

# DESÓRDENES HEMOSTÁTICOS

*Dra. Adriana López Quintana, DMV*

## **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 asegurar además la limitación local de dichos procesos.

La disfunción o el desbalance entre los diferentes componentes de este sistema pueden 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 reemplazo o corrección de los factores hemostáticos deficientes.

A continuación describiremos el proceso hemostático normal, daremos las bases para el diagnóstico de las diferentes patologías, discutiremos las diferentes pruebas diagnósticas disponibles, así como el tratamiento de los diferentes desórdenes específicos.

## **FISIOLOGÍA DE LA HEMOSTASIS**

La hemostasis normal depende del funcionamiento e interacción apropiada entre los vasos sanguíneos, las plaquetas, los factores de la coagulación, el sistema fibrinolítico y los anticoagulantes naturales. Constantemente se están produciendo pequeñas rupturas en los vasos sanguíneos, cuando esto ocurre se produce vasoconstricción local y la liberación de diferentes sustancias que estimulan tanto la formación de un tapón plaquetario primario, lo que denominamos hemostasis primaria, como la activación de la cascada de la coagulación, tendiente a la estabilización del tapón plaquetario por fibras de fibrina o hemostasis secundaria.

Se habla de una cascada de la coagulación debido a que este proceso involucra una serie de reacciones en cadena que ocurren en forma secuencial de tal manera que la forma activa de un factor actúa activando al siguiente factor en la cadena, produciendo un efecto de cascada que termina en un evento común la formación de un coágulo estable de fibrina. Clásicamente la cascada de la coagulación se divide en una vía intrínseca, y una extrínseca. La activación de la vía intrínseca es mediada por productos circulantes, y especialmente por el contacto con superficies ásperas como el colágeno; e involucra a los factores XII, XI, IX, y VIII. La vía extrínseca requiere de factores tisulares, como la tromboplastina tisular para su activación, y comprende al factor VII.

Ambas vías confluyen en una vía común, que contiene a los factores X, V, II, I y XIII. La interacción de los factores Xa, Va, calcio y fosfolípidos plaquetarios FP3 o tisulares producen un complejo llamado complejo activador de protrombina o sistema tromboplastina. Este complejo actúa transformando a la protrombina (FII) en trombina, cuya acción sobre el factor I o fibrinógeno culmina en la formación de polímeros de fibrina. El factor XIII interviene estabilizando dichos polímeros formando así un coágulo estable de fibrina.

El sistema fibrinolítico tiene como función disolver los coágulos que se producen durante el proceso de reparación vascular. El activador tisular del plasminógeno es separado de su inhibidor al entrar en contacto con la red de fibrina del coágulo, y actúa transformando al plasminógeno en plasmina. La plasmina actúa sobre el fibrinógeno y la fibrina presentes en la red de fibrina, degradándolos a polipéptidos solubles conocidos como productos de degradación del fibrinógeno (FDP). Los FDP son retirados de la circulación a nivel hepático y del sistema retículo endotelial, su vida media es de 9 a 12 horas.

La plasmina liberada hacia la circulación general, es rápidamente inactivada por la  $\alpha_2$ -antiplasmina y la  $\alpha_2$ -macroglobulina, de manera tal que la fibrinólisis se ve limitada al lugar donde está ocurriendo la reparación vascular.

La excesiva cantidad de activadores de la plasmina o la disminución de los inhibidores, inducirán fibrinólisis patológica. La plasmina también ejerce su actividad proteolítica sobre otras sustancias involucradas en la hemostasis secundaria, incluyendo a la protrombina, y los factores V, VIII, y XII, por lo que además de disolver el coágulo, su actividad produce hipocoagulabilidad sanguínea al ocasionar la pérdida de estos factores. El aumento de la producción de los FDP o la disminución de su clearance vascular, contribuyen a aumentar la tendencia al sangrado ya que estos tienen la capacidad de interferir la agregación plaquetaria, inhibir la actividad de la trombina y obstaculizar la polimerización de la fibrina.

Existe además un sistema de anticoagulación intrínseco, responsable de neutralizar los efectos de la tromboplastina y la trombina previniendo así la propagación de la coagulación intravascular como consecuencia de una injuria vascular mínima. Los anticoagulantes naturales incluyen al sistema antitrombina y su complejo con heparina, una  $\alpha_2$ -macroglobulina, y dos proteínas dependientes de la vitamina K, las proteínas C y S entre otros.

La ATIII, también conocida como cofactor de heparina, provee el 80% de la actividad anticoagulante del plasma. Su efecto anticoagulante radica en su capacidad de desactivar no solo la trombina sino otras varias proteasas del sistema de la coagulación como los factores XIIa, XIa, Xa, IXa, calicreína y plasmina. La heparina interactúa con la ATIII, aumentando cien a mil veces la afinidad de esta última por los factores activados de la coagulación.

Mientras que la  $\alpha_2$ -macroglobulina interviene en el sistema de anticoagulación natural al inactivar también los factores XII y XI activados, la trombina y la calicreína. La proteína C y su cofactor la proteína S ejercen su efecto anticoagulante al inhibir los factores Va y VIIIa.

Por una descripción detallada de estos procesos remitirse al capítulo de Hemostasis.

## **ANAMNESIS E HISTORIA CLÍNICA**

La obtención de una historia clínica detallada es de importancia primordial. 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.

Al evaluar un paciente con sangrado espontáneo o excesivo debemos plantearnos una serie de preguntas, las cuales pueden arrojar luz sobre la patogenia involucrada en el desarrollo de la coagulopatía.

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

En ocasiones la presencia de sangrado nasal puede deberse a la presencia de infecciones micóticas o bacterianas locales, o al desarrollo de neoplasias. El sangrado genito-urinario puede ser causado por la presencia de TVT (tumor venéreo transmisible), celo, prostatitis, trauma o desgarros locales. El desarrollo de hemartrosis puede ser el resultado de trauma local. Habitualmente, un defecto hemostático generalizado 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 factor de von Willebrand (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?*

Si este ocurre en un paciente adulto se sospechará de un desorden adquirido. Las enfermedades hereditarias asociadas a anomalías severas, usualmente se expresan temprano en la vida del paciente. Las formas más leves pueden pasar desapercibidas en etapas tempranas a no ser que el paciente pertenezca a una raza que requiere cirugía cosmética en el período postnatal. Una historia de episodios recurrentes sugiere la presencia de una enfermedad hereditaria, aunque 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).

Aunque las enfermedades adquiridas pueden presentarse en cualquier raza, 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 estar asociado a 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	San Bernardo, Borzoi
	Disfibrinoginemia	
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-Power	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 modificado pueden inducir la aparición de trombocitopenia, trombocitopatías o ambas.

#### 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 involucrados en la cascada de la coagulación.

#### 8. ¿Puede el animal acceder a sustancias tóxicas ya en forma accidental o intencional (rodenticidas)? ¿Vaga libremente? ¿Algún miembro de la familia recibe medicación antitrombótica, tiene el paciente acceso a estos medicamentos?

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. El hiperadrenocorticismos, las enfermedades perdedoras de proteínas y algunas cardiopatías se asocian a la aparición de fenómenos tromboembólicos.

### PRESENTACIÓN CLÍNICA

El diagnóstico de los desordenes hemostáticos puede resultar un reto. Los trastornos en la coagulación pueden observarse como una condición en la que la sangre escapa en forma anormal de los vasos sanguíneos 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 en 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, hematoquecía, 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, por otro lado 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 coagulación intravascular diseminada.

La apariencia clínica de los fenómenos tromboticos o tromboembolicos depende del sitio de alojamiento de la interferencia al flujo vascular. Las trombosis venosas se manifiestan como un proceso algido asociado a la detención de la evacuación sanguínea en la región distal al vaso involucrado. Así en las trombosis venosas apendiculares, se observa un proceso algido local, caracterizado por el desarrollo de edema y eritema regional, y en ciertas ocasiones la presencia un cordón palpable en la vena afectada. Las trombosis de la vena portal o mesentérica se asocian al desarrollo de dolor abdominal agudo, anorexia, vómitos y diarrea. Mientras que la trombosis de la vena cava se manifiesta con el desarrollo de ascitis, edema de los miembros posteriores y dolor abdominal. Los pacientes con tromboembolismo pulmonar usualmente desarrollan distress respiratorio agudo e hipoxemia.

El tromboembolismo arterial implica la disminución o ausencia de perfusión en los tejidos irrigados por el vaso afectado, manifestándose con el desarrollo de hipoxia tisular localizada. El tromboembolismo arterial apendicular se manifiesta con el desarrollo agudo de claudicación, paresia o paraplejia, asociado a ausencia o disminución de la intensidad del pulso de aquellos vasos ubicados a caudal o distal del trombo (femoral, metatarsiano, o metacarpiano dorsal), miembros fríos, y cianosis más manifiesta en los lechos ungulares. El tromboembolismo arterial a nivel visceral provoca abdomen agudo y/o pérdida de función del órgano afectado. Mientras que los pacientes con trombosis cerebral o coronaria pueden presentar muerte súbita.

### **DIAGNÓSTICO CLÍNICO PATOLÓGICO**

La evaluación clínico-patológica del sistema hemostático esta indicada en los pacientes que presenten sangrado espontáneo, en aquellos que requieran cirugía y padezcan enfermedades comúnmente asociadas al desarrollo de desórdenes hemostáticos secundarios (insuficiencia hepática, uremia, hemangiosarcoma), o en razas con alta prevalencia de coagulopatías congénitas. El diagnóstico de los defectos hemostáticos, deberá basarse en la localización general del área afectada, ya sea los vasos sanguíneos, las plaquetas, los factores de la coagulación o el sistema fibrinolítico.

Para determinar en forma certera el origen del defecto deberán realizarse tests de laboratorio. 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 parcial de tromboplastina activado (TPTA), 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 hematocrito (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.

### **EXÁMENES DE LABORATORIO**

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 como consecuencia.

El uso de jeringas y tubos de plástico o vidrio siliconizado reduce la activación por contacto de superficie, por lo que se prefieren a los recipientes de vidrio común.

El 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, en tales casos muchas veces es necesario que la extracción sanguínea sea realizada en el propio laboratorio.

La tabla 2 muestra un listado de los diferentes test involucrados en la evaluación del perfil hemostático.

