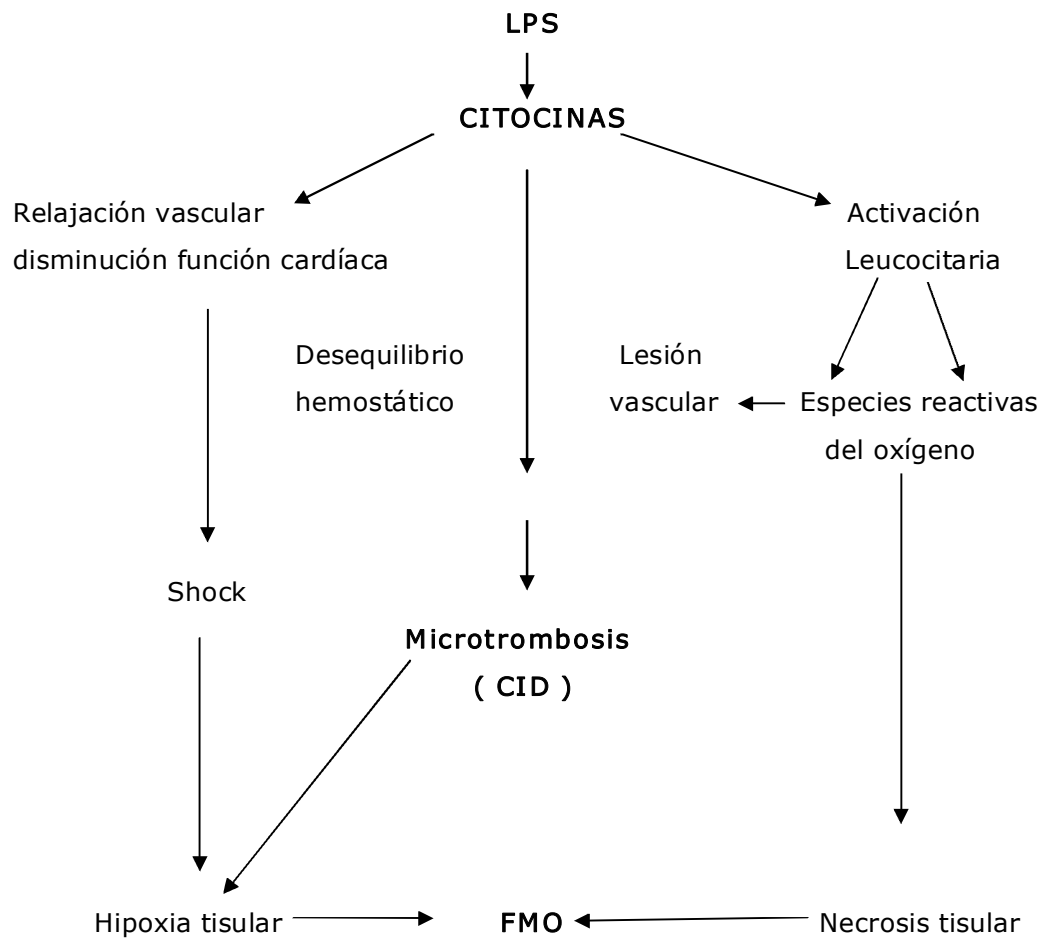


Fig. 2. Mecanismos que desencadena el LPS

• **TNF- α**

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), sintetizado principalmente en los macrófagos, es la primera citocina en aparecer en la circulación tras entrar el LPS en contacto con ésta, se alcanza un pico de concentración plasmática hacia los 90 min., tras los que desaparece gradualmente aunque se mantenga el estímulo endotóxico. Se han realizado muchos estudios sobre el papel de esta molécula en la endotoxemia, y es indudable su contribución a la hiperactivación de los mecanismos inflamatorios, a la puesta en marcha de la cascada de las citoquinas y al daño tisular, que actúan entre otros tipos celulares, sobre monocitos, neutrófilos y endotelio, al que induciría a sintetizar otras citoquinas proinflamatorias como la IL-1 β , la IL-6 ó IL-8, además de moléculas de adhesión como ICAM-1 , VCAM-1 ó E- Selectina. ⁷

•Interleucina- 1 β (IL-1 β)

