

Utilidad de la antitrombina III en la detección de coagulopatías asociadas a anemias hemolíticas en animales críticos

En este trabajo se describe el resultado de la determinación de antitrombina III (ATIII) en veintitrés casos de anemia hemolítica asociada a estados de hipercoagulabilidad sanguínea. El 74% de los pacientes presentaron tasas bajas de ATIII y por lo tanto presentaban riesgos de desarrollar trombosis o coagulaciones intravasculares diseminadas (CID).

Palabras clave: Antitrombina III, anemia hemolítica, trombo, coagulación intravascular diseminada.
Clin. Vet. Peq. Anim. 25(2): 107-110, 2005

Introducción

M. Laporta
M. Bárcena
R. Gaztañaga

Hospital Veterinari Molins
Pol. Industrial Molí
dels Frares
c/ B nau 27
08620 Sant Vicenç
dels Horts



La destrucción inmunomediada de los eritrocitos es una de las causas más comunes de anemia grave y severa en el perro. Las reacciones de destrucción inmunomediada se deben principalmente a hemólisis extravasculares (bazo e hígado), pero además la hemólisis mediada por el complemento puede ocurrir dentro de la vasculatura dando lugar a hemólisis intravasculares las cuales son de mayor gravedad y peor pronóstico.^{1,2}

El bazo es el órgano principal en donde se produce la hemólisis de los eritrocitos cubiertos con IgG. La causa de las anemias hemolíticas inmunomediadas (AHÍ) se puede asociar a enfermedades infecciosas, toxinas, drogas o también pueden ser idiopáticas. Del mismo modo se clasifican como anemias primarias o secundarias dependiendo de la presencia o ausencia de otras patologías. La aparición ocasional de la enfermedad después de la vacunación con virus vivos modificados sugiere que los virus pueden estar implicados en la etiología¹. Aunque ambos géneros pueden verse afectados, muchos casos se presentan en hembras de mediana edad; en cuanto a la raza, la mayor incidencia se da en cocker spaniel, poodles, schnauzer, etc... El comienzo puede ser agudo o gradual con signos vagos como debilidad, anorexia, letargia, etc... Si la hemólisis es aguda además podemos observar fiebre, hemoglobinuria, ictericia, vómitos, etc. También se pueden presentar esplenomegalia y linfadenopatías.

Entre las pruebas diagnósticas a realizar en casos de anemias hemolíticas las de mayor utilidad son un hemograma completo con recuento plaquetario, observación del frotis, determinación de reticulocitos, test de Coomb's, bioquímica sanguínea y urianálisis. Además los test de coagulación sanguínea como tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, antitrombina III (ATIII), dímero-D son especialmente importantes ya que las hemólisis inmunomediadas frecuentemente están asociadas a diversas coagulopatías como CID, trombosis y alteraciones de la hemostasia primaria^{1,2}. Estas coagulopatías se pueden dar incluso en ausencia de hemorragias, las coagulopatías incrementan de manera muy notable la mortalidad en las hemólisis inmunomediadas.

Klein pone de manifiesto un alto porcentaje de tromboembolismos pulmonares en perros afectados de hemólisis inmunomediadas (10 de 31 perros tratados)¹.

Una trombocitopenia marcada de menos de 40.000 puede indicarnos además la presencia de trombocitopenia inmunomediada (síndrome de Evans).

Si los test de coagulación son normales una trombocitopenia moderada puede indicarnos un secuestro plaquetar secundario a una CID¹. En el momento del diagnóstico de las AHÍ un gran número de pacientes se presentan en estados de hipercoagulabilidad sanguínea evidenciado por la alteración de varios parámetros de la coagulación, siendo las tasas bajas de ATIII una de las alteraciones que con mayor frecuencia se detectan³.

El término de hipercoagulabilidad sanguínea se refiere a la predisposición o riesgo de formación de trombos¹. Los estados de hipercoagulabilidad se asocian a diferentes patologías. La determinación de la actividad de la ATIII es de gran utilidad en el diagnóstico y detección de los estados

de hipercoagulabilidad sanguínea, en los que existe un desequilibrio de la hemostasia con un marcado incremento del riesgo de formación de trombos. Trombosis y fibrinólisis excesiva están asociadas a numerosas enfermedades en medicina veterinaria.

