

## COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA

*Dra. Adriana López Quintana, DMTV*

[alopezquintana@adinet.com.uy](mailto:alopezquintana@adinet.com.uy)

[info@laveccs.org](mailto:info@laveccs.org)

### ABSTRACT

Disseminated Intravascular Coagulation is a complex dynamic syndrome in which excessive intravascular coagulation leads to multi-organic microthrombosis and paradoxical bleeding as a consequence of excessive consumption and inactivation of platelets and coagulation factors secondary to the increase of fibrinolytic process. Any disease that cause endothelial damage, increase of circulating thromboplastin, endotoxemia, platelet activation and liberation of tissue pro-coagulants (sepsis, SRIS, pancreatitis, neoplasia, heat stroke, hemolytic anemia, GVD, PIF, and trauma), would secondary induce activation of intravascular coagulation. Therefore, DIC is a very common complicating factor in the setting of the ICU patient. Here there is a review in the physiopathology, signs, diagnostic tools and treatment, including new therapies.

**Key words:** pro-coagulants, intravascular coagulation, fibrinolysis, prevention, halt thrombosis

### RESUMEN

La Coagulación Intravascular Diseminada es un síndrome dinámico complejo en el que la coagulación intravascular excesiva lleva a microtrombosis y sangrado paradójico como consecuencia de consumo excesivo e inactivación de las plaquetas y de los factores de la coagulación en forma secundaria a un incremento en los procesos fibrinolíticos. Cualquier enfermedad que cause daño endotelial, aumento de la tromboplastina circulante, endotoxemia, activación plaquetaria y liberación de procoagulantes tisulares (sepsis, SRIS, pancreatitis, neoplasia, golpe de calor, anemia hemolítica, VDG, PIF y trauma) inducirá activación secundaria de la coagulación intravascular. Por lo tanto la CID es una complicación común en los pacientes de la Unidad de Terapia Intensiva. En este artículo se realiza una revisión de la fisiopatología, signos, herramientas diagnósticas y tratamiento incluyendo nuevas terapias.

**Palabras clave:** procoagulantes, coagulación intravascular, fibrinólisis, prevención, detener la trombosis

### FISIOPATOLOGÍA

La coagulación intravascular diseminada (CID), refiere a un síndrome complejo en el cual una excesiva coagulación intravascular produce microtrombosis multiorgánica y sangrado paradójico como consecuencia de la inactivación o excesivo consumo de plaquetas y factores de la coagulación secundariamente a un aumento de la fibrinólisis.

La CID no es un desorden específico, sino una ruta común en una variedad de situaciones clínicas. Existen varios mecanismos que pueden llevar a la activación de la coagulación intravascular. Incluyendo daño endotelial, endotoxemia, activación plaquetaria, liberación de procoagulantes tisulares y proteínas de fase aguda.

Uno o varios de estos mecanismos desencadenantes se generan y actúan al unísono en múltiples lugares de la microvasculatura corporal activando la cascada de la coagulación. Dan lugar así a varios eventos que aunque se enumeran secuencialmente, ocurren simultáneamente con intensidad variable originando un proceso extremadamente dinámico.

Inicialmente, se forman coágulos primarios y secundarios, originando microtrombosis generalizada, de no ser chequeados por el sistema fibrinolítico eventualmente causarán isquemia. Se consumen tanto plaquetas como proteínas de la coagulación, consecuentemente se observa trombocitopenia y deficiencia de factores hemostáticos.<sup>(4,5,9,13)</sup>

Secundariamente, se activa el sistema fibrinolítico, la plasmina y los productos de degradación de la fibrina (PDF) producen lisis de los coágulos, inactivación de varios factores de la coagulación e interferencia en la actividad plaquetaria. Asimismo, la ATIII y las proteínas C y S son consumidas en el intento de poner alto a la coagulación intravascular, “exhaustando” los anticoagulantes naturales.<sup>(4,5,9,13)</sup>

Tenemos así un paciente con trombosis multisistémica, que paradójicamente sangra espontáneamente. Este proceso puede además autopropagarse y autopropetarse. La enfermedad primaria de no ser controlada, continúa generando factores desencadenantes. Mientras que la hipoperfusión tisular resulta en la producción condiciones “promotoras” de CID, incluyendo hipoxia, acidosis, disfunción multiorgánica

MODS (falla hepática, renal y pulmonar ARDS).<sup>(4,5,9,13)</sup> Las redes de fibrina inducen además fragmentación de los glóbulos rojos, fragmentos que también activan la coagulación. La función del sistema mononuclear fagocitario se ve dificultada, de forma tal que los PDF y otros subproductos, así como las bacterias absorbidas desde el tracto gastrointestinal, no pueden ser retiradas de la circulación, agravando el cuadro.<sup>(4,5,9,13)</sup> Resulta así fundamental atender en forma terapéutica todos estos factores.

