



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN

TÓPICOS DE CIRUGÍA DE TEJIDOS BLANDOS
EN PERROS Y GATOS.

"PATOLOGÍAS DE LA HEMOSTASIS"

TRABAJO DE SEMINARIO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

P R E S E N T A :

J. RIGOBERTO CORTÉS VACA

ASESOR: DR. FERNANDO OSNAYA GALLARDO.

CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. DE MÉXICO. 2004.



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 esta 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.

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES



REPUBLICA NACIONAL
MEXICO

U.N.A.M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



DEPARTAMENTO DE
EXAMENES PROFESIONALES

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 51 del Reglamento de Exámenes Profesionales de la FES-Cuautitlán, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario:

Tópicos de Cirugía de Tejidos Blandos en Perros y Gatos.

"Patologías de la Hemostasis"

que presenta el pasante: J. Rigoberto Cortés Vaca

con número de cuenta: 09753758-8 para obtener el título de:

Médico Veterinario Zootecnista

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXÁMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VISTO BUENO.

A T E N T A M E N T E

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 17 de noviembre de 2003

MODULO

PROFESOR

FIRMA

I M.V.Z. Norabel Pérez Conde

II M.V.Z. María del Rocío Morales Méndez

III M.V.Z. Enrique Flores Gasca

AGRADECIMIENTOS

A Dios; por haberme puesto en el seno de una familia maravillosa; por darme fuerza cuando la he necesitado, por ser guía en mi camino. Debo agradecer todo lo recibido, incluso las no gratas experiencias, pues de ellas se adquiere madurez para crecer como personas.

Señor, en tí confío.

A mis padres; gracias a ellos por haberme dado la vida; por siempre estar conmigo, aún en la distancia. Infinitamente gracias por ese ejemplo de lucha incansable, de lealtad y honradez; por el amor recibido a lo largo de nuestras vidas, gracias por esa ilimitada fortaleza, fiel ejemplo para mí.

Conforme pasan los días los quiero, respeto y admiro más.

Gracias Má, gracias Pá.

A mis hermanas Karina, Bárbara y Soledad; gracias por ser ellas. Porque con el paso de los años me he percatado de su enorme calidad humana y he admirado su dedicación y capacidad intelectual. Gracias por el amor y apoyo brindado a nuestros padres.

Pese a cualquier adversidad siempre sonrían.

A mis sobrinas Leslie y Ashley, gracias por existir y por la dicha que han derramado en nuestra familia.

Las quiero miles, pedacitos de cielo

A Reyna; mi agradecimiento por todo lo vivido, por su tangible amistad, por la confianza depositada en mí; por ser oídos y corazón, cuando así lo he necesitado; por su incondicional apoyo y la grandeza de su persona.

Gracias chaparra, por estar ahí.

A mis amigos y compañeros Cesar, Selene, Rogelio, Carolina, Pedro, Maythe, Kika, Chío, Sol, Lorenza, Adela, Edith, Alejandro, Jonathan, Javier, David, Fabio e Isaac; gracias por su amistad; de cada uno me he quedado con algo, algo que me ha ayudado a crecer como persona; de igual manera han ocupado un espacio en mi vida, espacio que es suyo.

Luchen por sus sueños

Al Dr. Fernando Osnaya Gallardo y al MC. Juan Carlos del Río García por el interés y apoyo brindados para la realización de esta tesina; así mismo al MVZ. José Alberto Chávez Enríquez, MVZ. Jorge López Pérez y al resto del cuerpo docente de nuestra facultad debo agradecer su contribución a nuestra formación ética y profesional.

ÍNDICE

I.	Introducción	1
II.	Fisiología de la Hemostasis.....	3
	2.1. Hemostasis Primaria	
	2.2. Hemostasis Secundaria	
	2.3. Fibrinólisis	
III.	Manifestación y Evaluación Clínicas de Trastornos Hemostáticos en Perros y Gatos	6
IV.	Trastornos Plaquetarios	8
	4.1. Trombocitopenias	
	4.1.1. Trombocitopenia Congénita	10
	4.1.1.1. Hematopoyesis cíclica	
	4.1.2. Trombocitopenia Adquirida	
	4.1.2.1. Infección por <i>Ehrlichia platys</i>	
	4.1.2.2. Infección por <i>Ehrlichia canis</i>	11
	4.1.2.3. Trombocitopenia por Fármacos	14
	4.1.2.4. Trombocitopenia por Virus	15
	4.1.2.5. Trombocitopenia por Vacunas	
	4.1.2.6. Trombocitopenia Inmunomediada (TIM)	16
	4.2. Disfunción Plaquetaria	18
	4.2.1. Disfunciones Plaquetarias Heredadas	19
	4.2.1.1. Enfermedad de von Willebrand (EvW)	
	4.2.1.2. Trombopatía Trombasténica Canina	21
	4.2.1.3. Trombopatía Canina	22
	4.2.1.4. Hipofibrinogenia Hereditaria	
	4.2.2. Disfunciones Plaquetarias Adquiridas; Secundarias a Enfermedad ...	23
	4.2.2.1. Uremia	
	4.2.2.2. Enfermedad Hepática y Biliar	
	4.2.2.3. Pancreatitis	24
	4.2.2.4. Enfermedades Mieloproliferativas	25

4.2.2.5. Diabetes Mellitus (DM)	
4.2.2.6. Hiperadrenocorticism	26
4.2.2.7. Disproteinemia	
4.2.2.8. Infección por Virus de Leucemia Felina (VLFe)	27
4.2.3. Disfunción Plaquetaria Adquirida Medicamentosa	
4.2.3.1. Salicilatos	28
4.2.3.2. Otros Agentes Antiinflamatorios no Esteroidales (AINE)	30
4.2.3.3. Dextranos	
4.2.3.4. Antibióticos	
V. Trastornos de las Proteínas (factores) de la Coagulación	31
5.1. Trastornos Congénitos de las Proteínas de la Coagulación	
5.1.1. Deficiencia del Factor XII	
5.1.2. Deficiencia del Factor XI	32
5.1.3. Deficiencia del Factor X	
5.1.4. Deficiencia del Factor IX	33
5.1.5. Deficiencia del Factor VIII	34
5.1.6. Deficiencia del Factor VII	36
5.1.7. Deficiencia del Factor II (Protrombina)	37
5.1.8. Deficiencia del Factor I (Fibrinógeno)	
5.2. Trastornos Adquiridos de las Proteínas de la Coagulación	38
5.2.1. Alteración Hepática	39
5.2.2. Inhibidores	
5.2.3. Alteración Renal	40
VI. Envenenamiento por Anticoagulante	41
VII. Infección por Virus Herpes	43
VIII. Deficiencia y Antagonismo de la Vitamina K	
IX. Coagulación Intravascular Diseminada (CID)	45
X. Trombosis	50

XI.	Trastornos Vasculares Congénitos	53
	11.1. Astenia Cutánea (Síndrome de Ehlers-Danlos)	
XII.	Pruebas de Laboratorio para la valoración de la Hemostasia	54
	12.1 Examen del Frotis Sanguíneo	55
	12.2. Tiempo de Sangría Mucosa Vestibular (TSMV)	
	12.3. Tiempo de Coagulación Activada (TCA)	56
	12.4. Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (TTPA)	57
	12.5. Tiempo de Protrombina (TP)	58
	12.6. Tiempo de Trombina (TT)	59
	12.7. Productos de Degradación de Fibrinógeno/Fibrina (PDF)	
	12.8. Sustratos Cromogénicos en los Coagulogramas	60
ii.	Bibliografía	61

I. INTRODUCCIÓN

La existencia de un sistema cardiovascular y de circulación sanguínea tiene el riesgo considerable, de que la hemorragia sea resultado de cualquier ruptura en la pared vascular. Existen más o menos cuarenta sustancias diferentes que afectan la coagulación sanguínea como proenzimas inactivas en sangre y tejidos. Algunas sustancias en plasma promueven la coagulación, los procoagulantes [ej. tromboxano A₂ (TXA₂)]; otros regulan o inhiben la coagulación, los anticoagulantes [ej. heparina, prostaglandina I₂ (PGI₂), α₂-macroglobulina, proteína C y proteína S]. Si la sangre coagula o no, se determina por el equilibrio entre estos dos grupos de sustancias. Considerando los mecanismos operativos (procoagulantes y anticoagulantes), es llamativo que la prevalencia de disturbios de importancia clínica sea relativamente baja. En general una anomalía hemostática es la causa subyacente del sangrado excesivo en pacientes traumatizados o sometidos a un procedimiento quirúrgico y en aquellos evaluados con tendencia a coagulopatías. 3, 10, 12

Los componentes de la hemostasia constituyen un sistema de sutil atinado que se encarga de conservar la fluidez de la sangre y prevenir su escape de los vasos sanguíneos si ocurre una lesión, gracias a interacciones dinámicas entre la vasculatura, factores de coagulación, plaquetas y flujo sanguíneo. Los trastornos de la hemostasia en perros y gatos jóvenes pueden deberse a defectos congénitos o adquiridos en las proteínas de coagulación, plaquetas, vasculatura o todos. Las coagulopatías adquiridas son más frecuentes que las congénitas y pueden ocurrir en cualquier edad. No obstante como las coagulopatías congénitas son aparentes antes de los seis meses de vida es difícil diferir el origen de una diátesis hemorrágica en el examen inicial. Defectos hemostáticos congénitos menores pueden no evidenciarse, a menos que se superponga una coagulopatía adquirida. Los perros y gatos jóvenes con coagulopatías importantes por deficiencias en factores vitales para la hemostasia, con frecuencia nacen muertos o mueren por hemorragia masiva poco después del nacimiento. Es posible que los animales recién nacidos sufran deficiencia de vitamina K, pues la ingestión oral de esta vitamina es mínima durante la lactancia. 5, 6

La historia clínica, un minucioso examen físico y la evaluación de laboratorio son útiles para determinar la razón de un problema hemorrágico y así prevenir o minimizar problemas hemorrágicos durante o después de una intervención quirúrgica comprometiendo la vida del paciente.

En resumen, los componentes tradicionales del sistema hemostático son cuatro: hemostasia primaria (interacción entre plaquetas y paredes vasculares), hemostasia secundaria (formación de la fibrina mediante la activación de la cascada de coagulación), fibrinólisis (lisis de un coágulo o trombo mediante la activación del plasminógeno en plasmina) y anticoagulantes naturales (oposidores a los efectos de la cascada de coagulación). La gran investigación llevada a cabo en los animales domésticos y el hombre sobre los procesos trombóticos y hemorrágicos ha continuado expandiendo nuevos conocimientos sobre las alteraciones hemostáticas congénitas y adquiridas. Sin embargo, muchas relaciones hemostáticas mal comprendidas quedan por ser descubiertas haciendo de la hemostasia un área excitante para la investigación clínica futura. 5, 14

II. FISIOLOGÍA DE LA HEMOSTASIS

2.1. HEMOSTASIA PRIMARIA

La hemostasia depende de la interacción completa y atinada de la coagulación plasmática, proteínas fibrinolíticas, plaquetas y vasculatura sanguínea. Luego de la injuria vascular se producen cambios inmediatos (ej. vasoconstricción) y la activación del sistema hemostático. La exposición de la sangre circulante al colágeno subendotelial y factor tisular causan la rápida adherencia de las plaquetas al área afectada; acción mediada por proteínas adhesivas como el factor de von Willebrand (fvW) y fibrinógeno. Posteriormente ocurre la agregación plaquetaria para la formación del tapón hemostático primario, el cual es de corta duración (segundos a minutos) e inestable. Además de adherirse al tejido subendotelial, las plaquetas contienen factores procoagulantes y coagulantes, de manera que proporcionan un medio óptimo para activar la cascada de coagulación (figura 1); sintetizan también el TXA_2 , el cual causa una marcada agregación trombocítica y plaquetaria. 5, 6, 10, 14

2.2. HEMOSTASIA SECUNDARIA

Ésta se centra en el refuerzo de tapón plaquetario primario con una malla entrelazada de fibrina polimerizada para obtener el tapón plaquetario secundario, mismo que es estable y duradero. La producción de fibrina deriva de la activación de la cascada de coagulación intrínseca, extrínseca y común. El factor XII es activado mediante el contacto con el colágeno subendotelial y tapón plaquetario; una vez activado se forma la fibrina. La precalicreína (factor de Flet-cher) y el cininógeno de alto peso molecular son cofactores importantes para la activación del factor XII; una vez activado inicia la vía intrínseca; la activación del factor X inicia la vía común de la coagulación que también da como resultado la formación de fibrina. En la vía extrínseca el factor tisular (FT), una glucoproteína procoagulante posmembrana que se encuentra en la mayor parte de la células no endoteliales, forma un complejo con el factor VII y origina la activación de los factores XI y X; una vez que se activa el factor X, se inicia la vía común de la coagulación. Aunque las rutas de coagulación intrínseca, extrínseca y común están bien caracterizadas la

coagulación en vivo no necesariamente sigue tales vías porque los factores XII y XI no parecen ser necesarios para la iniciación de la coagulación. 5, 6, 10, 14

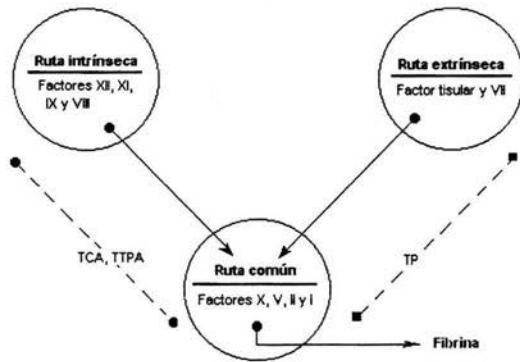


Figura 1. Cascada de coagulación tradicional.

Los estímulos que activan la coagulación también activan las rutas fibrinolítica y de la cinina. La fibrinólisis es fundamental como mecanismo de seguridad porque impide la formación de coágulos o trombos y esto se logra mediante la generación de la enzima proteolítica plasmina, dentro del tapón hemostático. En los gatos y perros sanos no existe plasmina circulante. La activación del plasminógeno en plasmina se da por el factor XII activado (FXIIa), estreptocinasa, urocinasa o bien por el activador tisular del plasminógeno (tPA), sustancia liberada por las células endoteliales dañadas, la liberación del tPA es promovida por la trombina y es anulado de forma transitoria por un inhibidor específico liberado desde las plaquetas activadas que previenen la lisis prematura del coágulo. Además de lisar fibrina y fibrinógeno la plasmina puede biodegradar los factores V, VIII, IX y XI y algunas otras proteínas del plasma como insulina, hormona adenocorticotrópica (ACTH) y hormona del crecimiento (STH). Con la biodegradación del fibrinógeno y fibrina se generan productos de degradación de la fibrina (PDF), que son detectables en el plasma; los PDF ejercen un marcado efecto inhibitor en la función plaquetaria y contribuyen a la formación de petequias y equimosis en pacientes con coagulación intravascular diseminada (CID). Otros sistemas que se oponen a la coagulación sanguínea son: La antitrombina III (ATIII), una proteína sintetizada por los hepatocitos que actúa como cofactor de la heparina e inhibe la activación de los factores IX, X, trombina, las proteínas C y S, dos

anticoagulantes dependientes de la vitamina K, también elaboradas por los hepatocitos; dichas proteínas inhiben primariamente a los factores V y VIII.