#### **Morfología, estimativo y conteo plaquetario**

Si ocurre activación plaquetaria durante la colecta las plaquetas se aglutinarán lo que producirá estimativos y conteos erróneos. La presencia de cúmulos plaquetarios en los bordes del frotis sanguíneo son indicativos de activación plaquetaria, su observación indica la necesidad de obtener una nueva muestra.

A continuación deberán estudiarse bajo objetivo de inmersión varios campos en monocapa representativos (región en la que los glóbulos rojos raramente contactan entre sí). El estimativo plaquetario consiste en contar y promediar el número de plaquetas observado por campo de inmersión, este número normalmente está comprendido entre 10-15. Como regla general cada plaqueta representa entre 12000-15000 plaquetas/ul, como los recuentos mayores a 30000/ul raramente se asocian a sangrado espontáneo en presencia función plaquetaria normal, los estimativos mayores de 3-5 plaquetas raramente indican a la trombocitopenia como el motivo primario de sangrado.

El frotis también permite evaluar la morfología plaquetaria, (tamaño, grado de granulación). La presencia de gran número de plaquetas grandes puede sugerir trombopoiesis activa. Las plaquetas de mayor tamaño han sido asociadas con una mayor funcionalidad. Los nuevos hemocitómetros brindan una información objetiva del volumen plaquetario medio (VPM). La masa plaquetaria es el producto entre el número de plaquetas y su VPM, este parámetro podría resultar en una medida más funcional que el simple conteo.

Un conteo manual puede realizarse en la clínica utilizando un hemocitómetro. Los contadores automáticos pueden resultar más precisos. Sin embargo, los analizadores que estudian el grosor del buffy coat, pueden brindar resultados erróneos ante la presencia de plaquetas de mayor tamaño.

#### **Tiempo de sangrado de la mucosa bucal**

El tiempo de sangrado mucoso evalúa la función plaquetaria, esta indicado en aquellos pacientes cuyo número plaquetario es normal, pero los signos clínicos o la raza sugieren la presencia de un defecto hemostático primario. Su realización implica la realización de un corte estandarizado (lanceta especial) en la mucosa bucal. Se utiliza papel de filtro o gasa para limpiar la sangre 2 a 3 mm por debajo de la incisión, es importante evitar el contacto con la superficie del corte para evitar interferir con la formación del tapón hemostático primario. Los tiempos de sangrado son variables considerándose normal 2 a 3 minutos para los caninos y 1,5 a 2,5 minutos para los felinos. Muchos pacientes caninos

tolerarán el procedimiento, mientras que los felinos en particular requerirán sedación leve (18mg/kg de ketamina i/m + 0.07mg/kg de atropina y 0.18mg/kg de acetilpromacina).

Este test se verá prolongado en casos de trombocitopenia, trombotopías y enfermedad de von Willebrand. Algunos defectos hemostáticos secundarios como la hemofilia y el antagonismo de la vitamina K se asocian a la presencia de recurrencia del sangrado. El tiempo de sangrado mucoso es normal, pero debido a la ausencia de estabilización secundaria del tapón plaquetario por la red de fibrina el paciente vuelve a sangrar desde el sitio de punción.

PRINCIPALES TEST DE LABORATORIO PARA EL DIAGNÓSTICO DE PROBLEMAS HEMOSTÁTICOS				
	Plaquetas	Factores de la coagulación	Sistema Fibrinolítico	Vasos sanguíneos
<b>Función normal</b>	Tapón plaquetario	Coágulo de fibrina	Disolución del coágulo	Retener la sangre
<b>Formas de evaluación</b>	<u><b>Trombocitopenia</b></u> - Conteo plaquetario - Estimativo plaquetario  <u><b>Trombotopía</b></u> - Tiempo de sangrado mucoso	<u><b>Coagulopatías</b></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 y común -	<u><b>Coagulopatías Consuntivas</b></u> - Productos de Degradación del Fibrinógeno (FDP) - Dímero D	<u><b>Vasculopatías</b></u> - Histopatología

Tabla 2

### Tiempo de coagulación activado TCA

El tiempo de coagulación activado (TCA) es un test simple, que sirve para descartar en forma grosera la presencia de coagulopatías asociadas a factores presentes en la vía intrínseca (factores XII, XI, IX, y VIII) y común (factores X, V, II y I). Este test se realiza colocando 2ml de sangre recién extraída en un tubo especial que contiene tierra de diatomea como activante (tubo de tapa gris). Se invierte unas cinco veces y se coloca a 37° C durante 60 segundos, luego de los cuales el tubo es invertido cada 5 segundos en busca de coágulos en formación. El TCA normal es de 60 a 110 segundos en el perro, y de 50 a 75 segundos en el gato.

Dado que las plaquetas proporcionan el fosfolípido (FP3), requerido para la formación del coágulo, las trombotopías severas pueden prolongar el TCA en presencia de niveles normales de los factores de la coagulación. Este test no es muy sensible ya que un factor en particular debe estar disminuido por debajo del 5% de su concentración normal para afectar el TCA.

### Tiempo parcial de tromboplastina activado TPTA o KPTT

El tiempo parcial de tromboplastina activado (TPTA) es más sensible y específico que el TCA, en la evaluación de la vía intrínseca y común. Este test se verá prolongado cuando las deficiencias sean menores al 30% de lo normal, detectando así defectos que no pueden ser determinados por el TCA (portadores de hemofilia A o B con 40 a 60% de deficiencia en los factores VIII y IX respectivamente). El TPTA no se ve afectado por la presencia de trombocitopenia ya que el reactivo utilizado como activante provee el fosfolípido necesario. El TPTA se prolonga con el uso de heparina no fraccionada (HNF), por lo que resulta de elección para evaluar el grado de anticoagulación de un paciente que está recibiendo esta droga.

### Tiempo de protrombina TP

El TP evalúa primariamente la vía extrínseca (FVII), y la común. Uno de los principales usos de este estudio es la sospecha de deficiencia o antagonismo de la vitamina K. De los factores dependientes de la vitamina K (factores II, VII, IX, y X), el factor VII es el de vida media más corta, por lo que el TP se ve afectado en forma más temprana y presenta un mayor incremento relativo.

El TP es utilizado en conjunción con el TPTA, para poder delimitar un problema que afecte una vía particular. Así un defecto en la vía extrínseca prolongará el TP, pero no afectará al TPTA, y un defecto en la vía intrínseca aumentará el TPTA, manteniendo el TP normal. Mientras que la deficiencia de un factor perteneciente a la vía común afectará ambos tests. (Fig.1)

### Proteínas inducidas por el antagonismo de la vitamina K. PIVKA

El Trombotest o PIVKA es un test que identifica la presencia de las formas defectuosas, debido a la ausencia de gammacarboxilación de los residuos del ácido glutámico, de los factores dependientes de

la vitamina K,. Este test se verá afectado en mayor proporción, y en forma más temprana que el TP. El PIVKA se ve prolongado ante la intoxicación con rodenticidas anticoagulantes, disminución de la síntesis hepática de los factores dependientes de la vitamina K o deficiencia dietaria de la misma.

#### **Russell's Viper Venom Time RVVT**

Este test evalúa únicamente la vía común (factores X, V, II y I), sin embargo, no siempre se encuentra disponible.

#### **Tiempo de trombina TT**

El tiempo de trombina mide el tiempo requerido por un exceso de trombina exógena para catalizar la transformación de fibrinógeno en fibrina. El TT se verá prolongado con la disminución de la cantidad de fibrinógeno disponible, la presencia de fibrinógeno anormal, y ante la presencia de inhibidores de la trombina como la heparina o los FDP. La causa más común de prolongación del TT es una coagulopatía consuntiva.

La figura 1 muestra un esquema de los principales test diagnósticos utilizados para evaluar la cascada de la coagulación, indicando en forma general que factores comprende.

#### **Antitrombina III**

La cantidad de antitrombina III puede ser evaluada mediante un ensayo cromogénico disponible sólo en algunos laboratorios especializados. Dado que la ATIII es una proteína pequeña, pueden observarse pérdidas excesivas en las enteropatías perdedoras de proteínas y en las glomerulonefropatías. La ATIII es consumida en exceso en la coagulación intravascular diseminada, siendo uno de los parámetros más afectados en esta patología.

#### **Productos de degradación de la fibrina/fibrinógeno FDP**

La acción de la plasmina sobre la fibrina y/o el fibrinógeno produce el acúmulo de FDP en el plasma. La cantidad de FDP puede ser estimada por un test de aglutinación de partículas. El incremento de los FDP indica la presencia de fibrinólisis y fibrinogenólisis excesiva (CID, trombosis, rodenticidas anticoagulantes), o disminución del clearance hepático de estas proteínas.

#### **Dímero-D**

El dímero D es un neoantígeno formado como resultado de la acción de la plasmina sobre de la fibrina. Como el dímero D no se genera durante la digestión del fibrinógeno, este test resulta un indicador específico de la fibrinólisis, siendo un indicador más específico de la formación y disolución excesiva de los coágulos.

Su aumento podría respaldar el diagnóstico de CID. También ha demostrado ser un indicador efectivo de trombosis activa en los humanos. (Fig.2)

#### **Tests específicos**

Se han desarrollado múltiples ensayos para identificar la deficiencia de un factor particular. El de mayor uso, aplica el principio de que el agregado de plasma normal a un plasma conocido como deficiente en un factor particular, corregirá el problema hemostático presente en este último. Así el ensayo para el factor VIII compara la capacidad de un plasma normal y el del paciente para corregir un tiempo de coagulación anormal de un plasma que se sabe deficiente en este factor. Si el paciente padece hemofilia A, su plasma no corregirá el TPTA.

Una aproximación alternativa consiste en utilizar un reactivo que active la cascada de la coagulación en un punto determinado, de tal forma que la prolongación en la coagulación es indicativa de la deficiencia de un factor ubicado por debajo de este punto en la secuencia. Así el veneno de la serpiente de Taipan convierte la protrombina en trombina en ausencia de otros factores, y es utilizado para cuantificar los niveles de protrombina.

El antígeno del factor de von Willebrand (vWF:Ag), también conocido como antígeno relacionado al factor VIII (VIII:Ag o VIII:RAG) es una proteína específica requerida para la adhesión plaquetaria, y es deficiente en los caninos que padecen enfermedad de von Willebrand. Los niveles de vWF:Ag pueden ser cuantificados por electroinmunoensayo en un gel de agarosa, o mediante el uso de un veneno de serpiente específico que produce la aglutinación de las plaquetas fijadas con formalina sólo ante la presencia de vWF:Ag.

