

¿POR QUÉ SANGRA MI PACIENTE? DESÓRDENES HEMOSTÁTICOS

Dra. Adriana López Quintana, DMTV

alopezquintana@adinet.com.uy

info@laveccs.org

INTRODUCCIÓN

El sistema hemostático cumple la función de limitar el sangrado ante la presencia de daño o disrupción vascular mediante la formación de un coágulo. El correcto funcionamiento de este sistema también implica la disolución de dicho coágulo una vez ocurrida la reparación vascular definitiva, de forma tal que permita la normalización del flujo sanguíneo y la perfusión tisular, debiendo asegurarse además la limitación local de dichos procesos.

La disfunción o el desbalance entre los diferentes componentes de este sistema puede llevar al desarrollo de sangrados excesivos y/o trombosis vascular y tromboembolismo. Estos desórdenes pueden ser hereditarios o adquiridos, siendo estos últimos de presentación más frecuentes en la clínica.

Los procesos hemorrágicos espontáneos son bastante frecuentes en los caninos, pero más raros en los felinos. Los fenómenos trombóticos sin embargo, tienen una casuística relativamente baja en ambas especies si se los compara con el ser humano.

El abordaje sistemático de estos pacientes, en la mayoría de los casos permite confirmar un diagnóstico presuntivo. Tanto en perros como en gatos, los desórdenes hemostáticos más comunes pueden ser diagnosticados en forma presuntiva sobre la base de la anamnesis, los signos clínicos, la evaluación de un frotis sanguíneo y ciertas pruebas diagnósticas rápidas para evaluar la cascada de la coagulación. El diagnóstico definitivo puede requerir la realización de pruebas adicionales de laboratorio.

El tratamiento incluye el soporte vascular, el tratamiento de la enfermedad subyacente y el remplazo o corrección de los factores hemostáticos deficientes.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

El diagnóstico de los desórdenes hemostáticos puede resultar un reto. Los trastornos en la coagulación pueden observarse como sangrado en ausencia de injuria externa, o como una prolongación en el sangrado esperado luego de una injuria vascular. El sangrado externo espontáneo siempre es anormal, mientras que determinar como excesivo el sangrado posterior a trauma externo puede resultar una aseveración bastante subjetiva. En ocasiones las hemorragias recurrentes pueden ser confundidas con otros procesos patológicos, como lo es el caso de aquellos pacientes con hemofilia en los que la hemartrosis recurrente se presenta como episodios de claudicación intermitente.

Aunque los signos clínicos no son específicos la localización del defecto pueden sugerir la presencia de un trastorno plaquetario versus un disturbio en la coagulación. Las hemorragias pequeñas superficiales como las petequias, equimosis y el sangrado de superficies mucosas en la forma de epistaxis, hematuria, hematoquecia y melena sugieren la presencia de un defecto plaquetario. En estos casos se ve afectada la formación del tapón primario, con la consecuente prolongación del sangrado, sin embargo inmediatamente se activa la cascada de la coagulación que detiene la fuga, observándose así sangrados pequeños o limitados.

Los defectos hemostáticos secundarios, se caracterizan por la presencia de sangrados profundos más profusos. Se observan magulladuras, hematomas, hemartrosis, hemorragia muscular y sangrado cavitario. La intoxicación con rodenticidas antagonistas de la vitamina K, puede asociarse también a hemorragias pulmonares, mediastinales y retrobulbares. El desarrollo de sangrados profusos se debe a que si bien se forma el tapón plaquetario primario, la disfunción de la cascada de la coagulación impide su estabilización posterior por la red de fibrina. Esto permite la rápida desestabilización y disolución del tapón primario, y la recurrencia del sangrado, el cual se prolonga debido al enlentecimiento en la formación de un tapón hemostático secundario. El sangrado es detenido finalmente por la formación demorada de un coágulo de fibrina o por la presión ejercida por los tejidos circundantes.

La fibrinólisis patológica ocurre como resultado del exceso de activadores o la disminución de inhibidores de la plasmina, lo que induce hiperplasminemia. La digestión del fibrinógeno unido a la trombina y de la fibrina resultará en la disolución prematura del coágulo. Mientras que la disminución consecuente de la protrombina, y los factores V, VIII, y XII, y el aumento de la producción de los FDP contribuyen a aumentar la tendencia al sangrado. En la clínica, son más frecuentes los procesos fibrinolíticos secundarios que los primarios, dándose en respuesta a la formación indiscriminada de microtrombos en el sistema vascular como consecuencia de coagulación intravascular diseminada.

ANAMNESIS E HISTORIA CLÍNICA

La historia clínica es probablemente uno de los factores más importantes para determinar la presencia o no de un disturbio hemostático, su carácter congénito hereditario versus adquirido, y en la identificación de la causa primaria.

Un cuestionario bien implementado puede orientar hacia la patogenia involucrada en el desarrollo de la coagulopatía.

1. *¿Se debe el sangrado a factores locales o a una coagulopatía generalizada?*

La presencia de sangrado nasal o genito-urinario puede deberse a patologías localizadas (TVT, celo, prostatitis, trauma, neoplasias o infecciones locales). Un defecto hemostático habitualmente se presenta con evidencia de sangrado desde múltiples sitios o como sangrado excesivo si se considera el grado de trauma local.