El sistema fibrinolítico también tiene mecanismos inhibidores como parte de su estructura que poseen un efecto procoagulante neto; estas incluyen $\alpha 2$ -antiplasmina y $\alpha 2$ -macroglobulina y los inhibidores del activador del plasminógeno tisular 1 y 2. 5, 6, 10, 14

FACTORES DE COAGULACIÓN SANGUÍNEA: NOMENCLATURA INTERNACIONAL Y SINÓNIMOS

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL	SINÓNIMOS
Factor I	Fibrinógeno
Factor II	Protrombina
Factor III	Tromboplastina tisular
Factor IV	Calcio
Factor V	Proacelerina, factor lábil, aceleradora globulina (AcG)
Factor VII	Proconvertina, autotrombina I, estable, acelerador de conversión de protrombina sérica (SPCA)
Factor VIII	Factor antihemolítico (AHF), cofactor plaquetario I, globulina antihemolítica (AHG), factor A tromboplástico plasmático, factor von willebrand
Factor IX	Factor christmas, cofactor plaquetario II, autotrombina II, factor B tromboplástico plasmático (PTC)
Factor X	Factor Stuart, factor Stuart-Power
Factor XI	Antecedente tromboplastina plasmático (PTA)
Factor XII	Factor Hageman
Factor XIII	Factor estabilizante de fibrina (FSF), fibrinasa, factor Laki-Lonard

III. MANIFESTACIÓN Y EVALUACIÓN CLÍNICA DE TRASTORNOS HEMOSTÁTICOS EN PERROS Y GATOS

Con frecuencia se presentan perros para valorar tendencias hemorrágicas espontáneas detectadas por el propietario. También es posible descubrir una tendencia a diátesis hemorrágica cuando se llevan a cabo procedimientos invasores, como punción venosa, cateterización o cirugía. En ausencia de una hemorragia profusa el primer paso a seguir por el clínico sería la anamnesis, con la finalidad de obtener indicios adicionales sobre la patogenia de la coagulopatía. Algunas preguntas a realizar comprenden:

- ¿ Es éste el primer episodio hemorrágico?
 - Si se produce en un paciente maduro, se sospecha de una coagulopatía adquirida.
- ¿ El paciente fue operado con anterioridad, y si es así, sangró en forma desmedida?
 - Si el paciente tuvo episodios hemorrágicos previos durante cirugías facultativas, se sospecha de una coagulopatía congénita.
- ¿ Algún hermano tuvo manifestaciones clínicas similares?, ¿ Hubo incremento de la mortalidad perinatal en la camada?
 - Estos hallazgos corroboran una coagulopatía congénita.
- ¿ El paciente fue vacunado hace poco con productos vivos modificados?
 - Las vacunas vivas modificadas pueden inducir trombocitopenia, disfunción plaquetaria, o ambas.
- ¿ El paciente está recibiendo alguna medicación (incluyendo aspirinas, sulfas, otros antibióticos, que pueden causar trombocitopenia o disfunción plaquetaria)?
- ¿ La mascota tiene acceso a raticida o vagabundea libremente?
 - Esto puede indicar toxicidad por raticida. 3, 10, 12

Cuando se valoran perros o gatos con un trastorno hemorrágico espontáneo la información obtenida durante el interrogatorio y el examen físico suele permitir al clínico diferenciar entre trastornos en la hemostasia primaria y secundaria, dado que son bastante diferentes entre sí. Por ejemplo un tapón hemostático primario no puede formarse en un perro o un

gato con trombocitopenia intensa. Como este tapón es de corta duración se producen múltiples sangrados breves que se detienen tan pronto como se forma la fibrina (generada mediante los mecanismos hemostáticos secundarios); dichos sangrados consisten en petequias, equimosis, sangrado desde superficies mucosas que se traducen en melena, hematoquecia, epistaxis y hematuria entre otras; o bien, hemorragia prolongada inmediatamente después de una venopunción (figura 2). En la práctica clínica la inmensa mayoría de las anomalías hemorrágicas primarias están causadas por cantidades reducidas de plaquetas circulantes (trombocitopenia); pueden también provenir de una disfunción plaquetaria [ej. uremia, enfermedad de von Willebrand (EvW,)]. Por otra parte los defectos hemostáticos primarios por afecciones vasculares son extremadamente raros en perros y gatos. 3, 10, 12

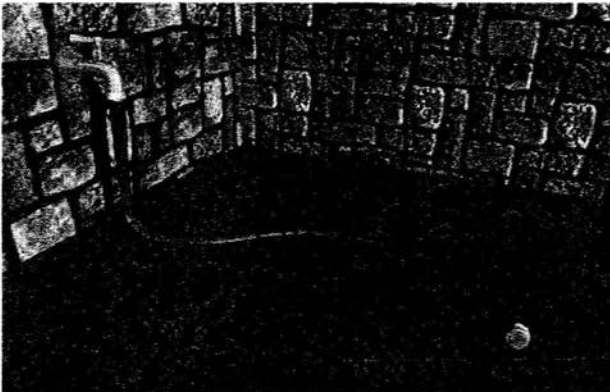


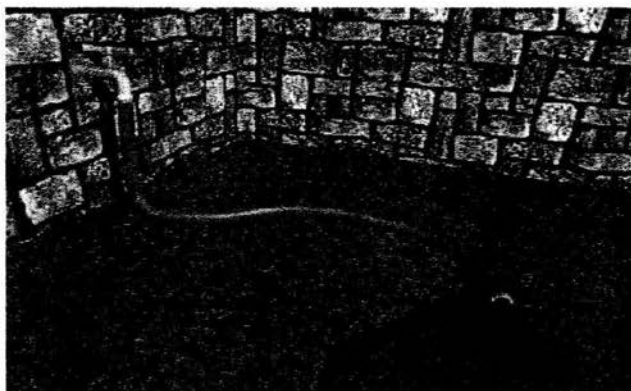
Figura 2. Ilustración que muestra la acción de un defecto hemostático primario, que origina múltiples áreas de sangrado superficial.

Los signos clínicos en perros y gatos con defectos hemostáticos secundarios (defectos de factores coagulantes) consisten en un sangrado profuso, incluyendo hemorragias en cavidades corporales, músculos y articulaciones, así como la formación de hematomas (figura 3). La mayor parte de las condiciones hemorrágicas secundarias atendidas en la práctica clínica están causadas por envenenamientos con raticidas o enfermedad hepática; en ocasiones las deficiencias congénitas selectivas de factores coagulantes también pueden conducir a defectos hemostáticos secundarios. Los perros y gatos con defectos hemostáticos mixtos (primarios + secundarios) exhiben una combinación de petequias, equimosis, sangrado de mucosas, hematomas y hemorragias intracavitarias. Esta clase de defectos casi

con exclusividad están asociados con la coagulación intravascular diseminada (CID) y son comunes en caninos y felinos.

Cuando se evalúa un perro o un gato con afección hemorrágica espontánea, debe recordarse que el diagnóstico clínico preliminar puede por lo regular confirmarse realizando algunos análisis de laboratorio, mismos que serán tratados más adelante. ^{3, 10, 12, 14}

Figura 3. Ilustración que muestra la acción de un defecto hemostático secundario, sobre el patrón de hemorragia, que redonda en un área de sangrado profundo.



IV. TRASTORNOS PLAQUETARIOS

Se dividen en cuatro categorías: Trombocitopenias congénitas, trombocitopenias adquiridas, trastornos funcionales congénitos de las plaquetas y trastornos funcionales adquiridos de las plaquetas.

4.1. TROMBOCITOPENIAS

La trombocitopenia representa la etiología más frecuente de las hemorragias espontáneas caninas y felinas. La reducción del número de plaquetas circulantes puede ser resultado de una o más de las siguientes anomalías:

- Reducida producción de plaquetas.
- Aumentada destrucción de plaquetas.
- Aumentado consumo de plaquetas.
- Aumentado secuestro de plaquetas.

Dentro de las trombocitopenias las de origen adquirido son la causa más común de diátesis hemorrágica en los animales domésticos.

La trombocitopenia debida a trombocitopoyesis deprimida es común en los animales; ya sea por enfermedades virales (ej. leucemia) o tratamientos con drogas mielotóxicas tales como el cloranfenicol y la estreptomina. Los niveles elevados de estrógenos pueden inducir la trombocitopenia; el bajo número de plaquetas circulantes pudiera también asociarse a una exposición excesiva a radiación. El incremento en la destrucción plaquetaria periférica se debe a mecanismos inmunomediados, medicamentosos (incluyendo vacunación con virus vivo modificado) y sepsis; puede ser el resultado de un complejo droga-anticuerpo que se combina con receptores inmunológicos específicos de la membrana plaquetaria, o de la acción de un anticuerpo reactivo con un complejo droga-plaqueta. El aumento en el consumo plaquetario es más común en perros y gatos con CID. Por lo regular el secuestro plaquetario se debe a esplenomegalia o en contadas ocasiones, hepatomegalia. 7, 10



Figura 4. Petequias sobre el pabellón auricular de un paciente canino con trombocitopenia.

4.1.1. TROMBOCITOPENIA CONGÉNITA

4.1.1.1. HEMATOPOYESIS CÍCLICA

Es un trastorno recesivo autosómico descrito en los Collie grises, caracterizado por fluctuaciones cíclicas en el número de neutrófilos, reticulocitos y plaquetas circulantes. La base de la enfermedad es un defecto de las células tallo en la médula ósea que causa episodios neutropénicos y trombocitopénicos que ocurren alrededor de cada 12 hrs. La mayor parte de los perros muere antes de los seis meses por infección fulminante, la hemorragia excesiva es una complicación potencial. ⁶

4.1.2. TROMBOCITOPENIA ADQUIRIDA

4.1.2.1. INFECCIÓN POR *Ehrlichia platys*

La trombocitopenia cíclica infecciosa canina es causada por el organismo rickettsial *Ehrlichia platys*; se caracteriza por episodios trombocitopénicos ocurridos una o dos semanas después de ciclos de parasitosis aumentadas. No se ha informado de infección por *Ehrlichia platys* acompañada de hemorragia evidente, aunque la infección concomitante con otros trastornos suele exacerbar el mecanismo hemostático ya dañado. Aunque no se ha determinado el modo de transmisión, es posible que el vector sea una garrapata. Las tetraciclinas son el tratamiento recomendado.

Pueden observarse inclusiones basófilas redondas u ovaladas, únicas o múltiples en plaquetas infectadas (figura 5), justo antes de periodos de trombocitopenia, no obstante el porcentaje de plaquetas infectadas decae con cada brote sucesivo de parasitosis. Las infecciones crónicas pueden no ser cíclicas y presentarse como trombocitopenia de resolución lenta. El diagnóstico de infección por *Ehrlichia platys* se establece de manera más confiable con prueba de anticuerpos fluorescentes indirecta (figura 6); cabe resaltar que la prueba no reacciona en forma cruzada entre *Ehrlichia platys* y *Ehrlichia canis*, pero hay alta incidencia de infección concomitante. ^{1, 6, 13}

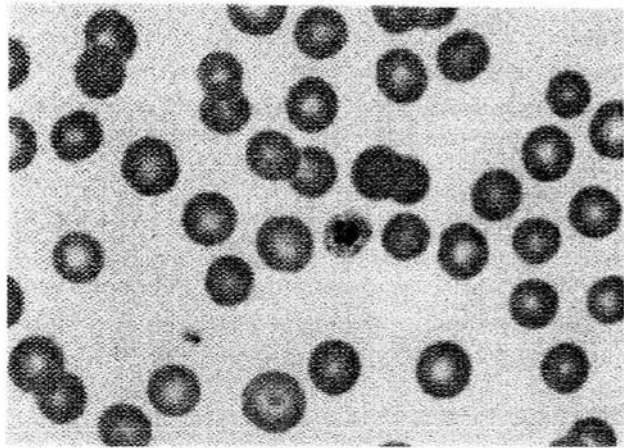


Figura 5. Plaqueta infectada por *Ehrlichia platys* (centro)

4.1.2.2. INFECCIÓN POR *Ehrlichia canis*

La garrapata parda del perro, *Rhipicephalus sanguineus*, es a la vez reservorio y vector de *Ehrlichia canis*. Si bien los perros pueden seguir siendo bacteriémicos durante años, durante la enfermedad aguda su sangre es infecciosa para las garrapatas durante dos semanas o menos. Caninos de la raza Pastor alemán son los más afectados, concentrándose en las latitudes tropicales y subtropicales. La aparición aguda de la ehrlichiosis canina tiene lugar después de un periodo de incubación de una a tres semanas, durante las cuales el agente se multiplica en el interior de las células mononucleares. La fase aguda de la enfermedad, que dura varias semanas, se caracteriza por vasculitis y trombocitopenia; son frecuentes las hemorragias manifestadas con formación de hematomas o las que se prolongan en sitios de venopunción o incisión quirúrgica, epistaxis (figura 7), sangrado gingival, hemorragias retinianas, melena, petequias o equimosis (Figura 8). Es posible que se produzca coagulación intravascular. Se ha propuesto una función anormal de plaquetas como la causa de hemorragia en individuos con números normales de plaquetas. Como consecuencia la gravedad del sangrado no siempre corresponde al número de plaquetas circulantes.

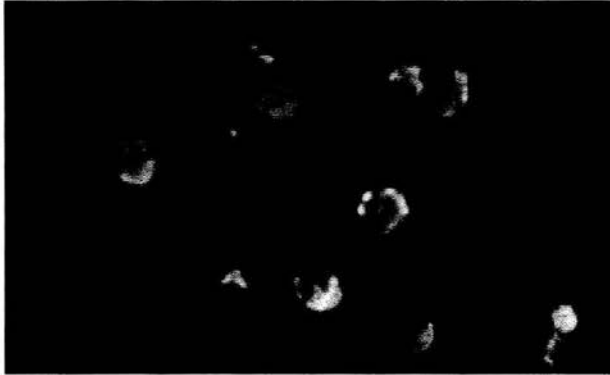


Figura 6. Anticuerpos fluorescentes de Ehrlichia

En la forma crónica la disminución de todos los tipos de células sanguíneas puede favorecer las hemorragias, el edema, los derrames serosos, la anemia, las infecciones secundarias, esplenomegalia, hepatomegalia e hipertrofia de los ganglios linfáticos. La infección por *E. canis* no complicada es con frecuencia benigna y se caracteriza por fiebre moderada, letargia, anorexia, pérdida de peso, palidez de mucosas, disnea y linfadenopatía. Las complicaciones comprenden trastornos del SNC, glomerulonefritis, neumonía intersticial, infecciones secundarias. Se sospecha que las respuestas autoinmunes celular y humoral frente a las células mononucleares y plaquetas infectadas cooperan en la destrucción de glóbulos rojos y en la disminución de la actividad de la médula ósea. Para su diagnóstico se examinan frotis de la capa leucocitaria teñidos por el método de giemsa para descubrir las mórulas en el interior de los monocitos; o bien, puede llevarse a cabo el diagnóstico serológico por inmunofluorescencia indirecta (figura 6). La tetraciclina es eficaz en los enfermos que se encuentran en etapa inicial. En la profilaxis, el control de las garrapatas daría resultados óptimos. 1, 6, 13

Figura 7. Epistaxis en un canino infectado por *Ehrlichia*



Figura 8. Petequias y equimosis en pulmón por Ehrlichia.