Al entrar LPS en la circulación, la IL-1 β se detecta en el plasma poco después del TNF- α y su síntesis es al menos en parte, inducida por éste. La presencia de la IL-1 β parece constituir un indicador de la severidad del síndrome. Un estudio clínico prueba que esta citocina apenas se ve aumentada en pacientes con sepsis, mientras que es muy frecuente apreciar niveles elevados cuando éstos experimentan un shock séptico.¹⁴ Por otro lado, se ha comprobado que la administración de esta citocina a primates induce una respuesta fibrinolítica similar a la obtenida tras el tratamiento con LPS o TNF- α , lo cual sugiere que la IL-1 β contribuiría a la hipofibrinólisis mediada por PAI-1 durante la endotoxemia.⁴

•Interleucina- 6 (IL-6)

Esta citocina, que en presencia de LPS puede ser sintetizada por varios tipos de células, entre ellas las endoteliales, también aparece en la circulación poco después del TNF- α , probablemente mediada por éste y por la IL-1 β . Curiosamente, a pesar de los indicios de que el papel fisiopatológico de la IL-6 durante la sepsis parece estar limitado a la activación de la coagulación, se ha visto que su concentración se correlaciona con la severidad y con la mortalidad mejor que la de otras citocinas.¹⁵

•Otras citocinas

Existen otras citocinas cuya participación en los procesos inflamatorios que cursan en presencia de LPS es indiscutible, como la interleucina-12 (IL-12), la interleucina-8 (IL-8), (IFN- γ) y otras. Sin embargo, no está tan claro que puedan jugar un papel relevante en la CID.^{15, 16}

•Citocinas antiinflamatorias

La interleucina-10 (IL-10), de origen linfocitario, posee notables propiedades antiinflamatorias, ya que es capaz de inhibir, al menos in vitro, la producción de citocinas proinflamatorias como el TNF- α , la IL-1 β , la IL-6 y la IL-8. Aunque aún no se conoce su importancia real en la sepsis, parece que puede jugar un papel protector, su administración reduce la mortalidad y su neutralización la incrementa, en un modelo de endotoxemia en ratones.¹⁶ Además, puede jugar un papel directo en la modulación de la hemostasia al inhibir la expresión monocitaria de FT.

Papel de la fibrinólisis en la CID

Como ya se ha apuntado, la reducción de la capacidad fibrinolítica que se observa durante la endotoxemia disminuye la capacidad del huésped para transformar los coágulos de fibrina en PDFs, y favorece la aparición de los fenómenos isquémicos en la microvasculatura, propios de la CID. La formación de plasmina, enzima que degrada los polímeros de fibrina, está mediada por la acción de dos activadores, el activador tisular del plasminógeno (t-PA), que es el más relevante a nivel sistémico y la uroquinasa (UK). Los dos principales inhibidores de la fibrinólisis son el PAI-1, inhibidor del t-PA y la α_2 -antiplasmina, capaz de neutralizar directamente la actividad de la plasmina.¹⁷

Modelo experimental de CID en conejos y tratamientos empleados

Se infundió LPS a los conejos por vía intravenosa y se estudió la eficacia de la AT III y de los tipos de heparina, no fraccionada (HNF) y de bajo peso molecular (HBPM), en solitario o coadministrada con AT III. También se evaluó el potencial de hirudina, inhibidor directo de la trombina. Asimismo, se trató a los conejos con desmopresina (DDAVP), debido a su capacidad de inducir la liberación de t-PA desde el endotelio, así como con dos activadores fibrinolíticos, t-PA y UK. Finalmente, se probó si la coadministración de hirudina más t-PA mejoraba la eficacia de éstas por separado y a las mismas dosis.¹⁸

Efecto de los tratamientos sobre la actividad PAI y consecuencias de su modulación

La HNF no fue capaz de inducir ningún cambio en la actividad PAI. Sin embargo, ésta se redujo hasta un 50 % cuando dicho fármaco se administraba simultáneamente con AT III.¹⁸ Este tratamiento consiguió además disminuir notablemente los depósitos renales de fibrina, observándose una correlación entre éstos y los niveles del inhibidor, lo cual constituía la primera evidencia en el modelo del posible papel del PAI-1 en la aparición de trombos en la microcirculación durante la CID.