## SIGNOS CLÍNICOS

La forma declarada o “aguda” de CID es fácilmente reconocible en el perro, ya que esta especie tiende a presentar complicaciones hemorrágicas que son frecuentemente obvias y de presentación dramática.

La forma crónica o subclínica es asintomática, pero una evaluación del sistema hemostático revela anomalías compatibles con este síndrome. La CID subclínica se observa en enfermedades malignas y otros desórdenes crónicos.<sup>(4,5)</sup>

La forma aguda puede ser el resultado de una enfermedad aguda (golpe de calor, electrocución, pancreatitis aguda, trauma, sepsis), o ser una descompensación aguda de un proceso crónico silente (HSA, enfermedad hepática). (Tabla 1)

Sin importar la patogénesis, los perros con CID aguda presentan sangrado espontáneo primario (petequias, equimosis, sangrado mucoso) y secundario (hematomas, sangre en cavidades corporales), signos de anemia e hipovolemia (hipoperfusión y disnea), y trombosis orgánica parenquimatosa con evidencia clínica y clínico-patológica de disfunción multiorgánica.<sup>(4,5)</sup>

En otras especies como el gato y el caballo, el diagnóstico de CID es más difícil porque es raro que manifiesten signos de sangrado excesivo aunque estén desarrollando microtrombosis vascular generalizada. La enfermedad de hecho está presente pero el diagnóstico clínico es difícil.

Afecciones asociadas a Coagulación Intravascular Diseminada	
Caninos	Felinos
Hemangiosarcoma	Insuficiencia/enfermedad hepática
Sepsis	Neoplasias (principalmente linfoma)
Anemia hemolítica inmunomediada	Peritonitis Infecciosa Felina
Pancreatitis	
Electrocución	
Golpe de calor	
Dirofilaria immitis (gusano del corazón)	
Otras neoplasias	

Tabla 1

## DIAGNÓSTICO

En la práctica clínica el diagnóstico de CID puede realizarse por ciertas pruebas de laboratorio de disponibles en la rutina. En forma genérica, el diagnóstico de CID se realiza si el paciente muestra tres o más de las siguientes anomalías hemostáticas: trombocitopenia, prolongación del tiempo de protrombina TP y del tiempo parcial de tromboplastina activada TPTA, hipofibrinoginemia, aumento de PDF, y disminución de la concentración de ATIII (tabla 2).

Parámetros clínicos y paraclínicos utilizados en el Diagnóstico de CID		
Observaciones y Test de Laboratorio	CID aguda	CID crónica o subclínica
Signos clínicos	Coagulopatías evidentes	Signos de coagulopatías poco evidentes
Comienzo y duración	Comienzo agudo, y progresión rápida	Comienzo insidioso y progresión prolongada
TP, TPTA, TCA	Prolongados	Normal a levemente prolongados
Plaquetas	Disminuidas	Frecuentemente normales
Productos de degradación del fibrinógeno FDP	Muy elevados	Elevados
Fibrinógeno	Disminuido a normal	Normal
ATIII	Reducida	Normal
Pronóstico	Grave	Bueno

Tabla 2

El SSC/ISTH (Scientific Subcommittee on DIC of the International Society on Trombosis and Haemostasis) propuso un sistema de scoring para la CID “declarada” y “no declarada”. Los hallazgos

característicos para CID declarada incluyen reducción del conteo plaquetario, incremento de los marcadores de fibrina (dímero D de preferencia), prolongación del TP y TPTA y disminución del fibrinógeno. (Tabla 3)

De estos, la prolongación del TPTA, disminución de la actividad de la antitrombina e incremento de FDP/dímero D son los más sensibles en perros y caballos. En fases tempranas, las concentraciones de fibrinógeno pueden ser normales o incluso elevadas dado que es un reactante de fase aguda y el incremento de su producción como consecuencia de la enfermedad subyacente puede superar al consumo elevado observado en la CID. Un TP normal no descarta la presencia de CID, ya que por alguna causa aún no determinada este test no es tan sensible como el TPTA en el diagnóstico de DIC en perros y caballos.

