

37
207



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia
DIVISION DE ESTUDIOS PROFESIONALES

**TRASTORNOS DE LA HEMOSTASIS EN PERROS,
1967-1987: ESTUDIO RECAPITULATIVO**

T E S I S
Que para obtener el título de:
MEDICO VETERinario ZOOTECHNISTA
P R E S E N T A:

Elsa Ivonne Candelas Mondragón

Assor: M. V. Z. HEDBERTO RUIZ SKEWES



México, D. F.

1988



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CONTENIDO

RESUMEN	Página
I. Introducción,	1
II. Hemostasis normal,	2
III. Trastornos hemostáticos,	3
1. Patogénesis de los trastornos hemostáticos.	
A. Lesiones vasculares,	3
1. Lesiones congénitas,	3
2. Lesiones adquiridas,	4
a. Vasculitis,	4
B. Trastornos plaquetarios,	4
1. Trastornos cuantitativos,	4
a. Disminución de la trombopoyesis,	4
b. Destrucción excesiva de plaquetas,	5
1. Trombocitopenia inmunomediada primaria (TIMP),	5
2. Trombocitopenia inmunomediada secundaria (TIMS),	5
c. Mayor secuestro de plaquetas,	6
d. Mayor consumo de plaquetas,	6
e. Trombocitopenia idiopática,	7
2. Trastornos cualitativos de las plaquetas,	7
a. Defectos en la adhesión,	7

b. Defectos en la agregación.	8
c. Defectos en la liberación	9
1. Menor liberación plaquetaria.	9
2. Inhibición de la liberación de las substancias plaquetarias.	9
C. Deficiencias de factores de la coagulación	9
1. Síntesis reducida.	
a. Trastornos hereditarios.	10
b. Trastornos adquiridos.	12
2. Antagonismo de factores de la coagulación.	12
3. Inhibidores y anticuerpos contra los fac tores de coagulación.	13
4. Mayor consumo de factores de la coagulación.	13
D. Fibrinólisis excesiva.	19
IV. Acercamiento clínico al animal con hemorragia.	
1. Historia clínica.	20
2. Examen físico	20
3. Hallazgos de laboratorio.	21
V. Literatura citada.	30

RESUMEN.

CANDELAS MONDRAGON, ELSA IVONNE. Trastornos de la hemostasis en perros, 1967-1987: Estudio recapitulativo (bajo la dirección de: MV.Z. Hedberto Ruiz Skewes).

La finalidad del presente trabajo fue la de presentar información actual, resumida y discutida sobre el diagnóstico de trastornos de la hemostasis en el perro. La prevención o detección de una hemorragia en un vaso pequeño requiere de factores vasculares, plaquetarios y de factores de coagulación y alteraciones en cualquiera de esos componentes de origen hereditario o adquirido y que pueden conducir a una diátesis hemorrágica. Las causas más comunes de diátesis hemorrágicas en el perro son la trombocitopenia, coagulopatías y trastornos hemostáticos mixtos. Los trastornos vasculares pueden ser hereditarios (Ej. Síndrome de Ehlers-Danlos) o adquiridos (vasculitis de origen infeccioso o inmunomediado). Los trastornos cuantitativos de las plaquetas pueden ser debido a menor producción de origen hereditario o adquirido (Ej. drogas o infecciones) mayor utilización (Ej. coagulación intravascular diseminada), secuestro (Ej. choque) o destrucción (Ej. trombocitopenia autoinmune). Los defectos cualitativos de las plaquetas pueden ser de origen hereditario o adquirido (Ej. drogas, enfermedad hepática o renal). Una

deficiencia absoluta o relativa de factores de la coagulación puede ser hereditaria (Ej. hemofilia) o adquirida (Ej. intoxicación con warfarina, enfermedad hepática). Una fibrinólisis excesiva es causada por la liberación de activadores de plasminógeno por los tejidos (Ej. quemaduras). Las pruebas de laboratorio de tamizado más utilizadas para detectar un problema hemostático son: la cuenta de plaquetas y los tiempos de tromboplastina parcial y protrombina en una fase.

TRASTORNOS DE LA HEMOSTASIS EN PERROS, 1967-1987:

ESTUDIO RECAPITULATIVO

I. Introducción.

Los trastornos hemostáticos son padecimientos comunes en el perro.

Existen cinco mecanismos (hereditarios o adquiridos) por medio de los cuales se producen trastornos de la hemostasis: anomalías vasculares, trastornos plaquetarios (cuantitativos y cualitativos), deficiencias de factores de la coagulación y fibrinolisis excesiva. Esos procesos patológicos pueden suceder independiente o simultáneamente (59).

Aún cuando un trastorno hemostático se puede sospechar con base en la historia clínica y examen físico, las pruebas de laboratorio son indispensables para conocer la naturaleza y severidad del trastorno. Las pruebas pueden ser de tamizado para detectar problemas vasculares, plaquetarios o de la coagulación sanguínea y especializadas (12,15,18,37,41).

El diagnóstico correcto y oportuno de los trastornos de la hemostasis es vital para iniciar la terapia adecuada del trastorno ya que una falla en lograr este objetivo puede causar la muerte del animal.

No se encontraron estudios recapitulativos en español acerca de los trastornos hemostáticos en el perro.

La finalidad del presente trabajo es la de presentar información actualizada en español, condensada y discutida acerca de los trastornos de la hemostasis en el perro.

II. Hemostasis normal.

La hemostasis es un proceso fisiológico bioquímico y celular que previene o controla la extravasación de sangre. El mecanismo involucra cuatro fases distintas, pero interrelacionadas: vascular, plaquetaria, coagulación y fibrinolítica (5,59) (Fig. 1).