En la tabla 3, se pueden observar los resultados esperados de un perfil hemostático para diferentes enfermedades.

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 implican un riesgo potencial grave para la vida. 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. Los medicamentos 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 las 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 normo térmicos. 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 hematocrito 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 hematocrito; 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 crioprecipitados.

La transfusión de productos que contengan plaquetas (sangre fresca, plasma enriquecido, concentrados plaquetarios), puede estar indicada 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. No obstante, 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).

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).

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, corticosteroides, entre muchas otras), a desórdenes adquiridos (desórdenes linfoproliferativos, CID, uremia), o hereditarios (Enfermedad de von Willebrand, ciertos desórdenes en los Hounds).

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

### **Trombocitopenia**

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 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 método de diagnóstico rápido para descartar o confirmar la presencia de trombocitopenia consiste en evaluar un frotis sanguíneo. Si se observan 5 a 15 plaquetas por campo de inmersión (estimativo plaquetario) el resultado es normal, y la trombocitopenia se descarta como causa del problema hemostático. En general los pacientes tendrán una tendencia a sangrar con conteos plaquetarios inferiores a 40000/ul (2 - 3 plaquetas por campo), pero no presentarán sangrado espontáneo hasta que el número de plaquetas no caiga por debajo de 20000/ul (menos de 2 plaquetas por campo). Antes de realizar el diagnóstico, debemos asegurar la ausencia de errores en la evaluación de laboratorio (toma correcta de la muestra, confirmar ausencia de cúmulos plaquetarios).

Una vez confirmada la trombocitopenia mediante el recuento o la evaluación de un frotis sanguíneo, 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 un aumento en la utilización 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 destrucción, secuestro, y/o 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 esférica, 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 sangrados secundarios (hematomas, sangrado cavitario) y en los pacientes que exhiben fragmentos eritrocitarios en un extendido sanguíneo. Estos signos sugieren la presencia de CID.

<b>Etiología de Trombocitopenia canina y felina</b>	
<b>Producción anormal o disminuida</b>	<b>Aumento del consumo/secuestro/destrucción</b>
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
Mielotisis 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.

El uso de corticoesteroides está indicado en aquellos 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 puede ser disminuida en forma gradual a razón de 25% cada 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 corticoidea prolongada e incluso durante el resto de su vida.

La ciclofosfamida a la dosis de 50mg/m<sup>2</sup> 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 a una dosis de 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 trombocitopenias inmunomediadas 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 esteroidea 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/m<sup>2</sup> 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 son de presentación mucho menos frecuente.

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.

Los síndromes de disfunción plaquetaria pueden ser congénitos hereditarios o adquiridos. Algunas razas caninas presentan desórdenes plaquetarios específicos (ver tabla 5). Sin embargo, la trombocitopatía hereditaria más frecuente es la enfermedad de von Willebrand, que puede afectar varias razas.

Las trombocitopatías adquiridas son mucho más corrientes, y se asocian a terapia con antiinflamatorios no esteroideos (AINES), falla renal, uremia, pancreatitis, enfermedad hepática, gammopatías monoclonales, Ehrlichiosis, infecciones retrovirales, farmacoterapias, TIM y CID.

<b>Síndromes de disfunción plaquetaria</b>	
<b>Hereditarios</b>	<b>Adquiridos</b>
Enfermedad de von Willebrand - varias razas	Inducida por medicamentos - Antiprostaglandínicos
Trombocitopatía trombosténica canina - Otterhound	- Antibióticos
Trombocitopatía canina - Basset hound	- Fenotiazinas
- Foxhound	- Vacunas
Enfermedades por deficiencia del colágeno o Síndrome de Ehlers-Danlos - varias razas	- Digoxina
	Secundarios a otras enfermedades
	- Desórdenes mieloproliferativos
	- Lupus eritematoso sistémico
	- 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.

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 o enfermedad de von Willebrand de tipo I, presenta una herencia dominante, severidad clínica variable, y concentraciones reducidas de vWF normal. 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, epistaxis, y tendencia al sangrado posquirúrgico. 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 más comunes en la clínica, pudiendo deberse a la 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, 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 la producción, como ocurre en la CID con los productos de degradación del fibrinógeno PDF; 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 mal absorción 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 ciertos 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 de esta.

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, el del tiempo de protrombina (TP) es el test de coagulación 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 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 autotransfundada, 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 pro-vitamina, 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 mal-absortivas, deberán también recibir un tratamiento tendiente a resolver la causa primaria.

#### **Coagulación Intravascular Diseminada CID**

La coagulación intravascular diseminada, previamente referida como coagulopatía consuntiva o síndrome de desfibrinación, refiere a un síndrome dinámico complejo en el cual la coagulación

intravascular excesiva lleva a microtrombosis multiorgánica y sangrado paradójico causado por el consumo excesivo y la inactivación de las plaquetas y los factores de la coagulación secundariamente al aumento de la fibrinólisis. Su presentación es relativamente común en perros y gatos.

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 el daño endotelial, la presencia de tromboplastina circulante, endotoxemia, la activación plaquetaria, y la liberación de pro coagulantes tisulares, entre otros. Puede por lo tanto asociarse a electrocución, golpe de calor, sepsis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, quemaduras extensas, infecciones virales, trauma, hemólisis, pancreatitis, vólvulo-dilatación gástrica, infecciones bacterianas, hepatitis aguda, y a algunas neoplasias (Tabla 6).

### **Fisiopatología**

Para comprender la fisiopatología de la CID debemos pensar en todo el sistema vascular como una unidad y en su patogénesis como la exageración de los mecanismos hemostáticos normales.

Uno o varios de los mecanismos desencadenantes ya mencionados, se generan y actúan al unísono en múltiples lugares de la microvasculatura corporal. Una vez activada la cascada de la coagulación alcanzando toda la microvasculatura sistémica, tienen lugar varios eventos. Es importante comprender que, a pesar de que se enumeran secuencialmente, la mayoría ocurre en forma simultánea, y la intensidad de cada proceso individual varía con el tiempo, lo que lleva a un proceso extremadamente dinámico.

Primero, se forman coágulos primarios y secundarios, esto ocurre en múltiples pequeños vasos simultáneamente, originando microtrombosis generalizada, y eventualmente isquemia multiorgánica. Durante este proceso de coagulación intravascular excesiva, se consumen tanto las plaquetas como las proteínas de la coagulación, consecuentemente se observa trombocitopenia y deficiencia de factores hemostáticos. En forma secundaria, se activa el sistema fibrinolítico, lo que produce lisis de los coágulos, inactivación de varios factores de la coagulación e interferencia en la actividad plaquetaria debido a la acción de la plasmina y de los productos de degradación de la fibrina (PDF). Asimismo, la ATIII y posiblemente también las proteínas C y S son consumidas en el intento de poner alto a la coagulación intravascular, llevando así a "exhaustar" los anticoagulantes naturales. La formación de redes de fibrina en la microcirculación produce fragmentación de los glóbulos rojos (glóbulos rojos fragmentados, o esquitocitos) y anemia hemolítica.

Como consecuencia observamos un paciente con trombosis multisistémica (causada por coagulación intravascular excesiva y depleción de los anticoagulantes naturales), que sangra espontáneamente (como resultado de trombocitopenia, funcionamiento inadecuado de las plaquetas, inactivación y consumo excesivo de los factores de la coagulación).

Este proceso tiene además la capacidad de autopropagarse y autoperpetuarse. La enfermedad primaria de no ser controlada, en ocasiones continúa generando factores desencadenantes. Mientras que la hipoperfusión tisular resulta en la producción de factores o condiciones "promotoras" de CID, incluyendo hipoxia, acidosis, disfunción hepática, renal y pulmonar (síndrome de disfunción multiorgánica MODS), y liberación de factores depresores del miocardio. La función del sistema mononuclear fagocitario (SMF) se ve también dificultada, de forma tal que los PDF y otros subproductos, así como las bacterias absorbidas desde el tracto gastrointestinal, no pueden ser limpiadas de la circulación, agravando el cuadro. Es de fundamental importancia atender en forma terapéutica todos estos factores.

### **Signos Clínicos**

Las dos presentaciones más comunes en los perros son la crónica silente (subclínica) y la aguda fulminante. En la mayoría de los gatos la CID es subclínica.

En la forma crónica, el paciente no experimenta sangrado espontáneo, pero una evaluación clínico-patológica del sistema hemostático revela anomalías compatibles con este síndrome. Esta forma de CID parece ser común en los perros con enfermedades malignas y otros desórdenes crónicos.

<b>Afecciones asociadas a Coagulación Intravascular Diseminada</b>	
<b>Caninos</b>	<b>Felinos</b>
Hemangiosarcoma	Insuficiencia/enfermedad hepática
Sepsis	Neoplasias (principalmente linfoma)
Anemia hemolítica inmunomediada	Peritonitis Infecciosa Felina
Pancreatitis	Trauma
Vólvulo-dilatación gástrica	
Electrocución	

Golpe de calor	
Dirofilaria immitis (gusano del corazón)	
Otras neoplasias	
Trauma	
Quemaduras extensas	

Tabla 6

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

Sin importar la patogénesis, los perros con CID aguda frecuentemente presentan sangrado profuso espontáneo, en combinación con signos secundarios a anemia e hipovolemia (hipoperfusión y disnea), o trombosis orgánica parenquimatosa con evidencia clínica y clínico-patológica de disfunción multiorgánica. Los signos clínicos de sangrado sugieren tanto sangrado primario (petequias, equimosis, sangrado mucoso), como secundario (hematomas, sangre en cavidades corporales).

### Diagnóstico

Varios hallazgos hematológicos ayudan a dar respaldo a un diagnóstico presuntivo de CID, incluyendo anemia hemolítica, hemoglobinemia, hemoglobinuria, presencia de glóbulos rojos fragmentados o equitocitos, trombocitopenia, neutrofilia con desviación a izquierda, y en raras ocasiones neutropenia. La mayoría de estos hallazgos son evidentes luego de un hematocrito, y un frotis sanguíneo.