4.1.2.3. TROMBOCITOPENIA POR FÁRMACOS

Los medicamentos pueden inducir trombocitopenia en humanos y animales al aumentar la destrucción de plaquetas periféricas o suprimir la producción de la médula ósea. El consumo aumentado de las plaquetas puede relacionarse con un efecto tóxico directo del fármaco o con una destrucción inmunomediada. En la trombocitopenia inmunitaria por fármacos existe producción de anticuerpos contra el complejo fármaco-plaqueta; esta trombocitopenia con frecuencia es idiosincrática e imposibilita la predicción de una reacción al medicamento. La eliminación de éste suele producir una regresión rápida a valores plaquetarios normales. La supresión medular por fármacos suele ocurrir a nivel de la célula tallo y se traduce en una pancitopenia y médula ósea hipocelular.

FÁRMACOS QUE MEDIAN LOS TRASTORNOS CUALITATIVOS Y CUANTITATIVOS DE PLAQUETAS

Supresión de médula:

- Cloranfenicol
- Fenilbutazona
- Fenitoína
- Sulfonamidas
- Estrógenos

Consumo o destrucción de plaquetas:

- Ristocetin
- Acetaminofen
- Aspirina
- Fenitoína
- Levamisol
- Penicilina
- Sulfisoxazol ^{6,9}

4.1.2.4. TROMBOCITOPENIA POR VIRUS

Las plaquetas y/o los megacariocitos son destruidos directamente por el virus o indirectamente por mecanismos inmunomediados. Efectos del virus sobre megacariocitos suprimen la producción plaquetaria.

La trombocitopenia asociada a virus de leucemia felina (FeLV) es debida a la aplasia o atrofia de las células madre de la médula ósea. La trombocitopenia inducida por virus de inmunodeficiencia felina (FIV) tiene mecanismos desconocidos. Los parvovirus y virus de panleucopenia son virus radiomiméticos y pueden causar una panleucopenia profunda. El virus del moquillo canino provoca trombocitopenia mediante procesos inmunomediados, en el curso de la enfermedad, la infección directa y destrucción de los megacariocitos pueden contribuir a la trombocitopenia, se presentan hemorragias de las mucosas; otras discracias como anemia y/o leucopenia; letargia, anorexia, debilidad, caquexia e incluso disnea; diarrea sanguinolenta profusa en perros con infección por parvovirus; disfunciones respiratorias, gastrointestinales y/o del sistema nervioso en perros con moquillo canino.

La infección por FeLV se determina por la presencia de antígenos víricos; anticuerpos antivirales en FIV. Las infecciones por parvovirus y moquillo canino se pueden diagnosticar mediante la determinación del incremento del título de anticuerpos. Es importante diferenciar la trombocitopenia inducida por virus de la supresión de médula ósea provocada por hormonas o fármacos y de la destrucción inmunomediada de megacariocitos y la presencia de tumores gonadales. ^{6, 9}

4.1.2.5. TROMBOCITOPENIA POR VACUNAS

Cuando se aplica una vacuna, la intención es provocar en un individuo una reacción inmune que lo proteja de una determinada enfermedad. Así como los medicamentos pueden tener efectos colaterales, las vacunas también pueden producir reacciones que no son las esperadas. Se ha informado que las vacunas de adenovirus y paramixovirus vivos modificados inducen trombocitopenia en algunos individuos. Se desconoce el mecanismo,

pero quizá se trate de un evento inmunomediado relacionado ya sea con la producción de anticuerpos contra antígenos virales adheridos a la membrana de la plaqueta o con un enlace no específico de complejos anticuerpo – virales a la superficie de las plaquetas. El fenómeno ocurre en un lapso de tres a diez días después de administrar la vacuna; y es más posible que se presente en animales jóvenes que reciben dosis vacunales de refuerzo. La trombocitopenia por vacunas en general es transitoria y subclínica a menos que se superponga sobre otro defecto plaquetario o de coagulación. Se recomienda evitar procedimientos quirúrgicos de rutina como la caudectomía durante dos semanas después de la vacunación repetida. Cabe mencionar que la funcionalidad plaquetaria no se encuentra alterada. 6, 9, 15

4.1.2.6. TROMBOCITOPENIA INMUNOMEDIADA (TIM)

Es una de las causas más frecuentes e importantes de trombocitopenia que se manifiesta por hemorragias clínicamente relevantes; más común en perros, pero bastante excepcional en los gatos. Afecta primariamente a los perros entre 1.5 y 6 años de edad; el Cocker spaniel, Poodle y el Antiguo pastor inglés son razas predispuestas a TIM. Se presume que la disminución de plaquetas circulantes se debe a mayor fagocitosis de trombocitos mediada por anticuerpos y complemento dentro del bazo, hígado y médula ósea, o bien es secundaria a disminución en la producción de plaquetas luego de destrucción de megacariocitos dentro de la médula ósea. Los anticuerpos pueden ser dirigidos contra antígenos de superficie de trombocitos endógenos o exógenos. La TIM es una hipersensibilidad citotóxica o tipo II. La presencia simultánea de TIM y anemia hemolítica se conoce como síndrome de Evans.

Otras enfermedades inmunomediadas que podrían ocurrir de manera simultánea con TIM incluyen lupus eritematoso sistémico (LES) y artritis reumatoide. La TIM es de comienzo agudo o hiperagudo en la mayoría de los afectados; los pacientes presentan petequias en mucosas, equimosis dérmica (figura 9) y melena. Con mayor frecuencia hay epistaxis, hipema, hematemesis y hematuria; a la exploración del fondo del ojo se encuentra hemorragia retiniana, puede descubrirse una esplenomegalia, hepatomegalia o ambas; también puede notificarse letargia y debilidad. 2, 10, 19

La biometría hemática completa en los perros con TIM se caracteriza por trombocitopenia con o sin anemia; si se presenta el síndrome de Evans suele haber anemia regenerativa con esferocitos. La citología de médula ósea revela hiperplasia de megacariocitos con predominio de formas inmaduras; un urianálisis podría demostrar proteinuria como resultado de depósito de complejo antígeno – anticuerpo dentro del glomérulo; el tiempo de sangría de la mucosa vestibular (TSMV) se encuentra prolongado.

Una vez diagnosticada la TIM debe implementarse el ensayo terapéutico con dosis inmunodepresoras de corticoesteroides (2-8 mg / Kg / día de prednisona) en conjunto con la ciclofosfamida dosis única (200-300 mg/m²) para inducir la normalización del recuento plaquetario (remisión), la ciclofosfamida como agente de mantenimiento puede ocasionar cistitis hemorrágica estéril; la vincristina, sin ensayos clínicos controlados se ha recomendado a dosis de 0.5 mg/m², una vez por semana para la estimulación de la endomitosis de los megacariocitos y posterior liberación temprana de plaquetas desde médula ósea; sin embargo los alcaloides de la vincristina se unen a la tubulina de las plaquetas, mismas que podrían ser afuncionales dado que la tubulina es la responsable de la agregación plaquetaria. 2, 10, 19



Figura 9. Equimosis abdominal ventral en un paciente canino con TIM.

4.2. DISFUNCIÓN PLAQUETARIA

Los desordenes cualitativos fueron considerados durante muchos años como causas raras de hemorragias.

La presencia de sangrado hemostático primario en un paciente con recuento plaquetario normal es muy sugestiva de un síndrome de disfunción plaquetaria, aunque también deben considerarse las vasculopatías e hiperfibrinólisis. Los síndromes de disfunción plaquetaria pueden ser congénitos o adquiridos. A diferencia de los de disturbios funcionales plaquetarios adquiridos, los síndromes de disfunción plaquetaria congénita son raros, con la notable excepción de la EvW.

Las disfunciones plaquetarias heredadas traen como consecuencia deficiencias en la adherencia, agregación y liberación plaquetaria; estas trombopatías son transmitidas como rasgos autosómicos. Los signos clínicos son similares a los de los animales trombocitopénicos y reflejan grados variables de sangrado de las mucosas exacerbados por una cirugía, el trauma o el stress; existe un tiempo de sangrado prolongado.

En la disfunción plaquetaria adquirida muchas drogas y agentes químicos tienen el potencial de interferir con los eventos bioquímicos complejos asociados con las funciones de las plaquetas. Drogas como la fenilbutazona, el ácido acetilsalicílico y la meglumina flumixina son causas potenciales importantes de una disfunción plaquetaria, estas interfieren con la reacción de liberación de plaquetas inhibiendo la producción de tromboxano en la plaqueta, la penicilina, ampicilina, los agentes anestésicos volátiles y los antihistamínicos también deprimen la función plaquetaria. Se ha informado de defectos de la adherencia y agregación de las plaquetas y se piensa que son debidos al revestimiento de las membranas plaquetarias por proteína anormal en disproteinemias como la mielomatosis o la macroglobulinemia. 7, 10

4.2.1. DISFUNCIONES PLAQUETARIAS HEREDADAS

4.2.1.1. ENFERMEDAD DE Von WILLEBRAND (EvW)

Es el trastorno hemorrágico hereditario más frecuente en perros y con poca incidencia en gatos; hay dos trastornos de herencia; uno es autosómico recesivo, mientras el otro es autosómico con expresión dominante incompleta (ésta última más común). Es causada por la deficiencia del fvW, (la concentración absoluta de fvW en un conjunto plasmático de perros sanos se ha calculado como promedio 6 micras/ml.) es una glucoproteína plasmática requerida para la adhesión plaquetaria elaborada por los megacariocitos y células endoteliales; circula en complejos con el factor VIII coagulante (FVIII:C) y es el principal responsable en la adherencia plaquetaria al subendotelio posterior a la injuria vascular; una segunda función del fvW es estabilizar al FVIII. Esta condición se describió originalmente en los terriers de Escocia (1972); la prevalencia de la enfermedad en esta raza en la actualidad se aproxima al 18 %; además este desorden plaquetario se ha comunicado en más de 50 razas, pero es más frecuente en el Doberman pinscher, Pastor alsaciano, Caniche, Retriever dorado y Pastor de Shetland. La EvW adquirida también puede ocurrir en ocasión con el hipotiroidismo clínico en caninos. 5, 6, 10

CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD DE Von WILLEBRAND EN CANINOS

TIPO	DEFECTO	RAZAS
I	Reducida concentración del fvW normal	Doberman pinscher, Pastor de Shetland, otras
II	Reducida concentración de fvW anormal	Kurzhaar
III	Ausencia del fvW	Terrier escocés, Pastor de Shetland, Chesapeake bay retriever

Los signos incluyen hemorragia mucosa, manifiesta sobre todo por sangrado gingival, epistaxis, hematuria y formación de hematomas (figura 10); sin embargo, la mayoría de los perros con EvW no sangran de manera espontánea; con mayor probabilidad podría ocurrir durante o después de una cirugía. Si existe sangrado espontáneo éste se ve exacerbado por tensiones físicas, stress, desequilibrios hormonales (hipotiroidismo). Otras manifestaciones habituales son los mortinatos, muertes neonatales o abortos.

Entre los métodos más adecuados para evaluar a los perros con EvW está el tiempo de sangría y el electroinmunoanálisis para el fvW; Ag (fvW circulante también conocido como antígeno relacionado al factor VIII) pues en la mayor parte de los casos de EvW, todas las pruebas de selección de coagulación resultan normales. En una columna de cuentas de vidrio se reduce en forma marcada la retención de plaquetas, sin embargo este estudio no es clínicamente confiable.

La mayoría de los perros con EvW tipo I pueden tratarse antes de una cirugía o durante un episodio hemorrágico con acetato de desmopresina (DDAVP), el cual causa liberación masiva del fvW a partir de las células endoteliales y acorta el tiempo de sangría dentro de los 30 min. posteriores a la administración; dosis única 1 μ /kg vía subcutánea; la droga no es efectiva en los perros con EvW tipo III ni posiblemente en aquellos con tipo II. Las crisis hemorrágicas se detienen con transfusión de sangre completa fresca autóloga o puede administrarse en el hemodonador una hora antes de recolectar la sangre para maximizar el rendimiento del fvW. En perros con hipotiroidismo la suplementación de tiroxina puede normalizar (o mejorar) la actividad del fvW. ^{5, 6, 10}



Figura 10. Hematoma cervical ventral en un macho canino de 2 años con hemofilia A.

4.2.1.2. TROMBOPATÍA TROMBASTÉNICA CANINA

Es una afección heredada de modo autosómico y observado en el Otterhound. Las plaquetas de los afectados no se agregan con los estímulos fisiológicos apropiados y no apoyan la retracción del coágulo; con lo que sobreviene un prolongado tiempo de sangría y mucha probabilidad de formarse hematomas en sitios de venopunción.

Los rasgos de la trombostenia son debidos a la reducción o ausencia de los GPIIb y GPIIIa, glucoproteínas de membrana responsables del ligamiento del factor I, agregación plaquetaria y retracción del coágulo.

Los signos clínicos primarios se relacionan con hemorragia de superficie en mucosas y son exacerbados por cirugía, trauma o stress. Se ha reconocido una variante de la disfunción plaquetaria; la nueva expresión del trastorno plaquetario puede ser clínica con los episodios hemorrágicos desencadenados por el stress (vacunación, enfermedad, traumatismos, cirugía y cambios o desequilibrios hormonales como el hipotiroidismo o el estro). La trombopatía original del Otterhound comprendía dos poblaciones de trombocitos circulantes (una normal y otra anormal) cuyas proporciones variaban en relación con la intensidad de las manifestaciones clínicas. El stress induce un episodio de sangrado y luego hace que la médula ósea produzca más células con funcionamiento normal para la corrección temporaria del defecto funcional durante el evento estimulador. ^{5,6}

4.2.1.3. TROMBOPATÍA CANINA

La hemorragia clínica es el resultado de la disfunción plaquetaria en esta enfermedad del Bassethound y el Foxhound. Es un defecto autosómico presuntivamente de penetración y expresión variable atribuido al metabolismo anormal del AMPc y la consecuente falla de las plaquetas trombopáticas al agregarse y secretar en respuesta a la mayoría de los estímulos. Los signos clínicos son similares a los observados en la trombopatía trombástica canina; aunque los otomatomas son corrientes en el Bassethound.