El estado de hipercoagulabilidad es debido a un aumento de la actividad de sustancias procoagulantes, a una disminución de la actividad de la anticoagulación o a un incremento de los inhibidores de la fibrinólisis². La hipercoagulabilidad secundaria (la hipercoagulabilidad primaria es infrecuente en medicina veterinaria) la mayoría de las veces es debida a deficiencias de ATIII, ésta puede ser debida a su vez a un defecto de síntesis en el hígado, a un incremento de su consumo como ocurre en la CID, o a su pérdida como ocurre en ciertas enfermedades glomerulares e intestinales^{1,3}.

La ATIII es una alfa globulina producida en el hígado, y es la responsable en gran medida de la anticoagulación³. En los gatos la ATIII se puede valorar además como proteína de fase aguda reactiva de utilidad diagnóstica en ciertos procesos patológicos⁴.

La ATIII actúa sobre la trombina y otras proteínas activadoras de la coagulación como los factores IXa, Xa y XIII así como la kaliceína quedando de este modo inactivados. Esta reacción o inactivación se acelera en presencia de heparina, la cual es un cofactor de la ATIII³.

Finalmente los estados de hipercoagulabilidad sanguínea forman parte de la llamada tríada de Virchow junto con anomalías en la estructura y función de los endotelios y junto con los estasis sanguíneos^{3,4}. Del mismo modo, las citoquinas, principalmente el factor de necrosis tumoral (FNT) y la interleuquina-1 (IL-1) en las inflamaciones sistémicas como sepsis, pancreatitis, etc., tienen capacidad de producir hiperagregabilidad plaquetaria.

Las anemias hemolíticas inmunomediadas son relativamente frecuentes en medicina veterinaria y están caracterizadas por la destrucción inmunomediada de los eritrocitos.

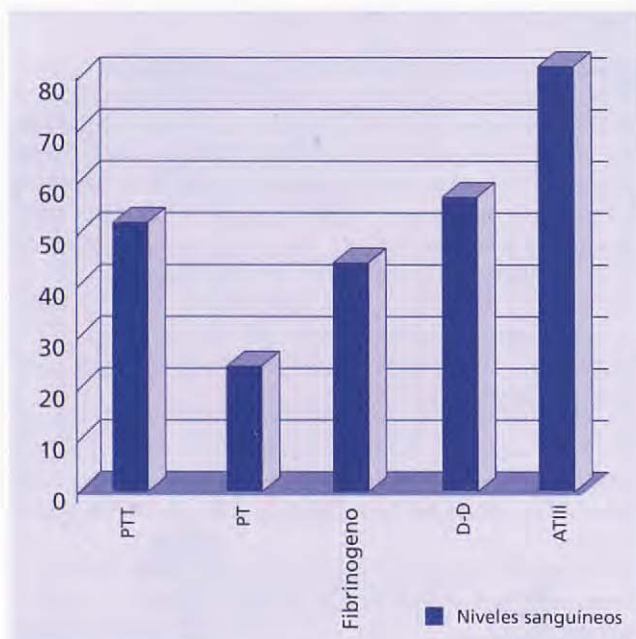


Gráfico 1.