Los procesos trombóticos diseminados constituyen una causa importante de fallo multiorgánico. Las anomalías bioquímicas séricas en los perros con CID incluyen hiperbilirrubinemia (secundaria a hemólisis y/o trombosis hepática), azotemia e hiperfosfatemia (si es severa es indicativa de microembolización renal), disminución del contenido total de CO<sub>2</sub> (causado por la acidosis metabólica), y si el sangrado es lo suficientemente severo, panhipoproteïnemia.

El urianálisis usualmente revela hemoglobinuria (coloración roja de la orina que se mantiene luego de la centrifugación) y bilirrubinuria, con proteinuria y cilindruria ocasional (indicativo de falla renal aguda).

En estos enfermos se observa un aumento en el dímero D y del antígeno antiactivador tisular del plasminógeno, mientras que el factor XII y el plasminógeno están disminuidos, indicando una fibrinólisis activada. En una segunda fase evolutiva, la capacidad del sistema fibrinolítico está muy inhibida. La actividad del activador tisular del plasminógeno puede ser indetectable por agotamiento del endotelio. La función del inhibidor del activador tisular del plasminógeno está elevada al ser un reactante de fase aguda, el tiempo de lisis del coágulo está alargado y la α<sub>2</sub> antiplasmina es normal. La coagulación se activa moderadamente, y las plaquetas, antitrombina III y proteína C están disminuidas, el tiempo de protrombina alargado y el fibrinógeno normal. La gravedad de la enfermedad se correlaciona con la extensión de las alteraciones.

En forma genérica, el diagnóstico de CID se realiza si el paciente muestra tres o más de las siguientes anomalías hemostáticas: trombocitopenia, prolongación del TP, prolongación del TPTA, hipofibrinoginemia, aumento de los PDF, y disminución de la concentración de ATIII (ver Tabla 7).

La disminución de la actividad del factor V y de la concentración de fibrinógeno como consecuencia del consumo excesivo secundario a hiperfibrinólisis, son indicadores fieles de CID, su retorno hacia valores normales han demostrado ser indicadores apropiados de la interrupción efectiva de la CID.

Parámetros clínicos y paraclínicos utilizados en el Diagnóstico de CID		
Observaciones y Test de Laboratorio	CID aguda	CID crónica
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 7

### **Tratamiento**

El tratamiento de la CID debe controlar o erradicar de la enfermedad primaria, inhibir la trombosis, brindar soporte a la microvasculatura y perfusión tisular, reemplazar las plaquetas y los factores de la coagulación, y prevenir las posibles complicaciones.

**El control de la enfermedad primaria** variará de acuerdo al diagnóstico y podrá incluir desde antibióticoterapia, hasta quimioterapia o cirugía, entre muchas otras.

**La inhibición de la trombosis** se logra mediante la administración de heparina. La heparina, cuando existe suficiente ATIII disponible, detiene la coagulación intravascular, lo que disminuye como consecuencia la actividad del sistema fibrinolítico, y libera así al sistema de la producción de nuevos PDF y de su efecto inhibitorio sobre los factores de la coagulación y las plaquetas.

La heparina actúa como cofactor de la ATIII, por lo que no es efectiva si no existe suficiente ATIII en el plasma. Todos aquellos pacientes que presenten un nivel de ATIII inferior al 75%, deberán ser transfundidos con sangre fresca, plasma fresco congelado, o crioprecipitado.

Existen dos tipos de heparinas disponibles en el mercado la heparina no fraccionada (HNF), y las heparinas de bajo peso molecular (HBPM). La principal acción anticoagulante de ambos tipos de heparinas se debe a su unión a la ATIII a través de un pentasacárido ("pentasacárido crítico"), que se encuentra distribuido aleatoriamente a lo largo de todas las cadenas, lo que hace aumentar mil veces su capacidad de inhibir a la trombina o factor IIa, y a los factores XIIa, XIa, Xa, IXa, calicreína y plasmina.

Cualquier cadena que contenga este pentasacárido puede unirse a la ATIII, causando un cambio conformacional en el lugar activo de fijación de la ATIII con el factor Xa, lo que acelera su interacción con este último produciendo finalmente su inactivación. En cuanto a la acción de la heparina sobre el factor II, es necesaria la formación de un complejo ternario heparina-ATIII-trombina para dar lugar a la inactivación de éste, y este complejo sólo se puede formar con cadenas de al menos 18 sacáridos de longitud (peso molecular [PM] > 5.400 Daltons).

La heparina no fraccionada está conformada por una mezcla heterogénea de cadenas de mucopolisacáridos sulfatados de diferente longitud, con un peso molecular que oscila entre 3.000 y 30.000 Daltons.

La farmacocinética y farmacodinámica de la HNF es compleja. La mayoría de la dosis administrada se une en forma extensa a las células endoteliales, macrófagos y proteínas plasmáticas. Una vez que estos sitios se ven saturados, aparece heparina libre en el plasma siendo metabolizada por el sistema retículo endotelial y el hígado y, excretada en forma lenta por el riñón. La variabilidad en las concentraciones plasmáticas de las proteínas ligadoras de heparina implica que la HNF cambie constantemente el porcentaje de interacción con ATIII, haciendo impredecible la intensidad de la anticoagulación. Algunas de estas proteínas fijadoras de heparina, son reactantes de fase aguda que se incrementan notablemente en los pacientes que padecen muchas de las enfermedades que ocasionan CID, mientras que otras como el factor 4 plaquetario y el factor de von Willebrand, se liberan en grandes cantidades ante cualquier evento trombótico. Todos estos factores ocasionan que la cinética de la HNF sea extremadamente variable entre individuos e incluso en un mismo individuo. Por lo tanto, no se puede esperar la producción de un nivel uniforme de anticoagulación o efecto antitrombótico a ninguna dosis fija.

La heparina sódica es una HNF. Tradicionalmente, existen cuatro rangos de dosis para la heparina sódica:

Mini-dosis: 5 a 10 UI/kg. S/C cada 8hs  
Baja-dosis: 25 a 100 UI/kg. S/C cada 8hs  
Dosis-intermedia: 150 a 500 UI/kg. S/C o I/V cada 8hs  
Dosis-alta: 750 a 1000 UI/kg. S/C o I/V cada 8hs

Se recomienda el uso de mini-dosis y dosis baja de heparina sódica en combinación con sangre o subproductos. Esta dosis no prolonga el TCA o el TPTA en perros normales (un mínimo de 150 a 250 UI/kg cada 8hs es lo necesario para prolongar el TPTA en perros normales), y parece ser biológicamente activa en estos pacientes, al revertir con éxito algunos de los signos clínicos y de las anomalías hemostáticas.

El echo de no prolongar el TPTA o el TCA es extremadamente benéfico en el manejo de los pacientes con CID, ya que permite evaluar la evolución del paciente. La prolongación del TCA o del TPTA, en un paciente con CID que esta recibiendo mini-dosis de heparina, indica un deterioro del cuadro clínico, y la necesidad de un cambio en el tratamiento. Mientras que en los pacientes que reciben una dosis baja a intermedia de heparina, es imposible predecir, basados en el monitoreo hemostático si la prolongación del TPTA es el resultado de una dosis excesiva de heparina o de la progresión del síndrome. Por otro lado, las dosis bajas reducen el riesgo de complicaciones hemorrágicas.



La primera dosis de heparina usualmente se adiciona a la sangre o plasma a ser transfundido, y se deja reposar a temperatura ambiente por aproximadamente 30 minutos. Esto permitiría una mejor interacción heparina-ATIII in vitro, de forma tal que al realizar la transfusión, el complejo heparina-ATIII ya estaría formado y activado. La administración intravenosa lleva a niveles iniciales altos y una vida media corta, por lo que deberá continuarse la terapia por vía subcutánea, la vía intramuscular está contraindicada debido a la posibilidad de la formación de hematomas.

Si existe evidencia de microtrombosis severa y disfunción multiorgánica, como azotemia marcada con orina isostenúrica, incremento de la actividad de las enzimas hepáticas, o disnea e hipoxemia, podrá implementarse una dosis intermedia o alta de heparina. El objetivo es prolongar el TCA 2 a 2.5 veces respecto de su valor normal.

En la eventualidad de que ocurra sobre-heparinización puede administrarse sulfato de protamina mediante infusión intravenosa lenta. La protamina es una proteína que presenta una fuerte reacción básica y actúa neutralizando la heparina circulante (muy ácida por naturaleza) al formar una sal inactiva, así su dosificación depende de la cantidad de heparina administrada y no del peso del paciente. La dosis es equivalente a 1mg de protamina por cada 100UI de la última dosis de heparina; el 50% de la dosis calculada se administra una hora después de la heparina, y un 25 % dos horas después de la última dosis de heparina. El resto de la dosis podrá ser administrada si estuviera clínicamente indicada. El sulfato de protamina debe ser administrado con precaución, dado que puede verse asociado a anafilaxia aguda en el perro. Una vez alcanzado el objetivo clínico, la dosis de heparina debe ser reducida en forma gradual en 3 a 4 días.

Aunque la HNF inhibe la acción de la trombina y del factor Xa, su efecto se produce fundamentalmente a expensas de la inhibición del factor Xa, debido a que la inhibición de la trombina unida a la fibrina requiere una dosis mayor de heparina. La importancia relativa de la inhibición del factor Xa y IIa no está del todo clara, pero clásicamente se ha relacionado la actividad antitrombótica con el factor Xa y la actividad anticoagulante (prohemorrágica) con el factor IIa.

Las HBPM son fragmentos de 2.000 a 9.000D. Las HBPM se unen a la antitrombina III, pero debido a que entre un 50-75% de las cadenas que forman estas moléculas poseen una "longitud crítica" menor de 18 sacáridos, son capaces de inhibir el factor Xa, pero no el IIa. Esta característica podría implicar la disminución del riesgo de complicaciones hemorrágicas, sin afectar su potencial antitrombótico cuando se las compara con la HNF. Así mismo, su baja unión a las plaquetas minimiza aún más el riesgo de aparición de fenómenos hemorrágicos y una baja incidencia de trombocitopenia inducida.

La reducción del riesgo hemorrágico cuando se utilizan HBPM puede resultar ventajosa en el tratamiento de la CID aguda, ventaja que se ve incrementada por el hecho de que las HBPM presentan menor grado de inhibición del factor plaquetario 4 (FP4) que la HNF.