2. *¿El sangrado se produjo en forma espontánea o como consecuencia de trauma?*

Algunos trastornos hereditarios como la deficiencia de factor VIII:C (hemofilia A) y de factor IX (hemofilia B), así como algunos desórdenes adquiridos incluyendo las trombocitopenias y trombocitopatías, la deficiencia o antagonismo de la vitamina K y la coagulación intravascular diseminada (DIC) producen sangrado espontáneo. Sin embargo, otras condiciones como la deficiencia de vWF y factor VII, generalmente se expresan como sangrado prolongado luego de trauma accidental o quirúrgico.

3. *¿Qué edad tiene el paciente? ¿Es este el primer episodio hemorrágico?*

Un primer episodio en un paciente adulto es generalmente un desorden adquirido. Aunque las formas más leves pueden pasar desapercibidas, las enfermedades hereditarias asociadas a anomalías severas, usualmente se expresan temprano en la vida del paciente. Una historia de episodios recurrentes sugiere la presencia de una enfermedad hereditaria. Sin embargo, los animales que vagabundean pueden verse expuestos a intoxicaciones recurrentes.

4. *¿El animal fue operado o sufrió algún tipo de trauma en el pasado? ¿Sangró más de lo esperado?*

La referencia a episodios anteriores podría sugerir la presencia de un problema congénito/hereditario. Sin embargo, la naturaleza de la cirugía o desafío hemostático y la severidad del defecto hemostático presente pueden ejercer cierta influencia respecto a este antecedente.

5. *¿Se trata de una raza predispuesta al padecimiento de coagulopatías? ¿Existen antecedentes familiares? ¿Hubo un incremento de mortinatos o mortalidad perinatal?*

Estos antecedentes podrían orientar el diagnóstico hacia una patología congénita en particular. Ciertas razas tienen una frecuencia más alta en la aparición de enfermedades congénitas o hereditarias (ver tabla 1). Algunas razas parecen más predispuestas a la adquisición de ciertas anomalías específicas, como el púrpura idiopático trombocitopénico en Poodles y Old English.

Las enfermedades hereditarias poseen un patrón de transmisión genético específico, por lo que en aquellas enfermedades recesivas ligadas al cromosoma X, los machos se ven más afectados. El aumento de la mortalidad perinatal puede sugerir la presencia de coagulopatías congénitas. Aunque la presencia de antecedentes familiares podría orientar el diagnóstico, su ausencia no lo descarta. Una historia negativa podría ser el reflejo de una falta de diagnóstico, más que de su ausencia. Esto es particularmente cierto en aquellas enfermedades que se manifiestan en forma leve (deficiencia de vWF o FVII), o en las enfermedades de transmisión recesiva en la que existen portadores asintomáticos.

DEFECTOS CONGÉNITOS DE LOS FACTORES DE LA COAGULACIÓN		
Factor	Defecto o Enfermedad	Razas
Factor I	Hipofibrinoginemia Disfibrinoginemia	San Bernardo, Borzoi
Factor II	Hipoprotrombinemia	Boxer
Factor VII	Hipoconvertinemia	Beagle, Malamute
Factor VIII	Hemofilia A	Diversas razas
Factor IX	Hemofilia B	Diversas razas caninas, gatos doméstico de pelo corto y británico de pelo corto
Factor X	Rasgo de Stuart-Prower	Cocker spaniel
Factor XI	Hemofilia C	Springer spaniel, Terrier azul de Kerry, Gran pirineo
Factor XII	Factor de Hageman	Diversas razas caninas y felinas

Tabla 1

6. *¿Fue vacunado recientemente?*

Algunas vacunas a virus vivo pueden inducir la aparición de trombocitopenia y/o trombocitopatías.

7. *¿Se le ha administrado alguna medicación prescrita o no por el médico veterinario?*

Algunas drogas tienen la capacidad de causar trombocitopenias, trombocitopatías, disminución de la producción, disfunción e inactivación de algunos de los factores de la coagulación.

8. ¿Puede el animal acceder a sustancias tóxicas en forma accidental o intencional (rodenticidas)?
 ¿Algún miembro de la familia recibe medicación antitrombótica?

Estos antecedentes pueden indicar la toxicidad por antagonistas de la vitamina K o drogas capaces de inducir trombocitopatías.

9. ¿Existe alguna enfermedad subyacente?

Algunas enfermedades incluyendo uremia, cirrosis o insuficiencia hepática, enfermedad gastrointestinal inflamatoria crónica, presencia de enfermedades inmunomediadas (anemia hemolítica inmunomediada AHI), neoplasias (hemangiosarcomas), infecciones sistémicas (infección retroviral, septicemia) tienen la capacidad de inducir disturbios hemostáticos. La aparición de un desorden hemostático podría relacionarse con el desarrollo de una enfermedad particular.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO PATOLÓGICO

El diagnóstico de los defectos hemostáticos, se basa en la localización general del área afectada, ya sea los vasos sanguíneos, las plaquetas, los factores de la coagulación o el sistema fibrinolítico.