	HTO	PTT	PT	FIBRINÓGENO	DÍMERO-D	ATIII
1	10%	35 sg	20 sg	270 mg/dl	Positivo	Baja
2	11%	25 sg	14 sg	530 mg/dl	Negativo	Baja
3	10%	26 sg	15 sg	700 mg/dl	Positivo	Baja
4	12%	18 sg	9 sg	150 mg/dl	Negativo	Baja
5	20%	15 sg	14 sg	500 mg/dl	Positivo	Baja
6	15%	25 sg	23 sg	>1000 mg/dl	Negativo	Normal
7	16%	10 sg	10 sg	300 mg/dl	Positivo	Normal
8	13%	27 sg	12 sg	250 mg/dl	Positivo	Baja
9	13%	25 sg	14 sg	300 mg/dl	Negativo	Baja
10	10%	20 sg	13 sg	500 mg/dl	Positivo	Baja
11	17%	23 sg	10 sg	200 mg/dl	Negativo	Normal
12	10%	18 sg	11 sg	470 mg/dl	Positivo	Baja
13	14%	16 sg	12 sg	250 mg/dl	Negativo	Normal
14	11%	26 sg	14 sg	300 mg/dl	Negativo	Baja
15	16%	28 sg	14 sg	300 mg/dl	Positivo	Normal
16	15%	12 sg	9 sg	130 mg/dl	Negativo	Baja
17	11%	13 sg	10 sg	620 mg/dl	Positivo	Baja
18	13%	22 sg	9.3 sg	280 mg/dl	Negativo	Baja
19	19%	21 sg	11.2 sg	850 mg/dl	Negativo	Normal
20	10%	26 sg	12 sg	300 mg/dl	Positivo	Baja
21	11%	18 sg	10.3 sg	270 mg/dl	Positivo	Baja
22	12%	32 sg	21 sg	190 mg/dl	Positivo	Baja
23	14%	15 sg	9.5 sg	930 mg/dl	negativo	Baja

Tabla 1. Resultados analíticos de los pacientes.

Material y métodos

Los casos mencionados fueron atendidos en el Hospital Veterinario Molins en el período de Abril de 2001 a Diciembre de 2003.

El criterio para el diagnóstico de las anemias fue la presentación de un hematocrito del 20% o menos (valores normales 37-50%), presencia de esferocitosis o aglutinación espontánea (aglutinación que persistía en solución salina) no se evidenció una patología desencadenante de la hemólisis. Los pacientes, no fueron sometidos a ningún tipo de fármaco que pudiera desencadenar el proceso hemolítico.

Todos los pacientes fueron tratados con corticoides (prednisona 2mg/kg/12h) y algunos además con antimetabolitos (azatioprina 50mg/m²/24h) y anticoagulantes (heparina en infusión continua de 10-20 UI/kg/h). Las pruebas a las que se sometieron estos pacientes fueron las siguientes :

- hemograma completo
- determinación plaquetaria
- bioquímica sanguínea



Figura 1. Kit diagnóstico de Dimero-D.



Figura 2. Kit diagnóstico de ATIII.

- recuento de reticulocitos
- inspección de frotis sanguíneos
- urianálisis
- radiografía de tórax y abdomen
- titulación de *E. canis*
- determinación de *Leishmania* (punción de médula ósea y PCR)
- test de Coomb's
- tiempo parcial de tromboplastina
- tiempo de protrombina
- dímero-D
- FDP's
- antitrombina III

La determinación del dímero-D se realizó mediante kits comerciales de aglutinación en látex (Pacific hemostasis) (fotografía 1) y la de la antitrombina III mediante métodos colorimétricos (fotografía 2). Las pruebas de coagulación se realizaron con plasma.

Se consideró que los pacientes que presentaban cuatro o más de los siguientes parámetros alterados eran susceptibles de presentar una CID: trombocitopenia, tiempo de protrombina o tiempo de tromboplastina elevados, valores bajos de AT III, fibrinógeno bajo, incrementos del dímero-D y fragmentocitosis en el frotis sanguíneo (tabla 1).

Resultado

La edad media de los perros atendidos era de 7 años (rango 2-11). De los veintitrés pacientes once eran mestizos, cinco eran cocker, dos labradores, dos pincher y tres schnauzer. Dieciséis eran hembras, cinco de ellas castradas, el resto eran machos enteros.

La evolución del hematocrito en el momento del diagnóstico era entre un 10 y un 20% (media 13%). Trece pacientes presentaban además trombocitopenia de diferente grado y dieciocho de ellos presentaban una marcada reticulocitosis. Diez pacientes presentaban aglutinación espontánea haciendo innecesaria la determinación del test de Coomb's, éste fue positivo en 9 pacientes. De las siete punciones de médula realizadas seis presentaron una marcada hipoplasia eritroide.

El tiempo parcial de tromboplastina estaba alargado en diez perros. El tiempo de protrombina se alargó en cuatro perros. El fibrinógeno estaba aumentado en nueve perros. El dímero-D fue positivo en doce pacientes y la ATIII se presentó por debajo de los valores normales en diecisiete pacientes.

Nueve perros murieron durante la hospitalización y otros dos después del alta hospitalaria.