La morfología plaquetaria, la retracción del coágulo y la agregación con trombina son normales, pero la agregación con otros agonistas es anormal. Los trombocitos afectados no son capaces de experimentar el cambio de forma. El resultado de metabolismo anormal del AMPc es una hemorragia significativa clínica. La identificación del estado portador asintomático se basa en la valoración funcional de las plaquetas. Considerando que las plaquetas trombopáticas son sensibles a la trombina se recomendó el uso de la misma en forma tópica para el control de la hemorragia postraumática. 5, 6, 10

4.2.1.4. HIPOFIBRINOGENIA HEREDITARIA

En los pacientes con esta trombopatía apenas comprendida, el tiempo de sangría está prolongado y la agregación inducida por el ADP es deficiente. Esto parece ser compatible con la evidencia de que el factor I es necesario para la agregación plaquetaria normal. Los signos clínicos son variables y pueden ser intensos, como el sangrado de mucosas, músculos y articulaciones. La terapia para los episodios hemorrágicos consiste en la sustitución del fibrinógeno con crioprecipitado. La hemostasia por lo regular es adecuada con niveles de factor I del orden de 50 a 100 mg/dl. 5

4.2.2. DISFUNCIÓN PLAQUETARIA ADQUIRIDA, SECUNDARIA A ENFERMEDAD

4.2.2.1. UREMIA

La causa del sangrado asociado con la uremia es multifactorial; varios de los metabolitos acumulados durante la uremia se propusieron como toxinas plaquetarias; estos comprenden urea, ácido guanidinosuccínico, fenol y ácidos fenólicos. La hemorragia uremígena incluye epistaxis, sangrado en planos faciales, cavidades serosas y vías gastroentéricas. El tiempo de sangría en general es prolongado y los estudios de la agregación revelan una deficiente reacción de liberación y actividad anormal del factor plaquetario 3. La agregación inducida por el ADP también está reducida. Las anomalías bioquímicas son compatibles con hipoproducción de TXA₂ debida a la deficiencia funcional de la ciclooxigenasa. Los vasos sanguíneos urémicos al parecer secretan cantidades anormalmente grandes de PGI₂, la cual podría inhibir la función de las

plaquetas. Aunque las concentraciones del factor hemofílico A (FVIII:C) y del fvW:Ag suelen estar elevados, los indicios preliminares señalan que los multímeros de FVIII son inusualmente diminutos. Se postuló que esta anomalía puede ser corregida mediante la administración de crioprecipitado y que el DDAVP produce un efecto endógeno parecido mediante la inducción de la síntesis endotelial de multímeros grandes; ambos agentes fueron usados con cierto éxito transitorio. ^{5, 7}

4.2.2.2. ENFERMEDAD HEPÁTICA Y BILIAR

Puesto que el hígado es el lugar de síntesis de la mayoría de los factores de coagulación, el daño hepatocelular traerá consigo reducción en la síntesis de estas proteínas. Las proteínas con una vida media más corta (factores V, VII, IX, X) son las primeras en mostrar una disminución en los niveles plasmáticos; no así el fibrinógeno que es una de las últimas proteínas de la coagulación en ser afectada. En un animal con daño hepático severo el equilibrio entre la fibrinogénesis y la fibrinólisis puede estar alterado. Además la síntesis de

los inhibidores antitrombina III y antiplasmina se encuentra disminuida. La carencia de antitrombina III unida a los niveles incrementados de los factores activados puede conducir a la formación excesiva de fibrina. A su vez la fibrinólisis puede proseguir en forma desenfrenada, lo cual produce cantidades incrementadas de los productos de degradación de la fibrina (anticoagulantes), mismos que al no poder ser removidos eficientemente de la circulación interfieren tanto en la función normal de las plaquetas como con la actividad proteolítica de la trombina. La hepatopatía difusa grave a menudo puede llevar al hiperesplenismo por el desvío de sangre hepática hacia los vasos esplénicos y secuestros de grandes cantidades de trombocitos circulantes.

Hay evidencia de que una CID leve ocurre de manera continua durante la hepatopatía grave. Las cantidades reducidas de la glucoproteína Ib (GPIb) en la enfermedad hepática pueden causar defectos en la adhesión plaquetaria.

En los animales con obstrucción biliar crónica, la absorción de vitamina K puede estar disminuida, conduciendo a la interferencia con la síntesis de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K. El metabolismo anormal del ácido fólico y de la vitamina B₁₂ en un hígado severamente afectado, se piensa que puede explicar la disfunción de las plaquetas en algunos casos de enfermedad crónica del hígado. 5, 7

4.2.2.3. PANCREATITIS

La pancreatitis necrotizante aguda experimental y la CID asociada se caracterizan por eritrocitosis, aumento del recambio plaquetario indicado por los megatrombocitos e incremento de los PDF. La agregación en presencia de ácido araquidónico, ADP y colágeno está reducida. El TXA₂ y la prostaglandina E₂ (PGE₂) plasmáticos no se modifican. Los defectos funcionales serían el resultado de los PDF y el agotamiento plaquetario. 5

4.2.2.4. ENFERMEDADES MIELOPROLIFERATIVAS

Se caracterizan por proliferaciones de células neoplásicas de las líneas celulares eritrocítica, granulocítica, monocítica, trombocítica, fibroblástica u osteocítica.

En desordenes como leucemia mieloide crónica, policitemia rubra vera, trombocitemia esencial, leucemias agudas y mielofibrosis los recuentos plaquetarios muchas veces están aumentados, pero el tiempo de sangría puede ser prolongado y clínicamente puede aparecer como hemorragia de mucosas y hematomas. Los megacariocitos a menudo son anormales con núcleos separados; las plaquetas periféricas pueden ser grandes y escasamente granuladas. Dentro de los hallazgos hematológicos y de la médula ósea se presenta en la mayoría de los perros y gatos con enfermedad mieloproliferativa una anemia progresiva no regenerativa, un aumento en la cantidad de eritrocitos nucleados y de eritrocitos megaloblásticos. En la enfermedad mieloproliferativa aguda los recuentos plaquetarios están reducidos, y aumentados en la enfermedad mieloproliferativa crónica. El tratamiento de la hemorragia aguda consiste de manera ideal en transfusión de plaquetas. La sangre reciente puede aportar suficientes trombocitos que estimulan a las células defectuosas del paciente a experimentar la reacción de liberación, presumiblemente mediante el suministro de un ADP adecuado para inducir la agregación. 5, 21

4.2.2.5. DIABETES MELLITUS (DM)

Se presenta en perros, principalmente adultos (7-10 años), con mayor incidencia en hembras. Las razas más predispuestas son Pinscher miniatura, Caniche, Teckel, Schnauzer miniatura, Beagle, y las poco predispuestas Pastor alemán, Boxer, Collie y Pequinés. Afecta a gatos de todas las edades, principalmente mayores de 6 años, con mayor predisposición en machos.

La agregabilidad en respuesta a los agentes agregantes está aumentada en la DM. También incrementan los agregados plaquetarios circulantes. Hay correlación entre la hiperfunción plaquetaria y las complicaciones vasculares. La potenciación de la función trombocítica

parece estar relacionada con una alteración en el metabolismo del ácido araquidónico plaquetario. La formación del TXA₂ en respuesta a los estímulos de las plaquetas está aumentada en la DM en comparación con los pacientes normales. La hiperfunción plaquetaria tal vez contribuya a la oclusión de las arterias pequeñas. De cualquier manera, no están definidos los mecanismos de la mayor aterogénesis en la DM. 5, 17

4.2.2.6. HIPERADRENOCORTICISMO

Afecta perros adultos a viejos, normalmente mayores de seis años, con ligera predisposición en las hembras en el caso de neoplasias adrenales. Las razas predispuestas son Pastor alemán, Teckel, Caniche y Beagle pero puede afectar a cualquier raza.

Las complicaciones tromboembólicas fueron comunicadas en personas y perros con hiperadrenocorticismos espontáneos. Un estado hipercoagulable fue sugerido en este síndrome, caracterizado por un deterioro de la fibrinólisis y evidenciado por tromboembolismo pulmonar (potencial complicación del hiperadrenocorticismos), aumento de las concentraciones de los factores coagulantes e hipersensibilidad plaquetaria. En esta endocrinopatía parece evidente que la hiperfunción plaquetaria es inducida por rutas metabólicas similares a las que originan a la hipercolesterolemia. 5, 18

4.2.2.7. DISPROTEINEMIA

Aunque se sabe que la hipergammaglobulinemia produce anomalías en la hemostasia como resultado de su efecto sobre la conversión del fibrinógeno en fibrina, en algunos pacientes con mieloma la diátesis hemorrágica se debería a una trombocitopatía. La prolongación del tiempo de sangría y la menor adhesión plaquetaria junto a las anomalías variables en la agregación, son los hallazgos más típicos. Cuando la concentración de inmunoglobulina es reducida a nivel normal, el defecto de la función plaquetaria tiende a desaparecer. Para explicar estos fenómenos se incriminó a la cobertura proteica sobre la superficie de los trombocitos y, en efecto, hace poco se demostró que existe un incremento del ligamento de la IgG con las plaquetas siempre que su nivel en

plasma esté elevado, incluso en procesos como el LES y la artritis reumatoidea. Esta última observación tuvo derivaciones significativas para la interpretación de las concentraciones aumentadas de plaquetas asociadas con IgG, como prueba de una trombopatía en los estados disproteinélicos o hipergammaglobulinémicos. 5

4.2.2.8. INFECCIÓN POR VIRUS DE LEUCEMIA FELINA (VLFe)

La replicación y acumulación viral dentro del citoplasma de megacariocitos resulta en una infección de plaquetas circulantes. La trombocitopenia relacionada con VLFe puede deberse a aplasia o atrofia de las células del tallo de la médula ósea, a una compensación inmunomediada de células infectadas o a secuestro extravascular en tejidos linfoides. En la enfermedad mieloproliferativa por VLFe se puede encontrar trombocitopenia, trombocitosis y daño a la función de plaquetas. La hemorragia ante un número de plaquetas normal o elevado y un perfil normal de coagulación indica daño en la función plaquetaria. Esta alteración funcional se ha demostrado en pocos casos de enfermedad mieloproliferativa en humanos y en un perro con leucemia megacarioblástica por radiación.

4.2.3. DISFUNCIÓN PLAQUETARIA ADQUIRIDA MEDICAMENTOSA

Una amplia variedad de agentes farmacológicos pueden modificar la función plaquetaria, pero no está bien definido que estos fármacos causen hemorragia clínica. Estos inhiben el enlace receptor de agonistas, traducción de mensajes recibidos en la superficie de la plaqueta, o la institución de la respuesta de la plaqueta, que incluyen agregación, secreción o la generación de TXA₂. El daño de la función de plaquetas por fármacos puede no ser significativo en forma clínica, a menos que se una con otro defecto subyacente de la función plaquetaria, como la EvW por ejemplo.

FÁRMACOS QUE MEDIAN LOS TRASTORNOS CUALITATIVOS Y CUANTITATIVOS DE PLAQUETAS (2)

Bloqueo o alteración del receptor en la carga o permeabilidad de la membrana:

- Furosemida
- Fentolamina
- Clorpromacina
- Lidocaína
- Penicilina, carbenicilina

Daño a la transducción de la señal:

- Papaverina
- Dipiridamol
- Cafeína
- Teofilina

Daño a la ejecución:

- Aspirina
- Fenilbutazona
- Indometacina
- Pentobarbital
- Sulfinpirazona
- Ticlopidina
- Acetaminofén ^{5, 6}

4.2.3.1. SALICILATOS

Los salicilatos son sales o ésteres del ácido salicílico empleados de ordinario para la medicación de los animales. Las drogas son accesibles como preparaciones de venta libre. El principal sitio del metabolismo del salicilato es el hígado, donde es conjugado con ácido glucurónico. La glucuroniltransferasa es la enzima responsable de esta reacción y está presente en el sistema microsómico hepático de los mamíferos. Los gatos y los neonatos de la mayoría de las especies tienen bajas concentraciones de esta enzima. Esta sería la razón

de la incapacidad de estos ejemplares para metabolizar con rapidez los salicilatos, lo cual prolonga la vida media metabólica funcional del compuesto. Los salicilatos como la aspirina se excretan en gran medida por el riñón mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular proximal. La excreción está influida por el volumen del flujo urinario y el pH de la orina. La ingestión de aspirina afecta de manera irreversible a todas las plaquetas circulantes. Los endoperóxidos cíclicos y el TXA₂ son poderosos inductores de la liberación y agregación plaquetaria. La aspirina acetila e inhibe a la ciclooxigenasa que cataliza la síntesis de los endoperóxidos.

Los trombocitos, a diferencia de las células que tienen núcleos, son incapaces de regenerar enzimas, como la ciclooxigenasa, después de la acetilación e inhibición de esta enzima, la plaqueta adquiere un deterioro permanente. El tiempo de sangría es prolongado porque la aspirina (mediante estos procesos) es un potente inhibidor de la agregación plaquetaria. En presencia de otro defecto hemostático como la EvW, una afección donde está alterada la adherencia plaquetaria; la combinación de escasa adherencia y agregación puede llevar a una hemorragia seria. Los animales con enfermedades renales o hepáticas y sistemas hemostáticos marginales también pueden ser afectados por la administración de aspirina.

Las células endoteliales tienen núcleos y pueden regenerar con rapidez las enzimas inactivadas. Como resultado la síntesis de araquidonato y la producción de PGI₂ es menos susceptible que las plaquetas a la inhibición por aspirina. Por ello la ausencia del agregante TXA₂ y la presencia de un fuerte agente antiagregante (PGI₂) es otra posible complicación. Este efecto antiplaquetario ha sido empleado en los casos donde la trombogénesis es un problema potencial.

Si un paciente requiere analgesia, el acetaminofen puede ser utilizado en los perros porque no prolonga el tiempo de sangría. Si se requiere la terapia con salicilatos, la sal sódica parece inducir ligeras modificaciones en las plaquetas. 5, 9

4.2.3.2. OTROS AGENTES ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES (AINE)

Estos comprenden indometacina, fenilbutazona, naproxeno e ibuprofeno. Todos producen inhibición de la reacción de liberación, aunque a diferencia de la aspirina, los efectos parecen durar sólo el tiempo que la droga está en la circulación. Las pruebas de agregación con ácido araquidónico o colágeno (pero no ADP) como agonistas, detectaron la inhibición inducida por la fenilbutazona apenas 1.5 horas después de la administración en el perro. Mucha menos información se dispone acerca de los riesgos clínicos con el uso de estos fármacos, pero es prudente evitarlos en los pacientes con riesgo de sangrado excesivo. ^{5,9}

4.2.3.3. DEXTRANOS

El dextrano de 40,000 daltons se excreta con rapidez pero el de 70,000 puede persistir en la circulación durante tres días e interferir con la acción de la superficie plaquetaria. Además de prolongar el tiempo de sangría, hay evidencia de agregación eritrocítica. El tratamiento comprende el sostén hasta que el dextrano sea excretado. Las plaquetas transfundidas son afectadas por los dextranos en el plasma. ^{5,9}

4.2.3.4. ANTIBIÓTICOS

La carbenicilina y la penicilina pueden inhibir la agregación plaquetaria. Las dosis masivas de penicilina prolongan el tiempo de sangría y deterioran la agregación inducida por el colágeno y ristocetina. Efectos similares se aprecian con la ticarcilina y ampicilina. La moxalactama, un antibiótico B-lactama con estructura similar a la carbenicilina, puede causar hemorragia por diversos mecanismos al parecer diferentes. Puede promover un defecto funcional plaquetario después de tres a cinco días de terapia en dosis mayores de 4g/día. Este disturbio se caracteriza por un tiempo de sangría prolongado con recuento plaquetario normal. La moxalactama también inhibe la multiplicación de la flora entérica con lo cual bloquea la producción endógena de la vitamina K₂. ^{5,9}

Si se nota hemorragia inducida por éste u otros antibióticos la medicación debe ser suspendida. El uso de moxalactama con agentes AINE que inhiben la ciclooxigenasa plaquetaria debería ser evitado porque estas dos clases de inhibidores pueden tener efectos aditivos y potencialmente desastrosos sobre la función de los trombocitos.

V. TRASTORNOS DE LAS PROTEINAS (FACTORES) DE LA COAGULACIÓN

Estas anomalías son congénitas o adquiridas. Estas últimas a veces se complican con trombocitopenia, trastornos vasculares o ambos, y progresan, si no se les trata, al desarrollo de la CID. Las coagulopatías congénitas son muy frecuentes y si son graves requieren con frecuencia un ambiente especializado y aislado para el manejo exitoso.