Una lesión vascular inicialmente causa una vasoconstricción mediada por espasmos reflejos o miogénicos que causa una desviación transitoria de la sangre a otros vasos. El vaso dañado expone fibras de colágeno que proveen el substrato para la adhesión plaquetaria. Esta adhesión es mediada por el factor de von Willebrand. Las plaquetas liberan varias sustancias (diposfato de adenosina, serotonina, calcio, fosfolípidos, tromboxano, A_2 y tromboplastina) que causan más agregación de plaquetas al sitio de lesión. Los tejidos dañados y plaquetas liberan sustancias procoagulantes que activan las vías intrínseca y extrínseca de la coagulación. Este proceso ocasiona la producción de fibrina a través de la acción de la trombina sobre el fibrinógeno circulante. La fibrina es incorporada en el tapón de plaque-

Se produciéndose el coágulo final. La contracción de la fibrina, las alteraciones estructurales de las plaquetas, la activación de la vía fibrinolítica y la generación de plasmina ayudan en la estabilización del coágulo y la remoción del tapón inicial (Fig. 1). Finalmente el defecto vascular es cubierto por células endoteliales que proveen la reparación definitiva (12,18,51, 59).

Es evidente que anomalías del endotelio vascular, número y función de las plaquetas, deficiencia de factores de coagulación o fibrinólisis excesiva causaran diátesis hemorrágicas o hemorragias (44,53).

III. Trastornos hemostáticos.

1. Patogénesis de los trastornos hemostáticos.

A. Lesiones vasculares.

En el perro se han identificado enfermedades vasculares congénitas y adquiridas (8,26,27,33,36,42).

1. Lesiones congénitas.

Los trastornos vasculares congénitos son raros en los perros. La anomalía de Ehler-Danlos es la mejor conocida. Este defecto se caracteriza por fragilidad cutánea, hiperextensibilidad de la piel y laxedad articular. La condición sucede en perros de varias razas, entre las cuales se encuentran

el Pastor alemán, Springer spaniel y Dachshund (27,42).

2. Lesiones adquiridas.

a. Vasculitis.

Una vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos) en perros puede ser causada por: infecciones (hepatitis viral canina), rickettsiales (Rickettsia rickettsii); endotoxinas bacterianas (coliformes, Haemophilus spp.) y reacciones inmunomediadas (lupus eritematoso sistémico, poliarteritis nodosa) (8,9,11,32,42,47).

B. Trastornos plaquetarios.

1. Trastornos cuantitativos.

La mayoría de los animales presentados a la clínica con trastornos hemorrágicos tienen una disminución de las plaquetas (trombocitopenia) (5,14,20,28,42).

La trombocitopenia puede ser debida a menor producción, mayor destrucción, secuestro o consumo e idiopática.

La cuenta normal de plaquetas en el perro varía de 200,000 a 500,000/uL (5,14,42). Un valor <100,000/uL usualmente indica una deficiencia de plaquetas. Una hemorragia espontánea no se presenta hasta que la cuenta de plaquetas es <50,000 uL (28,42).

a. Disminución de la trombopoyesis.

Una mayor producción de plaquetas es consecuencia de una disfunción de las células progenitoras o de trombopoyesis inefectiva. Esto puede ser debido a trastornos hereditarios, drogas (estrógenos, ciclofosfamida, fenilbutazona), infecciones (Ehrlichia canis, virus de la leucemia felina) (2,22, 26,33,42) y mieloptosis (5,42).

b. Destrucción excesiva de plaquetas.

La destrucción de plaquetas por el sistema de macrófagos-mononucleares es otro medio por el cual se reduce el número de plaquetas. Los mecanismos inmunomediados primarios o secundarios pueden conducir a la remoción de plaquetas por el bazo, hígado y médula ósea (17,22,25,42).

1. Trombocitopenia inmunomediada primaria (TIMP).

La trombocitopenia inmunomediada primaria (TIMP) es el resultado de la producción de auto anticuerpos contra las plaquetas. En la mayoría de los casos los anticuerpos son del tipo IgG y no fijan el complemento (5,8,22). Sin embargo, en algunos casos los anticuerpos IgM e IgA pueden tener un papel importante.

2. Trombocitopenia inmunomediada secundaria (TIMS).

Una trombocitopenia inmunomediada se cundaria es el resultado de la producción de anticuerpos contra virus, bacterias, drogas o complejos inmunes absorbidos por la membrana de la plaqueta. Las plaquetas cubiertas por los anticuerpos o complejos inmunes son removidas por el sistema de macrófagos-mononucleares (42).

c. Mayor secuestro de plaquetas.

En animales, la trombocitopenia raras veces es debida a un mayor secuestro. Este trastorno ha sido comunicado en la torsión esplénica y choque séptico (40-42). En el perro el bazo normalmente contiene entre el 20 y el 30 por ciento del total de las plaquetas circulantes (18,20,42). Sin embargo, en la tor sión esplénica, las venas se colapsan antes que las arterias, ocasionando congestión del órgano y que se secuestren en el órgano un 80 a 90 por ciento de las plaquetas circulantes (18-42). En el choque, la vasodilatación pulmonar conduce a que las plaquetas sean secuestradas en el parénquima pulmonar (20-42).

d. Mayor consumo de plaquetas.

Un mayor consumo de plaquetas usualmente es el resultado de un proceso de coagulación intravascular diseminada (CID). Esta condición puede ser iniciada por lesiones vasculares, endotoxinas bacterianas, complejos inmunes y

ciertas proteasas. Estos procesos y sustancias activan las vías de coagulación con la resultante formación de microtrombos intravasculares que ocasionan la disminución de las plaquetas. En perros la sepsis, neoplasias, pancreatitis, y enfermedades hepáticas crónicas se han asociado a la condición (41,42,43,49).

e. Trombocitopenia idiopática.

Cuando las causas de trombocitopenia no se pueden encontrar la condición se denomina púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) (22,46).

2.Trastornos cualitativos de las plaquetas.

Estos se clasifican en defectos de la adhesión, agregación o liberación.

a. Defectos en la adhesión.

Un defecto de la adhesión plaquetaria puede suceder en las enfermedades hepáticas, renales, o por la deficiencia de un factor plasmático específico (factor de von Willebrand).

La enfermedad de von Willebrand (EvW) es una diátesis hemorrágica causada por la deficiencia de una proteína plasmática denominada factor de von Willebrand (FvW). Sin un factor adecuadamente funcional, las plaquetas no pueden adherirse normalmente al tejido subendotelial expuesto en una lesión vascular (2,26,

47,48,64,65). Por tanto, el tapón plaquetario no se forma y aún en las pequeñas lesiones vasculares la hemorragia puede ser prolongada. El FvW circula asociado con otra molécula que es responsable de la actividad procoagulante del factor VIII. Esta combinación se conoce como el complejo factor VIII (22,26). Los ensayos antigénicos del FvW miden el antígeno relacionado al factor VIII (Ag: RVIII).