Las muertes de los pacientes en el hospital se relacionaron todas con estados de hipercoagulabilidad sanguínea según los test de coagulación y las necropsias, las dos muertes restantes quedaron por determinar.

Discusión

Podemos deducir de este trabajo la posibilidad de que gran parte de los perros con hemólisis inmunomediada, presenten un estado de hipercoagulabilidad sanguínea en el momento del diagnóstico de la enfermedad, además el tratamiento con corticoides también puede contribuir a dicho estado⁵.

La CID es una de las posibles causas del estado de hipercoagulabilidad sanguínea en animales que presentan hemólisis inmunomediada.

En este trabajo el 42% de los animales que tienen afectados los factores de coagulación presentaban además coagulopatías asociadas probablemente a tasas bajas de ATIII. La causa más frecuente de las tasas bajas de ATIII en animales con hemólisis inmunomediada es el consumo excesivo asociado a CID, aunque hay que tener presente que las pérdidas glomerulares, asociadas también a pérdidas de albúmina en casos de glomerulopatías secundarias, también podían haber influido en el descenso de las tasas plasmáticas de ATIII. Del mismo modo, el 61% de los animales presentaron trombocitopenias. Entre las posibles causas de estas trombocitopenias podemos considerar las vasculitis, secuestros y destrucciones inmunomediadas (síndrome de Evans).

La tasa de mortalidad durante la hospitalización fue del 39%, aproximadamente similar a la mortalidad registrada en otros estudios similares sobre anemias hemolíticas inmunomediadas, lo que hace necesario estudios y estrategias nuevas de tratamiento para reducir la alta tasa de mortalidad en perros afectados de hemólisis inmunomediadas y coagulopatías asociadas a esta enfermedad.

En conclusión, el estado de hipercoagulabilidad sanguínea es muy frecuente cuando los animales se presentan en el mo-

mento del diagnóstico de la hemólisis inmunomediada, lo que se confirma por la disminución de los valores de ATIII que presentaban estos pacientes siendo las tasas bajas de esta proteína de fase aguda la coagulopatía más frecuente detectada en los pacientes de este trabajo.

Title

Usefulness of ATIII in the detection of coagulopathies associated to IMHA

Summary

The immune-mediated destruction of erythrocytes is one of the most common causes of severe anaemia.

The spleen is the primary organ that occasions haemolysis of the erythrocytes covered with IgG. Immune-mediated haemolytic anaemia can be caused by infectious diseases, toxins and drugs, or be idiopathic. The most useful diagnostic tests in case of haemolytic anaemia are: a complete blood cell count with a blood platelet count, a determination of reticulocytes, a Coomb's test, biochemistry blood work, a urine analysis.

Coagulation profiles, such as the prothrombin time, partial thromboplastin time, antithrombin III (ATIII), D-dimer and plasma FDP's, are especially important as the immune-mediated haemolytic anaemia is frequently associated with different coagulopathies such as disseminated intravascular coagulation (DIC) thrombosis and primary haemostatic alterations.

Hypercoagulability depends on the patient predisposition or the risk of thrombus formation. The different stages of blood hypercoagulability are associated with different pathologies. Determination of ATIII seems to be a especially useful test in the early detection of blood hypercoagulability when there is an imbalance between haemostasis and an incremented thrombus formation.

Key words: Antithrombin III, anaemia, haemolytic, thrombus, coagulation.

Bibliografía

1. Cotter S. Hematologic disorders in dog and cats. Tufts university school of veterinary medicine. 2000 / 2-5.
2. McCullough S, Immune-mediated haemolytic anemia: understanding the nemesis. *Vet Clin of North Am* 2003, 33 (6): 1295-1311
3. Good LI, Manning AM. Thromboembolic disease. *Comp on cont educ* 2003: 650-675.

4. Wells EG. Antithrombotic and fibrinolytic factors. The veterinary clinics of North America. Update on clinical pathology. September 1996. 111-121.
5. Scott-Moncrieff JC, Treadwell NG, McCullough SM, Brooks MB. Hemostatic abnormalities in dogs with primary immune mediated hemolytic anemia. *J Am Anim Hosp Assoc A* 2001; 37:220-227