Si se las compara con las HNF, las HBPM poseen una menor capacidad de unión a proteínas no específicas y a los macrófagos impidiendo así el proceso de recaptación hepática. Igualmente su depuración renal es más lenta, lo que explicaría la mejora en la predictibilidad dosis-respuesta y su vida media más prolongada. Además, presentan una capacidad reducida para unirse a las células endoteliales, por lo que su absorción es mayor luego de la aplicación subcutánea, resultando en una óptima biodisponibilidad.

En un estudio multicéntrico, doble ciego, en el que se incluyeron 125 pacientes humanos, diagnosticados de CID. Se asignó de forma aleatoria el tratamiento con la HNF o con una HBPM, observándose una mejoría en cuanto a los síntomas orgánicos del 8,2 y del 20,5%, respectivamente. En cuanto a la eficacia global en los casos que presentaban niveles de ATIII pretratamiento menores de 21 mg/dl o menor del 70%, en el grupo que recibió HBPM se puso de manifiesto una tasa de mejoría significativamente superior a la del grupo de HNF. Se produjo una mejoría de los síntomas de sangrado en un 33,3% de los pacientes con HBPM, siendo de un 18,5% en el grupo de la HNF, y la tasa de seguridad de la HBPM fue de un 93,4% respecto a un 79,7% con la HNF. Los autores de este estudio concluyeron que las HBPM son agentes terapéuticos útiles en el tratamiento de pacientes con CID y que su eficacia y seguridad son significativamente superiores a las de la HNF.

Aunque todas las HBPM poseen características similares, existen diferencias entre ellas en cuanto a peso molecular, vida media y selectividad por el factor Xa. Dado que la seguridad y eficacia están íntimamente relacionadas con la estructura molecular, cada una de las presentaciones debe considerarse como un fármaco distinto con cualidades y deficiencias propias. De forma análoga, los hallazgos de los estudios clínicos llevados a cabo con un preparado, no pueden ser extrapolados a los demás. En principio, después de todo lo expuesto, parece lógico pensar que la HBPM ideal sería aquella con un peso molecular más bajo y, por ello, con una mejor relación actividad anti-Xa/anti-IIa, de forma que se acentúe el efecto antitrombótico, minimizando el potencial hemorrágico. Otros factores importantes a tener en cuenta serían una vida media más prolongada y una menor capacidad de unión a plaquetas.

Las HBPM más conocidas en el mercado son enoxaparina, fraxiparina, lomoparina, logiparina, dalteparina, nadroparina, tinzaparina, bemiparina. En la tabla 8 se especifican las características de algunas HBPM (actividad, ratio anti-Xa/anti-IIa, peso molecular y vida media). La bemiparina, una HBPM de segunda generación, sería así la HBPM ideal debido a la escasa dispersión de sus fragmentos, su bajo peso molecular y su ratio anti-Xa:anti-IIa de 8:1, aunque su costo es más elevado.

TABLA COMPARATIVA DE LA HEPARINA NO FRACCIONADA (HNF) Y DIVERSAS HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR (HBPM)					
Fármaco	Actividad (U/ml)			Peso molecular medio (Daltons)	Vida media (horas)
	Anti-Xa	Anti-IIa	Ratio anti-Xa:anti-IIa		
HNF	160-180	160-180	1:1	3000 - 30000	variable
Enoxaparina	100-110	25-30	3-4:1	4500	3-4
Nadroparina	90-100	25-30	3:1	4500	3,5
Dalteparina	140-160	50-60	2-3:1	6000	4
Tinzaparina	90	50	1,5-2,5:1	6500	2
Bemiparina	80-110	5-10	8:1	3600	5,3

Tabla 8

La dosificación de todas las HBPM se hace en unidades anti-factor Xa, y su administración según la vida media de cada una puede hacerse una o dos veces al día. Las dosis utilizadas varían de acuerdo a si la indicación es profilaxis o anticoagulación terapéutica, siendo mayores en este último caso. Debido a que el efecto de la terapia con HBPM sobre el TCA y el TPTA es extremadamente reducido, el monitoreo de la terapia con estas drogas se realiza mediante la determinación de la actividad anti-IIa y anti-Xa. Sin embargo, debido a la respuesta anticoagulante más predecible el control de laboratorio se hace generalmente innecesario.

En un estudio experimental diseñado para estudiar la eficacia de las HBPM en un modelo de CID aguda inducido por la administración de tromboplastina en caninos<sup>15</sup>, se demostró la eficacia de Fragmin<sup>®</sup> (dalteparina sódica) mediante la aplicación inicial de un bolo de 40 anti-FXaU/kg i/v, seguido de una infusión continua de 20 anti-FXaU/kg hora i/v. Esta dosis logra mantener las concentraciones plasmáticas por encima de 0.6 anti-FXaU/ml, concentración considerada terapéutica.

Otro estudio realizado por el mismo autor, evaluó la efectividad y seguridad de las HBPM a dosis altas, en la prevención de CID en perros con síndrome de vólvulo-dilatación gástrica<sup>16</sup>, se utilizó dalteparina en dosis de 75, 100 y 150 anti-FXaU/kg cada 8 horas, comenzando la terapia luego de la cirugía. En el mismo no se observó una influencia positiva en la evolución clínica del paciente o en los parámetros utilizados para la valoración de la CID (actividad plasmática de la heparina, conteo plaquetario, TP, TPTA, actividad del FV, ATIII). En este estudio se concluye que las dosis de dalteparina superiores a 75 anti-FXaU/kg tres veces al día, y los niveles de actividad de la heparina en el plasma mayores a 0.5 anti-FXaU/ml de dalteparina deben ser evitados en los perros luego de cirugía debido al riesgo de complicaciones hemorrágicas.

Estos datos coincidirían con los obtenidos en medicina humana donde la recomendación para profilaxis quirúrgica sería que la actividad anti-Xa debería ser menor de 0,4 anti-FXaU/ml, debiendo considerarse la actividad anti-IIa, que es mínima en las HBPM de ratio mayor de seis, pero que puede ser importante en las de ratio 1,5-2, para establecer un equilibrio entre la acción antitrombótica y el riesgo hemorrágico. En un ensayo clínico, abierto, en el que se incluyeron 56 enfermos humanos, y se utilizó dalteparina en dosis de 75 anti-FXaU/kg/día en infusión intravenosa continua durante 5 días. Los síntomas de sangrado y las pruebas de coagulación/fibrinólisis mejoraron en el 46 y el 67%, respectivamente. En el 32% de los enfermos se observó mejoría en cuanto al fracaso de órganos. En este estudio la dalteparina a altas dosis no ofreció ventaja estadística sobre la administración de dosis bajas.

La diferente estructura de las HBPM hace que su neutralización en caso de complicaciones hemorrágicas también sea diferente. En concentraciones equimoleculares el sulfato de protamina neutraliza sólo la actividad anti-IIa, dependiente de las cadenas de polisacáridos de gran tamaño y mayor número de cargas aniónicas, cuya proporción es escasa en las HBPM. Se sabe también que gran parte del efecto antihemostático de la heparina se debe a su unión con la miosina de las fibras musculares lisas de la pared vascular. La heparina unida compete con la miosín-ATPasa, inhibiendo la hidrólisis del ATP, por lo que no se pueden contraer las fibras musculares de la pared vascular y se prolonga el tiempo de hemorragia. La neutralización de las HBPM es más efectiva con ATP y ADP en

bajas concentraciones (10-5 M), bloqueando su capacidad de inhibir competitivamente la hidrólisis del ATP en los receptores de la miosina en la pared vascular y produciendo vasoconstricción.

**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.

En los pacientes con hemorragia severa se preferirá la transfusión de sangre fresca entera, sobre el plasma, ya que además de proveer los factores de la coagulación, proveerá de glóbulos rojos aumentando así la capacidad de transporte de oxígeno.

**La prevención de las complicaciones** asociadas a la CID, incluye el mantenimiento de la oxigenación (mediante la suplementación de oxígeno por máscara, jaula o catéter nasal), la corrección de la acidosis, y de las arritmias cardíacas, y la prevención de las infecciones bacterianas secundarias (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).

Las vías intravenosas centrales deben ser utilizadas con precaución (o no ser utilizadas) ya que la CID parece predisponer las trombosis asociadas a catéteres.

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.

## **EMERGENCIAS TROMBÓTICAS Y TROMBOEMBÓLICAS**

Aunque mucho menos frecuentes que las emergencias hemorrágicas, la hipercoagulabilidad o el tromboembolismo requerirán en ocasiones tratamiento de emergencia.

Los estados trombóticos se presentarán en aquellas situaciones en que uno o más de los componentes de la triada de Virchow estén presentes: éstasis sanguíneo, anomalías vasculares con alteración del endotelio, y/o hipercoagulabilidad secundaria a anomalías en los factores de la coagulación, actividad reducida de los anticoagulantes naturales y/o deterioro de la actividad fibrinolítica.

En general, mientras que en las trombosis arteriales las estructuras vasculares y las modificaciones en la homeostasia primaria desempeñan un rol importante, en la trombosis venosa serían la éstasis circulatoria y las alteraciones del mecanismo de coagulación los responsables de la hipercoagulabilidad.

Así la en la **trombosis Arterial**, habitualmente hay daño vascular previo, como aterosclerosis en el caso del humano, o alteraciones de la morfología de estos vasos o de las cámaras cardíacas que originan trastornos de flujo que pasa de laminar a turbulento. Se inicia con adhesión plaquetaria sobre superficie vascular anormal, y formación posterior de nido de plaquetas y fibrina, proceso potenciado por mediadores liberados por plaquetas que inducen una mayor agregación plaquetaria. Inicialmente ocurre en condiciones de flujo alto, en la que la importancia de vWF es crítica para la adhesión de plaquetas. Los trombos son muy similares a los tapones hemostáticos normales. La hipertensión, turbulencia, e hiperviscosidad pueden contribuir en ciertas formas de trombosis arterial

**La Trombosis Venosa** se desarrolla en condiciones de flujo lento, en las que se alteran además los mecanismos que remueven factores de coagulación activados; la pared vascular usualmente es histológicamente normal, los factores extravasculares son importantes en la fisiopatología (excepto en casos de trauma venoso directo, o enfermedad venosa). Los trombos contienen grandes cantidades de fibrina con gran cantidad de hematíes, y leucocitos y plaquetas dispersos en desorden

Las trombosis y el tromboembolismo se presentan como complicaciones de diversas patologías, incluyendo cardiopatías, enfermedades infecciosas, neoplasias, endocrinopatías, y desórdenes inmunomediados.