La toma y el manejo de las muestras de sangre es de fundamental importancia para la obtención de resultados confiables. Una técnica de venipunción inapropiada puede introducir tromboplastina tisular a la muestra produciendo activación de las plaquetas y/o de la cascada de la coagulación y la obtención de resultados erróneos. El uso de jeringas y tubos de plástico o vidrio siliconizado reduce la activación por contacto con la superficie, por lo que se prefieren a los recipientes de vidrio común.

Realizar controles de calidad es crítico para algunos tests específicos. Los laboratorios deberán tener experiencia en la realización de tests en pequeños animales, habiendo obtenido valores de referencia para animales normales bajo las mismas condiciones de manejo de las muestras. Algunas proteínas involucradas en el proceso de hemostasis son extremadamente lábiles por lo que las muestras deberán ser procesadas en forma casi inmediata.

El perfil hemostático completo consiste en una batería de cinco a siete tests: frotis sanguíneo, tiempo de sangrado mucoso, conteo plaquetario, tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina activado (TTPA), tiempo de coagulación activado (TCA) y determinación de factores de degradación del fibrinógeno. Algunas situaciones podrán ser aclaradas con la realización de un test específico, como lo es el antígeno relacionado al FVIII, en un Doberman sospechoso de padecer enfermedad de von Willebrand, o el PIVKA (protein induced by vitamin K antagonism) en un paciente que ingirió un rodenticida antagonista de la vitamina K. Sin embargo, muchos disturbios hemostáticos afectarán múltiples áreas por lo que un diagnóstico certero deberá incluir más de un test, o un perfil completo.

Se puede obtener un diagnóstico presuntivo que posibilite un manejo inicial del paciente con sangrado espontáneo en base a varios tests sencillos factibles de ser realizados en la clínica. Esto incluirá un hematócrito (Hto.), proteínas plasmáticas totales (PPT), estimativo plaquetario y TCA, pudiendo adicionarse un test de sangrado mucoso en aquellas razas predispuestas a la enfermedad de von Willebrand. El Hto. y las PPT permiten estimar el grado de hemorragia presente y la necesidad o no de proveer glóbulos rojos. El estimativo plaquetario y el tiempo de sangrado mucoso posibilitan el diagnóstico de desórdenes hemostáticos primarios, mientras que el TCA evalúa en forma grosera la presencia de defectos hemostáticos secundarios.

Los defectos hemostáticos pueden presentarse como una complicación de otras enfermedades y tienen la capacidad de ocasionar disfunción orgánica secundaria, por lo que el examen completo debería incluir hemograma completo, perfil bioquímico, urianálisis, serología, diagnóstico por imágenes y/o biopsias.

PRINCIPALES TEST DE LABORATORIO PARA EL DIAGNÓSTICO DE PROBLEMAS HEMOSTATICOS				
	Plaquetas	Factores de la coagulación	Sistema Fibrinolítico	Vasos sanguíneos
Función	Tapón plaquetario	Coágulo de fibrina	Disolución del coágulo	Retener la sangre
Formas de evaluación	<u>Trombocitopenia</u> - Conteo plaquetario - Estimativo plaquetario <u>Trombocitopatía</u> - Tiempo de sangrado mucoso	<u>Coagulopatías</u> - Tiempo de Coagulación Activado (TCA) - vía intrínseca y común - - Tiempo Parcial de Tromboplastina Activado (TPTA) - vía intrínseca y común - - Tiempo de Protrombina (TP) - vía extrínseca -	<u>Coagulopatías Consuntivas</u> - Productos de Degradación del Fibrinógeno (FDP)	<u>Vasculopatías</u> - Histopatología

Tabla 2

RESULTADOS ESPERADOS DEL PERFIL HEMOSTÁTICO EN DIFERENTES ENFERMEDADES						
Enfermedad	Perfil Hemostático					
	Tiempo de sangrado	Conteo plaquetario	TCA	TTPA	TP	FDP
Trombocitopenia	A	D	N	N	N	N
Trombocitopatía	A	N	N	N	N	N
Defectos de la vía intrínseca (Hemofilia A o B)	N*	N	I	I	N	N
Deficiencia de FVII	N	N	N	N	A	N
Defectos múltiples (antagonismo de la vit. K)	N*	N	A	A	A	N
CID	A	D	A	A	A	A
Enfermedad de von Willebrand	A	N a D	N a A	N a A	N	N

A: aumentado N: normal D: disminuido * Inicialmente se detiene pero puede volver a sangrar

Tabla 3

MANEJO INICIAL DEL PACIENTE CON DISTURBIOS HEMOSTÁTICOS

Todos los casos que se presenten con signos de sangrado espontáneo, deben ser tratados en forma agresiva, ya que implica un riesgo potencial grave para la vida. Sin embargo, debe minimizarse el sangrado iatrogénico, evitando el trauma, manteniendo al paciente en un ambiente tranquilo y de ser posible bajo confinamiento. Las venipunturas deberán realizarse con agujas del menor calibre posible a partir de una vena periférica, y aplicando luego un vendaje levemente compresivo sobre el sitio de punción. Las medicaciones necesarias deberán ser administradas de preferencia por vía oral, o a través de un catéter permanente, evitando la vía intramuscular.