El indicador más temprano de CID es el aumento del dímero D y del antígeno anti-activador tisular del plasminógeno. La disminución del FXII y del plasminógeno también indican fibrinólisis activa.<sup>(9)</sup> Posteriormente, la actividad del activador tisular del plasminógeno puede ser indetectable por agotamiento del endotelio. La función del inhibidor del activador tisular del plasminógeno PAI-1 está elevada al ser un reactante de fase aguda, el tiempo de lisis del coágulo está alargado y la  $\alpha_2$  antiplasmina es normal. Las plaquetas, ATIII y proteína C están disminuidas, el TP alargado y el fibrinógeno normal. La gravedad de la enfermedad se correlaciona con la extensión de las alteraciones.<sup>(9)</sup>

Los gatos con DIC pueden presentar TPTA y/o PT prolongados pero pueden no demostrar incremento de FDP/dímero D y usualmente no disminuye la actividad de la ATIII o las concentraciones de fibrinógeno.

La disminución de la actividad del FV y de la concentración de fibrinógeno debido a hiperfibrinólisis, son indicadores fieles de CID, y su retorno a valores normales han demostrado ser indicadores apropiados de la interrupción efectiva de la CID.<sup>(10,11)</sup>

Otros hallazgos hematológicos que respaldan un diagnóstico presuntivo de CID, incluyen anemia hemolítica, hemoglobinemia, eritrocitos fragmentados, trombocitopenia, neutrofilia con desviación a izquierda, panhipoproteinemia si hay sangrado severo y en raras ocasiones neutropenia. Si se presenta MODS puede observarse hiperbilirrubinemia, azotemia, hiperfosfatemia, y disminución del contenido total de  $CO_2$ . El urianálisis revela hemoglobinuria y bilirrubinuria, con proteinuria y cilindruria ocasional.<sup>(4,5)</sup>

<b>SSC/ISTH Score para CID Declarada</b>	
1.	<b>Evaluación de riesgo:</b> Existe una patología de base que se asocie al desarrollo de CID? <b>a.</b> Sí = continúe con el score <b>b.</b> No = abandone el score
2.	<b>Realice el Score en base a los siguientes parámetros</b> <b>a. Conteo plaquetario:</b> $> 100 \times 10^3 = 0$ ; $< 100 \times 10^3 = 1$ ; $< 50 \times 10^3 = 2$ <b>b. Marcadores de fibrina</b> (antígeno para monómeros solubles de fibrina FRM, dímero D, FDP) i. Sin incremento = 0, incremento moderado = 2, incremento marcado = 3 <b>c. Tiempo de protrombina TP:</b> $< 3 \text{ seg.} = 0$ ; $> 3 \text{ seg.} < 6 \text{ seg.} = 1$ ; $> 6 \text{ seg.} = 2$ <b>d. Niveles de fibrinógeno:</b> $> 100 \text{ mg/dl} = 0$ ; $< 100 \text{ mg/dl} = 1$
3.	<b>Score <math>\geq 5</math> compatible con CID declarada</b> <b>Score <math>&lt; 5</math> sugiere CID no declarada</b>

Tabla 3

## TRATAMIENTO

### **CONTROL DE LA ENFERMEDAD PRIMARIA.**

De ser posible remover o eliminar la causa primaria que precipitó el síndrome constituye la opción terapéutica principal en los pacientes con CID. Sin embargo, esto es raramente posible. Las situaciones en las que es posible eliminar la causa primaria incluyen escisión quirúrgica de un HSA primario o quimioterapia en un HSA diseminado o metastásico, tratamiento antimicrobiano y de soporte adecuado en los pacientes con sepsis, y tratamiento inmunosupresor para los pacientes con anemia hemolítica inmunomediada.