Los pacientes con mayor predisposición a los eventos trombóticos son los que padecen enfermedad de Cushing, gusano del corazón, anemia hemolítica inmunomediada, cardiomiopatía felina, y deficiencia de ATIII.

Las cardiomiopatías felinas y las infestaciones por *dirofilaria immitis* provocan una alteración el flujo sanguíneo dentro de las cavidades cardíacas lo que favorece la formación trombos a este nivel y la posterior formación de émbolos.

La fragmentación de los glóbulos rojos, y la liberación de procoagulantes desde su citoplasma favorecen la aparición de síndromes trombóticos como consecuencia de anemia hemolítica inmunomediada.

El hiperadrenocorticismo produce estados de hipercoagulabilidad, debido al efecto inhibitor que ejercen los corticoesteroides sobre la síntesis del activador del plasminógeno a nivel de los macrófagos.

La deficiencia de ATIII, principal anticoagulante natural, ocasiona una pérdida de la regulación fisiológica sobre la cascada de la coagulación. El riesgo de trombosis es moderado cuando el nivel de ATIII se ubica entre el 50 y el 75 %, y marcado cuando es inferior al 50%. La deficiencia de ATIII se presenta asociada a glomerulonefropatías y enteropatías perdedoras de proteínas debido a que se trata de una molécula relativamente pequeña (60000 D), enfermedad hepática y CID.

Las trombosis pueden ser venosas, pulmonares o arteriales. Su apariencia clínica varía con la localización de la obstrucción vascular, asociándose a procesos álgidos, con manifestaciones de éstasis y edema o perfusión tisular inadecuada según se trate de una obstrucción venosa o arterial. El tromboembolismo pulmonar induce distress respiratorio agudo e hipoxemia, que responde a la oxigenación.

El compromiso al flujo venoso de un miembro, se manifiesta con dolor, edema y eritema regional, pudiendo observarse en ocasiones un cordón grueso palpable en el trayecto del vaso afectado. Las trombosis venosas portales o mesentéricas ocasionan síndrome de abdomen agudo, en conjunción con anorexia, vómitos y diarrea. La obstrucción del retorno de la vena cava provoca ascitis, edema de los miembros posteriores y dolor abdominal.

El tromboembolismo arterial implica un compromiso más o menos severo en la irrigación de los tejidos dependientes de la arteria involucrada, lo que implica el desarrollo de hipoxia tisular localizada. El tromboembolismo arterial apendicular produce claudicación, paresia o parálisis de comienzo agudo, miembros fríos, cianosis que se hace más evidente en los lechos ungulares, en ausencia o disminución de la intensidad del pulso a caudal o distal del trombo. El tromboembolismo arterial visceral se manifiesta con signos de abdomen agudo, insuficiencia del órgano afectado y en ocasiones infarto regional masivo. Los pacientes con trombosis cerebral o coronaria pueden presentar muerte súbita.

El diagnóstico específico para el tromboembolismo consiste en la realización de angiografías selectivas o no, ultrasonografía para visualizar el trombo y estudios doppler para evaluar el flujo sanguíneo. También deberá realizarse un perfil bioquímico para evaluar el grado de compromiso orgánico, ecocardiografías para confirmar o descartar la presencia de enfermedad cardíaca, determinación de ATIII, test de estimulación con hormonas adrenocorticotróficas, perfil hemostático, test de Coombs (anemia hemolítica inmunomediada).

#### **Tratamiento**

El tratamiento de los episodios trombóticos debe brindar soporte a la perfusión y oxigenación tisular, tender a restablecer el flujo sanguíneo procurando prevenir y tratar las posibles complicaciones debidas a la injuria por reperfusión, y prevenir las recurrencias eliminando o controlando la causa primaria.

La fluidoterapia y el aporte de oxígeno están altamente recomendados para mantener niveles adecuados de perfusión y oxigenación tisular. La hidralazina y la acepromacina han demostrado mejorar la circulación colateral de los tejidos.

**El uso de agentes trombolíticos** como la estreptoquinasa, la uroquinasa y el activador tisular del plasminógeno (tPA), se ha asociado a resultados variables. Los activadores convencionales del plasminógeno, como la estreptoquinasa o la uroquinasa convierten al plasminógeno en plasmina, y actúan tanto sobre la superficie del trombo como sobre el plasminógeno circulante. La plasmina al ser una proteasa inespecífica, degrada numerosas proteínas circulantes incluyendo el fibrinógeno, ciertos factores de la coagulación, el plasminógeno, y el activador administrado. La activación del plasminógeno circulante, el aumento de los PDF, y la degradación de los factores de la coagulación producen un estado proteolítico sistémico que predispone al sangrado. Los perros han sido tratados en forma satisfactoria con estreptoquinasa a una dosis inicial de 3400UI/kg, administrada en bolo intravenoso lento durante 30 minutos, seguido de una segunda dosis de 1500UI/kg/hora en infusión continua durante 6 a 24 horas. Sin embargo, los gatos con tromboembolismo aórtico tratados en forma similar han presentado tasas de mortalidad del 70 al 100%. La complicación más frecuente en los caninos ha sido el desarrollo de hemorragias como consecuencia del estado trombolítico sistémico.

El activador tisular del plasminógeno (t-PA) es una droga prometedor, que posee baja afinidad por el plasminógeno circulante, y alta afinidad por la fibrina presente en el trombo por lo que las dosis reportadas como efectivas en la lisis del coágulo, no se han asociado a estados proteolíticos sistémicos. Su uso en ensayos clínicos resultó satisfactorio tanto en perros como en gatos. Las ventajas del t-PA sobre la estreptoquinasa incluyen una mayor rapidez en la trombolisis, menor antigenicidad y menor tendencia a la hemorragia generalizada. Sin embargo, su utilización se asoció en ocasiones a una mortalidad elevada, en forma secundaria a la hiperkaliemia y las arritmias inducidas por el síndrome de isquemia reperfusión.

Como consecuencia de la reperfusión de los tejidos isquémicos, los metabolitos tóxicos que se acumularon localmente debido al metabolismo anaeróbico obligado al que se ven sometidos, pasan a la circulación general. Estos productos incluyen derivados del metabolismo de las xantinas, potasio que se hace extracelular debido a la disfunción de la bomba sodio-potasio-ATPasa y la lisis celular local, radicales libres, y factor depresor del miocardio entre muchos otros, e implican un riesgo vital inmediato de ser liberados a la circulación general en forma masiva.

**La manera más segura de prevenir el síndrome de reperfusión** es minimizar el período isquémico, lo cual no siempre es posible. Algunos tratamientos dirigidos a minimizar las consecuencias nocivas de la reperfusión de los tejidos isquémicos incluyen la administración de atrapadores de radicales libres como el manitol a una dosis de 1 – 2ml/kg, o el Dimetil Sulfóxido DMSO diluido al 25% en solución salina, administrado a una dosis de 2ml/kg, comenzando en los 5 minutos previos a la reperfusión. Así como el uso de agentes antioxidantes como la vitamina E 10 – 50ug/kg, o la superóxido dismutasa 30 minutos antes de la reperfusión. Estas drogas aún se encuentran en etapa de evaluación y no resultan 100% efectivas. Por lo tanto, el monitoreo de los pacientes que reciben tratamiento trombolítico debe ser cercano, con la finalidad de intervenir lo más pronto posible ante la presencia de complicaciones cardíacas.

La terapia a altas dosis de heparina está indicada en el tratamiento de trombos establecidos. Debido a que la farmacocinética de la HNF no es lineal, la dosis requerida para alcanzar este objetivo varía en forma individual y con cada dosis administrada. La administración subcutánea de HNF a razón de 150-250UI/kg cada 6-8 horas en el perro, y 200-375UI/kg cada 8 horas en el gato, logra mantener el nivel de anticoagulación objetivo. El monitoreo regular y frecuente de la terapia es esencial, y se realiza mediante el control periódico del TPTA o el TCA, el objetivo es alcanzar una prolongación de 1,5 a 2,5 del TPTA, o de 15 a 20 segundos en el TCA. Debido al régimen de administración y al hecho de que su utilización puede reducir los niveles circulantes de ATIII, el tratamiento con HNF no es de elección para el mantenimiento crónico. La discontinuación de la terapia debe ser siempre gradual. Si se requiere anticoagulación prolongada la disminución de la dosis debe acompañarse de la instauración progresiva de un anticoagulante oral.

En un metaanálisis realizado en medicina humana en el que se incluyeron 20 estudios y un total de 3.333 pacientes, que comparaba la eficacia de las HBPM con la HNF, concluyó que las HBPM se asociaron a una reducción significativa de la mortalidad en el tratamiento agudo, menor número de episodios hemorrágicos mayores y menor extensión del trombo, aunque no se observaron diferencias significativas en cuanto a la recurrencia de fenómenos tromboembólicos.

**La prevención de la recurrencia del episodio trombótico**, incluye la eliminación o control de la causa primaria, así como el uso de terapia anticoagulante. En los pacientes con deficiencia de ATIII, está indicada la transfusión de plasma fresco congelado.

La aspirina, warfarina y heparina, han sido utilizadas con el objetivo de anticoagular al paciente a largo plazo, pero las recurrencias son frecuentes a pesar del tratamiento.

La dosis de 10 – 25mg/kg de aspirina PO cada 3 días ha sido utilizada en la prevención del tromboembolismo felino, pero la evidencia clínica sugiere que resulta inefectiva. En el humano, dosis bajas de aspirina (1mg/kg cada 24 horas) resultan efectivas en la prevención de las trombosis recurrentes. La eficacia de esta dosis radicaría en la sensibilidad diferencial de las prostaglandinas a la aspirina, la cual inhibiría en forma irreversible la ciclooxigenasa plaquetaria, sin afectar en forma significativa la producción de prostaglandina I<sub>2</sub> o prostaciclina a nivel endotelial, limitando así por ambas vías la agregación plaquetaria. Un efecto similar todavía no ha sido comprobado en medicina veterinaria.