5.1. TRASTORNOS CONGÉNITOS DE LAS PROTEINAS (FACTORES) DE LA COAGULACIÓN

5.1.1. DEFICIENCIA DEL FACTOR XII

También conocida como enfermedad de Hageman; ésta presenta un patrón hereditario autosómico y aunque no se relaciona con diátesis hemorrágica los individuos afectados pueden estar predispuestos a trombosis; esto tal vez se relaciona con la función central del factor XII de la activación de la cascada de complemento y de la vía fibrinolítica. El trastorno se ha descrito en gatos, así como en el Pointer alemán de pelo corto, el Poodle estandar, el Poodle miniatura. El diagnóstico de deficiencia de factor XII con frecuencia es fortuito, se hace durante procesos de rutina y se caracteriza por tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) y tiempo de coagulación activada (TCA) prolongados; el análisis específico de la actividad del factor XII es necesario para el diagnóstico. Puede estar presente el inhibidor del factor XII, pero éste todavía no ha sido descrito en los animales domésticos. No es necesario el tratamiento. Las deficiencias del factor XII no exacerban una diátesis hemorrágica coexistente. 3, 6, 9

5.1.2. DEFICIENCIA DEL FACTOR XI

Su incidencia en animales domésticos es rara. Los individuos con grave deficiencia del factor XI sufren en forma característica una diátesis hemorrágica menor que aumenta después de traumatismo o intervenciones quirúrgicas. Se transmite como un gen autosómico. La enfermedad se ha descrito en razas como el Springer spaniel, Gigante de los pirineos, Weimaraner y Kerry blue terrier. Los individuos afectados con niveles de factor XI menores de 30 a 40% tienen tiempo de protrombina activada (TPA) y TCA prolongados. Para su diagnóstico es necesario llevar a cabo un análisis específico del factor XI; las pruebas antigénicas, si se dispone de ellas, determinan si existen alteraciones cuantitativas o cualitativas; debe descartarse la presencia de un inhibidor del factor XI. Los episodios de sangrado se abrevian tras una transfusión de plasma (6 – 10 mg/kg i.v. 2-3 veces/día hasta cesar la hemorragia) o una transfusión de sangre entera (20 ml/kg) si el PCV es menor del 20%. 3, 6, 9

5.1.3. DEFICIENCIA DEL FACTOR X

El factor X es importante en las dos vías de coagulación extrínseca e intrínseca y su deficiencia es heredada de manera autosómica dominante, este trastorno hemorrágico es de incidencia rara; se ha descrito en el Cocker spaniel americano y en el Jack rusell terrier. Son comunes los cachorros que nacen muertos o mueren durante las primeras semanas por hemorragia masiva pulmonar, abdominal o ambos, esto cuando los progenitores están afectados por la enfermedad. La diátesis hemorrágica va de leve a grave en perros con actividades del factor X entre 3- 68 %; una actividad del factor X menor al 1% es probablemente letal; aún cuando la actividad del factor X sea del 50 % todavía puede estar asociada con hemorragias anormales, especialmente si se asocia a traumatismos o cirugías.

El tiempo de protrombina (TP), TTPA y TCA se encuentran prolongados; para su diagnóstico es necesario el análisis específico de la actividad del factor X, las pruebas antigénicas determinan si existe una alteración cualitativa o cuantitativa. El factor X es dependiente de la vitamina K; por ello deben descartarse desórdenes asociados a ella.

El tratamiento para controlar el sangrado requiere transfusiones de plasma (6-10 ml /Kg i.v. 2-3 veces/día o hasta que cese la hemorragia) o de sangre entera (20 ml / Kg si PCV es menor a 20 %). 3, 6, 9

5.1.4. DEFICIENCIA DEL FACTOR IX

También es llamada hemofilia B es una enfermedad recesiva ligada al sexo, siendo los machos los más afectados, su presentación es idéntica a la deficiencia del factor VIII (hemofilia A); este desorden se ha identificado en un perro de raza mixta, nueve perros raza pura, en una familia de gatos ingleses de pelo corto y en una de gatos cruzados con Siamés.

En caso de deficiencia grave del factor IX (inferior al 1 %), los perros o gatos pueden morir al momento o justo después del nacimiento. Dado que la activación del factor X vitalmente depende del factor IX, una actividad menor al 3 % de este factor puede estar asociada con considerables hemorragias espontáneas, especialmente en las cavidades corporales como articulaciones, tórax, abdomen, entre grupos musculares; además existe un sangrado excesivo del cordón umbilical o de la cola y orejas al cortarlos, sangrado gingival durante la erupción de los dientes y formación espontánea de hematomas. Debido a que en su mayoría son sangrados internos puede no ser detectado el episodio hemorrágico hasta que se presente una crisis. La hemorragia no controlada puede causar necrosis muscular, parálisis, convulsiones, choque hipovolémico o todos. Los individuos con niveles de factor IX entre 5 y 10% pueden no reconocerse como hemofílicos a menos que se les produzca un traumatismo o una intervención quirúrgica. Los portadores de hemofilia tienen niveles de factor IX entre 40 y 60% y no se detectan en pruebas de selección de coagulación de rutina.

El paciente con una hemorragia interna reciente puede presentar depresión, anorexia y fiebre como únicos signos; pudieran presentarse cojeras debido a la hemartrosis. Los gatos y perros pequeños toleran mejor niveles bajos del factor IX que animales mayores.

Los individuos afectados tienen TCA y TTPA prolongados y para su diagnóstico son precisos análisis específicos de la actividad del factor IX; las pruebas antigénicas determinan si hay presente un defecto cualitativo o cuantitativo. La deficiencia del factor IX debe ser diferenciada de la deficiencia del factor VIII que presenta un cuadro clínico idéntico, además por ser vitamina K dependiente habrá que descartar la presencia de antagonistas de la vitamina K; o bien la presencia de un inhibidor del factor IX.

Para su tratamiento se requiere de transfusiones de plasma (6-10 ml/kg i.v. 2-3 veces/día o hasta que cesen la hemorragias) o de sangre entera (20 ml/kg si PCV es menor al 20%); estos procedimientos detienen las hemorragias si no hay presente ningún inhibidor; la presencia de un inhibidor puede hacer necesario el tratamiento complementario con esteroides; el único tratamiento que necesitan los animales que presentan cojeras, pero que no tienen ninguna otra evidencia de hemorragias, es reposo en su jaula; se recomienda la eutanasia en razas caninas grandes con episodios hemorrágicos repetidos, especialmente si presentan lesiones articulares; no se debe practicar la toracocentesis o la abdominocentesis para extraer la sangre de las cavidades corporales, a no ser que la hemorragia dificulte la respiración; es imperativo controlar el PCV y/o el recuento de sangre completa, para evidenciar si continua la pérdida de sangre en alguna cavidad corporal. 3, 6, 9

5.1.5. DEFICIENCIA DE FACTOR VIII

Conocida también como hemofilia A; es uno de los defectos hemostáticos heredados más frecuentes en perros y gatos, en general los machos se afectan y las hembras son portadoras asintomáticas. Una progenie de hembras afectadas requiere el apareamiento de un macho enfermo con una hembra portadora. El factor VIII de la coagulación forma un complejo junto con el fvW en sangre circulante; asociación vital para la estabilización y actividad del factor de coagulación VIII.

Los perros con deficiencia del factor VIII suelen sufrir hemorragias prolongadas por el ombligo al nacer, en las encías durante la erupción de los dientes y después de procedimientos quirúrgicos de rutina como el corte de cola y orejas; son también manifestaciones usuales la formación de hematoma espontáneo, hemartrosis y exudados hemorrágicos en cavidades corporales. Los gatos o los perros pequeños pueden experimentar únicamente la aparición brusca de cojeras, depresión, anorexia y/o letargia.

No se ha descrito una actividad del factor VIII menor al 1% y puede ser letal; con una actividad menor al 3% puede dar lugar a un cuadro de hemorragias profusas similar al descrito en la deficiencia del factor IX; los individuos con deficiencia de este factor entre 5 y 10% pueden no presentar sangrados espontáneos a menos que exista un traumatismo o cirugía.

La deficiencia del factor VIII se caracteriza por TCA y TTPA prolongados. Para su diagnóstico es necesario realizar un análisis específico de la actividad del factor VIII; las pruebas antigénicas determinan si existe una alteración cualitativa o cuantitativa. Es importante diferenciar esta deficiencia de la de otros factores de la vía intrínseca, especialmente de la deficiencia del factor IX; puede estar presente un inhibidor del factor de coagulación VIII.

Para su tratamiento se requiere de transfusiones de plasma (6-10 ml/kg i.v. 2-3 veces/día o hasta que cese el sangrado) o crioprecipitado (1-1.5 ml/kg i.v. 2-3 veces/día o hasta que cese la hemorragia); se lleva a cabo la transfusión de sangre entera (20 ml/kg) en animales con PCV menor al 20%; Las hemorragias intraarticulares suaves se tratan con reposo en la jaula si el episodio hemorrágico actual ha cesado; se recomienda la eutanasia en razas caninas grandes con episodios hemorrágicos repetidos, especialmente si presentan lesiones articulares; debe evitarse la toracocentesis o la abdominocentesis en los animales que se tenga constancia de que son hemofílicos; la sangre del tórax no debe ser retirada a no ser que dificulte la respiración; se lleva a cabo el recuento de sangre completa y/o la

determinación del PCV para controlar la respuesta al tratamiento y detectar si continúan las hemorragias en las cavidades corporales. 3, 6, 9

5.1.6. DEFICIENCIA DEL FACTOR VII

Es una enfermedad autosómica; es de incidencia poco frecuente y ha sido identificada en el Beagle, Schnauzer miniatura, Alaska malamute; Bóxer y Bulldog. El factor VII al formar un complejo con el factor tisular (factor III) constituye una enzima importante en la activación de los factores X y IX.

El trastorno no se acompaña por hemorragia detectable, aunque los individuos afectados pueden sufrir contusiones o sangrados prolongados después de una intervención quirúrgica; se ha descrito también hemorragia posparto como complicación potencial. La deficiencia del factor VII suele descubrirse de manera fortuita. El trastorno se caracteriza por un TP prolongado. No se ha descrito una actividad del factor VII menor al 1% de la normal, y puede ser letal; una actividad entre 1 y 3% puede ser suficiente para prevenir hemorragias excesivas en la mayoría de las situaciones.

Para su diagnóstico se requiere del análisis específico de la actividad del factor VII. La determinación del antígeno, bien cuantitativa como cualitativa, determina si el defecto está presente. Por ser un factor vitamina K dependiente es de suma importancia descartar la presencia de un antagonismo de la vitamina K; así como la de un inhibidor del factor VII. Normalmente no se requiere tratamiento pero podría emplearse el plasma (6-10 ml/kg i.v.) para cortar los episodios hemorrágicos, si los hay. 3, 6, 9

5.1.7. DEFICIENCIA DEL FACTOR II (PROTROMBINA)

Los trastornos de la protrombina son extremadamente raros y sólo se han descrito en el Cocker spaniel inglés y el Bóxer; el trastorno en el Bóxer es la disprotrombinemia en donde son normales los niveles inmunitarios de la molécula de protrombina. La deficiencia de protrombina no es muy compatible con la vida, y la reducción de la actividad de la enzima (menor al 10% de la normal) no es bien tolerada.

Hemorragias gingivales, epistaxis, petequias y equimosis indicativo de una alteración plaquetaria, pueden darse en el caso de una deficiencia grave de protrombina puesto que la trombina es un agonista plaquetario. En perros adultos, los episodios hemorrágicos son más leves; sin embargo, presentan hematomas fácilmente, dermatitis o ambas.

Los individuos afectados se caracterizan por TCA, TTPA y TP prolongados. Para su diagnóstico es necesario el análisis específico de la actividad del factor II, así como pruebas antigénicas determinan si la alteración es cualitativa o cuantitativa. Como diagnóstico diferencial habría que descartar el antagonismo de la vitamina K (por ser un factor vitamina K dependiente); puede existir un inhibidor del factor II.

La transfusión de sangre completa fresca detuvo con éxito los episodios de sangrado; no obstante se prefieren las transfusiones de plasma (6-10 ml/kg i.v. 2-3 veces/día o hasta que cese la hemorragia); deben evitarse las cirugías voluntarias a no ser que se disponga de los productos y métodos de transfusión necesarios. ^{3, 6, 9}

5.1.8. DEFICIENCIA DEL FACTOR I (FIBRINÓGENO)

No se ha descrito afibrinogenia congénita en perros o gatos, pero se reconoció disfibrinogenia en una familia entrecruzada de Lobero ruso; se ha informado de la hipofibrinogenia en el San Bernardo y el Vizsla; estos desordenes se asocian con diátesis hemorrágica grave; no sólo por la incapacidad para formar coágulos, sino también por la reducción o ausencia de la agregación plaquetaria; en la hipofibrinogenia se puede esperar

la combinación de hemorragias de las mucosas y de las cavidades corporales. Otro signo manifiesto puede incluir cojera debida a una hemartrosis. El peligro con las cirugías puede resultar en una hemorragia que ponga en riesgo la vida.

Los resultados de las pruebas de selección de la coagulación incluyen TCA, TTPA, TP y tiempo de trombina (TT) prolongados. La técnica de precipitación por calor para el fibrinógeno y el análisis de fibrinógeno por electroforesis ayudan a diagnosticar las alteraciones cualitativas y cuantitativas. Es necesario el análisis de la actividad de otras proteínas de coagulación para descartar la deficiencia de otros factores de la vía intrínseca, extrínseca y común, Si se sospecha del consumo de las proteínas de la coagulación (Ej. En CID), es apropiado realizar un recuento plaquetario y un análisis de los PDF. Pueden aparecer alteraciones hepáticas en reducciones profusas de muchas proteínas de la coagulación.

La transfusión de plasma (6-10 ml/kg i.v. 2-3 veces/día o hasta que cese la hemorragia), de crioprecipitado (1-1.5 ml/kg i.v.) o de sangre entera (20 ml/kg i.v.) si PCV es menor al 20% disminuye las hemorragias. Deben evitarse las cirugías voluntarias. 3, 6, 9

5.2. TRASTORNOS ADQUIRIDOS DE LAS PROTEÍNAS DE LA COAGULACIÓN

La mayoría de las deficiencias adquiridas de los factores de la coagulación están asociadas a diátesis hemorrágica; deficiencias secundarias a otras alteraciones donde normalmente se presenta una reducción menor al 40% de lo normal, de múltiples factores de la coagulación, pero pueden estar afectados factores únicos. La etiología puede ser una alteración hepática, presencia de inhibidores de los factores de la coagulación, CID o bien alteración renal.

5.2.1. ALTERACIÓN HEPÁTICA

El hígado es el principal lugar de síntesis de proteínas de la coagulación; fibrinolíticas y antitrombocíticas así como es el encargado de metabolizar factores activados y tanto intermediarios como productos finales de la fibrinólisis. La mayoría de los factores de la coagulación tienen una vida media menor a dos días; por ello alteraciones hepáticas pueden dar lugar a un cambio rápido y peligroso en la actividad de los factores, de manera que con una actividad menor al 10% de la normal de dichos factores sobrevienen hemorragias espontáneas.

