
J. Rodon

Evaluación de la hemostasis

15

Centre Clínic Veterinari del Maresme.
c/ Santa Marta, 19. Mataró.

ABSTRACT

We try to explain the coagulation mechanism evaluation through our own clinical experience.

PALABRAS CLAVE

Hemostasis; Evaluación.

KEY WORDS

Hemostasis; Evaluation.

INTRODUCCIÓN

El sistema hemostático tiene funciones complejas que producen una respuesta rápida y efectiva a las injurias vasculares, además también limita las respuestas para asegurar el flujo sanguíneo continuo y la perfusión tisular. Las respuestas fisiológicas y bioquímicas que engloban la dinámica del flujo sanguíneo, los componentes del endotelio vascular, los factores de coagulación, plaquetas y el mecanismo fibrinolítico se integran para minimizar la pérdida sanguínea extravascular y promover la cicatrización⁽⁸⁾. Es esencial un conocimiento minucioso de la formación de coágulo hemostático para evaluar los desórdenes hemorrágicos⁽¹⁴⁾.

HEMOSTASIS PRIMARIA

La hemostasis primaria engloba respuestas e interacciones entre las paredes de los vasos dañados y las plaquetas sanguíneas circulantes. Esta fase de la hemostasis termina en la formación del coágulo hemostático primario⁽⁸⁾.

1) Respuestas vasculares

A) Función de las células endoteliales.

El endotelio vascular es un participante dinámico en muchos aspectos de la hemostasis⁽⁸⁾.

A.1) Propiedades antitrombogénicas.

El endotelio vascular posee una superficie tromborresistente al flujo sanguíneo por la cual un endotelio normal e intacto no promueve la adhesión plaquetar ni activa la coagulación⁽⁵⁾.

Esta propiedad del endotelio es atribuible a⁽⁹⁾:

a) Mecanismos activos.

Asociados con la participación directa o indirecta de las células endoteliales intactas⁽⁹⁾.

Estas células eliminan activamente de la circulación sustancias que facilitan la agregación plaquetar⁽⁵⁾ (ADP, aminas vasoactivas proagregantes...).

También tienen una función de síntesis de sustancias antitrombóticas^(8, 5, 9):

ADPasa: Enzima que inactiva al ADP. Éste es un activador fisiológico de las plaquetas, y es liberado por plaquetas y tejidos vecinos dañados.

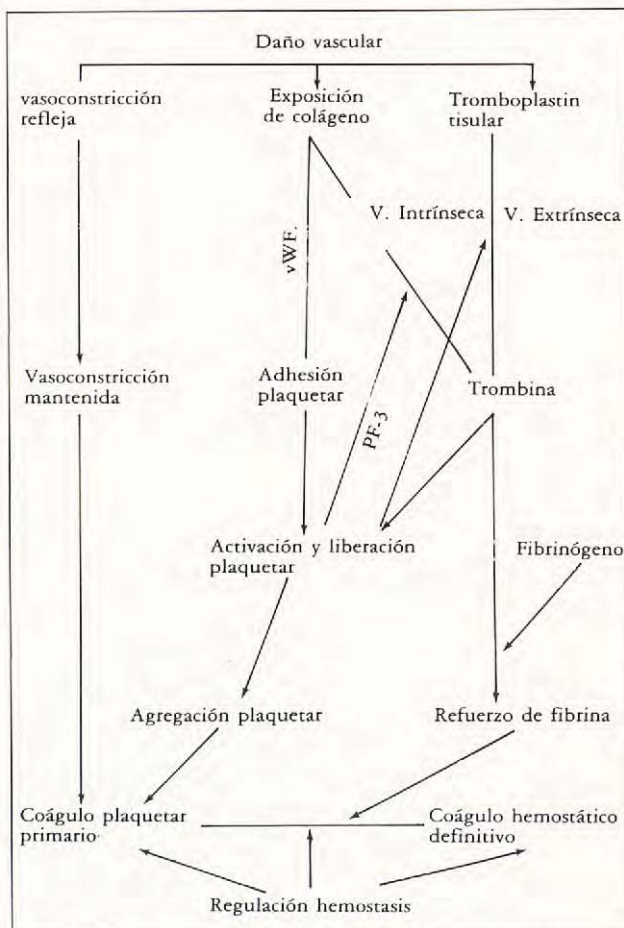


Fig. 1. Factores que influyen la formación del coágulo sanguíneo¹⁰.

Prostaciclina (PGI): Potente vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetar.

Trombomodulina: Receptor de superficie de la trombina. Una vez combinada no sólo se inactiva la trombina sino que se estimula la formación de proteína C (factor sérico vitamina K dependiente con propiedades anticoagulantes).

b) Mecanismos pasivos.

Las células endoteliales están cargadas negativamente y se repelen con células y sustancias de igual carga como las plaquetas⁽⁹⁾.

A.2) El endotelio tiene funciones metabólicas y de síntesis de sustancias como enzimas metabólicas Factor Von Willebrand, activador de plasminógeno tisular (TPA), PGI⁽⁹⁾.

B) Vasoconstricción.

18

Siguiendo al daño ocurrido en la pared del vaso sanguíneo, ocurre una vasoconstricción refleja y, aunque es de carácter temporal (aprox. 1 minuto), reduce la presión hidrostática y el flujo sanguíneo al lugar afectado⁽⁸⁾.

Esta vasoconstricción es mantenida por la liberación de componentes vasoactivos de las plaquetas y tejidos adyacentes dañados.

Una vez ha ocurrido el daño vascular quedan expuestas sustancias subendoteliales, sobre todo colágeno; estas sustancias atraen a plaquetas circulantes, proteínas de la coagulación y sustancias fibrinolíticas^(8, 5, 9).

2) Fase plaquetar

El papel de las plaquetas en la coagulación es ayudar en la integridad vascular y ejercer la fase plaquetar de la hemostasis. Su papel en la hemostasis es de igual importancia que el de los factores de coagulación⁽²⁾.

La secuencia de hechos comúnmente aceptada que caracterizan la función plaquetar, son: ADHESIÓN → AGREGACIÓN PRIMARIA → REACCIÓN DE LIBERACIÓN → AGREGACIÓN SECUNDARIA → CONTRACCIÓN⁽⁴⁾.

Adhesión

Cuando ocurre un daño vascular y tisular las estructuras vasculares subendoteliales (colágeno, microfibrillas, material amorfo) quedan expuestas y sirven de estímulo para la adhesión plaquetar a la pared del vaso⁽⁴⁾.

Esta adhesión es rápida (de 3 a 10 segundos)⁽⁸⁾ y representa el primer paso en la función plaquetar⁽⁴⁾.

Esta adhesión plaquetar requiere unos receptores específicos que están localizados en la membrana celular plaquetar⁽⁸⁾.

Estos receptores están formados por glucoproteínas⁽⁴⁾.

Para la correcta adhesión también son necesarias sustancias como calcio, fibrinógeno, f. von Willebrand (FvW)^(8, 4)...

Agregación

La agregación plaquetar puede ser inducida por

mediadores químicos liberados por la pared del vaso dañado, por los elementos sanguíneos traumatizados o por la exposición del colágeno a las plaquetas⁽²⁰⁾. Una vez las plaquetas se han adherido a los componentes subendoteliales⁽⁸⁾ sufren un cambio morfológico; pasando de tener una forma discoide a una forma esférica irregular con pseudopodos⁽⁹⁾. De los tejidos circundantes afectados se liberan sustancias vasoactivas (ADP, serotonina Epinefrina...) y se produce la agregación primaria (fase reversible)⁽⁴⁾. Estas mismas plaquetas agregadas empiezan a liberar también su contenido por rotura de la membrana plaquetar (ADP, PF 3, éste acciona algunas de las proteínas de la coagulación); reacción de liberación. Estas nuevas sustancias actúan sobre más plaquetas y junto con las ya agregadas forman la agregación secundaria (fase irreversible)^(8, 4).

El agregado plaquetar es consolidado en un coágulo por contracción de las plaquetas adheridas y agregadas⁽⁸⁾. Esta contracción es el último paso en la secuencia de la función plaquetar. Esta consolidación es calcio-dependiente y es el resultado de la acción de una proteína plaquetar contráctil, la Trombostenina. El Tromboxano A₂ es un potente estimulador de la contracción plaquetar⁽⁴⁾.

3) Regulación de la Fase Plaquetar⁴ (Fig. 2)

La capacidad de una plaqueta activada para producir metabolitos como TXA₂ y de liberar agentes agregantes como ADP constituye un feedback negativo amplificador de la respuesta inicial. Al contrario también se necesitan sistemas de feedback negativo para la estabilidad.

Existe sobre todo un proceso responsable de esta regulación, la interacción de dos prostaglandinas, la Prostaciclina PGI y el Tromboxano A₂ (TXA₂), con la participación entre ellos de Adenosin Monofosfato cíclico (AMP_c).

En el animal normal estas dos prostaglandinas trabajan sincronizadamente para regular la actividad plaquetar.

La reacción de liberación, agregación, y la contracción están reguladas por la cantidad de AMP_c que existe en las plaquetas. Cuanto mayor es la concentración de AMP_c más disminuye la cantidad de calcio en el citosol. Esta disminución de

calcio interfiere en la reacción de liberación y en la contracción, disminuyendo por lo tanto la agregación secundaria por la no liberación de ADP endógeno. El AMP_c intraplaquetar es controlado por el encima Adenil Ciclasa que convierte al ATP → AMP_c.

Ambas prostaglandinas son el resultado del Ac. Araquidónico:

Prostaciclina:

Formada en el endotelio vascular.

Potente inhibidor de la agregación plaquetar y de la vasoconstricción.

Inhibe la agregación por estimulación de la Adenil Ciclasa Tromboxano A₂:

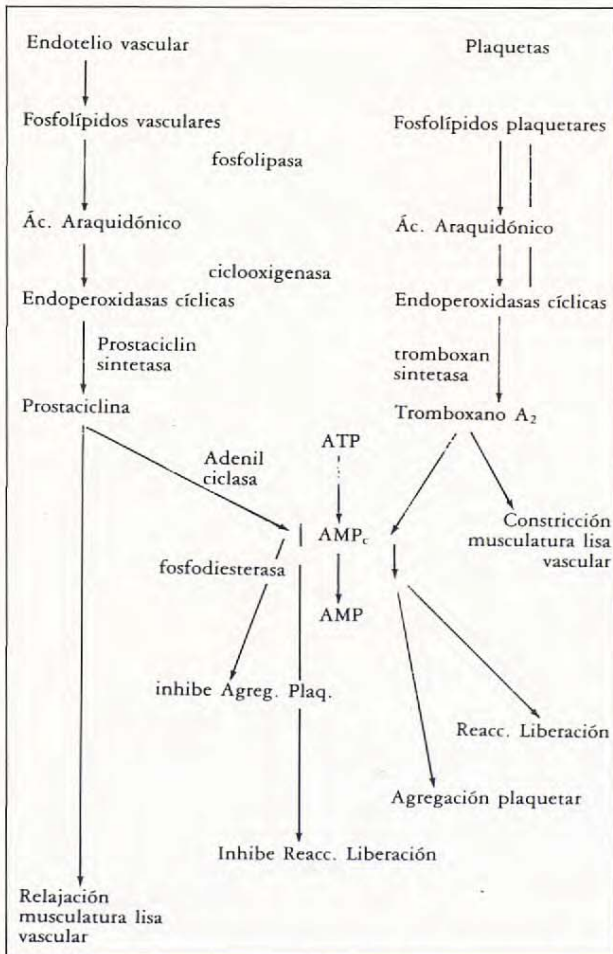


Fig. 2. Representación esquemática del papel de las prostaglandinas en la regulación del nivel y la actividad del AMP_c.

Formada en la plaqueta.
Estimula la agregación plaquetar.
Inhibe la Adenil Ciclasa.

19

La contracción vascular junto con la formación del coágulo plaquetar forman un sello hemostático adecuado y temporal⁽¹⁾. Este coágulo primario es esencialmente una masa plaquetar y como tal es relativamente inestable. El refuerzo de este coágulo por fibrina es esencial para la hemostasis normal y representa la segunda fase de la hemostasis⁽⁶⁾.

HEMOSTASIS SECUNDARIA

La hemostasis secundaria depende de unas concentraciones plasmáticas adecuadas de proteínas procoagulantes y de su propia interacción⁽²⁰⁾.

El hecho principal en esta fase es la conversión catalizada por trombina, de fibrinógeno (sustancia soluble) a fibrina (red polimerizada insoluble) en el sitio del daño vascular⁽⁸⁾.

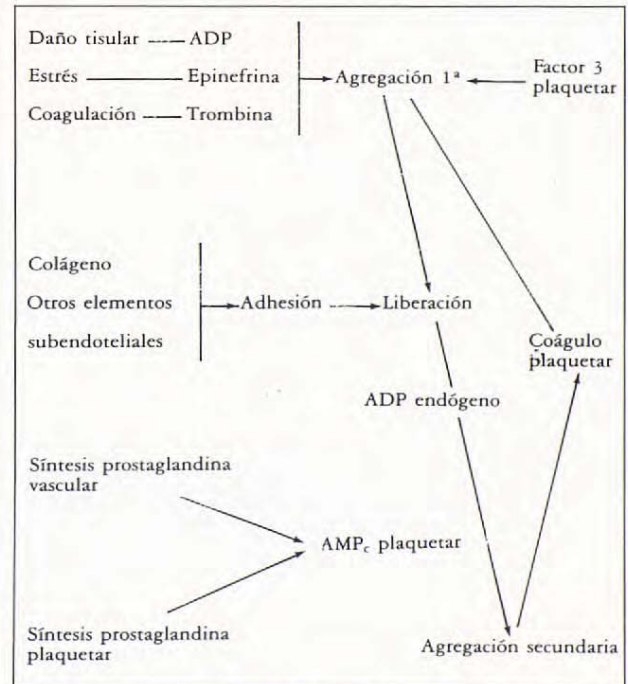


Fig. 3. Esquema de la función plaquetar⁵.

20

La coagulación no es probablemente un proceso ordenado paso a paso como comúnmente se expresa en los diagramas (Fig. 4) y aunque el proceso está dividido en estos pasos, ocurren reacciones paralelas simultáneamente en ambas fases⁽⁹⁾.