Los pacientes con hemorragia severa, deberán ser estabilizados en forma inmediata. La hemorragia externa debe ser detenida aplicando presión directa sobre el sitio de sangrado. Debe prestarse especial atención al soporte de la perfusión y oxigenación tisular, mediante la suplementación de oxígeno y el soporte de la volemia. El soporte cardiovascular inicial se realizará mediante fluidoterapia que puede incluir cristaloides isotónicos y coloides. Deberán corregirse los disturbios electrolíticos, del metabolismo ácido-base, así como la temperatura corporal a efectos de optimizar el trabajo de los proteínas de la coagulación. La hipotermia interfiere tanto la actividad plaquetaria como la cascada de la coagulación, idealmente los fluidos deberán administrarse tibios para mejorar el confort del paciente y prevenir la exacerbación de la coagulopatía incluso en los pacientes normotérmicos. La fluidoterapia también contribuye a la dilución de las toxinas urémicas y de los inhibidores de la coagulación (FDP). El plasma es el coloide de elección en los pacientes con coagulopatías. El monitoreo de los pacientes que reciben coloides como el dextrano, el pentalmidón (HAES Steril), y las soluciones transportadoras de oxígeno basadas en hemoglobina (Oxyglobin) debe ser estricto, ya que han demostrado prolongar los tiempos de coagulación in vitro.

La caída severa del hematócrito y de las proteínas plasmáticas totales podrá indicar la necesidad de transfusión. La transfusión de elementos celulares, ya como sangre fresca (provee también de factores lábiles y estables de la coagulación), o células empacadas esta indicada en todos aquellos pacientes con anemias lo suficientemente severas como para causar distress respiratorio (descartando el origen torácico de estos síntomas), taquicardia, y debilidad, sin importar el nivel de hematócrito; en aquellos pacientes anémicos que deban ser sometidos a cirugía y cuando el Hto. es inferior al 25 % en el perro y al 20% en el gato, o la hemoglobina se encuentre entre 7 - 10gr/dl.

Si se quieren aportar tanto los factores lábiles como estables de la coagulación deberá utilizarse sangre fresca, plasma fresco congelado o crioprecipitado.

La transfusión de productos que contengan plaquetas (sangre fresca, plasma enriquecido, concentrados plaquetarios), pueden estar indicados en pacientes con patologías de origen plaquetario que necesiten cirugía de emergencia o en presencia de hemorragias que impliquen riesgo vital (hemorragia pulmonar o cerebral). Sin embargo, el beneficio de este tipo de productos en pacientes con trombocitopenia inmunomediada (TIM) o CID es muy limitado y transitorio, debido a la rápida destrucción de las plaquetas en estos pacientes. Las transfusiones de plaquetas pueden resultar útiles en pacientes presenten sangrado espontáneo, debido a trombocitopenia inducida por defectos en la producción medular.

DEFECTOS HEMOSTÁTICOS PRIMARIOS

Los disturbios en la hemostasis asociados a desórdenes plaquetarios pueden deberse a un número reducido de plaquetas circulantes (trombocitopenia), o a una funcionalidad plaquetaria anormal (trombocitopatía).

Trombocitopenia

Las trombocitopenias pueden observarse como consecuencia de la destrucción prematura (trombocitopenia inmunomediada, Ehrlichiosis), del uso excesivo (CID), del secuestro (esplenomegalia), o de la disminución de la producción (enfermedad medular, toxicidad por sulfonamidas, cloranfenicol, estrógenos, o quimioterapia).

Los signos clínicos incluyen anemia moderada, melena, epístasis, petequias y equimosis.

El incremento en la destrucción plaquetaria es la causa más común de trombocitopenias en los caninos. Esta condición habitualmente se asocia a mecanismos inmunomediados (vacunas a virus vivo modificado) y sepsis. Mientras que la reducción en la producción como resultado de enfermedad medular retroviral parece ser la etiología más frecuente de trombocitopenia felina.

Tanto en gatos como en perros la CID es la patología que con mayor frecuencia motiva aumento del consumo plaquetario.

La esplenomegalia o hepatomegalia motivan secuestro plaquetario, sin embargo sólo en raras ocasiones inducen conteos plaquetarios inferiores a 100000/ul. Los sangrados gastrointestinales crónicos pueden ocasionar trombocitopenia ya sea debido a pérdida o utilización excesiva, pero es raro que reduzcan el número de plaquetas por debajo de 50000/ul. En la tabla 4 se pueden ver las diversas etiologías de trombocitopenia.

Diagnóstico

Un diagnóstico rápido es realizar un estimativo plaquetario, normalmente deberán observarse 5 a 15 plaquetas por campo de inmersión. En general los pacientes tendrán una tendencia a sangrar con conteos plaquetarios inferiores a 40000/ul, pero no presentarán sangrado espontáneo hasta que el número de plaquetas no caiga por debajo de 20000/ul. Al realizar el diagnóstico, debemos asegurarnos que no exista ningún error en la evaluación de laboratorio (toma correcta de la muestra, confirmar ausencia de acúmulos plaquetarios).

Confirmada la trombocitopenia, deberá identificarse su etiopatogenia. El recuento plaquetario absoluto puede orientar el diagnóstico. Las trombocitopenias severas, con valores inferiores a las 20000 plaquetas/ul se asocian con mayor frecuencia a trombocitopenia inmunomediada (TIM), coagulación intravascular diseminada (CID) y defectos en la producción a nivel medular. Mientras que los recuentos comprendidos entre 50000 – 75000 son típicos de la Ehrlichiosis, hiperesplenismo, sangrado gastrointestinal crónico, y algunos trastornos hemostáticos secundarios que motivan la hiperutilización de las plaquetas.