En las alteraciones hepáticas graves el patrón hemorrágico puede ser de tipo plaquetario, dando lugar a la inhibición de la función plaquetaria y/o coagulopatía tipo. Cuando el daño hepatocelular es lo suficientemente extenso como para causar deficiencias de los factores de la coagulación y hemorragias el tratamiento es de mantenimiento, incluyendo transfusiones de sangre para controlar la hemorragia. Los análisis de las enzimas séricas hepáticas y de la bilirrubina se llevan a cabo semanalmente para determinar si la necrosis hepatocelular progresa o disminuye. 9

5.2.2. INHIBIDORES

La producción de anticuerpos que reconocen uno o más factores de la coagulación normalmente se produce de forma secundaria a alteraciones autoinmunes como el LES. Sin embargo, se han detectado inhibidores en perros sin otra alteración inmunológica. Los inhibidores pueden incrementar o inhibir su actividad funcional; de ahí la posibilidad de generar hemorragia espontánea o bien trombosis.

Los hemofílicos pueden producir anticuerpos frente al factor VIII de la coagulación o frente al factor IX, tras transfusiones repetidas. Los animales con la presencia de inhibidores desarrollan hemorragias del tipo de las coagulopatías, que responden mínimamente a las transfusiones de plasma o sangre. Se debe sospechar de la existencia de inhibidores en animales que no respondan a la transfusión y para confirmarlo se mezcla plasma normal con plasma afectado; si no se corrige la prolongación del TTPA, existen inhibidores.

Los efectos de los inhibidores a menudo no pueden ser controlados con esteroides; sin embargo, se puede probar el tratamiento con esteroides junto con la transfusión de plasma. Los inhibidores secundarios a LES pueden desaparecer espontáneamente con un tratamiento adecuado o mediante el control de la alteración autoinmune. En la investigación están presentes otros caminos para determinar la efectividad de los anticuerpos contra el inhibidor de la vía del factor tisular como tratamiento de la hemofilia. 9

5.2.3. ALTERACIÓN RENAL

La antitrombina III es un potente inhibidor de las proteínas de la coagulación activadas, especialmente de los factores II y X; una actividad menor al 70% de la antitrombina III pone al animal bajo riesgo de trombosis. Las causas más comunes de la deficiencia de antitrombina III son la pérdida de proteínas por fallo renal, la pérdida de proteínas por enteropatía y la CID. Si el urianálisis revela proteinuria debe controlarse la actividad de la antitrombina III por la pérdida de las proteínas en nefropatías y enteropatías. Los animales con pérdida transitoria de proteínas pueden recibir una transfusión de plasma para mantener la actividad de la antitrombina III por encima del 70%; esto no sólo con el fin de prevenir la trombosis, sino también para incrementar la efectividad del tratamiento con heparina durante la CID. Mínimo una o dos veces por semana habrá que controlar la actividad de la antitrombina III. 9

VI. ENVENENAMIENTO POR ANTICOAGULANTES

Los problemas hemorrágicos causados por la ingestión accidental de rodenticidas anticoagulantes se encuentra frecuentemente entre perros y gatos, estos rodenticidas se encuentran relacionados estructuralmente a la cumarina, un antagonista potente de la vitamina K. La enzima epoxidorreductasa, necesaria para el reciclamiento de la vitamina K se inhibe y causa depleción de vitamina K almacenada. Como resultado, se sintetizan sólo precursores no funcionales de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K (factores II, VII, IX y X).

Los compuestos de cumarina, que incluyen warfarina, cumafuril, brodifacum, fumarina y bromadiolona son utilizados frecuentemente. Los compuestos de la indamediona que incluyen pindona, valona, difacinona y clorofacinona interfieren con la función pancreática exócrina y causan absorción intestinal reducida de la vitamina K.

Los problemas hemorrágicos también han sido diagnosticados en los perros luego de la ingestión de sulfaquinoxalina, un coccidiostato usado para las aves de corral y el ganado; la sulfaquinoxalina es ingrediente activo de algunos rodenticidas por ser un potente antagonista de la vitamina K.

Los signos clínicos varían e incluyen letargia, dificultad respiratoria, cojera, hemorragias petequiales, equimóticas e intracavitarias, epistaxis y hemoptisis, heces sanguinolentas. El sangrado interno hacia los tejidos y las cavidades corporales, así como la pérdida de sangre por orificios y cavidades corporales puede causar una hipovolemia. La hipovolemia y la hemorragia hacia el parénquima de un órgano y los tejidos que lo rodean pueden provocar la disfunción del órgano. En ocasiones, se presenta muerte súbita sin signos anteriores de enfermedad, especialmente si se ha producido la hemorragia hacia un área crítica como el cerebro, saco pericárdico, mediastino o tórax. En los casos subagudos, los animales pueden estar anémicos con membranas mucosas pálidas y hemorragias en la esclerótica, conjuntiva e intraoculares. En las áreas de traumatismo o sitios de venopunción pueden observarse hematomas externos; la claudicación debida a hemartrosis también puede presentarse.

Los signos clínicos generalmente se observan tres días después de la ingestión del anticoagulante; el momento del comienzo y la severidad del episodio hemorrágico pueden variar, dependiendo de la toxicidad y de la cantidad de antagonista de la vitamina K consumida, la velocidad metabólica del antagonista, la velocidad de desaparición de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K y de la biodisponibilidad de la vitamina K.

Debido a su vida media relativamente corta (4 a 6 horas), el factor VII es el primero en exhibir una reducción en la actividad biológica. Una declinación progresiva en la actividad del factor IX y el factor X se produce a continuación (vida media 14 a 18 horas) y finalmente la actividad del factor II se deprime con una vida media de 40 horas. Las pruebas de coagulación en toxicidad por raticidas no complicada se caracterizan por TCA, TTPA y TP prolongados.

Por la marcada diferencia en la duración de acción de los compuestos de cumarina (hasta 55 horas) contra los de indanediona (15 a 20 días), es importante determinar la fuente de toxicidad antes de instituir el tratamiento. El tratamiento recomendado para la intoxicación por cumarina es 0.25 a 2.5 mg de vitamina K₁/kg durante cuatro a seis días; en contraste, el tratamiento contra envenenamiento con indanediona puede requerir dosis de vitamina K₁ hasta de 5 mg/kg durante tres semanas. El manejo de altas dosis de vitamina K₁ debe administrarse con precaución, pues se ha informado la posible inducción de anemia con cuerpos de Heinz. En situaciones que ponen en riesgo la vida, puede requerirse iniciar la terapéutica con inyección subcutánea o intramuscular seguida por dosis orales de vitamina K₁; no se recomienda la inyección intravenosa ni el tratamiento con vitamina K₃. La toxicidad por rodenticidas sin tratamiento o de altas dosis puede relacionarse también con trombocitopenia, CID o ambas. 6, 7

VII. INFECCIÓN POR VIRUS DE HERPES

Aunque la incidencia es esporádica, la infección por virus de herpes puede causar la muerte rápida de perros, en general entre los siete y veinte días de edad. La enfermedad se caracteriza por hemorragias múltiples en numerosos tejidos, que incluyen el hígado, riñón, cerebro, tracto gastrointestinal y pulmón, como consecuencia de la vasculitis necrosante por el virus. Los perros suelen morir en un lapso de 24 horas; con frecuencia el tratamiento no tiene éxito. ⁶

VIII. DEFICIENCIA Y ANTAGONISMO DE LA VITAMINA K

La vitamina K además de ser vital para la formación de los complejos de activación intrínseca y extrínseca del factor X y en el complejo protrombina también es necesaria para la síntesis de las proteínas C y S, dos anticoagulantes naturales. Cuando hay deficiencia o antagonismo de la vitamina K el hígado produce proteínas inactivas que son llamadas proteínas inducidas por el antagonismo de la vitamina K. Los factores vitamina K dependientes desaparecen de acuerdo a sus vidas medias y su síntesis permanece inhibida hasta que el antagonista es metabolizado y eliminado del cuerpo; a su vez esto se determina, como se estudio con anterioridad, por la naturaleza del antagonista.

La deficiencia o antagonismo de vitamina K en pequeñas especies por lo regular se debe a la ingestión de rodenticidas (antagonistas de la vitamina K), aunque también puede ser en pacientes con colestasis obstructiva, enfermedad intestinal infiltrativa, afecciones hepáticas. Es posible una deficiencia de vitamina K en animales con cuadros crónicos de mala absorción/mala digestión de las grasas. La hipovitaminosis dietética casi no existe en animales alimentados con dietas comerciales modernas. También es posible una inadecuada fuente proteica hepática en el cachorro inmaduro o la desnutrición materna durante la gestación.

La mayoría de los perros con intoxicación por raticidas por lo regular presentan sintomatología clínica tres días después de la ingestión, esta incluye disfunción orgánica inducida por la hipovolemia o hemorragia en parénquimas orgánicos, tejidos circundantes o cavidades corporales; a menudo existe una disnea pronunciada asociada con la hipovolemia aguda y hemorragia hacia el espacio pleural; la hemorragia en los espacios articulares puede llevar a la claudicación o hemartrosis agudas; en las zonas de traumas o venopunción pueden existir extensos hematomas externos; otras anormalidades comprenden membranas mucosas pálidas, anemia, hipoproteinemia, debilidad, hematemesis, epistaxis o heces sanguinolentas. La muerte aguda sin signos previos de enfermedad, puede seguir a la hemorragia en cerebro, saco pericárdico o cavidad torácica.

El perfil hemostático típico en el perro o gato con deficiencia de vitamina K sintomática revela la marcada prolongación del TP y TTPA. La prueba de PDF es positiva en más de la mitad de los perros afectados y existe trombocitopenia leve, la cual posiblemente este causada por el consumo plaquetario excesivo. Si la ingestión de anticoagulante es cuestionable y no hay sintomatología de coagulopatía se recomienda determinar el TP, pues éste suele prolongarse antes de que se evidencie el sangrado espontáneo. Las radiografías torácicas de los pacientes con disnea intensa pueden descubrir hemorragias torácicas. En casos ocasionales se observó una ligera elevación en los niveles de PDF, los cuales pueden causar un deterioro hemostático adicional.

Las tres principales prioridades terapéuticas son: corregir la hipovolemia, tratar la coagulopatía y minimizar la disfunción orgánica inducida por acumulación de sangre extravascular.

Si el raticida ha sido ingerido minutos a horas antes de la presentación, la inducción del vómito y la administración de carbón activado pueden eliminar o neutralizar la mayor parte del veneno. Los animales responden al tratamiento con vitamina K, misma que está disponible como K₁, es la más efectiva, su uso es oral o bien SC; está contraindicada la vía IV debido al riesgo de reacciones anafilácticas en dosis altas, así mismo las inyecciones IM por lo usual redundan en la formación de hematomas. La vitamina K₁ se recomienda a dosis

de ataque de 5mg/kg, seguida en 8 horas por 2.5 mg/kg cada 8 horas. En forma reciente se recomendó la administración de dosis de ataque orales de 5mg/kg con una comida grasa, luego 2.5 mg/kg divididos cada 8-12 horas; como la vitamina K es liposoluble, su absorción se potencia si se administra con comidas grasas; o bien 3 mg/kg SC seguida por una dosis bucal de 1 mg/kg durante una semana. En el caso de los raticidas de acción más prolongada (compuestos de la indanediona) la terapia debe ser extendida por tres a seis semanas. Una fuente adicional es la síntesis microbiana de vitamina K₂ que ocurre en el intestino delgado y sufre una absorción similar a la vitamina K₁. La síntesis de vitamina K bacteriana puede estar inhibida por antibióticos bucales. La vitamina K₃, es sintética y se absorbe en los capilares colónicos; su aplicación no se recomienda en el tratamiento de una intoxicación porque las respuestas del enfermo son considerablemente más lentas que las obtenidas con la K₁. La transfusión de sangre entera reciente en dosis de 20 ml/kg, puede ser decisiva para la supervivencia en los casos graves. La oxigenoterapia está indicada, si es accesible. Se determina TP 24-48 horas posteriores a la última aplicación; si el TP es prolongado, la terapia debe reconstituirse y mantenerse durante dos semanas más y luego repetir el estudio.

Por otra parte se ha descrito un patrón hereditario autosómico en los gatos Devon rex para este desorden hemorrágico. Los gatos afectados responden al tratamiento con vitamina K₁ a 10 mg dos veces a la semana o 5 mg diarios. La transfusión de plasma o de sangre entera cuando el PCV es menor al 20% puede ser necesaria en hemorragias agudas. 5, 9, 10

IX. COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA (CID)

La CID, antiguamente denominada coagulopatía de consumo o síndrome de desfibrinación, es un síndrome complejo en el cual la coagulación intravascular excesiva conduce a las microtrombosis poliorgánicas y sangrado paradójico originado por la inactivación o consumo desmedido de plaquetas y factores coagulantes secundarios a la hiperfibrinólisis; este desorden hemostático es relativamente común en caninos y felinos. El síndrome puede presentarse como consecuencia de varios sucesos que incluyen infección viral, bacteriana,

protozoaria o rickettsial, emigración de parásitos, ataque cardíaco, quemaduras, choque, traumatismo, daño vascular, endotoxinas; cualquier enfermedad que produzca estasis vascular o bien una reducida depuración de los procoagulantes por deterioro funcional reticuloendotelial puede acrecentar la CID en ciertos estados morbosos, en particular los vinculados con insuficiencia hepática.

Tras la activación simultánea de los sistemas de coagulación y fibrinolítico la manifestación de la CID como un proceso agudo o crónico depende del activador, su velocidad de liberación, la duración de la exposición y, de mayor importancia, la capacidad del hígado y de la médula ósea para reemplazar el consumo de los factores de coagulación y las plaquetas.

Una vez que se ha activado la cascada de coagulación se producen varios eventos, la mayor parte de ellos sucede de manera simultánea y la intensidad de cada uno varía con el tiempo. Primero, se forman los tapones hemostáticos primario y secundario; como esto ocurre en múltiples vasos pequeños a la vez, se forman grandes cantidades de trombos en la microcirculación. Si este proceso queda sin control, finalmente ocurre la isquemia. Durante esta excesiva coagulación intravascular se consumen plaquetas en grandes cantidades, fomentando trombocitopenia. Segundo, se activa el sistema fibrinolítico, causando lisis de los coágulos e inactivación de los factores de coagulación y deterioro de la función plaquetaria. Tercero, la antitrombina III y quizá las proteínas C y S son consumidas en el intento de frenar la coagulación intravascular, con lo cual se “agotan” los anticoagulantes naturales. Cuarto, la formación de fibrina dentro de la microcirculación lleva al desarrollo de anemia hemolítica pues por estas bandas de fibrina (eritrocitos fragmentados o esquistocitos) se desgarran los glóbulos rojos. Además de los fenómenos descritos, el deterioro de la perfusión tisular redundante en el desarrollo de los “potenciadores” secundarios de la CID, incluyendo hipoxia, acidosis, disfunción hepática, renal y pulmonar así como liberación del factor de depresión miocárdico; la función del sistema fagocítico-mononuclear también se deteriora, de modo que los PDF y otros metabolitos, así como también las bacterias absorbidas desde el intestino, no pueden eliminarse desde la circulación. 5, 6, 10

Existen varias presentaciones en la CID canina; las dos variantes más comunes se describen a continuación:

En la forma silenciosa crónica, el animal no presenta sangrado espontáneo pero la evaluación clinicopatológica del sistema hemostático revela anormalidades compatibles con este síndrome; esta variante parece ser habitual en perros con cáncer. La enfermedad crónica es con frecuencia más difícil de reconocer. La compensación por parte del hígado y de la médula ósea al producir factores de coagulación y plaquetas puede originar la normalización o el acortamiento de muchas de las pruebas de coagulación.