La generación de Fibrina resulta de la activación de dos vías enzimáticas relacionadas estrechamente, la vía intrínseca o endógena y la extrínseca o exógena⁽¹⁰⁾. Esta interacción que tienen hace que una no pueda sustituir a la otra⁽¹²⁾.

La activación inicial de la vía intrínseca viene dada por el acoplamiento del F XII al colágeno subendotelial, mientras que la activación de la vía extrínseca ocurre cuando el factor tisular (lipoproteína que se encuentra en gran cantidad de tejidos) es liberado por las células dañadas y forma un complejo calcio-dependiente con el F VII⁽¹⁰⁾.

Vía Intrínseca

En esta vía intervienen numerosos factores de coagulación, luego los déficits congénitos serán más numerosos en esta vía⁽¹²⁾.

El primer paso es la conversión del F XII → F XII_a. A este proceso se le llama Reacción de contacto ya que ocurre cuando la sangre entra en contacto con otros agentes como vidrio, kaolin,... todos ellos de alta carga negativa; es la base para medir el tiempo de coagulación⁽⁹⁾. La kalikreína plasmática es una potente proteasa y esta implicada en una serie de reacciones que afectan tanto a la coagulación como a la fibrinólisis⁽⁸⁾. La prekalikreína es convertida a kalikreína, la cual se disocia de complejo F XII Prekalikreína, y actúa en los signos típicos de la inflamación⁽⁸⁾.

Una vez se ha producido la activación el F XII_a convierte sucesivamente el F XI → F XI_a y F IX → F IX_a, requiriéndose calcio para esta última reacción⁽⁹⁾.

La activación del F IX_a junto con calcio, F VIII y el fosfolípido plaquetar 3 (PF3) convierten luego el F X → F X_a, donde empieza la vía común⁽⁸⁾.

Vía Extrínseca

Sólo intervienen tres factores de coagulación, calcio y F III. Al no existir carencias en estas dos últimas sustancias, los defectos de coagulación congénitos en esta vía serán mínimos⁽¹²⁾.

Se inicia por la interacción del F VII y la tromboplastina tisular⁽⁸⁾. El F VII es también activado por F X y F IX⁽⁸⁾. Existe tanto F X_a generado indirectamente a través de la activación de F IX por F VII, como por la acción directa de F VII sobre F X. Por lo tanto la activación de F VII activa ambas vías y con un feedback de amplificación considerable⁽¹⁰⁾.

Vía Común

El F X_a, calcio PF3 y FV convierten al F II (fibrinógeno) en monómeros de Fibrina. Estos monómeros de fibrina son estabilizados por el F XIII enzima que es activado por la trombina en presencia de calcio⁽⁸⁾.

FIBRINOLISIS

Proceso que interviene después de la coagulación y consiste en la solubilización de los políme-

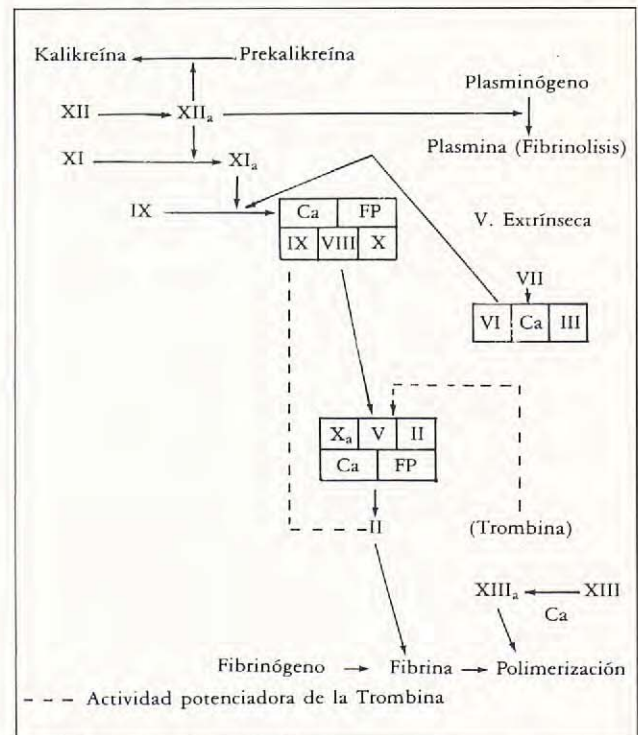


Fig. 4. Esquema simplificado coagulación²².

22

ros de fibrina mediante la rotura de sus enlaces peptídicos con el fin de repermeabilizar las partes vasculares obstruidas⁽⁷⁾.

Ocurre a un ritmo muy lento y está sincronizado con la curación del tejido dañado⁽¹⁵⁾.

El componente mayoritario del sistema fibrinolítico, es la glucoproteína plasmática plasminógeno. Éste tiene mucha afinidad por la fibrina y es absorbido del plasma e incorporado al coágulo conforme se va formando éste. Dentro del coágulo, el plasminógeno es convertido a la enzima proteolítica plasmina⁽²⁸⁾. El ritmo de generación de plasmina es controlado por un balance delicado entre los activadores del plasminógeno y los inhibidores de la plasmina⁽¹⁵⁾.

El activador más importante es el liberado por las células endoteliales: activador tisular del plasminógeno (TPA)⁽⁸⁾. Éste tiene mucha afinidad por el plasminógeno y activa la generación de plasmina. La liberación del TPA por el endotelio es promovida por la trombina⁽¹⁰⁾.

La mayor fuente de plasmina es la interacción del F XII_a y kalikreína con el plasminógeno⁽⁸⁾. Por lo tanto tenemos que el mismo estímulo inicia la coagulación y la fibrinólisis⁽¹⁵⁾.

El TPA es inhibido temporalmente por un inhibidor específico liberado por las plaquetas, el cual previene la lisis del coágulo prematura por el sistema fibrinolítico⁽¹⁴⁾.

La producción de la plasmina en la circulación general es normalmente inhibida por una α_2 globulina llamada Antiplasmina⁽¹⁵⁾. Estos inhibidores plasmáticos previenen la fibrinólisis sistémica y limitan así la acción fibrinolítica al área del depósito de fibrina⁽²⁸⁾. La plasmina que escapa del área es diluida por el flujo sanguíneo y neutralizada por las antiplasminas⁽²⁸⁾, las cuales eliminan esta plasmina libre plasmática a un ritmo de 10 veces su concentración⁽⁹⁾.

La acción de la plasmina es dirigida agresivamente hacia el Fibrinógeno y Fibrina y resulta en la formación de los Productos de Degradación del Fi-

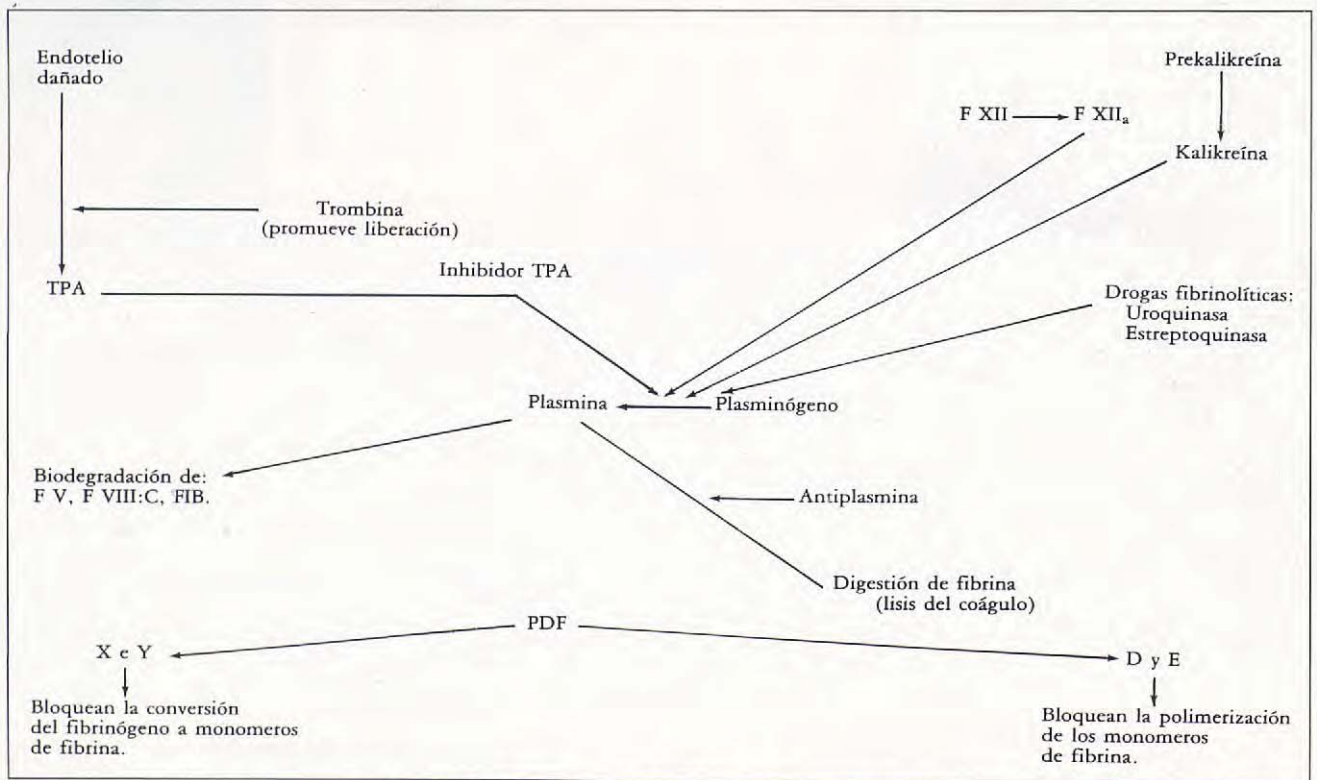


Fig. 5. Factores que influyen la actividad fibrinolítica de la plasmina. Altos niveles de plasmina aumentan los PDF y reducen la disponibilidad de los precursores de fibrina, lo que lleva a una tendencia a la hemorragia asociada con fibrinólisis primaria.

brinogen (PDF), los cuales interfieren con la función plaquetar normal y en la acción de la trombina⁽²⁸⁾.

REGULACIÓN DE LA HEMOSTASIS. TROMBOSIS

La sangre no sólo contiene los factores de la coagulación sino también una serie de mecanismos de seguridad para prevenir el exceso de coagulación y disolver la fibrina una vez formada y ya no necesaria⁽⁹⁾. Sin estos sistemas intrínsecos anticoagulantes que neutralizan los efectos coagulantes, de un trauma mínimo se podría producir una coagulación vascular y trombosis⁽²⁸⁾.

El endotelio sano que rodea el área dañada es antitrombogénico y está estratégicamente situado para limitar la extensión del coágulo hemostático⁽¹⁰⁾. Las funciones ya vistas del endotelio (síntesis de PGI, carga negativa) activan el flujo sanguíneo al área dañada y se elimina el exceso de factores de coagulación activados y aumentan su interacción con inhibidores plasmáticos naturales⁽¹⁴⁾. El inhibidor plasmático de la coagulación más importante es la Antitrombina III (ATIII), llegando hasta un 80 % de la actividad inhibitoria que ocurre normalmente en el plasma. Algunos factores de coagulación pueden ser directamente inactivados en el plasma por la Proteína C y otros inactivadores humorales⁽⁹⁾. El F V_a y F VIII_a no son serin proteasas, y son inactivadas por esta proteína, con lo que se disminuye la formación de trombina por la vía intrínseca⁽¹⁴⁾.

Antitrombina III.

Es una α_2 globulina con un peso molecular de 65.000 daltons y mayoritariamente sintetizada en el hígado. Su principal función bioquímica es la inhibición de serin proteasa. Ya que muchos factores de la coagulación son serin proteasas, su papel fisiológico primario es regular la generación de fibrina causada por la cascada de la coagulación⁽¹³⁾. Su acción es marcadamente potenciada por la Heparina, propiedad que da la base para la terapia anticoagulante⁽⁹⁾. En ausencia de Heparina, la ATIII neutraliza la serin proteasa levemente e irreversiblemente. En presencia de Heparina, la trombina es neutralizada casi instantáneamente por la ATIII⁽¹³⁾. Podemos decir que la Heparina

acelera el ritmo al cual la ATIII inhibe la formación de trombina en unas 2.000 veces.

23

TROMBOSIS

Es una condición isquémica resultante de una deposición intravascular de masas fibrin plaquetares. La fragmentación del trombo produce émbolos que pueden causar bloqueo sanguíneo e isquemia en sitios remotos⁽¹⁴⁾.

La trombosis resulta de un imbalance entre el estímulo que inicia la formación del coágulo y los mecanismos de protección inhibidores de la coagulación. Básicamente, la formación de la trombosis, engloba la misma secuencia de hechos que lleva a la formación del coágulo sanguíneo, pero en la trombosis, el proceso de coagulación continúa ya que no es inhibido por mecanismos que normalmente causan la disolución del coágulo⁽⁹⁾.

La etiología de la trombosis se centra sobre todo en las interacciones que existen entre el daño endotelial, las anomalías en el flujo sanguíneo, y la hipersensibilidad que pueda haber en el sistema hemostático⁽¹⁴⁾.

El trombo que se forma en el sistema de alto flujo (arterias) esta compuesto sobre todo de agregados plaquetares con una cantidad mínima de fibrina (trombo blanco). El formado en sistemas de bajo flujo sanguíneo —estasis— (venas) está compuesto por hematíes, mucha cantidad de fibrina y pocas plaquetas (trombo rojo)⁽¹⁴⁾.

La deficiencia en ATIII es sólo uno de los factores que se deben considerar en la patogénesis de la trombosis.