En la mayoría de todas las otras situaciones (ej. electrocución, golpe de calor, pancreatitis) la causa primaria raramente puede ser eliminada dentro de un período corto de tiempo. Por lo tanto, el tratamiento de perros con CID esta dirigido a:

- *Detener la coagulación intravascular*
- *Mantener una buena perfusión orgánica parenquimatosa*

- *Prevenir las complicaciones secundarias*

## ***INHIBICIÓN DE LA TROMBOSIS.***

Tradicionalmente la detención de la coagulación intravascular se logra mediante una aproximación dual: administrando heparina y sangre o hemoderivados. En la actualidad se han desarrollado nuevas drogas que han resultado realmente prometedoras en el tratamiento de la coagulación intravascular como consecuencia de sepsis, incluyen al factor inhibidor de activador tisular y a la proteína C activada.

### ***1. Heparinas***

Las heparinas actúan uniéndose a la ATIII a través de un "pentasacárido crítico", aumentado mil veces la capacidad de esta última de inhibir al FIIa, XIIa, XIa, Xa, IXa, calicreína y plasmina. Detienen así la coagulación intravascular y disminuyen consecuentemente la actividad del sistema fibrinolítico, la producción de PDF y su efecto inhibitor sobre los factores de la coagulación y las plaquetas. Como su actividad depende de la ATIII, los pacientes con un nivel inferior al 75%, deberán ser transfundidos con sangre fresca, plasma fresco congelado, o crioprecipitado. <sup>(2,12,15)</sup>

#### ***1.1. Heparina no fraccionada HNF***

La heparina no fraccionada, HNF se une extensamente al endotelio, macrófagos, proteínas plasmáticas y reactantes de fase aguda notablemente incrementados en estos pacientes, por lo tanto no se puede esperar un nivel uniforme de anticoagulación a ninguna dosis fija. <sup>(2)</sup>

Se recomienda el uso de mini-dosis (5-10 UI/kg) y dosis baja (25-100 UI/kg) de heparina sódica, ya que no prolongan el TCA o el TPTA, y han demostrado revertir con éxito algunos de los signos clínicos y de las anormalidades hemostáticas en los pacientes con CID, reduciendo el riesgo de complicaciones hemorrágicas. La prolongación del TCA o del TPTA a estas dosis, indica un deterioro del cuadro clínico y la necesidad de cambiar el tratamiento. <sup>(4,5)</sup>

La primera dosis de heparina se adiciona al hemoderivado a transfundir, y se deja reposar a temperatura ambiente por 30min, esto permite administrar el complejo heparina-ATIII activado. La administración intravenosa lleva a niveles iniciales altos y una vida media corta, por lo que deberá continuarse la terapia por vía subcutánea cada 8hs. <sup>(4,5,9,13)</sup>

Si existe evidencia de microtrombosis severa y disfunción multiorgánica (ej. azotemia marcada con orina isostenúrica, o incremento del la actividad de las enzimas hepáticas, disnea, o hipoxemia aumento de la derivación intrapulmonar Qsp/QT), podrá implementarse una dosis intermedia (150- 500 UI/kg) o alta (750-1000 UI/kg) de heparina cada 8hs.

El objetivo es prolongar el TCA 2 a 2.5 veces su valor normal. <sup>(4,5)</sup> Si ocurre sobre-heparinización puede administrarse 1mg de protamina i/v lento (ojo anafilaxia) por cada 100UI de la última dosis de heparina; se administra el 50% de la dosis y un 25% una hora después, el resto si estuviera clínicamente indicada. <sup>(4,5,9)</sup>

#### ***1.2. Heparinas de bajo peso molecular HBPM***

Las heparinas de bajo peso molecular HBPM, se unen a la ATIII e inhiben el FXa, pero no el IIa disminuyendo el riesgo de complicaciones hemorrágicas si se las compara con la HNF. Así mismo, presentan una mejor absorción, predictibilidad dosis-respuesta y vida media y son menos trombocitopénicas lo que resulta ventajoso en el tratamiento de la CID aguda. <sup>(2,12,15)</sup>

En un estudio multicéntrico, doble ciego que incluyó 125 pacientes humanos con CID, se observó una mejoría de los síntomas orgánicos del 8,2% con la HNF y del 20,5% con una HBPM. La eficacia global en los que presentaban niveles de ATIII menores del 70%, fue significativamente superior con las HBPM. <sup>(2)</sup>

Las HBPM más conocidas son enoxaparina, fraxiparina, lomoparina, logiparina, dalteparina, nadroparina, tinzaparina, bemiparina. Se dosifican en unidades anti-factor Xa, una o dos veces al día de acuerdo a la vida media. En un modelo de CID aguda inducido por la administración de tromboplastina en caninos, se demostró la eficacia de Fragmin<sup>R</sup> aplicando un bolo inicial de 40 anti-FXaU/kg i/v, seguido de 20 anti-FXaU/kg/h i/v, para mantener concentraciones terapéuticas en plasma de 0.6 anti-FXaU/ml. <sup>(11)</sup> Las HBPM se neutralizan con ATP y ADP en bajas concentraciones (10-5M) lo que produce vasoconstricción. <sup>(15)</sup>

Una vez alcanzado el objetivo clínico, se reduce la dosis de heparina en forma gradual en 3 a 4 días.