La HBPM sola tampoco modificó la actividad PAI. Administrada con AT III, se obtuvieron resultados muy positivos, ya que no se detectaron depósitos renales de fibrina en ninguno de los conejos que recibieron este tratamiento y la mortalidad disminuía de un modo estable. Sin embargo, esto se consiguió a pesar de no observarse cambios en los niveles de PAI-1 con respecto al grupo control, por lo que el control de los niveles del inhibidor, aún siendo

posiblemente aconsejable, no siempre sería indispensable. La AT III sólo lograba reducir los niveles de PAI-1 a las 2 h del comienzo del experimento y de modo poco notable. También con la hirudina se logró reducir la actividad PAI, posiblemente porque la inhibición de la trombina podría haber atenuado la producción de PAI-1 endotelial, o bien porque la hirudina habría inducido la liberación de t-PA endotelial. El tratamiento con DDAVP sí logró disminuir el incremento del PAI-1 a las 2 y a las 6 h, aunque el mecanismo causal no se pudo determinar con claridad. Dicha disminución se vio acompañada de una mejoría tanto en los depósitos de fibrina como en la mortalidad.^{18, 19}

El t-PA, como era de esperar, logró que bajaran muy notablemente los niveles sistémicos del inhibidor a las 2 y a las 6 h, por lo que el potencial fibrinolítico del plasma de los conejos, examinado in vitro mediante sustratos cromogénicos, se incrementó considerablemente, no sólo por encima del observado en el grupo control, sino también por encima del suyo propio antes del comienzo del experimento. Estos cambios condujeron a un descenso en los depósitos renales de fibrina, lo que confirma que la mejora de la capacidad fibrinolítica es beneficiosa en la CID. Sin embargo, el hecho de que la mortalidad no mejorara significativamente vuelve a poner de manifiesto la complejidad de los eventos que tienen lugar durante la endotoxemia. Por su parte, la UK no atenuó el incremento de la actividad PAI con la misma eficacia que la mostrada por el t-PA, posiblemente porque el conejo parece ser particularmente resistente a la acción de este fármaco.¹⁸

Futuros esquemas terapéuticos

La enorme complejidad de la red de citocinas, todavía no totalmente comprendida, es la responsable de esta situación, más aún si se tiene en cuenta que los pacientes no suelen llegar en el mismo estadio patológico, lo cual hace muy complicado el diseño de estudios aleatorizados. El éxito de un tratamiento puede, por tanto, depender mucho de las características del paciente al que se le ha aplicado y una misma terapia puede funcionar en uno y fracasar en otro.²⁰ En cualquier caso, y aunque se siguen realizando estudios, algunos autores opinan que la monoterapia anticitocina, es decir, la inhibición selectiva de una sola, está destinada al fracaso. Efectivamente, y a pesar de que se han obtenido resultados esperanzadores en modelos de animales, las estrategias terapéuticas dirigidas a impedir el comienzo de la cascada inflamatoria, es decir, a inhibir al propio LPS, o al TNF- α o a la IL-1 β ,

no han tenido éxito clínico,²¹ o al menos éste ha sido desigual. Para el momento en el que se logra la inhibición de dichos mediadores, éstos probablemente ya han desencadenado un conjunto de mecanismos “desatendidos” por las medidas terapéuticas. De todos modos, existen datos que apuntan a que los tratamientos anticitocina, al menos los dirigidos a neutralizar al TNF- α y a la IL-1 β , podrían ser algo más eficaces en los cuadros de sepsis grave o en el shock séptico.¹⁹

Por otro lado, existen prometedores resultados en modelos experimentales con la aplicación de terapias que afectan, pero indirectamente, a las citocinas de las que nos hemos ocupado. Como muestra, la inhibición del factor inhibidor de la migración (MIF), del granulocito manocito humano-1 (HMG-1), un mediador de las acciones del TNF- α y de la IL-1 β , o del NF-kB, una proteína que se une al ADN y que es necesaria para la transcripción a gran escala de muchas citocinas proinflamatorias, podrían ser posibilidades interesantes en el futuro.²⁰⁻²² También se llevan a cabo ya estudios clínicos administrando AT III y proteína C, cuyo espectro de actuación incluye posiblemente algún efecto sobre la modulación de las citocinas.^{18, 22} De igual forma, existe un campo mucho menos explorado, el tratamiento con citocinas antiinflamatorias, entre las que debe destacar no sólo la IL-10, sino también la IL-4, la IL-12, y la IL-13.¹⁶

CONCLUSIONES

El tratamiento principal de la CID sigue siendo el de la enfermedad de base. Se han diseñado terapias destinadas a contrarrestar la tendencia procoagulante con resultados diferentes sobre los distintos sistemas implicados en la patogenia de la CID. Quedan muchos aspectos por aclarar del sistema de la proteína C en la sepsis debido a los buenos resultados que se obtienen con la administración de PCA en estudios preliminares de pacientes. La terapia anticitocina puede constituir una diana atractiva a juzgar por los datos obtenidos en modelos experimentales. El tratamiento encaminado a corregir la hipofibrinólisis debe ser cauto, pues puede ser contraproducente una vez rebasado el punto de inflexión por el que se pasa de la microtrombosis al sangramiento.