MATERIAL Y MÉTODOS

MÉTODOS

A) Manejo de la muestra²²

A.1) Para las pruebas de coagulación

La sangre debe ser recogida mediante una buena punción venosa utilizando las venas Cefálica o Yugular y en jeringas y tubos de plástico, ya que el vidrio, la contaminación con el Factor Tisular,

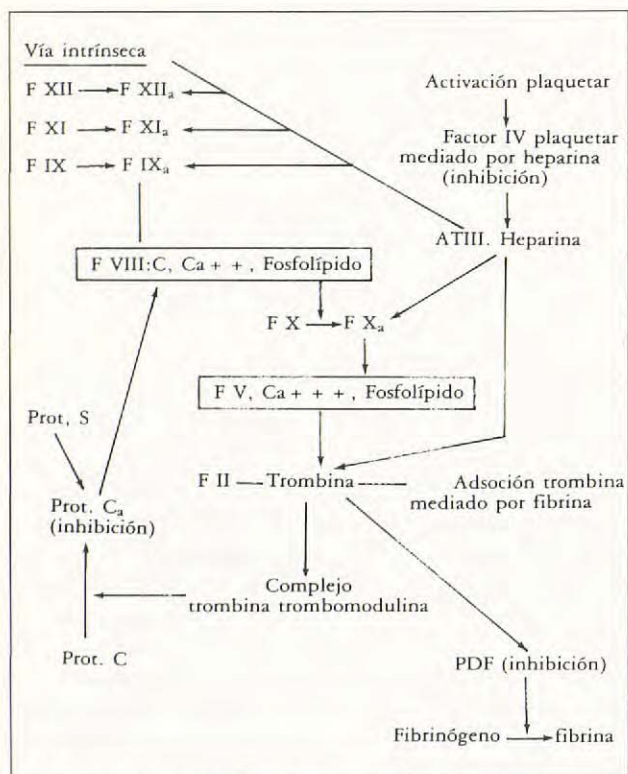


Fig. 6. Regulación de hemostasis¹⁰.

y la hemólisis pueden iniciar el proceso de coagulación y reacciones plaquetarias.

El Citrato Sódico es el anticoagulante de elección en una proporción de 9 volúmenes de sangre por 1 volumen de Citrato al 3,8 %. El plasma debe separarse rápidamente por centrifugación (2.000-3.000 rpm x 15 min). Si este plasma no se usa inmediatamente debe congelarse a -20° C preferiblemente en varias muestras separadas ya que tienen una estabilidad de 4 a 7 días. Si se debe retrasar la separación del plasma (transporte) se debe mantener la muestra refrigerada.

A.2.) Para el estudio Plaquetar

Se debe recoger la sangre en tubos con EDTA. Es mejor si se realizan las pruebas dentro de las 4 horas que siguen a la recogida. Realizamos 2 frotis sanguíneos para obtener la estimación subjetiva del número de Plaquetas y el estudio morfológico.

A.3.) Se recogen muestras sanguíneas en 3 tubos de vidrio precalentados a 37° C para la reali-

zación del Tiempo de Coagulación de Sangre Entera y en tubos de plástico con Tierra de Sílice para la realización del Tiempo de Coagulación Activada.

B) Pruebas de coagulación

B.1.) Número de Plaquetas.

Efectuamos una estimación subjetiva del número en frotis sanguíneos secados al aire y teñidos con Diff Quick. Este procedimiento aunque es bastante fiable, sólo nos puede dar un valor aproximativo: Muy Bajo, Bajo, Normal, Alto, Muy Alto. Se debe buscar el Área de Lectura que normalmente utilizamos para el estudio de los Frotis Sanguíneos y realizamos la media aritmética del número de plaquetas que encontramos en 5-10 campos de inmersión.

Si existen agregados plaquetarios en el frotis (fácilmente observable a bajos aumentos) debe desestimarse la muestra y repetir la extracción (Foto 1). Consideramos valores normales entre 6-20 plaquetas por campo.

| Núm. por campo | Contaje x 10 ⁽⁹⁾ /L |
|----------------|--------------------------------|
| 20 | 450 |
| 5-7 | 150 |
| 3-4 | 100 |
| 0-2 | 50 |
| alguna | 15 |

Estimación subjetiva plaquetar a partir del Frotis Sanguíneo.

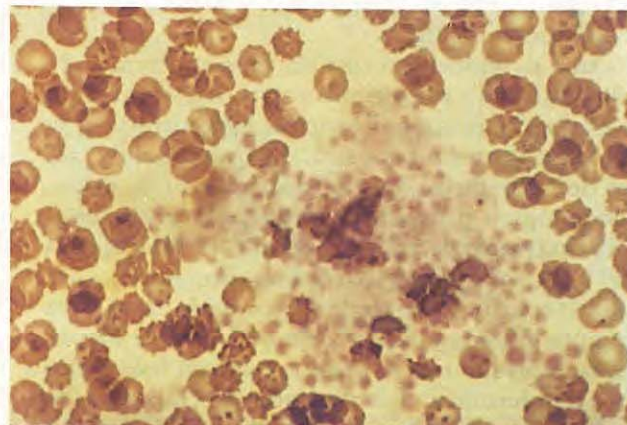


Foto 1. Agregado plaquetar a grandes aumentos.

26 B.2.) Tiempo de Sangramiento (TS).
Se sujeta al paciente en recumbencia lateral y se le pasa una venda alrededor del maxilar de manera que se aguante el labio superior volteado hacia arriba. La venda debe estar lo suficientemente apretada como para poder impedir levemente el retorno venoso. Se realizan 2 incisiones longitudinales y continuas con una hoja de bisturí del nº 11 de aproximadamente 1 mm de profundidad y 5 mm de longitud (es muy importante tener este procedimiento estandarizado) en la mucosa labial. Se deben escoger zonas que estén desprovistas de vasos visibles y se le debe dar un grado de inclinación a la cabeza del animal de manera que la sangre caiga por gravedad hacia la boca del perro.

Se activa un cronómetro al tiempo que se ha terminado de realizar las incisiones. La sangre que fluye debe ser secada cada 5 segundos con un papel de filtro de forma redondeada que se sitúa a 1 mm o 2 mm de las incisiones, SIN TOCARLAS ya que podríamos desprender el Coágulo Primario.

El tiempo final se mide cuando el papel de filtro ya no se tiñe de sangre. Consideramos tiempos normales, hasta 6 minutos.

B.3.) Tiempo de Coagulación de Sangre Entera (TCSE).

Mide el tiempo que tarda en coagular la sangre al entrar en contacto con vidrio precalentado a 37° C. Se pone en evidencia la Reacción de Contacto. Se acciona el cronómetro cuando se introduce la sangre en 3 tubos de vidrio (1 ml en cada uno) precalentados. Después de 2 o 3 minutos de incubación a 37° C se agitan suavemente cada 30 segundos y se anota el tiempo en que la sangre se hace inamovible por la formación del coágulo. El TCSE es la media aritmética de los tiempos obtenidos en los 3 tubos. Consideramos valores normales hasta 10 min.

B.4.) Tiempo de Coagulación Activada (TCA).

Se inyectan 2 ml de sangre entera en tubos de plástico precalentados y con tierra Diatomea en el interior, se mezclan por inversión 5 veces y se incuba a 37° C durante 1 minuto, luego se observa cada 5 segundos para observar la primera evidencia de coagulación. Normalmente, la sangre coagula de golpe. En gatos la coagulación debería empezar en los primeros 45 segundos de incubación. Consideramos tiempos normales, desde 60

a 100 segundos en perro y menos de 75 segundos en gatos.

B.5.) Retracción del Coágulo (RC) y Lisis del Coágulo (LC) (Foto 2).

Se deja reposar un tubo sin ningún tipo de anticoagulante durante 24 horas y se observa la retracción del coágulo. Un resultado normal sería la formación de un pequeño coágulo muy comprimido adherido por un pequeño coágulo muy comprimido adherido por un pequeño punto al tubo. Después, se incuba este mismo tubo a 37° C durante 24 a 48 horas y observaremos la lisis (desaparición) del coágulo.

B.6.) Tiempo de Protrombina (TP).

El plasma citratado se mezcla con una mezcla de calcio y tromboplastina y se mide el tiempo requerido para la formación de Fibrina. Los fosfolípidos que contiene la mezcla de Tromboplastina, hacen que este test sea independiente de la función plaquetar⁽¹⁴⁾.

B.7.) Tiempo de Trombina (TT).

Mide el tiempo que tarda en coagular un plasma citratado en presencia de Trombina añadida⁽⁷⁾. Es un ensayo funcional exclusivo del Fibrinógeno e independiente de otros factores de las Vías Extrínseca e Intrínseca⁽¹⁴⁾.

B.8.) Tiempo Parcial de Tromboplastina (TPT).

El plasma citratado es incubado con un activador del F XII y Cefaloplastinas como sustrato de Fosfolípidos Plaquetarios. Después de añadir calcio, se mide el tiempo requerido para la formación de Fibrina⁽¹⁴⁾.



Foto 2. Mala formación del coágulo por hipofibrinogenemia.

B.9.) Productos de Degradación del Fibrinógeno (PDF)⁽¹⁴⁾ (Foto 3).

Se usan antisueros a fragmentos D y E del Fibrinógeno humano (que reaccionan con PDF de otras especies). Los anticuerpos específicos son absorbidos en partículas de Latex y su concentración está ajustada de tal manera que ocurra una aglutinación macroscópica cuando los PDF exceden de 2 g/ml.

B.10) Antitrombina III (AT III).

Método basado en las propiedades bioquímicas de la AT III en presencia de Heparina. La AT III se combina en una proporción equimolar con Serin proteasas activadas, formando complejos inactivos. Se usa un exceso de Trombina exógena como fuente de estas Serinproteasas activadas. Después de la incubación del plasma del paciente con la mezcla Heparina-Trombina en exceso se mide la actividad residual de la Trombina. La actividad de la AT III del paciente es inversamente proporcional a la actividad de la Trombina residual⁽¹³⁾.

El riesgo trombótico en animales con deficiencia de AT III es moderado con el 50-75 % de actividad y marcado con menos del 50 %.

B.11.) Fibrinógeno.

Cuando el plasma diluido se pone en contacto con un exceso de Trombina, el Logaritmo del tiempo de coagulación está en relación lineal con el Logaritmo de la concentración plasmática de fibrinógeno del plasma estudiado. También puede determinarse por Refractometría. Se llenan 2 tubos capilares sanguíneos de 75 mm. Se centrifugan am-

bos en microcentrífuga y se determina en uno de ellos la concentración de Proteínas Plasmáticas por Refractometría. El segundo tubo se pone a baño María a 56° C durante 3-5 minutos y se recentrifuga para que sedimente el Fibrinógeno que habrá precipitado por el calor. Se leen la concentración de Proteínas Séricas en este último capilar. La concentración de Fibrinógeno es la diferencia entre las concentraciones de los dos capilares.

27

MATERIAL

Han sido evaluados 89 animales con síntomas clínicos de enfermedad hemorrágica. Los síntomas elegidos, fueron:

Epistaxis (EPX)

Petequias (PET)

Equimosis (EQI)

Hematomas (HEM)

Hemorragias espontáneas y/o prolongadas (HEP)

Hematurias (HEMU)

Anamnesis-Historia clínica (AHC)

Enfermedad sistémica (ES)

De estos animales sólo retendremos aquellos que presentaron anormalidades en uno o más de los tests de coagulación los cuales fueron 37, lo que representa un 41 %.

RESULTADOS

Según nuestros resultados podemos clasificar:

Epistaxis

El 41 % de animales con epistaxis tienen un problema hemostático. Dentro de estos animales, el 21 % presentaban como única enfermedad la Leishmaniosis cuyo mecanismo para producir la epistaxis creemos que debe estar en el efecto que produce el aumento de gammaglobulinas (todos ellos tenían valores superiores a 2,5 g/l) en los frágiles capilares nasales inflamados ya que no encontramos anormalidades laboratoriales en estos perros excepto en aquellos en que la Leishmaniosis causaba Uremia con la consecuente pérdida de Antitrombina III y dificultad de agregación plaquetar.



Foto 3. Prueba de PDF sobre látex muy positiva.

28

| | | | | |
|-----------------|---|-----|---------------------------------|------------------------|
| 1. Caniche | M | 5a | EPX/PET/HEMU | Erlichiosis |
| 2. Setter Irl. | M | 4a | EPX | Erlichiosis |
| 3. Mestizo | M | 2a | EPX | Erlichiosis |
| 4. Bobtail | H | 3a | EPX | Erlichiosis |
| 5. Schnauzer | M | 3a | EPX | Erlichiosis |
| 6. Cocker Sp. | M | 4a | EPX/PET | Erlich. Leishmania |
| 7. Past. Alem. | H | 5a | EPX/HEMU | Erlich. Leishmania |
| 8. Past. Alem. | M | 3a | EPX | Erlich. Leishmania |
| 9. Mestizo | M | 15m | PET/Quemosis bilat. | Trombocitop. Inmune |
| 10. Boxer | M | 3a | PET/Uremia | Fallo Renal |
| 11. Past. Alem. | M | 7a | PET/Uremia/Gastro. Ent. Hemorr. | Fallo Renal Leishmania |
| 12. York. Terr. | M | 3a | PET | Sobredos. Estrógenos |
| 13. Caniche | H | 5a | PET | Sobredos. Estrógenos |
| 14. Mestizo | H | 7a | PET | Cuorp. Ex. Intestino |
| 15. Mestizo | M | 7m | HEM Subcutáneo | ¿Hemofilia A? |
| 16. Gato Europ. | M | 3a | HEM Subcutáneo | Intox. Rodenticidas |
| 17. Doberman | M | 3m | HEP | ¿Enf. von Willeb.? |
| 18. Doberman | H | 3m | HEP | ¿Enf. von Willeb.? |
| 19. Pekinés | M | 4a | Hemotórax/AHC | Intox. Rodenticidas |
| 20. Bobtail | H | 6a | Hemotórax/AHC | Intox. Rodenticidas |
| 21. Past. Alem. | M | 2a | Hemotórax/AHC | Intox. Rodenticidas |
| 22. Mestizo | H | 6a | Hemotórax/AHC | Intox. Rodenticidas |
| 23. Boxer | M | 6m | Hemotórax Espontáneo | ¿Hemofilia A? |
| 24. Boxer | H | 2a | Hemotórax/AHC | Intox. Rodenticidas |
| 25. Mestizo | H | 5a | Uremia/Gastro. Ent. Hemorr. | F. Renal Leishmania |
| 26. Samoyedo | M | 2a | AHC | Intox. Rodenticidas |
| 27. Alaska Ma. | M | 3a | AHC | Intox. Rodenticidas |
| 28. Mestizo | M | 6a | AHC | Intox. Rodenticidas |
| 29. Caniche | M | 8a | ES | HSA Diseminado |
| 30. Past. Alem. | M | 10a | ES | Cirrosis Hepática |
| 31. Past. Alem. | H | 8a | ES | Cirrosis Hepática |
| 32. Sp. Breton | H | 8a | ES | Tromboemb. Pulmonar |
| 33. Past. Alem. | M | 9a | ES | Pancreatitis |
| 34. Mestizo | H | 6a | ES | Pancreatitis |
| 35. Mestizo | M | 7a | Uremia | Fallo Renal |
| 36. Doberman | M | 5a | Uremia | F. Renal Leishmania |
| 37. Mestizo | H | 7a | Uremia | F. Renal Leishmania |

Tabla I

M: Macho; H: Hembra; a: años; m: meses.