### ***2. Hemoderivados***

La terapia con hemoderivados en el intento de administrar los factores hemostáticos que se inactivan o consumen durante la CID podría resultar una alternativa terapéutica interesante. Sin embargo, el volumen que es necesario transfundir para obtener y mantener los niveles hemostáticos de diversos factores es la limitación más importante del uso del plasma fresco congelado PFC, más aún cuando existe un catabolismo proteico aumentado (fiebre y/o sepsis). Una unidad de PFC contiene aproximadamente 400

mg de fibrinógeno y 200 unidades de cada uno de los otros factores de coagulación (V, VII, IX, XI, ATIII, proteína C o S). La administración de hemoderivados no se considera por lo tanto una terapia de reemplazo (ver nuevas terapias) pero está indicada en los pacientes con hemorragias masivas por carencia global de los factores de la coagulación.

La capacidad de coagulabilidad de la sangre se mantiene con concentraciones de factores de coagulación de 20-30% del valor normal y con niveles de fibrinógeno por encima de 75 mg/dL. El cálculo de la dosis de PFC debe hacerse para que se alcance por lo menos un 30% de concentración de los factores plasmáticos lo cual generalmente se consigue con dosis de 10-15 mL/kg administrados en las primeras 2 horas desde el descongelamiento.

El tiempo de coagulación activado, TPTA, TP, TT, ATIII y fibrinógeno deberán ser monitoreados de acuerdo a la disponibilidad, objetivos de monitoreo y costos para evaluar la eficacia o no de la terapia, y la necesidad de nuevas transfusiones. Las nuevas transfusiones podrán ser administradas cada 8 a 12 horas de acuerdo a las necesidades del paciente.

Los pacientes con sangrado excesivo podrán requerir la administración de glóbulos rojos para mantener la capacidad de transporte de oxígeno  $\text{CaO}_2$ . La cantidad de GR a transfundir esta siempre determinada por la habilidad del paciente de mantener la homeostasis. El objetivo de tratamiento es mantener la concentración de hemoglobina por encima de 7 -10 g/dl.

La dosis inicial puede ser estimada en 20ml/kg de sangre entera o 10ml/kg de células rojas empacadas. Un cálculo más certero es el siguiente:

$$\text{Volumen a transfundir} = \frac{\text{PC kg} \times (\text{Hb deseada} - \text{Hb del paciente}) \times 70}{\text{Hb del donante}}$$

PC: Peso Corporal

Hto.: Hematocrito

Hb: Hemoglobina

No obstante, cuando existe hemorragia activa los glóbulos rojos deben ser administrados en la cantidad y velocidad que sea necesaria para equiparar el déficit. En algunos casos para alcanzar esta meta podrán ser necesarias múltiples unidades de sangre homóloga

Los pacientes con CID habitualmente presentan autoaglutinación y hemólisis intravascular, no es posible por lo tanto tipificar a estos pacientes y el test de reactividad cruzada o cross matching dará resultados falsos positivos. Habitualmente además estos pacientes requerirán múltiples unidades de hemoderivados. Consecuentemente, en el perro resulta fundamental transfundir sangre A<sup>-</sup> (donante universal) y de preferencia GR con un período de estoqueado menor a 5 días para reducir las posibilidades de complicar cualquier grado de acidosis, aumentar la vida media de los eritrocitos transfundidos y mejorar su capacidad de transporte de oxígeno (concentración del 2,3-DPG). La transfusión de sangre entera fresca (menos de 6 horas de extraída) tiene la ventaja adicional de proveer los factores de la coagulación contenidos en una unidad de PFC.

El reemplazo total de un volumen sanguíneo de GR estoqueados reduce aproximadamente a una tercera parte los factores de coagulación del paciente. La dosis de PFC para prevenir o tratar las coagulopatías dilucionales como consecuencia de transfusiones masivas es una tasa de 1:1 a 1:2 PFC:GRE (GR empacados).