La condición es de herencia autosómica y afecta personas (3,4,22), cerdos (10) y perros (6,7,26,28,33,54). Comunicaciones recientes indican que aproximadamente dos tercios de los Doberman pinschers de Estados Unidos de Norte América (EUNA) tienen concentraciones anormalmente bajas del Ag: RVIII y se ha sugerido que sufren de la EvW (6,7,26). Dodds and Covey (6) encontraron que de perros Doberman pinscher que sangraban tenían concentraciones menores del 40 por ciento de Ag: RVIII.

b. Defectos en la agregación.

Un defecto de la agregación puede ser de origen hereditario. Esta condición ha sido comunicada en perros Otterhound, Foxhound y Terrier escocés (5,16,35,46,59). Los animales con el carácter homocigótico muestran diátesis hemorrágica. La condición también puede suceder como resultado de la administración de drogas (propranolol, carbencilina) o dispro-

teinemias (mieloma múltiple, macroglobulinemia) (59). En las disproteinemias, las macromoléculas posiblemente se unen a las superficies endoteliales de los vasos o membranas de las plaquetas. Se piensa que esta unión es la responsable de bloquear la agregación (21,23,59).

c. Defectos de la liberación.

1. Menor liberación plaquetaria.

Una menor liberación de plaquetas puede ser inducida por drogas (aspirina y antiinflamatorios no esteroideos) (21,23,59). Esto posiblemente es debido a que estas sustancias bloquean la actividad de la enzima cicloxigenasa en las plaquetas, disminuyendo la síntesis de tromboxano, un componente esencial para su liberación (23).

2. Inhibición de la liberación de las sustancias plaquetarias.

Existen otras drogas que inhiben la liberación de los constituyentes plaquetarios. Aún cuando la inhibición de la liberación de sustancias por las plaquetas es importante, ésta raras veces se asocia con una hemorragia espontánea.

C. Deficiencias de factores de la coagulación.

La deficiencia relativa o absoluta de los facto-

res de la coagulación (hereditaria o adquirida) ocasiona una alteración de la hemostasis. Estas deficiencias pueden producirse por varios medios: una síntesis reducida, síntesis de moléculas anormales, pérdida o consumo excesivo o inactivación de la molécula por anticuerpos o inhibidores (12,14,16,18,58).

1. Síntesis reducida.

La síntesis reducida (absoluta o relativa) puede ser de origen hereditario o adquirido.

a. Trastornos hereditarios.

Las coagulopatías hereditarias del perro se deben a la deficiencia de un solo factor y generalmente se manifiesta en razas con alta consanguinidad (14,56). Ocasionalmente se presenta en perros mestizos. La deficiencia del factor VIII es la coagulopatía hereditaria más común en el perro.

1. Hemofilia A.

La hemofilia A en los perros ha sido identificada en la mayoría de razas y perros mestizos. La severidad de la enfermedad puede variar de ligera a grave dependiendo del nivel de factor VIII (30,31).

La hemofilia es un trastorno hereditario ligado al sexo en el que el defecto se encuentra en el cromosoma X.

La mitad de los hijos machos será afectado y la mitad de

las hijas serán portadoras. El estado de portador usualmente se detecta debido a que los niveles de factor VIII se encuentran entre los de un animal sano y uno afectado.

2. Hemofilia B.

La hemofilia B es menos común que la A. Esta se ha encontrado solamente en 11 razas (60).

Deficiencia de factor X.

Esta condición sucede en perros Cocker spaniels en Estados Unidos de Norte América (EUNA). Este padecimiento tiene una herencia autosómica dominante con expresión variable de la tendencia hemorrágica de ambos sexos. La mayoría de los cachorros severamente afectados mueren antes de las dos semanas de edad, pero los adultos afectados generalmente tienen una enfermedad leve.

3. Deficiencia de factor XI.

Este trastorno ha sido comunicado en perros Springer spaniels y de la montaña del Pirineo. Esta anomalía tiene un tipo de herencia autosómica dominante. La hemorragia es usualmente severa y frecuentemente letal.

4. Deficiencia de factor VII.

Este causa hemorragias leves y ha sido encontrada en colonias de Beagles en EUNA y Reino Unido (38).

5. Otras.

Existen comunicaciones de casos raros de hipofibrinogenemia e hipoprotrombinemia (38).

b. Trastornos adquiridos.

1. Trastornos hepáticos.

Debido a que la mayoría de los factores de la coagulación son producidos en el hígado (I,II,V,VII, VIII,IX,X,XI,XII) (1), una insuficiencia del órgano puede causar una diátesis hemorrágica (12,14,15,16,58).

2. Antagonismo de los factores de coagulación.

En la mayoría de los casos un antagonismo contra los factores de coagulación en el perro es de origen adquirido. El antagonismo es principalmente contra la vitamina K y producido por el rodenticida warfarina. La warfarina y otros compuestos de la cumarina, y el coccidiostático sulfaquinoxidina bloquean la activación de los factores vitamina K dependientes (II,VII,IX y X). La vitamina K es necesaria para la carboxilación postribosomal de los factores de coagulación antes citados (14,45). En este caso el hígado produce factores antígenicamente similares, pero inactivos. La síntesis se inhibe hasta que el antagonista es metabolizado y excretado del cuerpo. La duración del antagonismo es variable, ésta puede durar de

días a semanas después de una sola administración de rodenticidas. La vida media de la warfarina varía de 15 a 24 horas en el perro. Las dosis bajas repetidas de warfarina pueden producir toxicidad con una menor dosis total que la asociada con una sola exposición masiva (7).

El antagonismo contra la vitamina K causa la producción de moléculas inactivas de factores dependientes para su síntesis de la vitamina K (15).

3. Inhibidores y anticuerpos contra los factores de la coagulación.

La presencia de anticuerpos e inhibidores de la coagulación no ha sido comunicada en medicina veterinaria.

4. Mayor consumo de factores de la coagulación.

a. Introducción.

Uno de los trastornos hemostáticos más frecuentes en medicina veterinaria es la coagulación intravascular diseminada (CID)(17,52).