El 50 % de animales con epistaxis presentaban Erlichiosis, y el 30 % restante las dos enfermedades conjuntas.

La epistaxis se presenta con un 27 % como síntoma de enfermedad hemostática.

Petequias (Foto 4)

El 100 % de animales con petequias presentaban enfermedades hemostáticas. De estos animales el 30 % presentaban petequias como único sín-

30

toma, dos de ellos por sobredosis iatrogénica de estrógenos y uno por patología crónica de cuerpo extraño en intestino delgado (no pudimos averiguar la causa de estas petequias y del aumento del TS intraoperatorio).

El 22 % de animales, tenían fallo renal terminal uno de ellos por Leishmaniosis que curso con CID y muerte y el otro animal por insuficiencia renal aguda por golpe de calor.

Hematomas

Se presentan en una proporción del 9 %. De estos animales, El 22 % tiene problemas de coagulación y el 78 % eran de causa local (traumas infecciones). En estos animales se apreció que el 50 % era debido a una disminución de F VII y el otro 50 % posiblemente a un déficit de F VIII.

Hemorragias Espontáneas y/o Prolongadas

En este apartado incluimos síntomas como la elevación de TS intraoperatorio, hemorragias en cavidades y gastroenteritis hemorrágicas. Las HEP representan el 25 % de los síntomas. El 40 % de animales con este síntoma resultaron tener un problema hemostático. De los animales con hemorragias en cavidades (66 %), el 100 % tenían hemotórax y el 83 % de estos tenían deficiencia del F VII y el resto posiblemente del F VIII.

De los animales con gastroenteritis hemorrágicas (20 %) el 100 % tenían uremia muy elevada por Leishmaniosis. El otro 80 % tenían causa local o Parvovirosis.

Hematurias

Se presentan en una frecuencia del 17 %. Sólo el 13 % de las hematurias eran debidas a un problema hemostático. El 87 % restante tenían causa local. El 50 % de estas hematurias eran causadas por Trombocitopenias inmunes y el otro 50 % por Erlichiosis.

Quemosis

La quemosis se presenta con una frecuencia del 12 %. Sólo el 9 % de las quemosis tenían un pro-

| | N.º | PLQ | TS | RC | TP | TPP | TCSE | TT | PDF | ATIII |
|-----|-----|-----|----|----|----|-----|------|----|------|-------|
| 1. | B | A | — | O | O | N | O | O | O | O |
| 2. | B | A | — | O | O | N | O | O | O | O |
| 3. | B | O | — | O | N | A | O | O | O | O |
| 4. | B | A | — | O | O | N | O | O | O | O |
| 5. | B | O | — | O | N | A | O | O | O | P |
| 6. | B | A | — | N | N | N | N | — | 75 % | |
| 7. | B | A | — | N | N | A | N | — | 63 % | |
| 8. | B | A | — | O | O | O | O | O | O | O |
| 9. | B | A | — | N | N | N | N | — | O | |
| 10. | N | A | — | N | N | A | N | — | 72 % | |
| 11. | B | A | — | A | A | A | A | ++ | 8 % | |
| 12. | B | A | — | N | O | N | O | O | O | O |
| 13. | B | A | — | N | O | N | O | O | O | O |
| 14. | N | A | — | N | N | N | N | O | O | O |
| 15. | N | N | N | N | AA | AA | A | O | O | O |
| 16. | N | N | N | AA | A | A | N | N | 77 % | |
| 17. | N | A | — | N | N | N | N | O | O | O |
| 18. | N | A | — | N | N | N | N | O | O | O |
| 19. | N | N | N | AA | A | A | N | O | O | O |
| 20. | N | N | N | AA | AA | AA | N | — | 65 % | |
| 21. | N | N | N | AA | AA | AA | N | O | O | O |
| 22. | N | N | — | AA | AA | AA | N | O | O | O |
| 23. | N | N | N | N | AA | AA | N | — | 73 % | |
| 24. | N | N | N | AA | A | AA | N | O | O | O |
| 25. | N | A | — | N | N | A | N | — | 60 % | |
| 26. | N | N | N | AA | N | A | N | O | O | O |
| 27. | N | N | N | AA | N | N | N | O | O | O |
| 28. | N | N | N | AA | N | A | O | O | O | O |
| 29. | B | N | N | N | N | N | N | + | 57 % | |
| 30. | B | A | — | A | A | A | A | ++ | 43 % | |
| 31. | B | A | — | A | A | A | A | ++ | 37 % | |
| 32. | N | N | N | N | N | A | N | + | 59 % | |
| 33. | B | A | — | A | A | A | A | ++ | 70 % | |
| 34. | B | A | — | AA | AA | AA | AA | ++ | 49 % | |
| 35. | N | A | — | N | N | A | N | — | 72 % | |
| 36. | N | A | A | N | N | N | N | — | 81 % | |
| 37. | N | A | A | N | N | A | N | — | 51 % | |

Tabla I. Resumen de resultados laboratoriales.

B: Disminuido; A: Aumentado; AA: Muy aumentado; N: Normal; —: Negativo; +: Positivo; ++: Muy positivo; O: No realizado.

blema hemostático. En nuestro caso el 100 % era por Trombocitopenia Inmune.

La anamnesis en animales expuestos a roenticidas pero sin síntomas clínicos sólo lo observamos en un 3 %.

Las enfermedades sistémicas se presentan en un 12 %. El 33 % de estas cursan con uremia, el 16 % con cirrosis hepáticas, el 16 % con pancreatitis aguda, y el 17 % por otras enfermedades (hemangiosarcoma diseminado y tromboembolismo pulmonar).

DISCUSIÓN

Frente a un problema hemorrágico y para el diagnóstico de defectos hemostáticos, debe prepararse un abordaje que sea organizado y simple. La decisión inicial es saber si el problema es debido a una hemostasis inefectiva, o bien existe alguna razón suficiente como para que exista este problema hemorrágico. Si no existe explicación para dicha hemorragia o bien ésta es excesiva, se deben realizar los tests de coagulación para definir y localizar el defecto⁽¹⁶⁾.

Este abordaje diagnóstico debe responder a unos puntos esenciales:

— Existe realmente una enfermedad hemostática o bien la hemorragia es el resultado de otro proceso.

— Si existe tal enfermedad hemostática hay que descubrir su naturaleza y la lista de diagnósticos diferenciales ya que la terapia es específica.

— La enfermedad hemostática, es un problema adquirido o genético⁽²⁰⁾.

Dentro de este abordaje diagnóstico distinguiremos una evaluación clínica y una evaluación laboratorial. Los caracteres de selección para realizar bien un test específico bien un perfil laboratorial hemostático, deben ser determinados por la evaluación clínica del animal⁽²⁶⁾.

EVALUACIÓN CLÍNICA (Fig. 7)

1) Historia clínica-anamnesis

1.A) Características del animal.

Se deben evaluar la edad, sexo, raza, episodios previos de hemorragias en parientes, sexo de estos parientes⁽²²⁾. Algunos desórdenes hemorrágicos ocurren particularmente con más frecuencia en algunas razas (Enf. de von Willebrand en Doberman. Aunque ya se ha diagnosticado en más de

30 razas diferentes⁽²⁰⁾). Se debe pedir información sobre si han existido procesos como cojeras repetidas, anemias inexplicables, hematurias y/o melenas, epistaxis...

Una historia de problemas hemorrágicos repetidos sin una causa aparente sugiere la posibilidad de un defecto hereditario⁽²⁰⁾. Estos defectos heredados se diagnostican esencialmente en animales jóvenes ya que la mayoría producen unas hemorragias que se hacen evidentes en las primeras etapas de la vida. Existen algunos defectos heredados que no producen hemorragias espontáneas y que no se hacen evidentes hasta que el animal sufre algún proceso como cirugía, traumas, u otras enfermedades; en estos casos, el animal puede ser ya adulto antes de que se le reconozca el defecto⁽¹⁹⁾. Los defectos congénitos engloban normalmente un mecanismo simple ya que son mayoritariamente por la falta de un solo factor de coagulación; sin embargo, los defectos adquiridos están caracterizados por defectos múltiples y pueden aparecer a cualquier edad⁽²⁰⁾.

La gravedad del defecto hemostático depende de la importancia que tenga el factor o factores defectuosos en la formación del coágulo.

Los problemas hemorrágicos en animales con una deficiencia media o moderada son infrecuentes y asintomáticos, y generalmente ocurren cuando un factor estresante adicional actúa en el mecanismo de la hemostasis (enfermedades, traumas...)⁽¹⁴⁾.

1.B.) Administración reciente de medicamentos.

Es necesario saber si el animal ha estado expuesto a medicaciones que puedan interferir en la hemostasis.

El tipo de medicación, el tiempo transcurrido desde la toma y la vía de administración son informaciones básicas a investigar y/o sospechar⁽²²⁾.

Los medicamentos de uso más corriente que pueden interferir en la hemostasis, se pueden clasificar en^(8, 25):

— Medicamentos que interfieren en la función plaquetar.

— Medicamentos anticoagulante.

— Medicamentos que favorecen la fibrinólisis.

— Medicamentos que impiden la fibrinólisis.

1.B.1.) Medicamentos que interfieren en la Función Plaquetar.

32 A) Drogas que pueden causar Trombocitopenia.

Existen fundamentalmente dos mecanismos por los cuales las drogas pueden causar Trombocitopenia:

— 1.º La droga puede actuar directamente en la M.O. y producir la supresión de los Megacariocitos en algún lugar de su proceso de maduración. Hay una disminución de producción y las plaquetas no son liberadas a la circulación.

— 2.º La droga causa una destrucción inmuno-mediada. En este caso las plaquetas sí son liberadas a la circulación. Cuando una droga entra a la circulación, puede ocurrir:

a) Que la droga se una directamente a la membrana plaquetar, podría ocurrir entonces, que:

— Actuaría como un hapteno, y un Ac. se uniría al complejo plaqueta-droga.

— Actuaría como un hapteno y un Ac. se uniría al complejo membrana plaquetar-droga.

— Causar una exposición de los sitios antigénicos de la plaqueta donde se les podrían fijar anticuerpos.

b) Que la droga se una a las proteínas plasmáticas, podría ocurrir entonces que:

— Esta combinación droga-proteína se una a la superficie plaquetar y unirse un Ac. a este complejo.

— Se forme un Ac. a la combinación droga-proteína el cual sería absorbido por la membrana plaquetar.

En cualquiera de los casos el animal tendrá un aumento de inmunoglobulinas por causa plaquetar, y estas plaquetas serán eliminadas de la circulación por el bazo e hígado, disminuyendo así su número en sangre⁽²⁵⁾.

B) Drogas que inhiben la agregación plaquetar.

Se usan para la prevención de trombosis arteriales (posibles en casos de cardiomiopatías felinas, Filariosis).

No lisan el trombo ya existente pero ayudan a prevenir su crecimiento y prevenir las recurrencias.

El de mayor uso es el Ac. Acetilsalicílico, el cual inhibe irreversiblemente la agregación plaquetar. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la formación de TXA₂. Esta reacción es irreversible en la plaqueta ya que éstas son anucleadas e incapaces de producir más Cicloxigenasa, y esto

es así para toda la vida de la plaqueta afectada. Además, todas las plaquetas presentes en la circulación cuando se administra una dosis de ASA son afectadas⁽⁸⁾.

1.B.2.) Medicamentos Anticoagulantes.

Se usan para prevenir trombos venosos. En tratamiento de Tromboembolismo pulmonar y Coagulación Intravascular Diseminada, pudiéndose presentar ambos procesos como resultado de estados hipercoagulables.

El de uso más corriente, es la Heparina. Su mecanismo primario es potenciar la actividad anti-trombótica de la AT III. También tiene cierta actividad fibrinolítica. Si fraccionamos la Heparina en base a su peso molecular tendremos que existen Heparinas de alto y bajo peso molecular. Las de alto P.M. tienen poca afinidad por la AT III, causan poca inhibición del FX_a y tienen alta tendencia a causar hemorragias. Las de bajo P.M. tienen una alta afinidad por la AT III, causan gran inhibición del F X_a, y tienen poca tendencia a causar hemorragias, luego son estas últimas las que se utilizan. Se deben usar subcutáneamente e intermitentemente, ya que se almacena en la superficie de las células endoteliales vasculares que es donde ejerce sus efectos mayoritariamente, de mejor forma que libremente en el torrente sanguíneo⁽⁸⁾.

1.B.3) Medicamentos que favorecen la fibrinólisis.

Su efectividad en lisar el trombo depende de varios factores como la edad del trombo, contenido en fibrina del trombo, su contenido en plasminógeno, y si el trombo es arterial o venoso.

Existen unas contraindicaciones muy estrictas para su uso como son, una hemorragia interna activa, accidente cerebrovascular reciente, hemorragia gastrointestinal grave e hipertensión. Su mayor y fatal consecuencia es la inducción de un estado lítico sistémico.

Las de uso más corriente son la Estreptoquinasa y Uroquinasa.

1.C) Posibilidad de exposición a tóxicos que puedan interferir por sí solos en el sistema hemostático o que puedan agravar una condición ya existente⁽²²⁾. En la mayoría de los casos hay que investigar la posibilidad de exposición a rodenticidas.

1.D) ¿Han existido transfusiones?