Aunque de disponibilidad limitada debido a su vida útil reducida (72hs) y a las necesidades especiales de almacenamiento, si se encuentran disponibles la mejor elección para proveer plaquetas sería la administración de plasma enriquecido o concentrado plaquetario. La dosis estimada es de 1 unidad/10kg, con un objetivo terapéutico de elevar el número de plaquetas del paciente por encima de 30000/ul.

### **3.Nuevas Terapias**

La terapia de reemplazo con concentrados de factores inhibidores de la coagulación que poseen además efecto antiinflamatorio ha demostrado reducir la morbilidad-mortalidad de los pacientes con CID. Esta observación está relacionada con la disminución en los depósitos de fibrina en la microvasculatura, limitación en la propagación de la respuesta inflamatoria sistémica y de la falla orgánica múltiple.

#### **3.1 Factor inhibidor del Factor Tisular TFPI**

Entre las nuevas terapias se encuentran el Factor Inhibidor del Factor Tisular que inhibe el complejo TF:VIIa, y la activación de la vía extrínseca de la coagulación, habiéndose demostrado una reducción de la mortalidad por CID inducida por sepsis.<sup>(1,14)</sup>

Los resultados en medicina humana todavía son contradictorios ya que, aunque se ha demostrado el efecto sobre la coagulación, los efectos sobre la reducción de la mortalidad han sido variables. En los diversos ensayos terapéuticos se han utilizado dosis de 0.025 a 0.05 mg/Kg/h durante un periodo de 96 horas. A estas dosis se ha demostrado una reducción de la respuesta inflamatoria y de la mortalidad a los 28 días en algunos estudios. Sin embargo, no se observaron mejorías en la mortalidad de los pacientes tratados cuando el INR en los estudios de coagulación fue mayor de 1.2, en estos pacientes la administración de TFPI se asociaba con alto riesgo de sangrados.

### **3.2 Proteína C activada**

La Proteína C activada recombinante (PCAr, drotrecogina alfa activada, Xigris<sup>R</sup>), es antitrombótica, antiinflamatoria y profibrinolítica. Forma un complejo con la proteína S, el PCa-S que cliva los FVIIa y FVa disminuyendo la formación de trombina y la retroalimentación positiva de esta sobre el FX.<sup>(15)</sup> Su efecto antiinflamatorio se da al reducir el nivel de trombina, la síntesis de TNF $\alpha$ , la adhesión leucocitaria, y la actividad de los macrófagos.

Se ha demostrado que disminuye 20% el riesgo de muerte y aumenta en un 38% las posibilidades de sobrevivir en sepsis.<sup>(6)</sup> La dosis es de 24  $\mu$ g/kg/hr x 96 horas, administrados a través de una línea dedicada.<sup>(8,14)</sup> Se comercializa en viales de 5mg y 20mg de liofilizado, una vez preparado debe protegerse de la luz y el calor, y administrarse en 14hs o descartar.<sup>(7)</sup> Aunque realmente prometedora su costo es extremadamente elevado.

### **SOPORTE DE LA MICROVASCULATURA Y LA PERFUSIÓN TISULAR.**

El soporte de la microvasculatura y la perfusión tisular se obtiene mediante fluidoterapia agresiva con cristaloides o expansores plasmáticos como el dextrano. El propósito de esta terapia es diluir los factores de coagulación y las sustancias fibrinolíticas presentes en la circulación, arrastrar o lavar los microtrombos de la microcirculación, y mantener la permeabilidad de las arteriolas precapilares, de manera que la sangre pueda alcanzar las zonas donde el intercambio de oxígeno es ineficiente.

Deben extremarse las precauciones para prevenir una sobrecarga de volumen en aquellos pacientes con funcionamiento renal y/o pulmonar comprometido.

Cuando se encuentran disponibles y el costo no es una preocupación se podrá administrar HBOCs para ganar tiempo mientras se prepara la transfusión y proveer un mayor aporte de oxígeno a los tejidos al incrementar la cantidad de hemoglobina y consecuentemente la cantidad de oxígeno en la sangre arterial CaO<sub>2</sub>.