El mantenimiento de una concentración plasmática de heparina de 0.35 – 0.70 anti-FXaU/ml ha demostrado una mayor eficacia clínica que la aspirina, minimizando las complicaciones hemorrágicas. Las HBPM poseen numerosas ventajas respecto a la HNF, tienen una vida media más larga (2 - 4 veces), por lo que se pueden administrar en una o dos dosis al día, su biodisponibilidad plasmática es mayor y más homogénea. Esto hace que aún por vía subcutánea y en dosis bajas, las concentraciones plasmáticas de actividad anti-Xa sean casi del 100%. La variabilidad individual también es menor, y el efecto anticoagulante es más predecible y está íntimamente relacionado a la dosis administrada. Su selectividad relativa en la inhibición del factor Xa reduce la probabilidad de la formación de trombos, produciendo un mínimo efecto en los tiempos de coagulación, lo que hace innecesario el monitoreo estricto del paciente mediante exámenes de laboratorio. Todo lo expuesto permite y facilita el tratamiento domiciliario.

Estudios de farmacocinética realizados en diversas especies demostraron que la dalteparina a una dosis de 100U/kg logra alcanzar la concentración terapéutica, mientras que 200U/kg llevaron a una prolongación marcada del TPTA.

Otras propiedades derivadas del menor tamaño de las cadenas de las HBPM son la menor incidencia de osteoporosis en tratamientos prolongados y de trombocitopenias inducidas por anticuerpos frente al complejo heparina-factor plaquetario 4.

La estructura de sacáridos sulfatados confiere a las heparinas una gran carga aniónica que les hace interaccionar, entre otras superficies, con las células del endotelio vascular, produciendo la liberación del inhibidor de la vía extrínseca de la coagulación o inhibidor del factor tisular, TFPI (*Tissue Factor Pathway Inhibitor*), lo que potencia de manera notable su acción anticoagulante. El TFPI es un potente inhibidor de la vía extrínseca de la coagulación, acción que ejerce inactivando directamente el factor Xa y, principalmente, el complejo factor tisular-factor VIIa en presencia del factor Xa.

La cinética de liberación del TFPI es diferente de la generación de la actividad anti-Xa, es más rápida, desaparece antes de la circulación y está relacionada con la longitud y carga iónica de sus fragmentos sacáridos, lo que contribuye a la diferenciación inicial del potencial anticoagulante de cada heparina. Éste será más predecible si existe menos dispersión entre los tamaños de las cadenas heparínicas, lo que ocurre en las HBPM de ratio mayor de seis. El perfil cinético específico en la liberación de TFPI, condicionaría una acción profiláctica antitrombótica característica dentro de las HBPM.

Numerosos estudios clínicos realizados en medicina humana han mostrado una mayor eficacia y seguridad de las HBPM, en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa, por lo que constituyen el tratamiento de primera elección en estas indicaciones, a pesar de ser más caras que la HNF. Estudios del uso a largo plazo de HBPM, han confirmado que estas han sido utilizadas por periodos de hasta 10 años con complicaciones hemorrágicas mínimas y sin monitoreo de laboratorio

La warfarina ha sido utilizada como anticoagulante oral, su efecto depende del bloqueo de la epóxido reductasa responsable de reciclar la vitamina K a su forma activa. La dosis inicial recomendada es de 0.22mg/kg en el perro y 0.06 – 0.09mg/kg en el gato. Debido a la disminución de las proteínas C y S anticoagulantes, también dependientes de la vitamina K, puede observarse hipercoagulabilidad al comienzo de la terapia. Para prevenir este efecto paradójico se recomienda iniciar el tratamiento con heparina y una vez alcanzado el objetivo, comenzar la administración de warfarina disminuyendo gradualmente la dosis de heparina, este cabalgamiento debe tener una duración de al menos 4 - 5 días. El objetivo terapéutico es mantener un TP de 1.5 – 2 veces lo normal, o una proporción de normalización internacional (INR) de 2 – 3. El INR se calcula como sigue:  $INR = (PT \text{ del paciente} / PT \text{ control})^{ISI}$ , donde ISI (índice de sensibilidad internacional), es proporcionado por el laboratorio e indica la sensibilidad del reactivo utilizado. El INR sería por lo tanto un valor más exacto para el monitoreo del tratamiento. El factor VII (el factor de mayor importancia en el TP) tiene una vida media de 6 horas (4,5 - 7hs), sin embargo, la anticoagulación verdadera requiere que el factor II se haya agotado, y esto lleva tres a cinco días. Inicialmente el valor ideal de INR sería de 3, ya que el INR efectivo debido a heparina sería de 2,5, y la administración concomitante de heparina y warfarina prolonga el INR en 0,5.

### **Tromboembolismo Felino**

El tromboembolismo agudo es muy común en los gatos con cardiomiopatía ya sea dilatada, hipertrófica o restrictiva. Se piensa que debido a trastornos de flujo, el émbolo se origina en el atrio o el ventrículo dilatado. Otras causas de tromboembolismo felino aunque mucho menos frecuentes incluyen: endocarditis bacteriana, neoplasia, sepsis, dirofilariosis, e idiopáticas. El sitio más frecuente para el alojamiento de este émbolo es la bifurcación de la aorta distal, habiéndose reportado 33 - 50% de los gatos con cardiomiopatía hipertrófica. Sin embargo, también puede afectar un miembro anterior, la vasculatura renal, mesentérica, hepática, esplénica o pulmonar.

La presentación clínica es hiperaguda y dramática. Los signos clínicos varían de acuerdo al grado de compromiso circulatorio, presencia o no de circulación colateral y daño isquémico de los tejidos distales al émbolo, e incluyen claudicación, paresia, o parálisis, extremidades frías, pulpejos y lechos ungulares pálidos o cianóticos, disminución o ausencia de pulso, músculos firmes y dolorosos, o disfunción orgánica según la localización. El diagnóstico definitivo podrá incluir la realización de angiografías, ultrasonografía y estudios doppler.

La mortalidad como consecuencia de esta enfermedad es elevada. En un estudio retrospectivo realizado sobre 100 casos entre 1977 a 1993, sólo 37% de los gatos recibieron alta hospitalaria luego de un episodio de tromboembolismo aórtico<sup>18</sup>. En el 2003 un estudio sobre 127 gatos, reportó una sobrevida del 35%, reiterando el pronóstico pobre para el tromboembolismo aórtico<sup>17</sup>. Entre los gatos que sobrevivieron a un evento de tromboembolismo aórtico, muchos no recuperaron la capacidad locomotriz y las tasas de recurrencia fueron del 45 al 75%.

### **Tratamiento**

El tratamiento del tromboembolismo se dirige a la remoción del trombo y la reperfusión temprana del lecho afectado. Si no se logra una reperfusión adecuada en un tiempo reducido el paciente podrá

permanecer parálítico debido al daño neurológico, o morir debido a la necrosis isquémica y toxemia consecuente.

La estreptoquinasa ha sido utilizada en los gatos en forma experimental. Sin embargo, el riesgo aumentado de hemorragias asociado a una pobre reperfusión desestimó su uso clínico.

El tratamiento quirúrgico también se ha asociado a mortalidad elevada como consecuencia de complicaciones anestésicas. En muchas ocasiones debido a una reperfusión tardía aquellos pacientes que sobrevivieron a la cirugía no se tornaron ambulatorios.

Siempre que se prevengan las complicaciones por reperfusión, el uso de t-PA ha resultado prometedor alcanzándose hasta un 43% de recuperación en los felinos con tromboembolismo aórtico en las primeras 48 horas.

Para prevenir la recurrencia se ha utilizado aspirina, warfarina, y recientemente HBPM, además de terapias combinadas.

Las recurrencias son elevadas a pesar del uso de aspirina a la dosis de 25mg por gato cada tres días. El uso de warfarina a una dosis inicial de 0.08 a 0.1mg/kg cada 24 horas, con ajustes posteriores hasta mantener el TP entre 15 y 20 segundos, parece haber sido utilizada con éxito en la prevención de recurrencias. Sin embargo, en dos estudios retrospectivos de gatos tratados con warfarina, el tromboembolismo aórtico recurrió en un 42% y 44% de los pacientes respectivamente. Por otro lado, la administración de warfarina requirió un monitoreo estricto por el propietario así como la realización regular de tests de coagulación para minimizar los riesgos de complicaciones hemorrágicas.

El uso de HBPM con el objetivo terapéutico de alcanzar una actividad anti-Xa de 0.35 - 0.70 U/ml, ha demostrado resultados prometedores. Un estudio preliminar de la farmacocinética de las HBPM en 4 gatos reveló que dicha concentración terapéutica se alcanzaba a la dosis de 100U/kg.

En un estudio retrospectivo sobre el uso de HBPM en gatos, se estudiaron 57 casos (1999 - 2003)<sup>19</sup>. Estos pacientes recibieron dalteparina a una dosis media de 98.8 U/kg, con un rango de 47 a 220U/kg cada 12 a 24hs. La indicación más común para iniciar la terapia fue enfermedad cardíaca con tromboembolismo aórtico o agrandamiento atrial izquierdo. La duración media del tratamiento fue de 171 días, aunque 9 gatos recibieron dalteparina durante más de un año, 2 gatos fueron tratados por más de 2 años, y en un caso su tratamiento superó los 3 años. Ningún dueño reportó dificultades en la administración del medicamento, y de hecho algunos manifestaron que les resultó más fácil que la medicación oral. La incidencia de tromboembolismo aórtico en gatos con cardiomiopatía hipertrófica es de 33 al 50%, con una tasa de recidiva del 25 al 75%. En este estudio el 14% de los gatos presentaron tromboembolismo aórtico luego de comenzada la terapia con dalteparina, 5 gatos de los 20 con antecedentes de episodios previos repitieron un episodio lo que representó un 25 % de recidiva, solo uno de ellos tuvo su primer episodio luego de instaurada la terapia.

El mismo estudio no reportó diferencias significativas en la ocurrencia de tromboembolismo aórtico entre los gatos que recibieron 1 inyección diaria, y aquellos que lo hicieron dos veces al día. Como el costo elevado del tratamiento es un reclamo frecuente entre los propietarios, parece lógico recomendar la administración cada 24 horas.

Debido a la eliminación renal de las HBPM, en los pacientes con insuficiencia renal crónica severa, se sugiere ajustar la dosis de acuerdo a la medición de la actividad anti-Xa para disminuir el riesgo de complicaciones hemorrágicas. Dado que la ATIII es consumida durante la inactivación de la trombina, la actividad de la ATIII debería ser controlada en pacientes que reciben terapia prolongada con heparina, sin embargo, la literatura no reporta la realización de este control en pacientes tratados con HBPM.