34

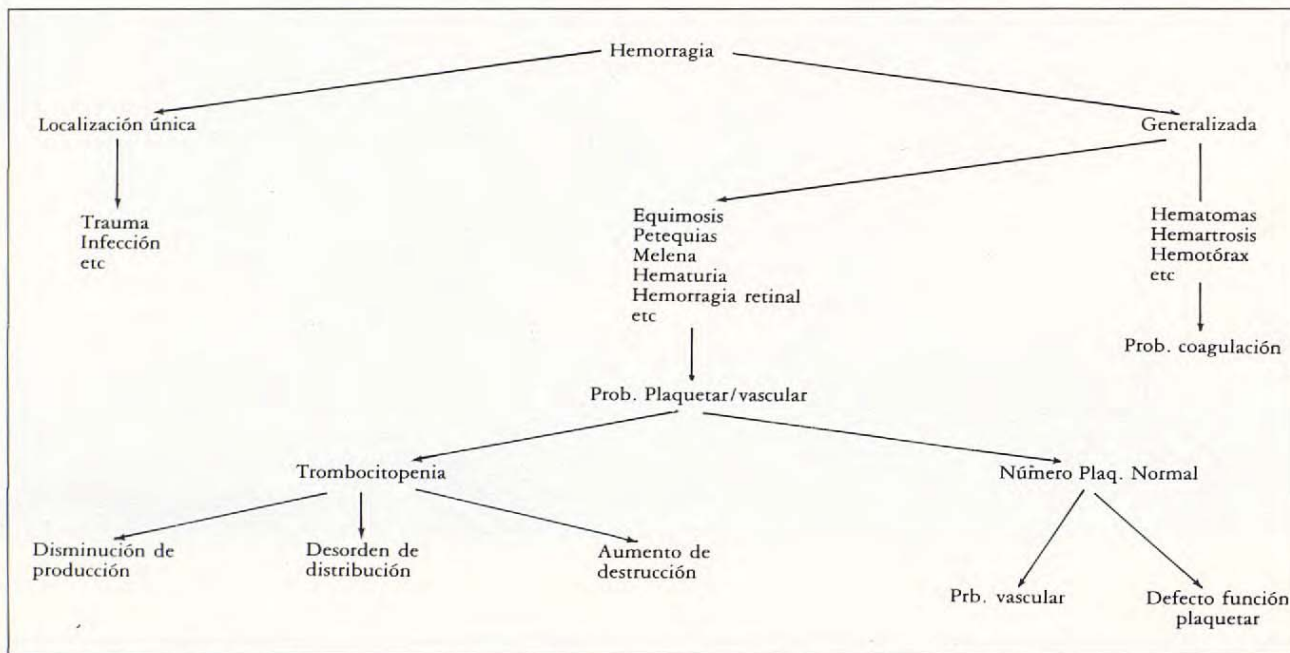
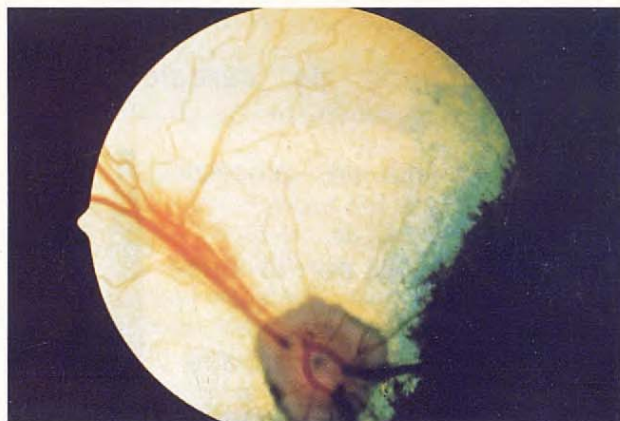


Fig. 7. Alogaritmo de la hemostasis²⁵.



Foto 4. Petequias en caso n.º 14.



Fotos 5 y 6. Hemorragias en retina por problemas (fotos cedidas por M. Villagrasa. Madrid).

1.E) Investigar la posibilidad de que exista una enfermedad adyacente susceptible de provocar algún desorden hemorrágico⁽²²⁾.

2.) Examen físico

Deben evaluarse los síntomas que puedan su-

gerir alguna anomalía hemostática como hemorragias espontáneas en piel, membranas mucosas o tejidos internos, hemorragias prolongadas y/o excesivas, hemorragias en sitios múltiples⁽¹⁵⁾ (Fotos 5 y 6).

El examen físico debe ser completo no solamente para determinar la naturaleza y gravedad del pro-

blema sino también para averiguar la presencia de otros procesos patológicos que pudieran ser predisponentes o determinantes⁽²⁶⁾. Se debe definir la localización y naturaleza de la hemorragia. En principio, el defecto hemostático debe estar localizado en un área general del mecanismo de la hemostasis que podemos dividirla en cuatro partes⁽²⁶⁾,

- El vaso sanguíneo
- Las plaquetas
- Los factores de coagulación
- El sistema fibrinolítico.

Los hallazgos de la historia clínica y del examen físico son menos específicos que los tests laboratoriales en localizar el defecto pero inicialmente, sugieren si el problema es debido a un defecto plaquetar o en los factores de coagulación⁽²⁶⁾. Los signos clínicos son diferentes para estos dos tipos de problemas, además los problemas vasculares son prácticamente inexistentes.

Los pacientes con defectos en factores de coagulación presentan a menudo, grandes hematomas, hemartrosis múltiples, hemorragias en grandes cavidades, así como una recurrencia en las hemorragias en lugares de trauma mínimo. Los pacientes con problemas plaquetares o vasculares presentan petequias, equimosis, epistaxis, hematuria y/o melena, quemosis. Las petequias y equimosis a menudo se generalizan y se hacen visibles en la parte ventrocaudal del abdomen.

La hemorragia intraoperatoria, que es otro síntoma de desorden hemorrágico puede diferenciarse, en que en un problema plaquetar, el animal no vuelve a sangrar una vez parada la hemorragia, mientras en los problemas de la coagulación vuelve a sangrar al no establecerse el coágulo definitivo⁽¹⁹⁾.

EVALUACIÓN LABORATORIAL

1) Número de plaquetas (Figs. 7 y 8)

El trastorno más comúnmente hallado es la Trombocitopenia⁽⁸⁾.

Para su correcto diagnóstico hay que estudiar detalladamente el frotis sanguíneo, asegurarse de que no existen agregados plaquetares y que la distribución plaquetar es normal⁽²⁶⁾.

Seguidamente, pasamos a determinar la gravedad de la Trombocitopenia. Ésta se define como un valor inferior a los valores normales de referencia, aunque éste varía según los laboratorios. Una regla práctica, es escoger el valor de 100.000 μl ⁽²⁶⁾.

Una trombocitopenia grave se define como un valor inferior a 20.000, ya que es en este nivel donde se esperan encontrar los signos clínicos hemorrágicos. Aunque existen animales que presentan hemorragias a valores de 40.000 o 50.000 mientras que otros no sangran a valores de 10.000. Esto sería explicable por factores como:

— El tamaño plaquetar: La presencia de plaquetas grandes y densamente teñidas, son más reactivas que las normales. La presencia de estas plaquetas indica además una respuesta de la M.O. lo que nos puede sugerir la duración del proceso ya que la respuesta raramente ocurre antes de los 4 o 5 días⁽⁴⁾.

- Actividad funcional de la plaqueta.
- Soporte del endotelio vascular.
- Gravedad del proceso.

Una vez asegurada la existencia de la Trombocitopenia y determinada su gravedad, se debe realizar un estudio de la M.O. (normalmente no hay hemorragias asociadas a este proceso)⁽⁴⁾. Se deben examinar las series celulares megacariocíticas y definir el proceso como Hipo e Hiperplásico según el número de Megacariocitos hallados. La presencia de 2-3 Megacariocitos normales en un frotis adecuado de M.O. se considera correcto en un animal normal. Los pacientes trombocitopénicos requieren un número mayor para su recuperación; luego una disminución en el número esperado de Megacariocitos indicaría un problema de producción (Hipoplasia), mientras que un aumento del número esperado sugiere que existe un mecanismo compensatorio a la trombocitopenia, indicando que existe bien un aumento de su uso o bien un aumento de la destrucción periférica^(25, 4).

Mecanismos de la Trombocitopenia

Las plaquetas derivan de los Megacariocitos de la M.O. y son liberadas a la circulación periférica, donde 2/3 del número total circulan en un tiempo dado y el otro 1/3 está secuestrado en el bazo. La vida media plaquetaria es de 8-12 días.

36 Es importante clasificar la trombocitopenia en categorías según su causa esto nos determinará el tratamiento y nos dará un pronóstico⁽²⁵⁾.

A) Trombocitopenia por deficiencia de producción.

Debido a una hipoplasia de la M.O. que puede ser específica para la línea plaquetar o bien envolver a las demás líneas celulares.

La mayoría de casos de aplasia total de la M.O. son idiopáticos, y la respuesta con esteroides anabólicos es pobre y de pronóstico desfavorable⁽⁴⁾. Normalmente, está afectada más de una línea celular, además la mayoría de injurias a la M.O. lleva a citopenias totales (Pancitopenia) o Bicitopenias. Cuando el defecto de producción en M.O. afecta a una o dos líneas celulares, se debe considerar una etiología inmunológica o inducida por drogas.

A.1.) Deficiencia de producción inducida por drogas

Se podrían considerar dos tipos, en primer lugar una supresión reversible, relacionada con la dosis (Quimioterápicos) y en segundo lugar, una supresión impredecible, idiosincrática, que puede ocurrir semanas después de la exposición a la droga.

Las drogas pueden inducir la trombocitopenia bien por interferencia química directa en la maduración del Megacariocito, o bien por la iniciación de una respuesta inmune contra los megacariocitos en cualquier estadio de su maduración⁽⁸⁾. Los frotis de M.O. son hipocelulares, con un número de megacariocitos disminuido.

Los estrógenos estarían incluidos en este grupo. En los animales con sobredosis de estrógenos hallaremos una trombocitopenia, anemia no regenerativa, leucocitosis (con frotis de M.O. con hiperplasia granulocítica) en los primeros días y que irá evolucionando hacia una Pancitopenia. Las alteraciones en las plaquetas son el primer signo en aparecer en estas sobredosis y también tienden a persistir más tiempo que las alteraciones en otras líneas celulares en caso de recuperación⁽⁸⁾. El perro es mucho más sensible a los estrógenos que el gato⁽⁴⁾.

A.2.) Deficiencia de producción inducida por infecciones.

A.2.1.) Ehrlichiosis.

Esta enfermedad, tiene un período de incubación de 8-20 días y le sigue una fase aguda durante la cual hay una multiplicación del organismo. La mayoría de animales sobreviven a esta fase y se recuperan o bien entran en la fase crónica de la enfermedad que es cuando se manifiesta mayoritariamente. En enfermedades crónicas graves, hay una pancitopenia por hipoplasia de todos los precursores medulares.

Las anomalías en M.O. dependen de la fase de la enfermedad, yendo desde una hiperplasia de las series megacariocíticas y mieloide con una posible disminución de los precursores eritroides que nos podemos encontrar en la fase aguda, hasta una marcada hipocelularidad de las tres series que hallamos en la fase crónica⁽¹⁷⁾.

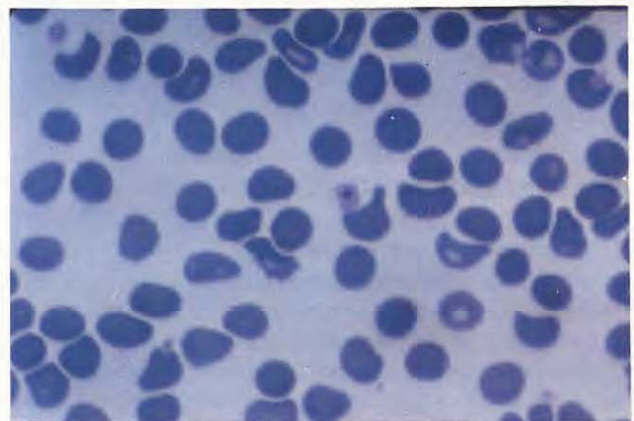


Foto 7. *Ehrlichia platys*.



NIDO, CIENCIA Y EXPERIENCIA

El laboratorio de NIDO INDUSTRIAL, S.A. a través de su Departamento de Investigación, ha desarrollado una línea completa de medicamentos para pájaros de jaula, con la dosificación específica para ellos, obtenidos después de una investigación de alto rigor científico y de la experiencia de tantos años al servicio del cuidado de los pájaros.

Nuestro Departamento de Investigación, está a disposición de cualquier consulta que usted quiera formularnos sobre estos productos, tanto en sus propiedades como en su modo de aplicación.



Nido

Nido Industrial, S.A.

Polígono Industrial Conde de Sert - 08755 CASTELLBISBAL (Barcelona) España
Telex 94791 NIDO E - Telefax 772 08 09

38

Aunque el mecanismo por el cual esta enfermedad produce trombocitopenia no está del todo claro, sí que se puede excluir la existencia de un anticuerpo plaquetar, ya que muy poco tiempo después de la infección aparece la trombocitopenia⁽²¹⁾ (Foto 7).

A.2.2.) Leucemia Felina.

El virus se replica en todas las células de la M.O. con la subsiguiente eliminación de las células en M.O. y en circulación⁽⁸⁾.

B.) Trombocitopenia por reemplazamiento de la M.O.

Los procesos de reemplazamiento de la M.O. incluyendo muchas condiciones como pueden ser neoplasias (Primarias de la M.O. o secundarias a metastatosis) o mielofibrosis⁽⁶⁾. Se pueden producir hipoplasias específicas o bien generalizadas por el proceso de ocupación de la M.O.⁽⁴⁾.

La mieloptosis es el clásico ejemplo de estas hipoproliferaciones. Se observa en animales con neoplasias linfoproliferativas y mieloproliferativas. La presencia física de grandes números de células tumorales en M.O. resulta en una trombopoiesis inefectiva que lleva a citopenias periféricas los linfosarcomas y leucemias agudas son algunos ejemplos de estos procesos.

C.) Trombocitopenia por desórdenes de distribución o secuestro

Ya que el 20-30 % de plaquetas se almacenan en el bazo, una marcada esplenomegalia puede aumentar la proporción de retención de plaquetas circulantes llevando a una trombocitopenia⁽²³⁾. Aunque este tipo de trombocitopenias son realmente insignificantes desde el punto de vista hemostático⁽²³⁾.