Los HBOCs presentan la ventaja adicional de proveer hemoglobina en solución por lo que el aporte de tisular de oxígeno se ve incrementado aún en territorios capilares donde por presencia de trombos o cierre parcial de esfínteres precapilares donde los eritrocitos no pueden llegar. Se recomienda administrar HBOCs en el tratamiento de emergencia de anemias severa y en la resucitación del shock a la dosis de 5 - 30 ml/kg en perros y 5 a 10 ml/kg en gatos.

### **PREVENCIÓN DE COMPLICACIONES.**

La CID constituye un fenómeno dinámico en el cual ocurren cambios marcados en forma reiterada en el estado del paciente y en los resultados de los test de coagulación rápida en el curso del tratamiento. Estos pacientes deberán ser monitoreados en forma cercana con el fin de detectar las posibles complicaciones en forma temprana. El objetivo de monitoreo incluyen todos aquellos involucrados con la sepsis (examen físico, FC, FR, Temperatura, PA, PVC, gases sanguíneos, TP, TTPA, ATIII, lactato y bioquímica de órganos diana)

La prevención de las complicaciones asociadas a la CID, incluye el mantenimiento de la oxigenación tisular (mediante oxigenoterapia y soporte microvascular), la corrección de la acidosis y de las arritmias cardíacas, y la prevención de las infecciones bacterianas secundarias mediante la implementación de fluidoterapia microenteral o alimentación enteral temprana (la mucosa gastrointestinal isquémica pierde su eficacia como barrera para los microorganismos, se absorben bacterias y estas al no ser retiradas del torrente sanguíneo por el sistema mononuclear fagocitario pueden inducir sepsis).

En la prevención de ARDS es fundamental realizar una oxigenoterapia apropiada con FiO<sub>2</sub> que no superen el 40 – 50 % para prevenir las consecuencias nocivas de la toxicidad al oxígeno y la atelectasia de denitrogenación. El monitoreo adecuado deberá incluir la saturación de oxígeno SaO<sub>2</sub>, el control de los gases sanguíneos y de ser necesario los gases de arteria pulmonar para detectar en forma temprana el incremento de la derivación intrapulmonar y las variaciones del consumo de oxígeno tisular.

Si continúa la hipoxemia a pesar de una  $\text{FiO}_2$  del 40 – 50 % se diagnosticará hipoxemia no respondiente y deberán implementarse maniobras de reclutamiento alveolar (PEEP). Las vías intravenosas centrales deben ser utilizadas con precaución ya que la CID parece predisponer las trombosis asociadas a catéteres.

## PRONÓSTICO

El pronóstico para los perros con CID todavía es grave. Sin embargo, si la causa primaria o gatillo puede ser controlada, la mayoría de los pacientes se recupera con un tratamiento adecuado. En un estudio retrospectivo de perros con CID en el hospital de Colegio de Medicina Veterinaria, Universidad Estatal de Ohio, la tasa de mortalidad era del 54% <sup>(4)</sup>.

No obstante, la tasa de mortalidad en pacientes con cambios mínimos en el panel hemostático (menos de tres anormalidades) fue del 37%, mientras que en perros con anormalidades hemostáticas severas (más de tres) fue del 74% <sup>(4)</sup>.

Además, una prolongación marcada del TPTA y una marcada trombocitopenia fueron factores pronósticos negativos. El TPTA medio en perros que sobrevivieron fue 46% mayor que los controles, mientras los pacientes que no sobrevivieron estaban 93% por encima de los controles; de igual manera el conteo plaquetario en perros que sobrevivieron fue de 110,000/ul, y en aquellos que no sobrevivieron fue de 52,000/ul <sup>(4)</sup>.

## CONCLUSIONES

La CID es un síndrome dinámico que está comúnmente asociado con desórdenes específicos en los perros (cáncer, enfermedad hepática, enfermedades sanguíneas inmunomediadas) y en gatos (enf. hepática, cáncer, PIF).

El mejor tratamiento continúa siendo la prevención, sin embargo, cuando es reconocido en forma temprana, los resultados del tratamiento son alentadores. Por lo tanto, es fundamental el monitoreo cercano de los pacientes con enfermedades desencadenantes de CID.