Se puede definir a la CID como la aceleración del proceso de coagulación en la cual sucede una trombosis dentro del sistema intravascular. Ésta es iniciada por la entrada de material

extraño a la circulación o por la exposición de superficies anormales. Las manifestaciones son extremadamente variables no solamente de paciente a paciente, sino también en el mismo paciente. Esas diferencias dependen de la tasa, cantidad y continuidad en la formación de trombina, así como el nivel funcional del hígado, médula ósea y sistema de monocitos macrófagos. Si la lesión es limitada, tal como sucede en el choque de calor, las reacciones se inician rápidamente y éstas pueden conducir a ligeros problemas de coagulación y alteraciones hemodinámicas incompletas y temporales o a un depósito irrevocable de fibrina, coagulopatía por consumo, hemorragia y muerte. Si el proceso es crónico, tal como el asociado con sepsis o malignidad (39,40), los efectos son lentos y frecuentemente intermitentes en tanto la enfermedad subyacente no sea controlada. El proceso puede ser tan lento que el cuerpo sea capaz de sintetizar los factores consumidos y mantenga los niveles de factores normales.

b. Causas de activación del sistema de coagulación.

Teóricamente, cualquier condición que aumente la activación del sistema de coagulación resulta con CID (19,61,62,63). Esto puede suceder a través del sistema de coagulación intrínseco o extrínseco. Por otra parte, el sistema

puede ser eludido y suceder una conversión directa de protrombina a trombina por acción de enzimas proteolíticas (Ej. venenos de serpientes) o la liberación de proteasas (Ej. pancreatitis hemorrágica aguda) (45). Para que suceda la trombosis en un vaso sanguíneo grande se requieren anomalías en la sangre, pared vascular o en el flujo sanguíneo.

Entre las anomalías en la sangre se encuentran la entrada de sustancias tromboplásticas derivadas de los eritrocitos (Ej. anemia hemolítica, transfusión de sangre incompatible) o la circulación de partículas (bacterias, complejos antígeno-anticuerpo). Los cambios en la pared vascular con daño endotelial y exposición de colágeno pueden suceder en muchas enfermedades microbianas. Una anomalía en el flujo sanguíneo — usualmente estasis — es más común en el choque. En el cuadro 1 se encuentran algunas enfermedades asociadas con CID.

Cuadro 1. Enfermedades asociadas con coagulación
intravascular diseminada (CID).

Infecciones: leptospirosis, septicemia,

Neoplasias: carcinoma, linfosarcoma,
hemangiosarcoma y leucemia.

Otras: trauma, choque, peritonitis, enfermedad
hepática, anemia hemolítica autoinmune.

Littlewood, J.D. (38).

c. Fisiopatología.

Existen tres tipos de lesiones que pueden activar el sistema de coagulación: (a) lesión de las células sanguíneas que aumenta la disponibilidad de fosfolípidos necesarios para los sistemas intrínseco y extrínseco; (b) lesiones de la pared vascular que exponen el colágeno subendotelial, que activan el factor XII y posteriormente el sistema intrínseco, y (c) una lesión tisular que libera tromboplastina tisular de la pared vascular en presencia de factor VII, activándose el sistema intrínseco. El resultado de estos mecanismos iniciadores es la formación del factor X activado que convierte la protrombina

en trombina en la sangre y resulta en la formación de fibrina.

La activación del factor XII es el mecanismo iniciador más notable en CID. El factor XII activa al menos cuatro sistemas enzimáticos proteolíticos en el plasma y probablemente integra la respuesta inflamatoria a la lesión vascular. El factor XII transforma la precalicrefina en calicrefina, liberándose bradicina que causa dolor e hipotensión. La fibrinolisis se inicia causando hemorragia y activando el complemento que causa mayor permeabilidad vascular y quimiotaxis de las células fagocíticas.

Aún cuando se encuentran involucrados diferentes mecanismos disparadores de CID las reacciones generales en cadena son relativamente uniformes. El mecanismo de CID se ve mejor en la forma aguda después de una rápida y relativamente transitoria activación de la coagulación. El proceso de coagulación diseminada que sigue a la aparición en la actividad de trombina libre en la circulación conduce al agotamiento de fibrinógeno (factor I) y usualmente factor II, V, VIII, IX, X y XII. Existe una correlación burda entre el grado de disminución de factores y el tiempo del proceso. A medida que sucede la agregación de plaquetas y éstas son integradas en los microtrombos disminuye la cuenta total de éstas en la sangre (21).

Las bases fisiopatológicas son el depósito de fibrina que

causa obstrucciones microvasculares y una diátesis hemorrágica causada por el consumo de factores de la coagulación. Sin embargo, el proceso es modificado por mecanismos subsidiarios (21). La formación de productos de degradación y fibrinógeno (PDF) aumentan la tendencia hemorrágica en CID (50). De los PDF, los fragmentos X y Y tienen una acción antitrombínica directa y pueden formar complejos con los monómeros de fibrina e impedir la coagulación. También se forman complejos entre el monómero de fibrina y fibrinógeno y la presencia de ambos tipos de complejos es diagnósticamente útil. Los factores D y E también interfieren con la formación de fibrina inhibiendo su polimerización. La plasmina también degrada los pequeños polipéptidos que, aunque no son directamente coagulantes, inhiben la función de las plaquetas. Es importante conocer que los PDF tienen un efecto vasoactivo que, junto con la histamina y serotonina, contribuyen en la producción de hipotensión presente en CID.

Los efectos del depósito de fibrina son de isquemia que causa de leve hipofunción a infarto. La circulación de complejos no coagulables puede causar la aglutinación de los eritrocitos y la subsecuente hemólisis o formación de formas fragmentadas (esquistocitos). Los eritrocitos se dañan al pasar a través de bandas de fibrina en la microcirculación (34). El difos

fato de adenosina liberado de los eritrocitos dañados puede causar agregación plaquetaria aumentando el depósito de fibrina vascular (34).