La presencia de plaquetas grandes sugiere regeneración, mientras que los microtrombocitos pueden observarse en etapas tempranas de TIM. La neutropenia concurrente sugiere problemas en la médula ósea (anemia aplásica, Ehrlichiosis crónica, mielotisis), por otro lado los leucogramas inflamatorios se vinculan con enfermedades infecciosas (fiebre maculosa de las montañas Rocosas, babesiosis), sepsis y TIM.

El examen de la médula ósea puede resultar muy útil en la orientación del diagnóstico, y se recomienda en los pacientes con neutropenia y/o anemia arregenerativa, trombocitopenia de etiología incierta que no responden a un ensayo terapéutico, y en los gatos en los que se sospecha enfermedad retroviral. El sangrado excesivo luego de la biopsia es extremadamente raro en estos pacientes, aún en presencia de trombocitopenia severa. Las enfermedades infiltrativas o displásicas de la médula ósea se reconocen sin dificultad mediante el estudio histopatológico. La hipoplasia megacariocítica y la anemia aplásica puede asociarse a toxicidad por drogas. La hipoplasia medular con incremento de las células plasmáticas se observa en la Ehrlichiosis crónica. La hiperplasia megacariocítica sucede en respuesta a la destrucción/secuestro/consumo periférico excesivo. Algunos pacientes con TIM, pueden presentar cantidades reducidas de megacariocitos, en conjunción con abundancia de núcleos megacariocíticos libres, lo que sugiere la destrucción inmunomediada de los mismos. Una prueba de inmunofluorescencia directa puede demostrar la presencia de anticuerpos antimegacariocitos lo que confirmaría la presencia de TIM.

El diagnóstico definitivo de TIM se obtiene por exclusión, por lo que deben descartarse las enfermedades transmitidas por garrapatas, mediante la evaluación serológica adecuada y la observación de un frotis sanguíneo periférico. Si la presencia de fiebre, taquicardia, hipoperfusión, y el desvío a la izquierda del leucograma, sugieren sepsis como causa subyacente, deberán obtenerse muestras de orina por citocentesis y de sangre para cultivos. En los gatos deberán realizarse análisis para el virus de leucemia felina (ViLeF) y el virus de inmunodeficiencia felina (VIF).

La asociación de trombocitopenia con anemia hemolítica esferocítica, puede deberse al síndrome de Evans, una combinación de TIM con anemia hemolítica inmunomediada (AHI), el test de Coombs directo es positivo en tales casos.

El perfil hemostático secundario está indicado en los pacientes que presenten signos concomitantes de sangrado secundario (hematomas, sangrado cavitario) y en los pacientes que exhiben fragmentos eritrocitarios en un extendido sanguíneo. Estos signos sugieren la presencia de CID.

Etiología de Trombocitopenia canina y felina	
Producción anormal o disminuida	Aumento del consumo/secuestro/destrucción
Infección retroviral, bacteriana o rickettsial crónica	Reacciones hemolíticas agudas
Trombocitopenia hereditaria	Coagulación intravascular diseminada
Carcinoma	Infecciones
Leucemia	Púrpura postransfusional
Linfoma	Esplenomegalia y/o hepatomegalia
Hipoplasia megacariocítica inducida por drogas (estrógenos, fenilbutazona, β-lactámicos, cloranfenicol, quimioterapéuticos)	Torsión esplénica
Radiación	Endotoxemia
Trombocitopenia cíclica	Hipotermia
Hipoplasia megacariocítica inmunomediada	Hemorragia
Mielotosis o mielofibrosis	Síndrome hemolítico urémico
Aplasia medular idiopática	Trombocitopenia inducida por vacunas a virus vivo
	Trombocitopenia Inmunomediada TIM
	Vasculitis

Tabla 4

Tratamiento

El tratamiento de las trombocitopenias variará con los signos clínicos y la enfermedad primaria. Deberá discontinuarse el uso de las drogas capaces de inducir coagulopatías de origen plaquetario, así como tratar las causas infecciosas.

Los corticoesteroides están indicados en los casos de origen inmunomediado. La prednisona a dosis de 1 – 4mg/kg/ día dividido en dos dosis diarias es una buena opción. La dosis inicial se administra por 2 a 3 semanas, una vez que el recuento plaquetario supere las 75000 plaquetas/ul, la dosis se reduce en forma gradual a razón de 25% por 2 semanas. Al alcanzar una dosis de 0.25mg/kg día, puede continuarse con una terapia de día alterno. Los pacientes que presenten un incremento lento del número plaquetario, recaídas durante la reducción de la dosis, o que requieren terapia inmunosupresora adicional, generalmente requerirán terapia corticoide prolongada e incluso durante el resto de su vida.