En la forma aguda (fulminante) los perros con CID son atendidos por un sangrado espontáneo profuso, más los signos constitucionales secundarios a la anemia o trombosis parenquimatosa (insuficiencia parenquimatosa terminal). Los signos clínicos de la hemorragia indican un sangrado primario (petequias, equimosis, sangrado de mucosas) y secundario (dentro de cavidades corporales). La CID aguda se caracteriza por prolongación de los TCA, TTPA, TP y TT, PDF elevados (superior a 40 μ /ml), reducción en ATIII y trombocitopenia. La CID crónica compensada puede estar caracterizada únicamente por elevados PDF y es difícil diferenciarla de otras coagulopatías. La pronunciada reducción de los niveles de ATIII en los pacientes con CID aumenta la tromboembolización por la inadecuada modulación en la formación del tapón plaquetario. Con frecuencia, los signos de la CID se vuelven más evidentes sólo durante los estadios terminales de la enfermedad.

Como la CID es poco común en felinos, la descripción del diagnóstico y tratamiento se orienta hacia los caninos. Varias anormalidades hematológicas ayudan a sustentar el diagnóstico clínico presuntivo de la CID e incluyen anemia hemolítica regenerativa (no así si el animal tiene un proceso crónico como el cáncer donde la anemia es no regenerativa), hemoglobinemia (causada por la hemólisis intravascular), fragmentos eritrocitarios o esquistocitos, trombocitopenia, neutrofilia con desviación a la izquierda y rara vez neutropenia. Muchos de estos rasgos se reconocen con el hematocrito y extendido sanguíneo de rutina. Las alteraciones bioquímicas en los perros con CID comprenden

hiperbilirrubinemia (secundaria a hemólisis o trombosis hepática), azotemia e hiperfosfatemia (si hubo microembolización renal intensa), aumento de las actividades enzimáticas hepáticas (causado por la hipoxia o microembolización hepática), reducción de dióxido de carbono total (resultante de la acidosis metabólica) y panhipoproteinemia, si el sangrado tiene la magnitud suficiente. El análisis de orina revela por lo usual hemoglobinuria y bilirrubinuria y en ocasiones proteinuria. 5, 6, 10

Aún cuando no se obtiene una mínima información clínica con la medición de las concentraciones de factores específicos; los factores de la coagulación que suelen estar reducidos en los casos espontáneos de CID canina son I, V y VIII:C.

Una vez que se establece el diagnóstico de CID o incluso si hay un elevado grado de sospecha el tratamiento debe implementarse a la brevedad posible; éste debe centrarse en la identificación y tratamiento de la causa subyacente. El tratamiento de sostén adecuado para el choque, desequilibrio hídrico, acidosis, infección sistémica o fracaso renal es decisivo para la supervivencia. En los pacientes con hemorragias activas, se indica la hemoterapia para mantener la perfusión sanguínea, recuento plaquetario y fibrinogenemia; El tratamiento de los perros con CID se orienta a:

- Detener la coagulación intravascular.
- Mantener una buena perfusión parenquimatosa.
- Prevenir las complicaciones secundarias.

Detención de la coagulación intravascular: Administración de heparina y de sangre o hemoderivados. La heparina es un cofactor de la ATIII, incrementa su actividad; siempre y cuando exista suficiente actividad ATIII en el plasma. Se deben considerar sus efectos colaterales durante la terapia; éstos comprenden plaquetopenia, reducción del nivel de ATIII, hemorragia y reacciones de hipersensibilidad.

La heparina sódica se administra en un amplio rango de dosis:

- Minidosis: 5-10 UI/Kg SC. Cada 8 horas.
- Dosis reducida: 100-200 UI/Kg SC. Cada 8 horas.
- Dosis intermedia: 300-500 UI/Kg SC o IV. Cada 8 horas.
- Dosis elevada: 750-1000 UI/Kg SC o IV. Cada 8 horas.

Si hay evidencia de microtrombosis marcada (ej. azotemia significativa con isostenuria, hiperactividad enzimática hepática), disnea o hipoxemia, puede emplearse heparina en dosis intermedia o elevada, con la meta de prolongar el TCA 2-2.5 veces el valor basal (o normal si el tiempo basal ya estaba prolongado). Si ocurre la hiperheparinización, puede administrarse sulfato de protamina mediante infusión IV lenta (1mg por cada 100 UI aplicada después de la última dosis de heparina; 50% de la dosis calculada se administra 1 hora después de la heparina y el 25% a las 2 horas; el resto de la dosis puede suministrarse si hay indicación clínica. El sulfato de protamina debe administrarse con cautela pues se asocia con anafilaxia aguda en el perro. ^{5, 6, 10}

También puede administrarse la aspirina para prevenir la activación plaquetaria y así detener la coagulación intravascular. Se recomendaron dosis de 5-10 mg/kg bucal, cada 12 horas en perros y cada tres días en gatos. Si se emplea, el paciente debe ser vigilado de cerca por sangrado gastrointestinal profuso y el desarrollo de ulceración digestiva, la cual podría ser catastrófica en un perro con coagulopatía grave como la CID.

Estudios preliminares de un modelo de CID canina indicaron que la suplementación de ATIII sola tenía igual eficacia y menos complicaciones que la heparina (sola) o la combinación heparina/ATIII.

Mantenimiento de una buena perfusión parenquimatosa: Esta medida se logra mejor con fluidoterapia agresiva consistente en cristaloides o expansores plasmáticos como el dextrán. El propósito de esta terapia es diluir los factores coagulantes y fibrinolíticos en la circulación, irrigar los microtrombos desde la circulación y mantener la permeabilidad de las arteriolas precapilares, de modo que la sangre alcance las áreas donde es eficiente el intercambio de oxígeno. Sin embargo, se debe tener la cautela de no sobrehidratar al paciente con menoscabo funcional renal o pulmonar. Pues una disfunción pulmonar o renal suele ser la principal causa de muerte en pacientes con CID.

Prevención de las complicaciones secundarias: La atención debe dirigirse al mantenimiento de la oxigenación (mediante máscara, jaula o catéter nasofaríngeo), corrección de la acidosis, anulación de las arritmias cardíacas y prevención de las infecciones bacterianas secundarias (la mucosa gastrointestinal isquémica ya no funciona como una barrera efectiva contra los microorganismos, las bacterias son absorbidas y no pueden ser depuradas por el SFM hepático y se produce la sepsis). El pronóstico para los perros con CID todavía es grave. Sin embargo, si puede controlarse la causa incitante, la mayoría se recuperará en respuesta al tratamiento apropiado. ^{5, 6, 10}

X. TROMBOSIS

Los fenómenos trombóticos y tromboembólicos parecen ser considerablemente menos comunes en caninos y felinos que en los seres humanos; es un proceso isquémico resultante de la acumulación intravascular de una masa de fibrina-plaquetas; cuya etiología se centra en la triada de Virchow: una interacción variable entre daño epitelial (ej. dirofilariasis, endocarditis bacteriana o sedimentación vascular de inmunocomplejos), anomalías de la circulación e hipersensibilidad del mecanismo hemostático. La detención del flujo sanguíneo y posiblemente una superficie endotelial irregular parecen ser la principal causa de este trastorno, principalmente en gatos con tromboembolismo aórtico secundario a cardiomiopatía hipertrófica. La hipoactividad del anticoagulante natural ATIII parece ser el responsable por la trombosis presente en perros con nefropatía o enteropatía perdedora de

proteínas; esta reducida actividad puede originarse en el hecho que la ATIII es una molécula relativamente pequeña que se pierde en la orina o contenidos intestinales de los pacientes con tales enfermedades. La trombosis en perros con hiperadrenocorticismo se relaciona con el efecto inhibitorio de los corticosteroides sobre la síntesis del activador del plasminógeno por los macrófagos.

La fragmentación del trombo produce émbolos que pueden causar bloqueo circulatorio e isquemia. Los trombos arteriales (trombos blancos) consisten básicamente en plaquetas con poca fibrina, mientras que los venosos (trombos rojos) están constituidos por glóbulos rojos y fibrina con escasos trombocitos. La fibrinólisis deficiente y la hipoproducción de PGI₂ también fueron incriminadas como factores que intervienen en la tromboembolización en ciertas enfermedades.

Los inhibidores plasmáticos naturales cumplen papeles centrales en la modulación de la hemostasia y la prevención de la trombogénesis luego de un daño vascular importante. Una elevada concentración de grupos heparínicos sobre la superficie endotelial de las venas incrementa la actividad ATIII y permite la neutralización eficiente de las proteasas serina activada a pesar del menor flujo de sangre. Otros factores que influyen la cinética de la propagación del trombo comprenden la velocidad de la fibrinólisis, la embolización de partículas del trombo y la fagocitosis de la fibrina por los leucocitos. Los problemas trombóticos en animales pequeños también ocurren en una variedad diversa incluidas DM, hiperadrenocorticismo, neoplasia y enfermedades mieloproliferativas; sin embargo están muy mal definidos los factores que gobiernan la patogenia subyacente de la trombosis en estos desordenes. 5, 6, 10

Los signos clínicos de la trombosis dependen de las diferentes funciones fisiológicas del órgano isquémico y la capacidad de la circulación colateral para mantener una perfusión apropiada. El signo clínico más prominente de la trombosis pulmonar es la disnea. Algunos pacientes pueden desarrollar hemoptisis asociada con la embolización pulmonar; la hematuria y el dolor de flanco repentino son comunes en la embolia e infartación renal; la embolización del SNC causa una serie de alteraciones locomotoras y puede redundar en

muerte súbita. Los émbolos con frecuencia se alojan en la trifurcación aórtica de los gatos y el miembro(s) se vuelve doloroso, frío, sin pulso, parético y pálido; la contracción muscular isquémica hace que el miembro sea mantenido con extensión rígida; la embolización arterial visceral causa un cólico abdominal repentino, emesis y evacuación intestinal. La tromboembolia es de confirmación dificultosa; las pruebas de laboratorio son útiles, pero inespecíficas para este problema. En ciertos pacientes el estado de hipercoagulación queda sugerido por un acortamiento modesto de TP, TTPA y TT.

La hipersensibilidad plaquetaria se observa en algunos desórdenes trombóticos y por lo regular se documenta por el incremento de la respuesta a agonistas trombocíticos con el uso de las técnicas de agregación o la medición de los niveles elevados de sustancias liberadas durante la activación de las plaquetas. La albúmina se une con ciertas sustancias liberadas durante la activación plaquetaria, como el TXA₂, y por ello modula (amortigua) la posterior activación de los trombocitos. Por lo tanto, los pacientes con hipoalbuminemia pronunciada pueden tener aumentadas las respuestas de agregación plaquetaria. En los perros con el síndrome nefrótico, la actividad trombocítica está potenciada por una interacción entre la deficiencia de ATIII y albúmina.

Otras pruebas de laboratorio pueden ser de valor en pacientes trombóticos seleccionados. Estas incluyen la medición de la viscosidad plasmática en el mieloma, la adhesividad plaquetaria o de otros inhibidores plasmáticos (proteína C, proteína S, α -2 antiplasmina). La hiperactividad trombolítica mediada por la plasmina conlleva al aumento secundario de los niveles de PDF.

La principal meta de la terapia trombótica es estimular la trombólisis y reducir la trombogénesis adicional. Desde ya es importante la terapia para reducir el dolor o la disnea durante los episodios trombóticos agudos. Los vasodilatadores parecen tener particular utilidad para aumentar la circulación colateral en los perros con embolización aórtica en sillines. Las modalidades terapéuticas que disminuyen la trombogénesis incluyen el uso de anticoagulantes a corto plazo (heparina), a largo plazo (cumarínicos) y drogas antiplaquetarias (aspirina o dipiridamol). Estos fármacos limitan la trombogénesis y

dependen de la actividad fibrinolítica natural para reducir el tamaño de los trombos existentes. La heparina y los cumarínicos tienen efectos significativos sobre el mecanismo hemostático, pero las posologías que producen tromboclasia están cercanas a las que inducen complicaciones hemorrágicas. El tratamiento para casi todos los pacientes trombóticos se basa en las drogas antiplaquetarias y la heparina a corto plazo en dosis baja. La aspirina debe ser balanceada para reducir la inhibición de la síntesis de PGI₂ endotelial a la vez que se alcanza la máxima inhibición de la producción de TXA₂ plaquetario. La droga se da en dosis de 25 mg/kg cada tres días como medida profiláctica en los gatos afectados con trombosis aórtica recurrente. Estudios clínicos prospectivos (con el uso de inhibidores plaquetarios para prevenir la trombosis y la progresión de la enfermedad renal) también parecen justificados en los perros con glomerulopatías.

La biotecnología moderna ha producido en forma reciente agentes fibrinolíticos adicionales que parecen alentadores en los perros con respecto a su acción selectiva sobre los trombos con reducción de los efectos colaterales sistémicos. Estos agentes comprenden tPA, urocinasa recombinante y complejos plasminógeno-estreptocinasa acetilada. ^{5, 6, 10}

XI. TRASTORNOS VASCULARES CONGÉNITOS

11.1. ASTENIA CUTÁNEA (Síndrome de Ehlers-Danlos)

Se conoce también como enfermedad del perro de hule, es un trastorno de tejido conectivo hereditario, congénito y poco frecuente, caracterizado por piel suelta, extensible y frágil. Se ha reconocido el defecto tanto en perros como en gatos, así como en humanos, visones, vacas, ovejas y caballos. El defecto subyacente se presenta en la síntesis, maduración o ambas del colágeno tipo I; como resultado de la carencia de apoyo vascular, los animales afectados con frecuencia sufren hematoma subcutáneo. En esta enfermedad puede presentarse también un defecto en la función plaquetaria. No existe tratamiento. ⁶

XII. PRUEBAS DE LABORATORIO PARA LA VALORACIÓN DE LA HEMOSTASIS

Las técnicas inadecuadas para la recolección sanguínea son una causa frecuente de resultados erróneos en la evaluación del laboratorio de la coagulación. La muestra se deberá obtener con una mínima excitación, porque ésta aumenta la cantidad de plaquetas, la agregación de los trombocitos y los niveles de varios factores; extraer la muestra con una mínima canulación del vaso sanguíneo y estasis sanguínea; las muestras de sangre deben ser extraídas de las venas cefálica o safena porque en tales lugares es más sencillo el control de una hemorragia; así mismo, la venopunción debe efectuarse con aguja afilada y de suficiente calibre para permitir que la sangre fluya libremente a ritmo constante. La jeringa debe estar completamente seca y bien ajustada, de modo que no se formen burbujas al extraer la sangre. Si la sangre se extrae en forma inadecuada y se contamina con líquidos del organismo no debe usarse para investigar la presencia o naturaleza de los defectos de la coagulación. La extracción de sangre mediante cualquier catéter largo puede activar los componentes hemostáticos debido a las interacciones sangre-superficie. Es importante que la superficie de cualquier recipiente de recolección, almacenamiento o transferencia sea uniforme (totalmente de plástico o siliconizado), en particular para los estudios de función plaquetaria. Los recipientes de vidrio no siliconizado están contraindicados porque la cascada intrínseca, por el vidrio, alterará los resultados de los estudios superiores. Si hay que mezclar la sangre con anticoagulantes, deberán medirse con exactitud sangre y anticoagulante. El mejor anticoagulante es el citrato trisódico; se utiliza en solución al 3.8% en una mezcla de nueve partes de sangre por una de anticoagulante.