La CID crónica sucede cuando el estímulo de coagulación persiste por períodos prolongados (Ej. malignidades diseminadas) (34). La CID crónica es la forma menos abrupta aunque en ocasiones suceden exacerbaciones. Debido al consumo menos severo de los factores de coagulación y a la remoción de PDF por el sistema de monocitos macrófagos su identificación es más difícil (13).

d. Características clínicas

La presentación clínica más común en pacientes con CID es la hemorragia o tendencia a la hemorragia. La hemorragia es usualmente diseminada y se presenta en muchos sitios simultáneamente (Ej. piel, membranas mucosas, tráquea tubo gastrointestinal, vías genitourinarias).

D. Fibrinólisis excesiva.

Aún cuando la fibrinólisis es una actividad fisiológica en la hemostasis, una mayor actividad puede producir una diátesis hemorrágica (14,16,17,21,59). Un exceso de fibrinólisis se produce cuando se liberan grandes cantidades de activadores del plasminógeno (42). Esto sucede en quemaduras exten

sas, choque por calor, neoplasias y enfermedades hepáticas crónicas (14,16,17,59).

IV. Acercamiento clínico al animal con hemorragia.

1. Historia clínica.

a. Trastornos hereditarios.

Las hemorragias usualmente se producen en animales menores de 12 meses de edad. Los animales generalmente san gran en respuesta a traumas ligeros, tales como: la pérdida de dientes desiduales, corte de orejas, o de cola, ovariohisterec-tomía y castración.

La presencia de hemorragias sólomente en machos sugiere la presencia de coagulopatías ligadas al sexo, ésto es deficien-cia de factores VIII o IX (42).

b. Trastornos adquiridos.

Los defectos hemostáticos adquiridos se detectan más frecuentemente en animales adultos. Estos pueden acompañar a neoplasias, infecciones y procesos inflamatorios (4), adminis-tración de drogas o exposición a raticidas.

Aún cuando los trastornos inducidos por drogas no se co-munican frecuentemente en animales, existen muchos medicamentos que pueden causar problemas hemostáticos (59).

2. Examen físico.

Los signos clínicos pueden proveer información acerca del sitio y tipo de hemorragia, así como de la presencia de fiebre, esplenomegalia, hepatomegalia, linfadenopatía, dolor o distensión abdominal, sonidos cardíacos o pulmonares amortiguados que nos ayudan a determinar el mecanismo responsable del defecto hemostático.

Los trastornos vasculares y plaquetarios generalmente dan origen a petequias y equimosis en la piel y mucosas, hemorragias gingivales, epistaxis, hemorragias gastrointestinales con melena, algunas veces hematuria y ocasionalmente hemorragias intraoculares (9,38). Si las membranas mucosas son pigmentadas, es conveniente examinar las mucosas de los genitales externos y la conjuntiva.

Los defectos en la cascada de coagulación tienden a producir hematomas en los músculos o tejido subcutáneo, hemorragias intraarticulares o intracavitarias. Algunas veces las cojeras inexplicables se asocian a este tipo de trastornos (38).

3. Hallazgos de laboratorio.

a. Procedimientos de laboratorio.

Las investigaciones de laboratorio son esenciales para clasificar los trastornos hemorrágicos y la mayoría de las pruebas de tamizado son sencillas de realizar y rápidas. Prue-

bas de función plaquetaria y análisis de los factores de coagulación tienen que ser realizadas en laboratorios especializados. Las pruebas de tamizado mínimas deben incluir una prueba de mecanismo intrínseco (Ej. tiempo de tromboplastina parcial activa da, TTPA) y otra de extrínseco (Ej. tiempo de protrombina en una fase, TPUF) y una cuenta de plaquetas (27,32).

b. Obtención de sangre.

Se necesitan tomar en cuenta varios factores en el momento de obtención de la muestra. La muestra debe obtenerse de un animal con el mínimo de excitación, ya que ésta puede aumentar la cuenta de plaquetas y factor VIII y causar agregación plaquetaria (14,38).

Las muestras de sangre deben obtenerse con una adecuada técnica de punción usando jeringas de plástico desechables.

Una falla en la venipunción es la causa más común de pruebas de coagulación anormales, particularmente TTPA. Idealmente, la muestra debe ser obtenida con una punción única y con el mínimo de estasis. Las muestras no deben obtenerse a través de catéteres usados para terapia con heparina. Es importante que la superficie del recipiente de la sangre sea de plástico o silicónizado (14). El citrato es el anticoagulante de elección (un volumen de citrato de sodio al 3.8 por ciento mezclado

con 9 volúmenes de sangre). El plasma debe separarse a 1,000-1,500 x_g por 15 minutos tan pronto como sea posible después de la colección.

c. Almacenamiento de la muestra.

Aún cuando los factores V y VIII son muy lábiles, las pérdidas se reducen considerablemente si los recipientes con sangre son colocados en una caja refrigerada. La muestra debe ser centrifugada durante los 30 primeros minutos poscolección y el plasma almacenado en recipientes tapados y en congelación.

Si las pruebas no se pueden realizar inmediatamente, el plasma debe ser guardado a - 20°C - de preferencia en varias alícuotas (38).

La sangre para la cuenta de plaquetas debe obtenerse con ácido etilen-diamino-tetraacético (EDTA). La cuenta de plaquetas debe realizarse inmediatamente o hasta 12 horas después si la muestra de sangre es refrigerada (38).

d. Pruebas de tamizado.

Los tiempos de tromboplastina parcial activada (TTPA) y de protrombina en una fase (TPUF) son dos pruebas de coagulación de tamizado rutinariamente determinadas para el diagnóstico de coagulopatías (8,24,55). Estas pruebas sirven

para evaluar las vías extrínsecas e intrínseca respectivamente. Los tiempos de coagulación obtenidos con esas pruebas reflejan la actividad de varios factores de coagulación y se ha observado que debe suceder una reducción significativa de un factor antes de que el TTP o TP se prolonguen significativamente. Un cambio significativo se considera cuando el tiempo se prolonga en un 20 a 25 por ciento comparado contra el tiempo normal (control) (3,55).

Idealmente el TTPA y el TPUF deben ser determinados en plasma fresco después de la separación de los elementos celulares, o al menos dentro de unas pocas horas si éste es mantenido en refrigeración a 4°C (55,57). Las pruebas pueden realizarse hasta 48 horas después de su colección, independientemente si el plasma es o no separado inmediatamente. Sin embargo, las muestras deben ser mantenidas a 4°C. Si las muestras son mantenidas a 20°C se pueden hacer determinaciones confiables de protombina hasta 6 horas después de haber colectado la sangre, independientemente de que el plasma sea o no separado inmediatamente. Las determinaciones de TTPA pueden realizarse a esta temperatura hasta 24 horas después y posiblemente (hasta 48 horas) si el plasma fue separado inmediatamente (38).

e. Resultados de las pruebas de laboratorio.

1. Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI).

En una investigación se encontró que 54 perros con PTI tenían una cuenta de plaquetas $< 30,000/\mu\text{L}$. Otros hallazgos hematológicos fueron variables, siendo los más comunes una anemia regenerativa acompañada de leucocitosis. Los resultados de la prueba de factor plaquetario 3 fueron positivos solamente en 7 de los 25 perros en que se realizó la prueba (65).

2. Coagulación intravascular diseminada (CID).

Littlewood (38) encontró que los hallazgos de laboratorio en la CID son: trombocitopenia ($50-100 \times 10^9/\mu\text{L}$), tiempos prolongados de protrombina en una fase (TPUF) y de tromboplastina parcial activada (TTPA), PDF aumentados y esquistocitos en la sangre periférica.

3. Coagulopatías hereditarias.

La deficiencia de un determinado factor se realiza determinando las pruebas de tamizado TTPA y TPUF, que son las más útiles para la clasificación inicial del defecto. Las coagulopatías con una TTPA normal y un TPUF anormal sugiere una deficiencia del factor VII. Las coagulopatías con un TTPA anormal y TPUF normal sugieren la deficiencia de factores VII, IX, XI o XII. Las coagulopatías con anomalías en ambas pruebas sugieren deficiencia de factor X (La deficiencia de fac

tores I, II o V son muy raras). Basándose en esta información se pueden llevar a cabo más pruebas para identificar el defecto.

Para identificar definitivamente la deficiencia de factor VIII, es necesario determinar los niveles de VIII: R Ag. Si la actividad del factor VIII está disminuida y la de VIII: R Ag está normal o aumentada, ésto indica una deficiencia de factor VIII (hemofilia A). Si la actividad de ambos factores está disminuida, ésto indica enfermedad de von Willebrand. En la coagulación intravascular diseminada frecuentemente disminuye el factor VIII, en estos casos el resultado de otras pruebas ayudan en el diagnóstico de la condición (14).

La prueba del tiempo de veneno de víbora de Russell (TVVR) puede diferenciar entre una deficiencia de factor VII en donde la prueba es normal de una deficiencia de factor X en donde el tiempo es prolongado.

Además de las coagulopatías mencionadas en el cuadro 2, una hipofibrinogenemia se ha comunicado en los perros San Bernardo. La deficiencia de factor II se ha encontrado en algunas familias de Boxers y pinschers miniatura (14).

4. Antagonismo de la vitamina K.

La disminución de los factores de coagulación vitamina K dependientes, se manifiesta por alteraciones en las

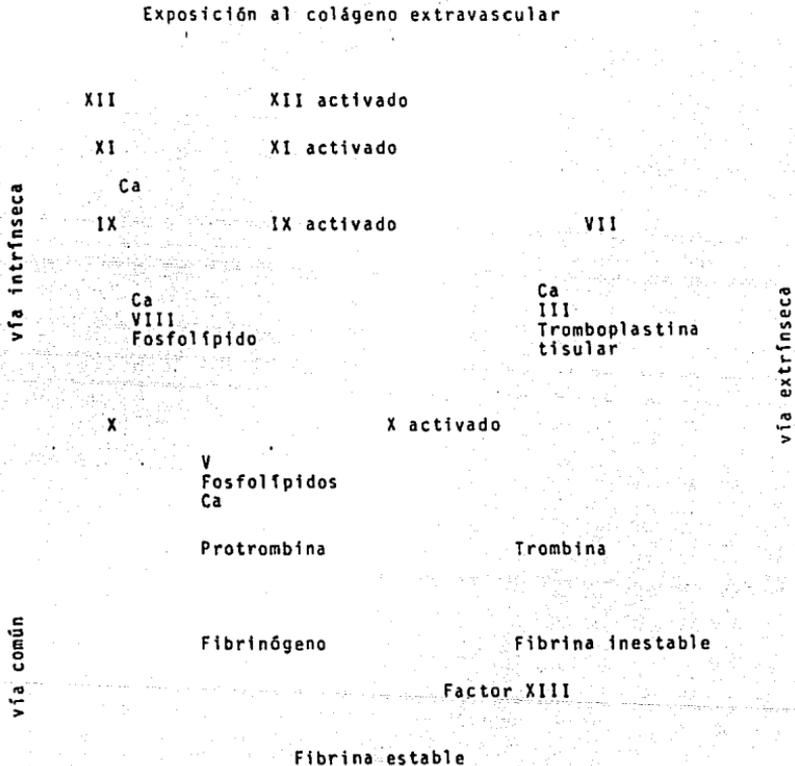
pruebas de las vías intrínseca y extrínseca. En la intoxicación temprana con warfarina, la rápida desaparición del factor VII produce una prolongación del TPUF. Sin embargo, después de tres días de intoxicado el animal los problemas hemorrágicos se vuelven más frecuentes y el TTPA es prolongado, debido a la disminución de los factores II, IX y X. La cuenta de plaquetas, los niveles de fibrinógeno y productos de degradación del fibrinógeno son normales y el tiempo de trombina normal. En el hemograma se pueden encontrar datos de una anemia, hipoprotefemia y reticulocitosis. En algunos casos la pérdida sanguínea puede causar azotemia prerrenal (14,15).