La ciclofosfamida a la dosis de 50mg/m² cada 24 horas 4 veces por semana, la azatriopina 2 mg/kg cada 24 horas PO, disminuyendo luego la dosis a 0.5 – 1.0mg/kg, la ciclosporina 10mg/kg PO cada 12 horas, la vincristina 0.01-0.025 mg/kg i/v semanal, o el danazol 5mg/kg PO cada 12 horas han sido utilizados con éxito conjuntamente con la prednisona en el tratamiento de las TIM severas que no responden al tratamiento esteroide aislado.

Si existen dudas en la causa de la trombocitopenia (TIM o Enfermedades rickettsiales), y/o mientras arriban los resultados de laboratorio, la terapia esteroide puede asociarse a doxiciclina 5-10 mg/kg cada 12 horas.

En los pacientes que presenten sangrado espontáneo, y en aquellos que deban ser sometidos en forma urgente a cirugía, podrá administrarse una unidad de sangre fresca. Sin embargo, el número de plaquetas que aporta es limitado, debe considerarse además que la vida media de las plaquetas que normalmente no supera los 5 a 8 días, puede limitarse a unas pocas horas en el caso de las células transfundidas. El uso de plasma enriquecido, puede producir un incremento de 15000 plaquetas/ul/m² de superficie corporal, pero su producción es muy costosa para la mayoría de las clínicas veterinarias, y la vida media de las células es igualmente limitada.

Disfunción plaquetaria o Trombocitopatías

La presencia de sangrado hemostático primario en ausencia de trombocitopenia, es sugestiva de disfunción plaquetaria. También deberían considerarse las vasculopatías y la hiperfibrinólisis aunque de presentación mucho menos frecuente.

Las trombocitopatías son menos frecuentes y sólo en raras ocasiones se asocian a sangrado espontáneo. La alteración de la funcionalidad plaquetaria puede relacionarse al uso de ciertas drogas (aspirina, ibuprofeno, fenilbutazona, corticoesteroides, entre muchas otras), a desórdenes adquiridos (desórdenes linfoproliferativos, CID, uremia), o hereditarios (Enfermedad de von Willebrand, ciertos desórdenes en los Hounds) (ver tabla 5).

Síndromes de disfunción plaquetaria	
Hereditarios	Adquiridos
Enfermedad de von Willebrand	Inducida por medicamentos
- varias razas	- Antiprostaglandínicos
Trombocitopatía trombosténica canina	- Antibióticos

- Otterhound	- Fenotiazinas
Trombocitopatía canina	- Vacunas
- Basset hound	- Digoxina
- Foxhound	Secundarios a otras enfermedades
Enfermedades por deficiencia del colágeno o	- Desórdenes mieloproliferativos
Síndrome de Ehlers-Danlos	- Lupus eritematoso sistémico
- varias razas	- Insuficiencia renal
	- Insuficiencia hepática
	- Disproteinemias

Tabla 5

Los efectos inhibitorios de la aspirina y otros AINES son irreversibles, por lo que la función plaquetaria normal no retorna hasta que se liberan nuevas plaquetas a la circulación general.

La evaluación de la funcionalidad plaquetaria, incluye la realización de un tiempo de sangrado bucal. El tiempo de sangrado normal en el perro es de 1 minuto 40 segundos a 3 minutos, y hasta 2 minutos 30 segundos en el gato.

El tratamiento de estos pacientes incluye suspensión de las drogas capaces de inducir trombocitopatías, el tratamiento o control de la enfermedad primaria y en ocasiones, la transfusión de sangre fresca o plasma enriquecido manteniendo las mismas observaciones establecidas para las trombocitopenias.

Enfermedad de von Willebrand

La enfermedad de von Willebrand se caracteriza por la deficiencia del factor de von Willebrand (vWF), este factor es importante para la correcta adhesión de las plaquetas al subendotelio de los vasos sanguíneos dañados, actuando también como transportador del factor VIII. De acuerdo a la severidad de los signos clínicos, el patrón hereditario, la cantidad y funcionalidad del vWF, esta enfermedad se subdivide en tres tipos. El tipo más frecuente presenta una herencia dominante, severidad clínica variable, y vWF normal presente pero en concentraciones reducidas (tipo I). En el tipo II se observan concentraciones bajas a normales de vWF anormal, y en la enfermedad de tipo III existe ausencia de vWF.

El vWF es elaborado por los megacariocitos y las células endoteliales, y circula en el plasma asociado a complejos con el factor VIII circulante (FVIII:C).

Los signos clínicos incluyen petequias, equimosis, hematuria, hematemesis, diarrea recurrente con presencia de sangre, sangrado mucoso desde encías, vagina y pene, epístasis, y tendencia al sangrado postquirúrgico. Aunque se ha diagnosticado en más de 50 razas, ciertas razas presentan una mayor prevalencia, incluyendo Doberman Pinscher, Basset Hound, Schanuzer miniatura, y Golden retriever entre otros.

El diagnóstico de estos pacientes incluye la prolongación del tiempo de sangrado desde la mucosa bucal, y un resultado anormal del antígeno relacionado al factor VIII (VIII-Ag). Los perfiles hemostáticos secundarios, son normales en la mayoría de los pacientes, con la excepción de los pacientes en los que existe una deficiencia parcial del FVIII:C.

Los pacientes hipotiroideos presentan una concentración menor del VIII-Ag, lo que se asocia frecuentemente a trombocitopenia, empeorando así la sintomatología de estos pacientes.