No se documentaron diferencias significativas en la ocurrencia de tromboembolismo aórtico entre los gatos que recibieron terapia única de dalteparina, o una combinación de dalteparina y aspirina<sup>19</sup>. En los 24 pacientes que recibieron terapia combinada en este estudio, las dosis de aspirina fueron variables con una media de 3.3mg/kg/día, y un rango de 0.2 a 5.8 mg/kg/día; incluyendo frecuencias de administración de 2 veces por semana (n = 5), 3 veces por semana (10), cada tres días (8), y día por medio (1).

La incidencia elevada de recurrencia del tromboembolismo aórtico es un argumento frecuente para la eutanasia. Sin embargo, de los 30 pacientes que murieron durante este estudio<sup>19</sup>, 12 murieron como consecuencia de falla cardíaca congestiva (FCC) o eutanasia motivada por la FCC, y sólo 4 por recurrencia del tromboembolismo (20%). Esto coincide con otros estudios previos en los que también se ha encontrado que la FCC es la causa más común de muerte en los gatos con antecedentes de tromboembolismo aórtico. La sobrevivencia media de los pacientes con antecedentes de un episodio previo que recibieron dalteparina fue de 194 días. Habiéndose reportado sobrevivencias medias de 51 a 345 días en gatos luego de un tromboembolismo aórtico.

### **Tromboembolismo pulmonar**

El tromboembolismo pulmonar (TEP) agudo severo causa hipoxemia de moderada a severa debido a una disminución en el área alveolar disponible para el intercambio gaseoso. Esta hipoxemia responde muy bien a la suplementación de oxígeno, a diferencia de lo que ocurre en el shunt pulmonar y otras patologías. La resistencia vascular aumentada se asocia al desarrollo de hipertensión pulmonar, y finalmente puede conducir al desarrollo de cor pulmonale agudo caracterizado por dilatación súbita del ventrículo derecho, regurgitación a través de la válvula tricúspide, hipertensión venosa sistémica, y disminución del gasto cardíaco. Dada la disposición de la vasculatura pulmonar, la oclusión vascular debe superar el 50% para causar hipertensión pulmonar, por lo que estos pacientes conllevan un pronóstico pobre.

Los factores predisponentes incluyen estados de hipercoagulabilidad (hiperadrenocorticismismo, enfermedades perdedoras de proteínas, AHI), flujo sanguíneo turbulento (cardiomiopatía, difilariosis), daño endotelial (catéteres intravenosos centrales, sepsis, endocarditis), y éstasis sanguíneo en el corazón derecho.

Debe sospecharse de TEP en todo paciente que presente distress respiratorio e hipoxemia de comienzo agudo que responde a la oxigenoterapia. En ocasiones se auscultan crujidos y silbilancias, así como un segundo tono cardíaco prominente si se desarrolla hipertensión pulmonar. Pueden observarse también signos de shock debido a la disminución del gasto cardíaco.

Las radiografías torácicas pueden ser normales o mostrar un patrón intersticial o alveolar, y atelectasias focales con infiltrados pulmonares regionales. Los hallazgos ecocardiográficos confirmarán la presencia de dilatación ventricular derecha, regurgitación tricúspide en presencia de un jet regurgitante de alta velocidad, y cambios característicos en el flujo pulmonar. La confirmación del diagnóstico se obtiene por barridos perfusionales nucleares o angiografía pulmonar.

El análisis de los gases sanguíneos muestra hipoxemia leve a intensa, e hipocapnia secundaria a la taquipnea, exceptuando los casos graves, mientras que el gradiente alvéolo-arterial anormal confirma la presencia de un trastorno ventilación/perfusión (V/Q)

#### **Tratamiento**

Todos los pacientes con TEP deberán recibir oxigenoterapia, y soporte hemodinámico de la microvasculatura con cristaloides y coloides extremando las precauciones en la prevención del edema pulmonar. Los dextranos de bajo peso molecular además de aumentar la capacidad coloidal de la sangre, ejercen una cierta inhibición de la actividad plaquetaria por lo que podrían demostrar un efecto benéfico adicional al prevenir la formación de nuevos trombos.

El tratamiento del TEP, depende de la magnitud de la oclusión y de la gravedad de los síntomas. Los pacientes con evidencias de dilatación ventricular derecha asociada a hipomotilidad, hipertensión pulmonar, y cor pulmonale de desarrollo agudo, deberán recibir terapia fibrinolítica, o embolectomía quirúrgica o por catéter. La fibrinólisis puede obtenerse mediante la infusión intravenosa de estreptoquinasa a las dosis previamente establecidas, o t-PA a una dosis de carga inicial de 4400UI/kg en un periodo de 10 minutos, seguidos de 4400 U/kg/hora por 6 a 24 horas.

Sin embargo, los estudios clínicos realizados no han demostrado diferencias en las tasas de morbilidad y mortalidad, cuando se compararon los pacientes que recibieron terapia trombolítica con aquellos que solo recibieron terapia anticoagulante con heparina. La anticoagulación con heparina previene el crecimiento del trombo y disminuye la formación adicional de trombos, pero es incapaz de disolverlo. La acción de la HNF es inmediata cuando es administrada de forma intravenosa. Para el tratamiento del tromboembolismo pulmonar en medicina humana, se recomienda utilizar HNF por vía intravenosa o subcutánea en dosis suficiente para prolongar el TPTA 1,5 a 2,3 veces lo normal, en un rango que corresponda a unos niveles plasmáticos de heparina de 0,2 a 0,4 UI/ml según el ensayo de sulfato de protamina o 0,3 a 0,6 unidades anti-Xa/ml. El tratamiento con HNF puede ser substituido con HBPM en pacientes que están estables. El tratamiento con HNF o HBPM debe continuarse por los menos 5 días, de los cuales, por lo menos cuatro, hay un cabalgamiento con los anticoagulantes orales

La terapia preventiva crónica se obtiene con la administración oral de warfarina, esta terapia debe comenzarse 3 a 5 días después de iniciado el tratamiento con heparina, y deberán superponerse hasta alcanzar un TP de 1.5 – 2 veces lo normal o un INR de 2 – 3. La anticoagulación con warfarina debe continuarse por al menos 6 meses, y de por vida en pacientes con factores que indiquen riesgo persistente.

Aunque no se han realizado estudios clínicos retrospectivos respecto al uso de HBPM en la prevención de la recurrencia del tromboembolismo pulmonar, este podría resultar un tratamiento adecuado, si se extrapolan los datos obtenidos en otros casos de trombosis sistémica. Tanto la HNF, como las HBPM han sido administradas por vía intrapulmonar. La unión al endotelio pulmonar es rápida y parece que la heparina se disocia en forma lenta, brindando efecto antitrombótico prolongado con una tendencia mínima al sangrado. Las heparinas administradas por esta vía pueden ser efectivas por 5 a 14 días<sup>20</sup>.



Esta forma de terapia también ha demostrado ser beneficiosa en el tratamiento de la inhalación de humo y quemaduras de la vía aérea.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Haematologic 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. Haemostatic 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. Pathofisiology 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
15. Efficacy of low molecular weight heparin in a canine model of thromboplastin-induced acute disseminated intravascular coagulation. Reinhard Mischke, Michael Fehr, Ingo Nolte  
Small Animal Clinic, Hannover School Veterinary Medicine, Bischofsholer Damm 15, Hannover, Germany  
Science Direct<sup>R</sup>, [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)
16. Effectivity and Safety of Different Dosages of Low Molecular Weight Heparin in Dogs Suffering from Gastric Volvulus/Dilatation Complex.  
Reinhard Mischke. Small Animal Clinic, Hannover School Veterinary Medicine, Bischofsholer Damm 15, Hannover, Germany  
15<sup>th</sup> ECVIM-CA Congress
17. Arterial thromboembolism in cats: acute crisis en 127 cases (1992-2001) and long-term management with low-dose aspirin in 24 cases.  
Smith SA, Tobias AH, Jacob KA, et al.  
Journal of Veterinary Internal Medicine 2003 ; 17 :73-83
18. A retrospective study of 100 cases of feline distal aortic thromboembolism: 1977-1993.  
Laste NJ, Harpster NK.  
Journal of American Animal Hospital Association 1995; 31:492-500
19. Use of low molecular weight heparin in cats: 57 cases (1999-2003)  
Caren E Smith, Elizabeth A. Rozanski, Lisa M. Freeman, Donald J. Brown; Jennifer S. Goodman, John E. Rush.  
JAVMA, Vol 225, N° 8, October 15, 2004
20. Heparin: An update. ACVIM 2002.

- Dr. Anthony P. Carr, DVM, DACVIM, Saskatoon, Saskatchewan, Canada
21. Tromboembolismo Venoso Tratamiento  
VITAE, Academia Biomédica Digital
  22. Tratamiento con Anticoagulantes y Antiagregantes Plaquetarios de la Enfermedad Cerebrovascular  
Dr. Sebastián F. Ameriso. Assistant Professor of Neurology, University of Southern California School of Medicine, Jefe de Sección de Neurología Vascular, Instituto de Investigaciones Neurológicas
  23. Farmacocinética de la heparina no fraccionada y modificaciones de su farmacodinamia en el curso de la hemodiálisis y en el período interdialítico.  
Premio Victor Miatello de Investigación Clínica, 1994  
Mario Andrés Nicastro, Alfredo Zucchini, Felisa Molinas, Enrique Dorado, Marcela Mancinelli Secciones de Hematología Clínica e Investigación, Sección Nefrología, Instituto de Investigaciones Médicas "Alfredo Lanari", Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina
  24. Relación riesgo-beneficio de las heparinas de bajo peso molecular en la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en cirugía general.  
C. Martínez Ramos, A. López Pastor  
Cir. Esp. 2000; 68: 235-242
  25. Heparinas de bajo peso molecular en pacientes críticos: usos, indicaciones y tipos.  
D. Cabestrero Alonso, M.A. Gálvez, C. Martínez Rodríguez, M. Cidoncha Gallego, A. García de Lorenzo Mateos
  26. Heparinas de bajo peso molecular: honrosa despedida a la heparina no fraccionada  
ILADIBA.com Medicina para el Médico del Nuevo Milenio.