5. Trastornos hepáticos.

Badyak et al. (1) determinaron los factores de coagulación VII, VIII: C, FVIII:R:Ag, IX, X y XI y el tiempo de coagulación de trombina en 28 perros con enfermedad hepática espontánea. Los investigadores encontraron que el 93 por ciento de los perros con enfermedad hepática tenían al menos una anomalía en las pruebas de coagulación. El tipo de enfermedad hepática presente en los perros fue determinada por examen histopatológico de biopsia hepática. Las lesiones encontradas fueron: degeneración (29), inflamación (18), cirrosis (1) y neoplasias (39). Los valores de los factores de coagulación fue-

ron anormales en > 50 por ciento de los perros con enfermedad hepática. Los factores disminuyeron como sigue: degeneración XI: inflamación - aumento de VIIIIR:Ag; cirrosis- un acortamiento del tiempo de coagulación de trombina (TCT), disminución de IX, X, XI y neoplasias- tiempo corto de TCT y una disminución de VIII:C e incremento de FVIIIR:Ag. Los valores de los factores de coagulación fueron comparados con los de alanina aminotransferasa (ALT) y fosfatasa alcalina. La tromboplastina parcial (TP) y la tromboplastina parcial activada (TPA) fueron anormales en 50 a 75 por ciento de los perros respectivamente. También se encontró un incremento de los productos de degradación del fibrinógeno en 14 por ciento de los perros enfermos (1).

Fig 1. Reacciones de coagulación intrínseca, extrínseca y de la vía común (65).



V. Literatura citada.

1. Badylak, S.F., Doods, W.J. and Vanvleet, J.F.; Plasma coagulation factor abnormalities in dogs with naturally occurring hepatic disease. Am. J. Vet. Res., 44 (12): 2336-2340 (1983).
2. Bardner, F.H., and Bessman, J.D.: Thrombocytopenia due to defective platelet production. Clin. in haematology. 12 (1): 23-38 (1983).
3. Brown, B.A.: Haematology: Principles and procedures. 3rd. ed. Little Brown and Co., Boston, 1980.
4. Deykin, D.: Haemostasis in hematology: Physical basis for clinical practice. Edited by Reick, P.R. Little Brown and Co., Boston, 1978.
5. Dodds, W.J.: Bleeding disorders. In: Textbook of Veterinary internal medicine. Ettinger, S.J. (Ed.). W.B.Saunders Co. Philadelphia., 1975.
6. Dodds, W.J. and Covay: Furter studies of canine von Willebrand's disease. Blood 45: 221-230 (1977).
7. Dodds, W.J.: Testing for canine von Willebrand's disease and hemophilia. Pure Breed Dogs Am. Kennel. Gazette 98: 53-55 (1981).
8. Dodds, W.J.: Immune mediated disease of the blood. Adv.

- Vet. Sci. Comp. Med. 27: 163 (1983).
9. Fasley, J.R.: Necrotizing vasculitis, An overview. J. Am. An. Hosp. Assoc. 15: 207-210 (1981).
 10. Fass, D.N., Bowie, E.J., and Owen, C.A.: Inheritance of porcine von Willebrand's disease: Study of a kindred of over 700 pigs. Blood 53: 712-719 (1979).
 11. Fauci, A.S.: The spectrum of vasculitis. Ann. Int. Med. 89:660-676 (1978).
 12. Feldman, B.F.: Coagulopathies in small animals. J. Am. Vet. Med. Assoc. 17 (6):559-563 (1981).
 13. Feldman, B.F., and Kaneko, J.J.: The anemia of inflammatory disease in the dog: Effect to hepatic superoxide dismutase. Blood 2:15-16 (1982).
 14. Green, R.A.: Laboratory evaluation of coagulopathies. Due to vitam K antagonism in the dog. J. Am. Anim. Hosp. Assoc. 15: 691-697 (1979).
 15. Green, R.A.: Hemostasis and disorders of coagulation. Vet. Clin. North Am. 11: 289-290 (1981).
 16. Green, R.A.: Bleeding disorders. Textbook of veterinary internal medicine. Edited by Ettinger, S.J. 2nd ed. W.B. Saunders Co. Philadelphia, 1983.
 17. Green, C.E.: Disseminated intravascular coagulation in

- the dog: a review. J. Am. Anim. Hosp. Assoc. 11: 675-687 (1980).
18. Hall, D.E.: Blood coagulation disorders in the dog. Balliere Tindall. London, 1972.
 19. Hardaway, R.M., McCay, D.G., and Wall, G.H.: Pathology study of the intravascular coagulation following incompatible blood transfusion in dogs. Am. J. Surg. 91: 24-31 (1976).
 20. Harlan, J.M.: Thrombocytopenia due to non immune platelet destruction. Clin. in Haem. 12 (1): 39-68 (1983).
 21. Hirsh, J., and Brain, E.A.: Hemostasis and thrombosis a conceptual approach. Churchill Livingstone. New York, 1979.
 22. Hoyer, L.W.: The factor VIII complex: Structure and function. Blood 58: 1-13 (1981).
 23. Huebsch, L.B., and Harker, L.A. Disorders of platelet function-mechanisms, diagnosis and management. West. J. Med. 134: 109-127 (1981).
 24. Ingram, G.I.C., Bragovic, M., and Slater, N.G.P.: Bleeding disorders. Investigations and management. Blackwell Scientific Public. Oxford (1982).
 25. Jain, N.C., and Switzer, J.W.: Autoimmune

- thrombocytopenia in dogs and cats. Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 11: 421-434 (1981).
26. Johnson, G.S., Schilink, G.T., Fallon, R.K., and Moore, C.P.: Hemorrhage from the cosmetic otoplasty of Doberman pinschers with von Willebrand's disease. Am. J. Vet. Res. 46 (6): 1335-1346 (1985).
27. Johnson, J.T., Zuckerman, L., Phistry, G.D., and Contoy, J.: Thromboelastography used to monitor a dog with disseminated intravascular coagulation. J. Am. Hosp. Assoc. 19 (2): 157-162 (1983).
28. Johnstone, I.B. and Crane, S.: von Willebrand's disease in two families of Doberman pinschers. Can. Vet. J. 22 (8): 239-243 (1981).
29. Johnstone, I.B.: Inherited defects of haemostasis Compend. Contin. Educ. Prac. Vet. 4: 483 (1982).
30. Johnstone, I.B.: Thrombokinetic studies in normal and factor VIII- deficient canine plasma. Can. J. Comp. Med. 47 (2): 157-162 (1983).
31. Johnstone, I.B., and Norris, A.M.: A moderately severe expression of classical hemophilia in a family of German shepard dogs. Can. Vet. J. 25 (5): 191-194 (1984).