En los pacientes con enfermedad de von Willebrand podrá administrarse sangre enriquecida en vWF, si 20 a 30 minutos antes de la extracción se le administra acetato de desmopresina (DDAVP 1ug/kg s/c de una solución al 0.01%) al donante, lo que estimulará la secreción masiva de vWF desde el endotelio. El acetato de desmopresina también puede administrarse a los pacientes con enfermedad de von Willebrand tipo I, previo a cirugía, ofreciendo efectos protectores por 2 a 3 horas. La droga no es efectiva en los pacientes con enfermedad de tipo II o III. La administración de sangre fresca, plasma fresco congelado, o crioprecipitado aumenta en forma transitoria la concentración de vWF.

La administración de tiroxina se recomienda como tratamiento coadyuvante en los pacientes con hipotiroidismo concomitante.

Al tratarse de una enfermedad de carácter hereditario, los pacientes con enfermedad de von Willebrand no deberían ser utilizados para la reproducción. Esta enfermedad se relaciona con una mayor mortalidad perinatal, por lo que deberían estudiarse también los progenitores de aquellas razas problemáticas, en los que se observa un porcentaje de pérdidas neonatales mayor al esperado.

DEFECTOS HEMOSTÁTICOS SECUNDARIOS

Las coagulopatías asociadas a los factores de la coagulación pueden ser hereditarias o adquiridas.

Las coagulopatías hereditarias más comunes en los perros incluyen la hemofilia A (deficiencia del FVIII), y la hemofilia B (deficiencia de FIX).

Tanto la hemofilia A como la B, son desórdenes recesivos ligados al cromosoma X, y por lo tanto presentes como enfermedad clínica generalmente en machos, contando con hembras portadoras. La sintomatología puede ser de leve a severa, incluyendo hematomas subcutáneos, hemartrosis con claudicación intermitente y tendencia al sangrado prolongado.

Los disturbios adquiridos de la cascada de la coagulación son de presentación más frecuente, pudiendo deberse a deficiencia de ciertos factores o a la presencia en exceso de los inhibidores de la coagulación.

Los estados de deficiencia adquiridos pueden deberse a la carencia de aquellos factores elaborados a nivel hepático como consecuencia de insuficiencia hepática, a la disminución de los factores dependientes de vitamina K, ya sea por deficiencia de esta última o por aumento de los antagonistas (warfarina, ciertos rodenticidas), o al uso y degradación excesivos como ocurre en la CID.

El aumento de la circulación de anticoagulantes naturales puede deberse al incremento de los productos de degradación del fibrinógeno PDF como ocurre en la CID, o a la disminución de la degradación o clearance hepático de ciertos anticoagulantes debido a disfunción hepática como se observa en ciertas neoplasias difusas de hígado.

Coagulopatías dependientes de vitamina K

Las coagulopatías por deficiencia de vitamina K, pueden asociarse a intoxicación o sobredosis de warfarina, ingestión de rodenticidas cumarínicos, obstrucción biliar o del ducto hepático común, y malabsorción como consecuencia de enteritis linfocítica-plasmocítica.

Los factores dependientes de la vitamina K, son II, VII, IX y X. Estas proteínas contienen en su estructura un residuo del ácido glutámico. La vitamina K actúa como cofactor esencial en la reacción de gammacarboxilación de los residuos específicos del ácido glutámico. Esta carboxilación capacita a estas proteínas para su unión al calcio, unión necesaria y fundamental para que estos factores resulten activos, permitiendo así su interacción con los fosfolípidos de membrana. El mantenimiento de niveles metabólicamente activos de vitamina K depende de la presencia de niveles funcionales de la enzima epóxido reductasa. Como resultado de la reacción de carboxilación, la vitamina K pasa a su forma epóxido y debe reciclarse nuevamente a su forma hidroquinona a través de una reacción enzimática mediada por la epóxido reductasa. La warfarina y los rodenticidas cumarínicos, bloquean la actividad de la epóxido reductasa, disminuyendo consecuentemente la disponibilidad de vitamina K en su forma activa, la reacción de carboxilación de los factores dependientes de la vitamina K, y su presencia en la forma activa.

Como consecuencia de neoplasias hepáticas y de obstrucciones biliares, puede producirse una disminución en la cantidad de sales biliares presentes en el intestino, lo que induce una absorción deficiente de la vitamina K, dado su carácter liposoluble. Las deficiencias pancreáticas exócrinas, podrían comprometer también la absorción intestinal de esta sustancia, debido a la reducida cantidad de jugo pancreático.

Como resultado de algunas hepatopatías, los hepatocitos alterados no metabolizan la vitamina K reduciendo la producción de los factores dependientes incluso en presencia de niveles adecuados.

Debido a la vida media relativamente larga de algunos de los factores, los signos clínicos de deficiencia o antagonismo se manifiestan luego transcurridas 24 a 48 horas o incluso varios días después del comienzo del problema. En los casos subagudos, los pacientes presentan depresión, debilidad, anorexia, anemia, membranas mucosas pálidas, hematemesis, melena, y hemorragias externas o cavitarias. La hemorragia pulmonar puede ocasionar disnea con estertores húmedos y expectoración sanguinolenta. Si la hemorragia afecta al encéfalo, la médula o el espacio subdural, se manifiestan síntomas neurológicos como paresias, ataxia, convulsiones e incluso muerte súbita.