C.1.) Aumento de su eliminación.

Cuando la causa de la trombocitopenia pueda ser una eliminación acelerada, se debe realizar rápidamente un diagnóstico diferencial⁽²⁸⁾.

C.1.1.) Mecanismo inmune.

C.1.1.A.) Primaria.

Caracterizada por la disminución en la supervivencia plaquetar y actividad variable de la

M.O.⁽⁸⁾ pudiendo existir también una disminución de la producción⁽²⁸⁾. Se aprecia a cualquier edad pero ocurre normalmente en animales adultos jóvenes⁽²⁵⁾. El frotis de sangre periférica no demuestra anormalidades⁽⁸⁾. Los anticuerpos plaquetares se absorben en la plaqueta lo que causa una liberación de PF3. Estas células sensibilizadas son eliminadas por el sistema reticuloendotelial⁽²⁵⁾.

Se puede realizar un test de PF3 para confirmar esta enfermedad. Aunque nuestra experiencia en esta prueba es excesivamente corta creemos que puede ser de ayuda por su simplicidad. Es un test indirecto para anticuerpos plaquetares: El suero del paciente se mezcla con plasma rico en plaquetas de un animal sano, realizándose, a continuación, un TPT o un TCA después de la adición de una solución cálcica y se mide el tiempo de coagulación⁽²³⁾. Este tiempo se compara con el conseguido por el mismo procedimiento en un animal normal (control). El test es considerado positivo si el tiempo obtenido en el paciente es menor que el obtenido en el animal control⁽²³⁾.

La presencia de anticuerpos plaquetares causa un daño que hace que se liberen fosfolípidos de la membrana plaquetar⁽²⁵⁾. De entre ellos el FP3 interviene en la activación de los pasos que activan a F VIII y F V luego al haber más FP3 el tiempo será menor^(25, 3). También se puede realizar el test para investigar una trombocitopenia inmunomediada por drogas y en presencia de éstas⁽²⁵⁾. La negatividad de este test no elimina la posibilidad de que exista esta enfermedad ya que el hecho de que exista una pequeña cantidad de anticuerpos en el suero (no los suficientes como para dar positivo al test) no está relacionado con la cantidad de anticuerpos ligados a la plaqueta⁽²⁵⁾. Aproximadamente un 30 % de animales con esta enfermedad pueden ser negativos a este test.

C.1.1.B.) Secundaria.

Este tipo de trombocitopenia puede ocurrir o bien sola o bien asociada a otras enfermedades como la anemia hemolítica autoinmune y/o el lupus eritematoso sistémico⁽²³⁾. Aproximadamente un 20-30 % de animales con LES y ANA positivos, también tienen un test FP3 positivo.

También puede ser secundaria a la administración de drogas. Este tipo de trombocitopenia suele ocurrir no antes de los 7 días ya que es el tiem-

po requerido para la formación de los anticuerpos circulantes como respuesta inmune primaria⁽⁸⁾. La mayoría de trombocitopenias drogo-inducidas están producidas por IgG⁽⁸⁾. Si sospechamos de una trombocitopenia de este tipo, debemos considerar:

— El desarrollo de la trombocitopenia ocurra después de un tiempo que coincida con el tiempo mínimo requerido para la respuesta inmune primaria.

— Se observa una recuperación rápida después de discontinuar la droga.

— El número normal o aumentado de megacariocitos en M.O. sugiere una destrucción periférica.

La lista de drogas susceptibles de producir trombocitopenia por aumento de destrucción es tan extensa que virtualmente cualquier droga puede tener este efecto secundario⁽⁸⁾.

También puede ser secundaria a vacunaciones con virus vivos modificados. Se puede observar una reducción del 30-50 % de las plaquetas circulantes a las 48 horas de la vacunación⁽⁸⁾ y pudiendo estar disminuidas hasta 1-3 semanas. Aunque este tipo de trombocitopenia no es clínicamente significativa, es recomendable no realizar cirugías cosméticas hasta un período de tiempo significativo postvacunal⁽²³⁾.

Fig. 8. Examen de la médula ósea e trombocitopenia.

| Hallazgo | Megacariocitos | Diagnóstico difere. |
|--|----------------|--|
| Hipoplasia de todas las líneas celulares | Disminuidos | Pancitopenia aplásica 1. Drogas 2. Tox. química 3. Infección 4. Idiopática 5. Congénita 6. Hereditaria |
| Fibrosis | Disminuidos | Mielofibrosis |
| Células anormales en la médula ósea | Variable | Mieloptosis 1. Enfs. mieloproliferat. 2. Linfoma 3. Metastasis |
| Trombopoiesis disminuida | Disminuidos | Toxicidad selectiva Etiología inmune |
| Trombopoiesis aumentada | Aumentados | Respuesta a Trombocitopenia Producción plaquetar inefectiva |

C.1.2.) Mecanismo no inmune.

Las coagulopatías de consumición como la CID, representan la causa más común de este tipo de trombocitopenias.

El CID, es un proceso en el cual existe una trombosis intravascular que causa un defecto en la hemostasis debido a la reducción de plaquetas y factores de coagulación al ser éstos utilizados en el proceso trombótico. Al mismo tiempo, hay una activación de la fibrinólisis lo que activará la formación de PDF⁽⁹⁾. Es siempre secundario a otras causas, y es el resultado de la exposición de la sangre a superficies anormales (lo que causará la activación de la vía intrínseca, de la agregación plaquetar y lisis) o bien como resultado de la entrada a la circulación de sustancias tromboplásticas (lo que activará la vía extrínseca, la agregación plaquetar, y la lisis)⁽⁸⁾. La formación de trombina va generalizando la agregación plaquetar y la formación de más trombina. Esto lleva a la formación de trombos en capilares, arteriolas, venulas e infartaciones en varios órganos⁽⁸⁾.

En el CID, las plaquetas son consumidas en los estadios tempranos del proceso, y la trombocitopenia ocurre cuando el ritmo de agregación plaquetar inducida por la trombina excede el ritmo de producción plaquetar. El grado de trombocitopenia es variable, pero siempre grave⁽⁸⁾.

2) Tiempo de sangramiento (Fig. 9)

Es probablemente el test más sencillo de la función plaquetar aunque puede estar lleno de problemas iatrogénicos. Muy inconfortable para los pacientes, pero debido a su alta fiabilidad creemos que es muy importante. Para pacientes con un conteo plaquetar por debajo de 75.000, el TS se correlaciona bien con la función plaquetar. Pero por debajo de este valor el TS se prolonga progresivamente conforme disminuye el número de plaquetas⁽⁹⁾. Es sobre todo para medir desórdenes vasculares y/o plaquetas ya que está relacionado con la formación del coágulo primario.

Estará prolongado en pacientes con trombocitopenias, en defectos de función plaquetar (trombocitopatías), y en defectos vasculares⁽²³⁾. Un TS prolongado en un paciente con un número de plaquetas normal sugiere un desorden cualitativo (funcional) de las plaquetas⁽⁹⁾.

En animales con coagulopatías puede haber un TS normal pero suelen «resangrar» al no formarse el coágulo definitivo.

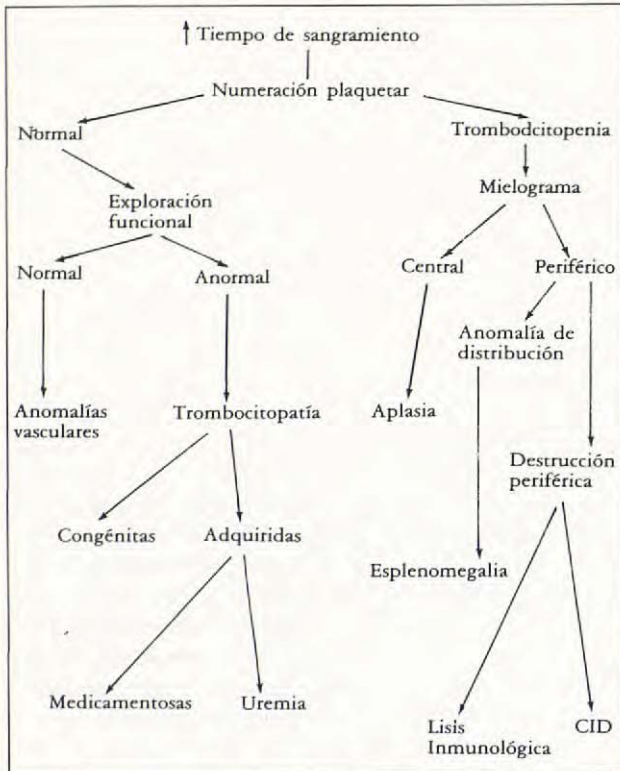


Fig. 9. Algoritmo ante un aumento de TS¹².

Existe una gran variedad de desórdenes congénitos o adquiridos que pueden afectar al TS y todos ellos pueden actuar en las fases de adhesión, agregación o reacción de liberación⁽⁸⁾. Destacaremos las que se pueden presentar con mayor frecuencia.

Enfermedad de Von Willebrand

Desorden hereditario, caracterizado por un déficit extrínseco de la adhesión plaquetaria⁽⁸⁾. Por deficiencia del FvW, sintetizado por las células endoteliales, e imprescindible para la adhesión plaquetar al colágeno subendotelial expuesto⁽²³⁾. Su diagnóstico preciso debe ser por electroinmunoensayo, lo que dificulta la precisión en la frecuencia en que se presenta esta enfermedad, además de existir gran disparidad de resultados y criterios si se utilizan técnicas de medicina humana. En la

práctica creo que el TS es el test de más fiabilidad para esta enfermedad.

Uremia

El proceso por el cual la uremia produce un trastorno hemorrágico no está del todo claro, aunque existe una mayoría de opiniones en asegurar que existe una anomalía en el FP3⁽⁹⁾. La mayoría de evidencias sugieren que es el resultado del impedimento en la función plaquetar y en la interacción de las plaquetas con el endotelio vascular⁽⁴⁾. Estos trastornos hemorrágicos se desarrollan sobre todo en perros urémicos graves⁽¹⁶⁾. También está implicada la producción de tóxicos como el ácido guanídico entre otros⁽¹¹⁾.

Hiperproteinemia

Los pacientes con mielomas productores de IgA tienen un alto riesgo de tener anomalías plaquetarias, disminuyendo este riesgo cuando disminuye la concentración de IgA⁽⁹⁾. Aunque no hemos podido evaluar esta enfermedad en concreto, creemos que además de la hiperproteinemia en sí deben existir otros factores implicados, ya que enfermedades como la Leishmaniosis (mayor causa de hipergamaglobulinemia en nuestra zona) no produce trastornos hemorrágicos por sí sola.

Drogas

Entre ellas destacaremos el ASA, Indometacina, Fenilbutazona, Ibuprofen... Estas últimas producen una inhibición de la reacción de liberación, y el efecto sólo se produce cuando la droga se encuentra en la circulación general (al contrario que el ASA)⁽⁹⁾.

La función plaquetar puede estar afectada además en una gran variedad de desórdenes adquiridos de difícil evaluación, ya que frecuentemente coexisten con otros déficits⁽⁸⁾. Un ejemplo lo tenemos en la enfermedad hepática, donde existe la evidencia de que un grado muy bajo de CID ocurre continuamente en los estadios graves, y esto produce una elevación de los PDF circulantes, los

CONFIANZA:

- SUS CLIENTES LA TIENEN EN SU HABILIDAD.
- USTED DEBE TENERLA EN SU EQUIPO.



El equipo de anestesia VMS, de Matrix Medical está provisto de las características necesarias y de una gran versatilidad, para un satisfactorio manejo de la anestesia por inhalación, en la práctica veterinaria.

FACIL DE MANEJAR

Controles simples de acoplamientos nada complicados

VERSATIL

Vaporizador para distintos componentes, rotámetro de

protóxido de nitrógeno opcional y diferentes circuitos de respiración.

SEGURIDAD

Construcción dura utilizando materiales médicos de alta calidad y duración.

COSTE REDUCIDO

Bajo consumo de O₂ y agente anestésico, mínimo servicio de mantenimiento.

Matrix
MEDICAL INC.

DISTRIBUIDOR OFICIAL PARA ESPAÑA

comercial
QUIRON SA
Instrumental veterinario

Tel. 217 47 53
S. Magin, 25 Entl^o - 08006 BARCELONA

BIBLIOTECA
ACULTAT
DE VETERINARIS

42

cuales interfieren en la función plaquetar. Su concentración se relaciona con las posibles apariciones de hemorragias en procesos como por ejemplo la cirrosis hepática grave⁽⁹⁾. En nuestros casos de cirrosis hallamos una alteración total de las pruebas de funcionalidad hepática (ácidos biliares e ion amonio) y trombocitopenia, además de la alteración de todos los tests de coagulación con PDF muy positivos, por lo que nos inclinamos al diagnóstico de CID. No encontramos síntomas externos de hemorragias.

3) Retracción del coágulo

La retracción del coágulo depende del número de plaquetas y de su buena funcionalidad. También influyen la cantidad de fibrinógeno, y el hematocrito. En las trombocitopenias la retracción será pobre. En hipofibrinogenemias y anomalías del fibrinógeno (disfibrinogenemias, raras en nuestros animales), la retracción del coágulo es mínima y la caída de las células rojas apreciable en el tubo está aumentada⁽⁹⁾.

Esta retracción es debida sobre todo a la trombostenina.

La mayor desventaja de este test es el grado de subjetividad en interpretar si una reacción es normal o no.

En caso de que durante el tiempo de coagulación o retracción existiera una lisis del coágulo, habría que sospechar de una fibrinólisis excesiva.

4) Tiempo de protrombina

Es el principal test para evaluar la vía extrínseca.

Estará prolongada en deficiencias de cualquiera de los factores VII, V, X, II, I, o bien por la presencia de inhibidores contra uno o más de estos factores⁽⁸⁾.

Es más sensible a deficiencias de F VII y menos sensible a anomalías en protrombina o fibrinógeno⁽⁸⁾.

Al contrario que en la vía intrínseca los defec-

tos en esta vía son mayoritariamente adquiridos⁽²⁸⁾. Entre ellos la más común es la deficiencia de F VII de naturaleza adquirida, ya que la forma congénita es casi inexistente. Es menos sensible a la acción de la heparina que el TPP por lo que no se utiliza para monitorizar terapias heparínicas⁽²⁸⁾.