Los errores inducidos por la variación en la técnica, transporte o almacenamiento de la muestra no son inusuales cuando las muestras citradas son remitidas para su evaluación a un laboratorio fuera de la clínica; las pérdidas se pueden reducir en forma considerable mediante la colocación inmediata de la muestra en un baño helado. Ésta se deberá centrifugar y el plasma se extrae con un cuentagotas inmediatamente después de la centrifugación, si el plasma se contamina con eritrocitos, se volverá a centrifugar hasta dejarlo completamente libre de células. Cualquier prueba para diagnosticar defectos de

coagulación se ha de realizar lo más pronto posible después de extraer la sangre, de lo contrario, se debe congelar la muestra a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ o a temperaturas inferiores. Evítese que la congelación sea lenta porque algunos factores de la coagulación pueden precipitar. Todas las determinaciones de coagulación deben efectuarse por duplicado y realizar simultáneamente la misma prueba en una muestra testigo con sangre normal. Si se utiliza suero, debe permitirse que la sangre coagule en tubos apropiados. Se inclina el tubo para separar el coágulo de la pared. Se centrifuga y en seguida se recolecta el suero. 3, 4, 5, 6

12.1. EXAMEN DEL FROTIS SANGUÍNEO

Es la primer etapa en la valoración de un perro o un gato con tendencia hemorrágica. Es necesario obtener el número promedio de plaquetas por campo de inmersión en aceite. En perros y gatos normales, hay 11 a 25 plaquetas por campo; cada plaqueta en un campo monocapa de inmersión en aceite equivale a unas 15,000 plaquetas/ μ . Antes de valorar el área de conteo, es importante seleccionar el frotis a bajo aumento para buscar grumos de plaquetas que pueden originar seudotrombocitopenia.

Si un perro o un gato con pruebas de hemorragia por defecto hemostático primario tiene más de cuatro o cinco plaquetas por campo, con toda probabilidad la hemorragia no se debe estrictamente a trombocitopenia y puede haber un síndrome de disfunción plaquetaria. La mayoría de los pacientes con hemorragia espontánea por trombocitopenia tiene menos de dos plaquetas por campo de inmersión en aceite. 3, 4, 5, 6

12.2. TIEMPO DE SANGRIA DE LA MUCOSA VESTIBULAR (TSMV)

Esta prueba valora la interacción entre plaquetas y endotelio (o subendotelio) que conduce a la formación del tapón hemostático primario. El TSMV se lleva a cabo mediante una plantilla (Simplate II, Amerinan Diagnostics), que se utiliza para hacer una incisión pequeña de ancho y profundidad estándar en la superficie interna del labio superior (esto es, la mucosa vestibular). Al hacer esta incisión, mediante restricción manual en perros y química con ketamina (15 a 20 mg/kg, IM) y acepromacina (0.2 mg/kg, IM) en gatos, se

determina el tiempo que tarda la sangre en coagularse. Se coloca un torniquete de gasa alrededor de la mucosa vestibular para aumentar la presión hidrostática venosa. El flujo excesivo que sigue a la incisión se seca mediante un cojín de gasa o papel filtro, con cuidado para no desalojar el coágulo en formación. Los valores de referencia para perros y gatos normales varían de 1 a 3 minutos.

El TSMV se prolonga principalmente en perros y gatos con trombocitopenia y síndromes de disfunción plaquetaria; aunque en teoría el TSMV debe prolongarse en perros y gatos con trastornos vasculares, rara vez ocurre en la práctica.

El tiempo de sangría se puede prolongar por los siguientes trastornos:

- 1) Defectos en la pared de los vasos.
- 2) Defectos plaquetarios por trombocitopenia o por plaquetas anormales.
- 3) Enfermedad hepática grave.
- 4) Uremia.
- 5) Administración de grandes dosis de anticoagulante.
- 6) Enfermedad de von Willebrand. 3, 4, 5, 6

12.3. TIEMPO DE COAGULACIÓN ACTIVADA (TCA)

Esta prueba valora la capacidad de la sangre entera para coagularse cuando se añade a la muestra, en un tubo de ensayo, tierra diatomácea, un activador de contacto. En la prueba del TCA, 2 ml de sangre (sin anticoagulante) se inyectan en el tubo TCA precalentado, se mezclan por inversión 5 veces y se incuban a 37 °C o en baño María durante 1 minuto; luego se observan a intervalos de 5 segundos para tener la evidencia de coagulación. El cronómetro se pone en marcha cuando la sangre se coloca en el tubo y a la primera indicación de la formación de un gel se detiene el cronómetro y se lee el tiempo. En los gatos la observación de la coagulación debe comenzar después que la muestra es incubada durante sólo 45 segundos porque sus tiempos de coagulación son más reducidos.

Los valores normales del TCA en el perro varían desde 60 hasta 90 segundos, con una media de 75 segundos. En el gato estos son menores de 65 segundos. El TCA depende del fosfolípido de plaquetas para apoyar la reacción; por consiguiente, el número de plaquetas inferior a 10,000 células/ μ puede causar un TCA prolongado. También se observan anomalías cuando existen defectos cualitativos en la función de las plaquetas o hipofibrinogenia grave. Como el TCA origina la activación del factor XII, valora en particular las vías intrínseca (factores XII, XI, IX y VIII) y común (factores X, V, II, III y fibrinógeno). Como los defectos aislados en el sistema intrínseco son muy raros, el TCA puede utilizarse como una prueba de selección confiable para valorar la hemostasia secundaria. En general, la prolongación del TCA es paralela a la del TTPA. Son importantes los controles de la misma edad para esta prueba. 3, 4, 5, 6

12.4. TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ACTIVADA (TTPA)

Existen varias pruebas para determinar defectos en el sistema intrínseco y común de coagulación pero la más práctica para el trabajo sistemático en el laboratorio veterinario es la determinación del TTPA. En esta prueba el plasma citratado se incubaba con un activador del factor XII (caolín o celita) y cefaloplastinas que sustituyen la acción del fosfolípido plaquetario. Después de añadir calcio ionizado, se determina con exactitud el lapso requerido para formar la fibrina. El tiempo promedio de coagulación para el plasma canino empleando diferentes reactivos TTPA comerciales puede variar en forma significativa (11 a 19 segundos). El TTPA de los gatos normales es de 14 a 20 segundos. La variación en las muestras felinas es común debido a las dificultades en la extracción de la sangre. Si el TTPA es anormal, hay que sospechar de deficiencia en uno de los factores tromboplásticos: VIII, IX, X, XI ó XII. Cuando es normal el tiempo de protrombina, determinado con tromboplastina tisular, se excluye la deficiencia de factor X, ya que la carencia de este factor prolonga ambos tiempos, el TTPA y TP.

Para identificar el factor específico se efectúan otras pruebas mezclando plasma con deficiencia conocida con el plasma del paciente. Por lo general la actividad de un factor aislado debe estar reducida por debajo del 30% de la normal antes de prolongarse el TTPA. Las deficiencias de factor XII y calicreína prolongan el TTPA sin una diátesis hemorrágica relacionada. Los individuos jóvenes pueden mostrar pequeña prolongación en el TTPA (uno a tres segundos) comparada con la de adultos. 3, 4, 5, 6

12.5. TIEMPO DE PROTROMBINA (TP)

Esta prueba evalúa el sistema extrínseco de la coagulación.

El plasma citratado se añade a una mezcla de tromboplastina-calcio y se determina con exactitud el intervalo necesario para formar la fibrina. Los fosfolípidos contenidos en la mezcla de tromboplastina hacen que el estudio sea independiente de la función plaquetaria. El TP es un indicador sensible de la toxicidad a la warfarina, pues el factor VII depende de la vitamina K con la desintegración más corta, el TP puede prolongarse durante las 24 horas después de la ingestión de warfarina, antes de una alteración significativa en el TTPA o la aparición de signos clínicos. Como con frecuencia la deficiencia de factor VII no se acompaña por hemorragia, es posible que la diátesis hemorrágica de más de 24 horas de duración no se caracterice sólo por un TP prolongado.

En cualquiera de las siguientes condiciones se puede presentar hipoprotrombinemia:

- 1) Deficiencia de vitamina K en la dieta.
- 2) Absorción inadecuada de la vitamina K.
- 3) Trastornos en la síntesis hepática de protrombina, por ejemplo, en la hepatitis canina infecciosa y cuando se administran anticoagulantes como dicumarol, o en el consumo accidental de anticoagulantes.

Hay que recordar que también la disminución de fibrinógeno en el plasma impide la prueba normal de protrombina, ya que en los animales con niveles de fibrinógeno de 60 a 100 mg/ μ o menos la formación del coágulo se retarda o no ocurre. En esta prueba siempre se debe usar una muestra testigo e informar la cifra obtenida en el testigo y el TP de la muestra bajo estudio. 3, 4, 5, 6

12.6. TIEMPO DE TROMBINA (TT)

Esta valoración es una medición directa del fibrinógeno funcional y ocasiona la adición de trombina al plasma citratado y el lapso de formación del coágulo. Esta importante prueba funcional del FI es independiente de otros factores en las cascadas intrínseca y extrínseca de la coagulación. La trombina bovina comercial se diluye con solución salina hasta una concentración que produzca un TT de 6 a 9 segundos cuando se agrega 0.1 ml de trombina a 0.2 ml de plasma canino normal. Un TT prolongado se vincula con una gran hipofibrinogenemia (menos de 100 mg/dl) y disfibrinogenemia. Los inhibidores de la trombina como la heparina o los PDF, también pueden prolongar el TT. Por estos motivos, el TT es de particular utilidad en la vigilancia de los pacientes con anomalías de la fibrinólisis o función hepática.

Como en general los gatos tienen concentraciones de fibrinógeno tan bajas como 50 mg/dl, esta prueba no es tan útil en ellos para valorar la CID. 3, 4, 5, 6

12.7. PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN DE FIBRINÓGENO/FIBRINA (PDF)

Los productos de degradación del fibrinógeno o de la fibrina se forman cuando la plasmina biodegrada una o ambas de estas proteínas de coagulación. Además la prueba es útil para valorar animales con CID conocida o sospechada. Los PDF pueden elevarse también en animales con catéter fijo o en toxicidad grave por warfarina. Con la combinación de los signos clínicos, datos del examen físico y los resultados de estas pruebas simples de función hemostática, el clínico puede caracterizar con rapidez la mayor parte de los síndromes hemorrágicos en perros y gatos.

Se obtienen 2 ml de sangre entera con una jeringa de plástico mediante punción venosa atraumática. A continuación se pasa la muestra a un tubo que contiene trombina y un inhibidor de tripsina (tubos ThromboWellcoTest), en donde la sangre de perros y gatos normales coagula casi en forma instantánea. En seguida se incuban dos diluciones de suero (1:5 y 1:20) con partículas de látex poliestireno recubiertas con anticuerpos anti-PDF de carnero y se registra a los dos minutos la presencia o ausencia de aglutinación en cada dilución. Resultados positivos en ThromboWellcoTest se consideran anormales y se juzga que indican fibrinólisis activa. 3, 4, 5, 6

12.8. SUSTRATOS CROMOGENICOS EN LOS COAGULOGRAMAS

Tal vez el avance reciente de mayor interés en el estudio de la coagulación haya sido la síntesis de sustratos cromogénicos con elevada especificidad por ciertos inhibidores y factores relacionados con la hemostasia. Estos análisis espectrofotométricos son practicados sin dificultades en muchos de los analizadores químicos modernos empleados como rutina en los laboratorios más importantes de patología clínica. El sustrato cromogénico consiste en un péptido pequeño unido a un cromóforo, en general la p-nitroanilina. La especificidad de estos péptidos sintéticos permite la evaluación funcional de la actividad de factores hemostáticos o su inhibición. La posterior liberación del cromóforo es medida bajo condiciones espectrofotométricas controladas y es proporcional a la actividad enzimática de la reacción del factor que se está evaluando. Algunos de los métodos cromogénicos utilizados en hemostasia incluyen los análisis para la heparina, ATIII, antiplasmina, plasminógeno, FX, FVIII:C y trombina. Por ejemplo, la ATIII se mide fácilmente con el uso de un sustrato cromogénico. En esta reacción el plasma del paciente es incubado con un exceso de trombina y heparina. La ATIII del paciente neutraliza algo de la trombina y la fracción residual de ésta reacciona con un sustrato cromogénico específico para la trombina. La liberación del cromóforo de la última reacción es inversamente proporcional a los niveles de ATIII del paciente. 3, 4, 5, 6

ii. BIBLIOGRAFÍA

1. BIBERSTEIN, Ernst L., CHUNG, Zee Yvan; 1990; Tratado de Microbiología Veterinaria; Editorial ACRIBIA S.A.; España.
2. BIRCHARD, Stephen J., SHERDING, Robert G.; 1996; Manual Clínico de Pequeñas Especies; Editorial McGraw-Hill Interamericana; México.
3. BONAGURA, John D., KIRK, Robert W.; 1997; Terapéutica Veterinaria de Pequeños Animales; Editorial McGraw-Hill Interamericana; México.
4. COLES, Embert H.; 1989; Diagnóstico y Patología en Veterinaria; Cuarta edición; Editorial McGraw-Hill Interamericana; México.
5. ETTINGER, Stephen J.; 1992; Tratado de Medicina Interna Veterinaria; Tercera edición; Editorial Inter-Médica; Tomo III; República Argentina.
6. HOSKINS, Johnny D.; 1993; Pediatría Veterinaria en Perros y Gatos, Editorial McGraw-Hill Interamericana; México.
7. JUBB, K.V.F., KENNEDY, Peter C., PALMER, Nigel; 1991; Patología de los Animales Domésticos; Editorial Hemisferio-Sur; Tercera edición; Volumen 3; Uruguay.
8. MCGAVIN, M. Donald, ZACHARY, James F., CARLTON, William W.; 2001; Special Veterinary Pathology; Mosby; Third edition; U.S.A.
9. MORGAN Rhea V.; 1999; Clínica de Pequeños Animales; Editorial Harcourt Brace; Tercera edición; España.

10. NELSON, Richard W., COUTO, C. Guillermo; 2000; Medicina Interna de Animales Pequeños; Editorial Inter-Médica; Segunda edición; República Argentina.
11. REAGAN, William J., SANDERS, Teresa G., DENICOLA, Dennis B.; 1999; Hematología Veterinaria, Atlas de las Especies Domésticas Comunes; Editorial Harcourt Brace; España.
12. RUCKEBUSH, Yves, et. al.; 1994; Fisiología de Pequeñas y Grandes Especies; Editorial Manual Moderno; México.
13. www.vin.com/VINDBPub/SearchPB/Proceedings/PR05000/PR00143.htm.
14. www.seleccionesveterinarias.com/articulos/figuras/art7_4_f2.htm.
15. www.aamefe.org.ar/reaccionesposvacunales.htm.
16. www.dobermannclub.net/vet4b.htm.
17. www.catycan.com/enf31.htm.
18. www.catycan.com/enf76.htm.
19. www.forddodge.com.mx/pequenas/rev17/trombo.htm.
20. www.colvet.es/madrid/revista/may-jun-00/peq-animales.htm.
21. www.diagnosticoveterinario.com/casos/caninos/caso16.htm.