Diagnóstico

Dado que la vida media de FVII es la más corta de todos los factores dependientes de vitamina K, este es el test más sensible y temprano para el diagnóstico de coagulopatías debido a deficiencia o antagonismo de la vitamina K. La vida media del factor VII, es de 4,5 a 7 horas, y la prolongación del tiempo de protrombina TP se observa en forma tan temprana como 6 a 12 horas post ingestión de drogas antagonistas de la vitamina K. Con el tiempo también se verán afectados el TCA y el TTPA.

Los precursores inactivos de la vitamina K se conocen como Protein Induced by Vitamin K Antagonism (or Absence) PIVKA, la elevación de estos precursores en asociación a los signos clínicos es también diagnóstica de deficiencia de vitamina K.

Tratamiento

Todos aquellos pacientes que presenten distress respiratorio, deberán recibir oxígeno. Los pacientes con hemorragia intrapulmonar severa podrán requerir ventilación mecánica con presión positiva al final de la espiración (PEEP), a efectos de mantener la aireación alveolar. Si se observa hemorragia

cavitaria, la sangre extravasada podrá recogerse en forma aséptica a efectos de ser autotransfundida, lo que proveería de eritrocitos, favoreciendo así el transporte de oxígeno.

En los pacientes con hemorragias severas, el control de la hemostasis incluye la administración de sangre fresca, plasma, plasma fresco, o fresco congelado a una dosis equivalente al 5 a 10% del volumen sanguíneo del paciente cada 6 horas. Los factores dependientes de la vitamina K, se conocen también como factores estables de la coagulación, y por lo tanto se encuentran presentes en el plasma congelado hasta por 5 años desde su colecta.

Deberá administrarse vitamina K1 (filoquinona o fitomenadiona), ya que esta es la forma biológicamente más activa, y con mayor afinidad por los receptores específicos. La dosis de carga es de 5mg/kg i/m o s/c. La dosis de mantenimiento es de 2.5mg/kg dividido en 2 tomas diarias para los cumarínicos de primera generación (warfarina, difacinone) durante 5 a 7 días; y de 2.5 – 5.0mg/kg dividido en 2 tomas diarias por 15 días para los cumarínicos de segunda generación (bradifacoum, bromadiolone). Si se desconoce la fuente de intoxicación se puede optar por un tratamiento de una semana a una dosis intermedia, y controlar el TP o PIVKA a las 48 y 96 horas del cese de la terapia, continuando el tratamiento por siete días más si se encuentran alterados. Es conveniente realizar un control a las 48 horas del cese de cualquiera de los tratamientos.

La vitamina K3, o menadiona es una provitamina, el hecho de que sea una forma inactiva aunado a su escasa afinidad por los receptores de membrana de los hepatocitos hace desaconsejable su uso.

Los pacientes que presenten coagulopatías dependientes de vitamina K secundarias a disfunción hepática, obstrucción biliar o enteropatías malabsortivas, deberán también recibir un tratamiento tendiente a resolver la causa primaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hematologic Emergencies. Deborah R. Van Pelt, Ellen Miller, Linda G. Martin, and Tim B. Hackett. Emergency Medicine
The Veterinary Clinics of North America. November 1994
2. Hemostatic Abnormalities. Harold Tvedten
Small Animal Clinical Diagnosis By Laboratory Methods. Willard, Tvedten, and Turnwald
3. Coagulación Intravascular Diseminada. Guillermo Couto
4. Canine and Feline Transfusion Medicine. Anne Marie T. Kristensen and Bernard F. Feldman
The Veterinary Clinics of North America. November 1995
5. Feline Aortic Thromboemboli and Potential Utility of Thrombolytic Therapy with Tissue Plasminogen Activator. Paul D. Pion
Hemostasis
The Veterinary Clinics of North America. January 1988
6. Pathophysiology of Antithrombin III Deficiency. Robert A. Green
Hemostasis
The Veterinary Clinics of North America. January 1988
7. Systemic Arterial Thromboembolism. Steven L. Marks
Veterinary Emergency Medicine Secrets. Wayne E. Wingfield
8. Coagulation Disorders. Gregory K. Ogilvie
Veterinary Emergency Medicine Secrets. Wayne E. Wingfield
9. Pulmonary Thromboembolism. Deborah R. Van Pelt
Veterinary Emergency Medicine Secrets. Wayne E. Wingfield
10. Pulmonary Hipertension E. Christopher Orton
The Veterinary ICU Book. Wayne E. Wingfield – Mark R. Raffe Chapter 32
11. Disorders of Hemostasis. Michael S. Henson and Stephanie A. Smith
The Veterinary ICU Book. Wayne E. Wingfield – Mark R. Raffe. Chapter 49
12. Clinical and Laboratory Diagnosis of Bleeding Disorders I. B. Johnstone
The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice. January 1988.
Hemostasis
13. Abnormal Bleeding Wayne E. Wingfield and Deborah Van Pelt
The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice. November 1989
Critical Care
14. Anormalidades Hemostáticas Capítulo 89
Medicina Interna en Animales Pequeños Richard W. Nelson – Guillermo Couto