Una prolongación significativa del PT no ocurre hasta que uno de los factores de la vía extrínseca o común no desciende hasta valores de un 30 % de lo normal⁽²⁶⁾.

Está prolongado en intoxicaciones por rodenticidas, enfermedades hepáticas, CID, deficiencias en fibrinógeno y F VII.

4.A.) Intoxicación por rodenticidas

Estos productos interfieren en la síntesis de la vitamina K⁽⁸⁾. Ésta es requerida para la formación de los factores II, VII, IX y X⁽¹⁴⁾. También se requiere para la formación de la proteína C (inhibidor específico de F V y F VIII). La vitamina K es el sustrato para la enzima Carboxilasa que convierte a estos factores en sus formas activas⁽²⁸⁾. Es la activación de estos factores lo que impiden los rodenticidas⁽⁸⁾. En la deficiencia o antagonismo de la vitamina K el hígado produce proteínas que son inactivas pero en cantidades suficientes y antigénicamente similares a los factores II, VII, IX y X^(14, 28).

Entre los factores que influyen la gravedad de la coagulopatía por deficiencia de Vit. K se incluyen:

1. Biodisponibilidad de la vitamina K: Se almacena en el hígado. La mayor fuente de vitamina K es la K₁ la cual se encuentra en vegetales mayormente y es absorbida en intestino delgado. La deficiencia de vitamina K es prácticamente inexistente ya que sólo se necesitan pequeñas cantidades de ésta para mantener unos niveles necesarios para la producción de los factores de coagulación⁽¹⁴⁾. Esta deficiencia si llegara a desarrollarse sería por problemas gastrointestinales crónicos de mala absorción o aquellos con terapia antibiótica prolongada⁽⁹⁾.

2. Cantidad de rodenticida ingerido y su ritmo de metabolismo. Su duración es variable y puede ir desde días hasta meses después de una simple ingestión. Una dosis baja pero repetida puede producir toxicidad con una dosis total más baja que la asociada a una ingestión masiva simple⁽¹⁴⁾.

| Anticoagulante | Efecto clínico | D. L. aguda | D. L. crónica |
|----------------|----------------|----------------|------------------------|
| Warfarina | > 1 semana | 20-300 mg/kg | 1-5 mg/kg/día (5-15 d) |
| Difacinona | 15-30 días | 0,88-7,5 mg/kg | 0,08 mg/kg/12 h/3 d |
| Brodifacum | 6 días | 0,25-3,5 mg/kg | igual aguda |

Dosis tóxicas orales en perros de los rodenticidas más usados⁽⁸⁾.

3. Ritmo de desaparición de los factores vitamina K-dependientes. De entre ellos el F VII es el que tiene la vida media plasmática más corta, luego es el que se hará deficiente más pronto⁽²⁶⁾. Su síntesis permanece inhibida hasta que el antagonista es metabolizado y excretado⁽¹⁴⁾. La administración parenteral de vitamina K₁ convierte rápidamente a estos factores a su forma activa (si su síntesis hepática está en buen funcionamiento)⁽¹⁴⁾.

4. Alteración en la afinidad del receptor hepático por el antagonista y otras anormalidades hemostáticas existentes.

Los signos clínicos de esta intoxicación variarán según los órganos afectados por la hipovolemia y según el lugar de la hemorragia. En nuestra experiencia casi todos los animales presentaban hemotórax y algunos no presentaban evidencia clínica, aunque tenían los tiempos alterados⁽¹⁴⁾.

En la intoxicación reciente la rápida desaparición del F VII causa una prolongación del TP y 3 días después de la intoxicación los problemas hemorrágicos son más marcados conforme empiezan las deficiencias de F IX, X, y II y empieza a afectarse el TPP.

4.B.) CID.

Causa una prolongación de este tiempo por consumo de los factores de coagulación. Se supone que la vía extrínseca se activa por la liberación de F III tisular a la circulación general⁽⁹⁾.

4.C.) Enfermedad hepática.

El hígado es el sitio mayoritario de síntesis de gran parte de proteínas que participan en la coagulación. Sólo una parte del F VIII es producido en el endotelio vascular. El F VIII; Ag y el FvW son producidos en las células endoteliales⁽²⁴⁾.

Los factores de coagulación tienen dos propiedades que los hacen interesantes para la detección y caracterización de enfermedades hepáticas. En primer lugar, pueden medirse cualitativa y cuantitativamente, y en segundo lugar, tienen una vida media muy corta lo que lleva a unos cambios rá-

pidos en sus concentraciones y actividad cuando su producción está alterada⁽¹⁾.

Las alteraciones pequeñas o moderadas en los factores de coagulación causadas por un daño hepático medio, son insuficientes para causar una hemorragia clínica e incluso alteraciones en los tiempos de coagulación de plasma sin diluir en solución salina. La frecuencia en que se pueden hallar los valores anormales en enfermedades hepáticas puede ir hasta el 66 %⁽²⁾.

La regeneración rápida de los hepatocitos mantiene la hemostasis en unos límites normales, aunque podría ocurrir una descompensación súbita en procedimientos quirúrgicos o exacerbaciones agudas de enfermedades crónicas⁽¹⁴⁾. La existencia de coagulopatías en individuos con enfermedad hepática depende de la patogénesis de la enfermedad, la severidad y cronicidad, la presencia de una enfermedad extrahepática y de la respuesta individual al daño hepático⁽⁸⁾. De hecho, un daño hepático puede estar asociado a un aumento o a una disminución de la producción de factores.

Esta variabilidad en la respuesta hace difícil el generalizar los resultados laboratoriales que podrían esperarse en animales con enfermedades hepáticas⁽¹⁴⁾.

5) Tiempo de coagulación de sangre entera

No es muy sensible ya que pueden existir falsos normales. Da una vaga evaluación de la vía intrínseca aunque también puede estar prolongado en trombocitopenias debido a la deficiencia en fosfolípidos⁽²²⁾

Está influenciado por el volumen sanguíneo, tamaño del tubo, temperatura y hematocrito de la sangre, y concentración de plaquetas⁽⁸⁾.

Estará prolongado en deficiencias de uno o más factores de la vía intrínseca, aunque hay que tener en cuenta, que puede estar aumentado sólo que exista una deficiencia del 5 % del F VIII⁽⁸⁾.

6) Tiempo de coagulación activada

Al igual que el TCSE valora la vía intrínseca aunque tiene una mayor sensibilidad que éste y es más fácil de realizar. En este test se realiza una activación máxima de la vía intrínseca por el activador químico⁽⁸⁾.

El poco costo y la simplicidad de este test hace que se haya extendido mucho su uso en procesos como precirugías o prebiopsias, monitorización de pacientes con terapias anticoagulantes⁽¹⁰⁾...

En pacientes con trombocitopenias graves y no-responsivas puede estar prolongado debido a la poca disponibilidad de fosfolípidos plaquetares. También puede estar prolongado en trombocitopatías o uremias. En hipofibrinogenemias graves también habrá una formación del coágulo pobre o formación de pocos coágulos pequeños.

En CID se puede usar junto con un contaje plaquetar para su valoración. Éste se basa en que el TCA detecta deficiencias intrínsecas reducidas, si el TCA es más corto de lo normal junto con una trombocitopenia entonces el CID se encontraría en la fase de consumición (sangre hipercoagulable). Si el TCA está prolongado junto a una trombocitopenia debería existir una hemorragia activa. Aunque este procedimiento no es patognomónico para CID creemos que puede ser de gran ayuda por su simplicidad y fiabilidad⁽²⁸⁾.

En pacientes heparinizados se debe observar la sangre con cuidado ya que la producción brusca de fibrina está inhibida, por lo que se debe prestar atención a la primera evidencia de formación de coágulo⁽¹⁰⁾.

7) Tiempo parcial de tromboplastina

Únicamente no evalúa los factores XII y VII. Las deficiencias o anomalías o inhibiciones de cualquiera de los factores intrínsecos prolongan este tiempo⁽⁸⁾. La actividad de un factor simple debe estar reducida por debajo del 30 % de lo normal antes de que el TPP aumente (sobre todo F VIII y F IX). Por lo tanto, es normal en la mayoría de portadores heterocigóticos de deficiencias en factores que normalmente tienen una reducción del 40-60 % del factor⁽¹⁴⁾.

Esto indica que las hemorragias normalmente

no existen hasta que el sistema de coagulación es estresado⁽²⁸⁾. Es muy sensitivo en detectar deficiencias del F VIII:C (hemofilia A) y del F IX (hemofilia B), pero puede estar normal o disminuido en la enfermedad de von Willebrand, ya que en la actividad del F VIII:C en esta enfermedad es normal o ligeramente disminuida⁽⁸⁾. En nuestros dos animales que sospechamos esta enfermedad el TPP estaba ligeramente aumentado.

Ya que se miden las combinaciones de los factores XII, XI, IX, VIII, X, V, II y I puede resultar falsamente normal debido a aumentos y disminuciones concomitantes en los factores⁽⁸⁾. Se pueden diferenciar deficiencias de factores de coagulación de los efectos de los inhibidores de la coagulación (por ej. heparina). Se repite el TPP después de diluir un plasma anormal con uno normal. La corrección del TPP sugiere una deficiencia en un factor, mientras que un fallo de corrección del tiempo sugiere la presencia de un inhibidor (PDF o heparina). Se usa en la monitorización de terapia con heparina, aunque debe hacerse un TPP antes del tratamiento y otros posteriores, los cuales deben mantenerse en un rango de 1,5 veces del valor TPP pretratamiento⁽⁸⁾. También aumenta en intoxicación por rodenticidas una vez empiezan a consumirse los factores de coagulación. Nuestra experiencia en este punto es que todos los animales intoxicados con rodenticidas y con hemorragias severas tenían este tiempo alterado (algunos hasta valores infinitos), los animales sin hemorragias sólo tenían alterado el TP y uno de ellos (el 30 %) hasta valores infinitos. El TPP también puede estar aumentado en aumentos de PDF en circulación sanguínea por su acción anticoagulante.

Las alteraciones en este tiempo se dan sobre todo en déficits congénitos:

Déficit del F VIII: Es el más común de los problemas hemostáticos hereditarios (en nuestro caso tienen igual frecuencia que la enfermedad de vW). Está descrito en casi todas las razas⁽⁵⁾. El F VIII es sintetizado biológicamente inactivo y no puede participar en la activación del F X en la vía intrínseca. Normalmente, sólo está afectado el macho aunque la hembra es generalmente un portador asintomático. Es importante recordar que en ciertos cruces pueden aparecer hembras hemofílicas, esto es más cierto en razas pequeñas y gatos donde la madurez sexual se alcanza antes y se pueden cru-

De ahora en adelante...

Leukocell[®]
Felocell[®] cvr
Endurall[®] M

La protección que necesitan



SB **SmithKline Beecham**
Sanidad Animal S.A.

Juan Bravo, 3 C, 6.º 28006 MADRID Telf.: 577 73 10.

46 zar sin ser reconocidos todavía como hemofílicos. El F VIII está compuesto de un componente mayoritario y otro minoritario, cada uno de ellos tiene diferentes propiedades. El mayoritario (F VIII:Ag) no participa en la vía intrínseca, pero está relacionado en la formación del coágulo hemostático, es producido por las células endoteliales y los megacariocitos. El F vW está asociado a este factor. El minoritario constituye el F VIII:C y participa activamente en la hemostasis secundaria. Los signos clínicos son más pronunciados en razas gigantes y esto podría ser debido a una mayor necesidad de las fuerzas mecánicas. La gravedad de la hemorragia varía con el nivel de la deficiencia y está asociado a traumas y a otros tipos de estrés. Estos animales (sobre todo los gigantes) están predispuestos a hemorragias articulares que pueden reflejarse clínicamente como cojeras recurrentes y articulaciones inflamadas. Pueden aparecer hematomas subcutáneos después de inyecciones intramusculares pero, a menudo, se forman espontáneamente. La tendencia a la hemorragia aumenta mucho por cirugías, o por administración de drogas que afectan la actividad y/o el número de plaquetas. En los dos casos que sospechamos esta enfermedad uno presentaba un gran hematoma por un trauma mínimo inflingido por su propietario y el otro un hemotórax espontáneo. En ninguno de los dos casos pudimos confirmarlo por los pasos diagnósticos comunes de diferenciar las concentraciones de F VIII:Ag y F VIII:C, ni efectuar las diluciones plasmáticas con plasmas patológicos por no poseerlos en aquellos momentos.

Deficiencia de F IX. Deficiencia ligada al cromosoma X. Muy rara. La enfermedad es parecida a la hemofilia A su evolución clínica depende del grado de deficiencia y del tamaño del animal (más grave cuanto mayor es el animal). El portador es asintomático.

Las otras deficiencias no las trataremos con detalle por ser prácticamente inexistentes.

8) Tiempo de trombina. (Fibrinógeno)

Explora la fibrinoformación (salvo el F XIII).

Está aumentado en hipo o disfibrinogenemias. La hipofibrinogenemia puede estar asociada bien con una producción disminuida (últimos estadios

de fallo hepático) o en una consumición aumentada (CID agudo). En síndromes de CID crónicos, la producción aumentada de fibrinógeno puede mantener los niveles de fibrinógeno en su valor normal, a pesar de la considerable consumición⁽¹⁴⁾ (si su síntesis hepática está asegurada). Una disfibrinogenemia adquirida puede ocurrir secundaria a una hiperplasminemia o enfermedad hepática. Un aumento del TT con una cantidad normal de fibrinógeno sugiere una disfibrinogenemia o presencia de inhibidores de la trombina (conversión de fibrinógeno a fibrina)⁽⁷⁾ o inhibidores de la polimerización de fibrina (PDF). En nuestra experiencia siempre que fue hecho y aumentado se relacionaba con la existencia de PDF.

9) Antitrombina III

Si el paciente no está bajo tratamiento con heparina, unas concentraciones bajas de ATIII puede ser indicativo de CID. Bajas concentraciones de ATIII ocurren en un 85 % de animales con CID⁽²⁸⁾. Es el test que más veces sale anormal en CID.

El mayor problema encontrado en pacientes con deficiencia en ATIII es la trombosis⁽¹³⁾.