El tratamiento incluye una fluidoterapia y oxigenoterapia cuidadosa, hemoterapia, y el uso de agentes antitrombóticos. El desarrollo de nuevas drogas como el inhibidor del activador tisular y la proteína C activada se muestran muy prometedores. Sin embargo, el monitoreo cercano, la implementación de medidas de cuidados críticos apropiadas, y la disponibilidad ilimitada de los hemoderivados cuando son utilizados en forma responsable parecen ser la clave para la recuperación efectiva de estos pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. **Abraham, E. 2000.** Tissue factor inhibition and clinical trial results of tissue factor pathway inhibitor in sepsis. *Critical Care Medicine*. 28.9: 31-33
2. **Alonso, D.C.; Gálvez M.A.; Rodríguez C.M.; Gallego C.M. & Mateos A.G.L. 2001.** HBPM en pacientes críticos: usos, indicaciones y tipos. *Medicina Intensiva*. 25:18-26.
3. **Carr A.P. 2002.** Heparin: An update. *Proceedings ACVIM 2002*.
4. **Couto G. 2000.** Coagulación Intravascular Diseminada. *Medicina Interna en Animales Pequeños Nelson-Couto*. Buenos Aires: Editorial Inter-Médica S.A.I.C.I. 89:1284-1287
5. **Couto G. 2002** Coagulación Intravascular Diseminada. *Resúmenes XII Jornadas Veterinarias de Maldonado*.
6. **Cheng Hock Toh, , Michael Dennis, 2003.** Disseminated intravascular coagulation: old disease, new hope *BMJ* 2003;327:974-977 (25 October), doi:10.1136/bmj.327.7421.974
7. **Eli Lilly and Company.2006.** Xigris. Clinical trial information. *HealthCare Professional Website Information* [www.xigris.com](http://www.xigris.com).
8. **Eli Lilly and Company. 2006.** Xigris. Drug Action *HealthCare Professional Website Information* [www.xigris.com](http://www.xigris.com).
9. **Eli Lilly and Company. 2006** Xigris. Patient Management and administering medication *HealthCare Professional Website Information* [www.xigris.com](http://www.xigris.com).
10. **Fletcher B. Taylor, Cheng-Hock Toh, W. Keith Hoots, Hideo Wada, Marcei Levi, 2001.** Towards a Definition, Clinical and Laboratory Criteria and a Scoring System for Disseminated Intravascular Coagulation. *Scientific Subcommittee on DIC of the International Society on Thrombosis and Haemostasis SSC/ISTH*. <http://csws.tokyo-med.ac.jp/csws/coag-stdz/dic-1.pdf>

11. **Henson M.S. & Smith S.A. 2002.** Disorders of Hemostasis. In: Wingfield& Raffae. (Ed.) *The Veterinary ICU Book* (1<sup>st</sup>ed.) Jackson: Teton NewMedia 49: 721-751
12. **Leyte A, Hogenboom S, Cramer BG, Wester JPJ, Bosman RJ, Oudemans-van Straaten HM, van der Spoel HI, Terpstra WE, Treskes M, Zandstra DF. 2007,** Coagulation Parameters of the ISTH overt DIC score: First, Their distribution. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2007; Vol. 5, Supplement 2: Abstract number: P-T-
13. **Mischke R.; Fehr M. & Nolte I. 2005** Efficacy of LMWH in a canine model of thromboplastin-induced acute DIC. *Reserch in Veterinary Science.* 79: 69-76.
14. **Mischke R. 2005.** Effectivity and Safety of Different Dosages of LMWH in Dogs Suffering from GVD Complex. *15<sup>th</sup>ECVIM-CA Congress Abstracts.*
15. **Nicastro M.; Zucchini A.; Molinas F.; Dorado E. & Mancinelli. 1994** Farmacocinética de la HNF y modificaciones de su farmacodinamia en el curso de la hemodiálisis y en el período interdialítico. *Revista de Nefrología Diálisis y Transplante.* 37:15-27.
16. **Ogilvie G.K. 1997.** Coagulation Disorders. In: Wingfield W. (Ed.) *Veterinary Emergency Medicine Secrets* 1<sup>st</sup> ed. Philadelphia: Hanley&Belfus, Wingfield. 59: 210-212
17. **Rabelo R.C.; Cruvinel T.M. 2006.** Coagulación Intravascular diseminada: dificultades en el abordaje y tratamiento. *Selecciones Veterinarias. Dossier Emergentología.* 14: 183 – 190
18. **Ramos C.M. & Pastor A.L. 2000.** Relación riesgo-beneficio de las HBPM en la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en cirugía general. *Cirugía Española.* 68: 235-242.