32. Johnstone, I.B.: The activated partial thromboplastin time of diluted plasma: variability due to the method of fibrin detection. Can. J. Comp. Med. 48 (2): 198-201 (1984).
33. Johnstone, I.B.: Canine von Willebrand's disease. A common inherited bleeding disorder in Doberman pinscher dogs. Can. Vet. J. 27 (9): 315-319 (1986).
34. King, P.G., and Wang, A.H.: An evaluation of antithrombin III. Laboratory tests. Am. J. Clin. Pathol. 73: 537-540 (1981).
35. Kirk, R.W.: A catalogue of congenital hereditary disorders of dogs. In Current Veterinary Therapy VIII. Edited by Kirk, R.W. W.B. Saunders Co. Philadelphia, 1983.
36. Kirk, R.W.: Cutaneous asthenia in small animal dermatology. 2nd. ed. Edited by Muller, G.H., and Kirk, R.W. W.B. Saunders, Co. Philadelphia, 1976.
37. Kociba, G.J.: The diagnosis of hemostatic disorders. Vet. Clin. of North Am. 6: 609 (1976).
38. Littlewood, J.D.: A practical approach to bleeding disorders in the dog. J. Small Anim. Pract. 27: 397-409 (1986).

39. Madewell, B.R., and Feldman, B.F.: Characterization of anemia associated with neoplasia in small animals. J. Am. Vet. Med. Assoc. 176: 419-425 (1980).
40. Madewell, B.R., and Feldman, B.F. and O'Neill. Coagulation abnormalities in dogs with neoplastic diseases. Thromb. Haemost. 43: 28-33 (1981).
41. McCaw, D.L., Jergens, A.E., Torrentine, M. A., and Johnson, G.S.: Effect of internal hemorrhage on fibrin (ogen) degradation products in canine blood. Am. J. Vet. Res. 47 (7): 1620-1621 (1986).
42. Moore, D.J., and Williams, M.C.: Disseminated intravascular coagulation a complication of Babesia canis infection in the dog. J. South Afr. Vet. Assoc. 50 (4): 265-275 (1979).
43. Navarro, K.C.E., Kociba, G.J.: Hemostatic changes in dog with experimental Leptospira interrogans serovar icterhemorrhagiae infection. Am. J. Vet. Res. 43 (5). 904-906 (1982).
44. Ogston, K., and Bennett, B.: Haemostasis: Biochemistry physiology and pathology. Edited by Wiley, J. Wiley and sons. London, 1977.
45. O'Reilly, R.A.: Vitamin K and the oral coagulant drugs.

Ann. Rev. Med. 27: 245-261 (1976).

16. Petterson, D.F.: A catalog of genetic disorders of the dog. In: Kirk, R.W. (Ed.). Current Veterinary Therapy VII. W. B. Saunders Co. Philadelphia, 1977.
47. Randell, M.G.: Immunomediated vasculitis in five dogs. J. Am. Vet. Med. Assoc. 183 (2): 207-211 (1983).
18. Romatowsky, J.: Intercurrent hypothyroidism autoimmune anemia, and a coagulation deficiency (von Willebrand's disease) in a dog. J. Am. Vet. Med. Assoc. 185 (3): 309-310 (1984).
49. Ruel, W., Mills, C., and Feldman, B.F.: Rational therapy in disseminated intravascular coagulation. J. Am. Vet. Med. Assoc. 181 (11): 76-78 (1982).
50. Schalm, O.W.: Disseminated intravascular coagulation (DIC) in the dog. Can. Pract. 7 (3): 47-53 (1980).
51. Schattil, S.J., and Bennett, J.S.: Platelet and their membrane in hemostasis. Physiology and pathophysiology. Ann. Intern. Med. 94: 108-118 (1980).
52. Simson, G.J., and Stalker, A.L.: The concept of disseminated intravascular coagulation. Clinics in hematology. Blood coagulation and fibrinolysis in clinical practice. W. B. Saunders Co. Philadelphia, 1972.

53. Schelling, C.G., Greene, C.E., Prestwood, A.K., and Tsang, B.C.W.: Coagulation abnormalities associated with acute *Angyostrongylus vasorum* infection en dogs. Am. J. Vet. Res. 47 (12): 2669-2673 (1986).
54. Slappendel, R.J.: Bleeding tendency as a cause of epistaxis in the dog. Vet. Quart. 8 (4): 329-333 (1986).
55. Smalko, D., Johnstone, I.B., and Krane, S.: Submiting canine blood for prothrombin time and partial thromboplastin time determinations. Can. Ver. J. 26 (4): 135-137 (1985).
- 56 Spurling, N.W.: Hereditary disorders of hemostasis in dogs: a critical review of the literature. Vet. Bull. 50: 151 (1980).
57. Starr, A.J., Schmidt, P.J., Deede, D.: Proper Handling of specimens for coagulation studies. Lab. Med. 8: 26-27 (1977).
58. Straus, J.H.: Bleeding disorders and epistaxis. In: Quick reference to veterinary medicine. Edited by Fenner, W.R., J.B. Lipincott. Philadelphia, 1982.
59. Troy, G.C.: Clinical approach to hemostatic disorders. Vet. Med. 79 (7): 917-930 (1984).
60. Verlander, J.W., Gorman, N.T., and Dodds, W.J.: Factor

- IX deficiency (hemophilia B) in a litter of Labrador Retrievers. J. Am. Vet. Med. Assoc. 185: 83 (1984).
51. Vertraete, M., Vermeylen, J., and Collen, D.: Intravascular coagulation in liver disease. Ann. Rev. 25: 447-455 (1974).
62. Ward, M.: Disseminated intravascular coagulation secondary to autoimmune hemolytic disease in dogs. Vet. Med. and Small Anim. Clin. 78 (3): 356-366 (1983).
63. Werner, L.L., and Gorman, N.T.: Immunomediated disorders of cats. Vet. Clin. of North Am. 14: 1039 (1984).
64. Weiss, H.J., Baumgartner, H.R., and Tschop, T.B.: Correction by factor VIII of the impaired platelet adhesion to subendothelium in von Willebrand's disease. Blood 51: 267-279 (1978).
65. Williams, D.A., and Maggio-Price, L.: Canine idiopathic thrombocytopenia: Clinical observations and long-term follow-up in 54 cases. J. Am. Vet. Med. Assoc. 185 (6): 660-663 (1984).