En deficiencias de ATIII hay una pobre regulación de la activación de las serín proteasa que termina en un exceso de trombina en los sitios de daño vascular. Este exceso de trombina es importante en la formación del trombo por aumento del refuerzo de fibrina en el mismo y causa una estimulación de la reacción de liberación plaquetar, resultando en un aumento de la agregación plaquetar. No se han descrito deficiencias congénitas de ATIII en animales. Los 3 mecanismos que llevan a una deficiencia de ATIII son⁽¹³⁾:

A) Aumento de consumición (CID). La reducción en ATIII que acompaña al CID refleja un balance entre la gravedad de la enfermedad y la capacidad del hígado en la producción de ATIII. Por lo tanto, disminuciones en concentraciones de ATIII facilitan una excelente llave para el diagnóstico o pronóstico del CID⁽⁸⁾. Por lo tanto, unas tasas altas de ATIII en animales con CID es considerado un pronóstico favorable⁽⁸⁾. Se recomienda una determinación de ATIII antes de empezar una terapia con heparina en pacientes con CID⁽¹³⁾ ya

que se requieren concentraciones de más del 40 % para que la heparina active la potencia de ATIII⁽⁸⁾.

B) Disminución de producción. Al ser sintetizado en el hígado, un daño hepatocelular impide su síntesis y reduce su vida media⁽⁸⁾. Disminuye en perros con fallo hepático en proporción a la severidad de la enfermedad y son por lo tanto valores para establecer un pronóstico. A pesar de una baja concentración de ATII, las trombosis no son comunes en hepatopatías agudas⁽¹³⁾.

C) Aumento de la pérdida. Sólo son significantes las pérdidas renales por proteinurias. Por su pequeño peso molecular, en relación a las otras proteínas de coagulación, se permite la pérdida selectiva de ATIII. Esto crea un imbalance suficiente en procoagulantes e inhibidores que lleva a un estado hipercoagulable⁽⁸⁾.

Indicaciones clínicas para la medición de ATIII:

A) Historia de problemas trombóticos recurrentes.

B) CID. La determinación de ATIII es válida en el diagnóstico temprano para establecer la posible respuesta a la heparina y monitorizar el curso de la enfermedad.

C) Glomerulonefropatía. Para determinar el riesgo a trombosis.

D) Enfermedad hepática. Es una medida válida para medir la capacidad de síntesis.

E) Cualquier paciente que reciba drogas que induzcan una deficiencia en ATIII (estrógenos, heparina, L-Aspariginasa...). Nuestra experiencia en este sentido es muy corta como para hacer una evaluación en estos momentos. Sólo indicar que en los animales con cirrosis los dos tenían deficiencia de ATIII y sólo uno de ellos mostró trombosis, el animal con tromboembolismo pulmonar tenía amiloidosis renal, y unas tasas de ATIII dentro del rango de riesgo moderado. El animal con la tasa más baja (8 %) tenía fallo renal por leishmaniosis, murió a las pocas horas de la extracción de sangre, y no pudimos demostrar la existencia de trombosis.

10) Productos de degradación del fibrinógeno

La acción de la plasmina sobre la fibrina o fibrinógeno resulta de la acumulación de PDF en

el plasma. La vida media de los PDF circulantes es de aproximadamente 9-12 h, aunque la eliminación puede ser prolongada por una mala función del SRE. La presencia de los PDF induce anomalías hemostáticas por impedir la formación de fibrina mediada por la trombina, la polimerización de la fibrina, y la formación del coágulo sanguíneo⁽²⁸⁾. Una falsa elevación de los PDF puede ocurrir cuando el fibrinógeno no es coagulado por la trombina en el tubo y permanece en solución. Esto puede ocurrir en pacientes que están siendo tratados con heparina, ya que la inhibición de la trombina permite que el fibrinógeno permanezca en solución, o bien en pacientes con disfibrinogenemia ya que el fibrinógeno no coagula y permanece en solución, los antígenos del fibrinógeno son reconocidos por los anticuerpos y ocurre la aglutinación⁽¹⁴⁾. En un 50 % de perros con neoplasias hepáticas están aumentados los PDF⁽²⁾, algunas evidencias sugieren que este aumento puede reflejar la presencia de fibrinógeno incoagulable (disfibrinogenemia) y no verdaderas productos de la fibrinólisis⁽¹⁴⁾. Cuando el hígado está dañado libera grandes cantidades de tromboplastina tisular, que puede iniciar la coagulación intravascular. Como resultado de la formación de microtrombos, el sistema fibrinolítico se activa. Los fragmentos de fibrinógeno resultantes tienen un efecto anticoagulante profundo, combinándose con los monómeros de fibrina, previniendo su coagulación y bloqueando la actividad de la trombina. En una enfermedad hepática con cambios en el parenquima, el hígado es incapaz de inactivar los PDF circulantes debido al fallo de su SRE (células de Kupffer). Como resultado, los PDF se acumulan en la circulación sistémica en altas concentraciones, perpetuándose su efecto anticoagulante. El hígado reacciona a este fenómeno intentando liberar más factores de coagulación, aunque por la disfunción hepática existente la producción de estos factores está disminuida, luego las reservas de estos factores son rápidamente consumidas (el resultado final es una hemorragia incontrolable) en nuestros animales no hubo tal hemorragia a pesar de ser PDF positivos⁽⁶⁾.

Un aumento de PDF es indicativo de una fibrinólisis activa, la presencia de plasmina en sangre, muestra un proceso patológico avanzado, ya que su detección indica que está presente en cantida-

48

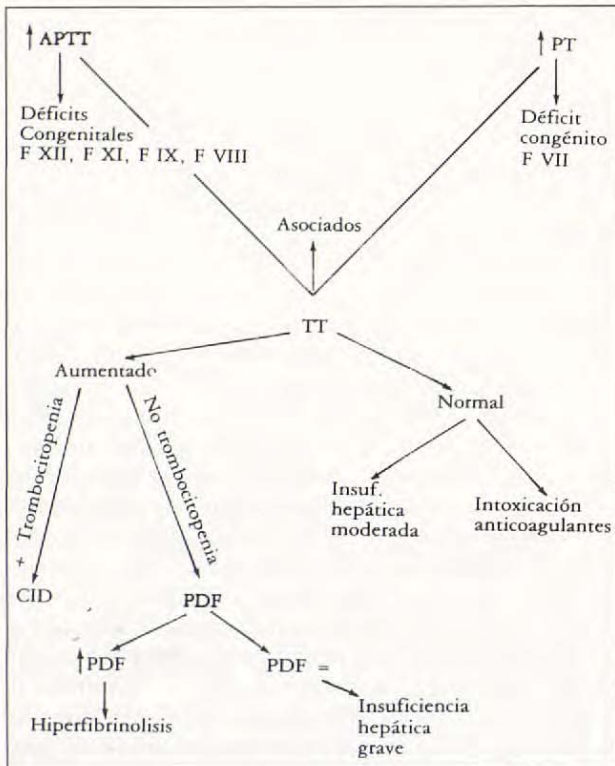


Fig. 12. Evaluación conjunta simplificada de TT, TP, TTP, PDF^{1,2}.

des suficientes como para saturar la reacción de las antiplasminas. Aunque la fibrinolisis en estado normal es tan baja que no se detecta, en ciertas enfermedades está muy ampliada⁽⁹⁾. El CID con fibrinolisis secundaria es una de las causas más comunes de altos niveles de PDF en sangre. En todos los casos donde sospechamos de CID los PDF resultaron positivos. Incluso en el animal con hemangiosarcoma diseminado que sin tener los problemas de coagulación dio positivo a este test. Los dos animales con pancreatitis tenían los tests alte-

rados, además de altos niveles de lipasa en sangre. El páncreas es un órgano rico en tromboplastina tisular. En pancreatitis se liberan cantidades masivas de este factor así como de tripsina (enzima responsable de la autodigestión pancreática). Se activa la protrombina en trombina en pequeñas cantidades, se inhibe la protrombina y se activa el sistema fibrinolítico en grandes cantidades. Así, el efecto de la liberación de tripsina en el CID produce la iniciación de la producción de microtrombos y promueve las tendencias a la hemorragia debido a la inactivación de la trombina y fibrinolisis masiva secundaria. En el perro que no presentó hemorragias y ligera elevación de los tiempos de coagulación pusimos terapia líquida masiva intravenosa e intraperitoneal con el objeto de diluir la formación de trombos, transfusión de plasma y sobrevivió. El otro animal presentaba hemorragias (hemomediastino) y murió a los pocos días de la misma terapia (líquida más anticoagulantes...).

CONCLUSIÓN

La evaluación de un paciente hemorrágico, o potencialmente hemorrágico, descansa sobre todo en la evaluación de las pruebas de coagulación. Estos tests, en su mayoría, están al alcance de una gran parte de la profesión veterinaria.

Creemos que gracias a esta relativa facilidad en realizar estas pruebas laboratoriales, la mayoría de las veces se deben realizar perfiles laboratoriales. Esto nos da una mayor información y nos puede alertar de algún problema secundario que pueda existir ya que recordemos que la hemostasis tiene unos mecanismos de feedback importantes y que éstos pueden estar alterados y pasar desapercibidos si realizamos uno o varios tests sin relación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Badylak, S.F., Van Vleet, J.F. Alterations of Prothrombin time and Activated Partial Thromboplastin Time in dogs with Hepatic Disease. *Am. Jou. Vet. Res.* Vol 42 n. 12 dec. 1981.
2. Badylak, S.F., Dodds, W.J., Van Vleet, J.F. Plasma coagulation factor abnormalities in dogs with naturally occurring hepatic disease. *Am. Jou. Vet. Res.* Vol 44 n. 12 dec. 1983.

PROFESIONALMENTE HABLANDO

Sólo el perfecto conocimiento de las necesidades nutritivas y energéticas de cada perro ha permitido desarrollar unos productos tan completos como específicos.

Así es la nueva gama CINOTECNICA INTERNACIONAL de ROYAL CANIN.
Para profesionales.




ROYAL CANIN

CINOTECNICA INTERNACIONAL

La Nutrición Profesional.

APARTADO DE CORREOS 31009. 28080 MADRID.

3. Cotard, J.P. L'hemostase et son exploration en pratique courante. *Prat. Med. et Chirurg.* Vol 18(1), 1983.
4. Davenport, D.J., Breitschwerdt, E.B. Carakostas, M.C. Platelet disorders in the dog and cat. *Com. Cont. Ed.* Vol 4 n. 9 y 10, 1982.
5. Dodds, W.J. Hemostasis. Clinical biochemistry of domestic animals. Fourth edition. Ed. by JJ Kaneko. Academic Press, 1989.
6. Drazner, F.H. Clinical implications of Disseminated Intravascular Coagulation. *Com. Cont. Ed.* vol. 4 n. 12 dec. 1982.
7. Fau, D. Exploration de la hemostase *Le point Veterinaire* vol. 17 n. 91, sep. 1985.
8. Feldman, F.B. Hemostasis. *Vet. Clin. North. Am.* Vol. 18 n. 1, January 1988.
9. Feldman, F.B., Carroll, E.J., Jain, N.C. Coagulation and its disorders Schalm's Veterinary Hematology. Fourth edition Lea Febiger 1986.
10. Feldman, B.F. Platelet dysfunction. Textbook of Veterinary Internal Medicine. Edited by SJ Ettinger 1989.
11. Forsythe, L.A., Jackson, M.L., Meric, S.M. Whole blood platelet aggregation in uremic dogs. *Am. Jou. Vet. Res.* Vol. 50, n. 10 oct. 1989.
12. Fournel, C. Diagnostic differentiel des troubles de l'hemostase *Le point Veterinaire.* Vol. 17 n. 91 sept. 1985.
13. Green, R.A. Clinical implications of antithrombin III deficiency in small animal diseases. *Com. Cont. Ed.* Vol. 6, n. 6 June 1984.
14. Green, R.A. Hemostatic disorders: Coagulopathies and Thrombotic disorders. Textbook of Veterinary Internal Medicine. Edited by SJ Ettinger, 1989.
15. Green, R.A. Hemostasis and disorders of coagulation. Symposium on Clinical Hematology. *Vet. Clin. N. Am.* 1981.
16. Harris, C.L., Krawiec, D.R. The pathophysiology of uremic bleeding. *Com. Cont. Ed.* vol. 12, sept. 1990.
17. Hibler, S.C., Hoskins, J.D., Greene, G.E. Rickettsial infections in dogs Part II Ehrlichiosis and Infectious cyclic Thrombocytopenia. *Com. Cont. Ed.* Vol. 8, n. 2, feb. 1986.
18. Hohenhaus. Hemostasis Resident Rounds. Animal Medical Center. 1989.
19. Johnstone, I.B. Inherited Defects of Hemostasis. *Com. Cont. Ed.*
20. Johnstone, I.B. Spontaneous and prolonged bleeding. Clinical Signs and Diagnosis in small animal practice Edited by Richard Ford Churchill Livingstone, 1988.
21. Lovering, L.S., Kenneth, R.P. pierce, Adams, L.G. Serum complement and blood platelet adhesiveness in acute canine Ehrlichiosis. *Am. Jou. Vet. Res.* Vol. 41, n. 8 August 1980.
22. Littlewood, J.D. A practical approach to bleeding disorders in the dog. *J. Small Anim. Pract.* Vol. 27, June 1986.
23. Parry, B.W. Laboratory evaluation of hemorrhagic coagulopathies in small animal practice. *Vet. Clin. N. Am.* Vol. 19, n. 4 July, 1989.
24. Pecherau, D. Affections hepatiques et troubles de l'hemostase. *Prat. Med. et Chirurg.* N. 6, nov. dec. 1987.
25. Thomason, K.J., Feldman, B.F. Immune mediated thrombocytopenia. Diagnosis and treatment. *Com. Cont. Ed.* Vol. 7, n. 7 July, 1985.
26. Tvedten, H. Hemostatic abnormalities. Small animal clinical diagnosis by laboratory methods.
27. Williamson, K.H. Antithrombin III: a natural anticoagulant. *Com. Cont. Ed.* Vol. 13, n. 1 January, 1991.
28. Wingfield, We Van Pelt, D. Abnormal bleeding. *Vet. Clin. N. Am.* Vol. 19, n. 6, nov. 1989.