RECOMENDACIÓN

Se necesitan nuevos estudios prospectivos que ofrezcan más información acerca de la eficacia y utilidad clínica de estas nuevas modalidades terapéuticas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1999;341:586-92.
2. Hermida J, Rocha E. Papel fisiopatológico del sistema de la proteína C en la CID y sus posibles aplicaciones terapéuticas. *Haematologica* 2000;85:272-5.
3. Rocha E, Páramo JA, Montes R, Panizo C. Acute generalized, widespread bleeding: diagnosis and management. *Haematologica* 1998;83:1024-37.
4. Ten Cate H, Timmerman JJ, Levi M. The pathophysiology of disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 1999;82:713-7.
5. Levi M, Jonge E de, Van der Pollt. Therapeutic intervention in disseminated intravascular coagulation: have we made any progress in the last millennium? *Blood* 2002;16:29-34.
6. Edgington TS, Mackman N, Brand K, Ruf W. The structural biology of expression and function of tissue factor. *Thromb Haemost* 1991;66:67-79.
7. Lehr HA, Bittinger F, Kirkpatrick CJ. Microcirculatory dysfunction in sepsis: a pathogenetic basis for therapy? *J Pathol* 2000;190:373-86.
8. Goldfarb RD, Glock D, Jhonson K, Creasey AA, Carr C, McCarthy RJ, et al. Randomized, blinded, placebo-controlled trial of tissue factor pathway inhibitor in porcine septic shock. *Shock* 1998;10:258-64.
9. Taylor FB, Stearns-Kurosawa DJ, Kurosawa S, Ferrell G, Chang AC, Laszik Z, et al. The endothelial cell protein C receptor in host defense against *Escherichia coli* sepsis. *Blood* 2000;95:1680-6.
10. Fijnuandraat K, Dercx B, Peter M, Bijlmer R, Sturk A, Prins MH. Coagulation activation and tissue necrosis in meningococcal septic shock: severely reduced protein C levels predict a high mortality. *Thromb Haemost* 1995;73:15-20.

11. Taylor FB, Chang A, Peer GT, Mather T, Blick K, Catlett R. DEGR- factor X_a blocks disseminated intravascular coagulation initiated by *Escherichia coli* without preventing shock or organ damage. *Blood* 1991;78:364-8.
12. Heeb MJ, Mosher D, Griffin JH. Activation and complexation of protein C and cleavage and decrease of protein S in plasma of patients with intravascular coagulation. *Blood* 1999;73:254-61.
13. Artman DL, Bernarg GR, Rosenfeld BA, Helterbrand JD, Yan SB, Fisher CJ. Recombinant human activated protein C (rhAPC) improves coagulation abnormalities associated with severe sepsis. *Intensive Care Med* 1998;24:577-80.
14. Jansen PM, Boermeester MA, Fischer E. Contribution of interleukin 1 to activation of coagulation and fibrinolysis, neutrophil degranulation, and the release of secretory-type phospholipase A2 in sepsis. *Blood* 1995;86:1027-34.
15. Hack CE, De Groot ER, Felt- Bersma RJ. Increased plasma levels of interleukin-6 in sepsis. *Blood* 1999;74:1704-10.
16. Padrier O, Gerard C, Delavaux A. Interleukin-10 inhibits the induction of monocyte procoagulant activity by bacterial lipopolysaccharide. *Eur J Immunol* 1999;23:2700-3.
17. Taylor FG, Kinasewitz GT. The diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *Curr Hematol Rep* 2002;1:34-40.
18. Gómez C, Páramo JA, Colucci M, Rocha E. Effect of heparin and/or antithrombin III on the generation of endotoxin-induced plasminogen activator inhibitor. *Thromb Haemost* 1998;62:694- 8.
19. Bakhshi S, Arya LS. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation. *Pediatr* 2003;40:721-30.
20. Abrahan E. Why immunomodulatory therapies have not worked in sepsis. *Intensive Care Med* 1999;25:556-66.
21. Pitted D, Harbarth S, Suter PM. Impact of immunomodulating therapy on morbidity in patients with severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:852-7.
22. Iba T, Kidokoro A. Disseminated intravascular coagulation. *Nippon Rinsho* 2003;61:1010-4.

Recibido: 8 de abril de 2004

Aceptado: 24 de mayo de 2004

Dr. Carlos Miguel Sarduy Ramos. Especialista de I Grado en Medicina Interna.
Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico Manuel Ascunce Domenech.
Camagüey. mcarlos@shine.cmw.sld.cu