

Complicaciones neurológicas asociadas a alteraciones hemostáticas en perros críticamente enfermos. A propósito de 4 casos clínicos

Neurological complications in 4 critically ill patients with haematological emergencies: bleeding disorders, hypercoagulation and thrombosis

C. Torrente,^{1,2} S. Ródenas,^{2,3} LL. Monreal,² S. Añor^{2,3}

¹Servicio de Emergencias y Cuidados Intensivos. Hospital Clínic Veterinari-UPA.

²Departamento de Medicina y Cirugía Animal.

³Servicio de Neurología y Neurocirugía. Hospital Clínic Veterinari-UPA.

Facultad de Veterinaria de la UAB. Universidad Autónoma de Barcelona. 08193 Bellaterra (Barcelona), España.

Resumen: El objetivo de este trabajo es describir las complicaciones neurológicas inusuales en el paciente crítico, secundarias a la presencia de alteraciones hemostáticas. Los casos estudiados fueron seleccionados a partir de perros atendidos en el Hospital Clínico Veterinario durante un periodo de 6 meses. Los pacientes estudiados fueron incluidos en base a los siguientes criterios: presencia de trastornos hemostáticos basados en los resultados del hemograma y las pruebas de coagulación; presencia de complicaciones neurológicas secundarias documentadas en signos clínicos; hallazgos de exploración, necropsia u otros exámenes complementarios. Cuatro perros cumplieron los criterios de inclusión, mientras que uno de ellos fue referido para evaluación neurológica. Los casos restantes desarrollaron signos neurológicos en la UCI. Tres de los pacientes evaluados presentaron complicaciones neurológicas asociadas a sangrado, mientras que el cuarto presentaba signos clínicos asociados a la presencia de trombosis arterial. Tres pacientes, o bien murieron, o fueron eutanasiados debido al desarrollo de complicaciones o al pronóstico desfavorable, mientras que la evolución en el perro superviviente, con un cuadro neurológico multifocal secundario a CID, fue excelente. El examen post mórtem-mortem realizado en 2 / 3 pacientes, confirmó la presencia de hemorragias, trombos de fibrina y lesiones por isquemia en el SNC. Según estas observaciones, la posible existencia de alteraciones en la coagulación debe ser tenida en cuenta cuando el paciente críticamente enfermo desarrolla complicaciones neurológicas de forma aguda. Dado que existe una elevada variabilidad por lo que hace referencia a las alteraciones analíticas detectables en los perfiles analíticos habituales y el estado real del sistema hemostático en el paciente crítico, la evaluación precoz y completa del estatus hemostático del paciente, así como el tratamiento de la enfermedad subyacente, son esenciales para poder anticipar este tipo de complicaciones.



Palabras clave: Hemostasia, hipercoagulabilidad, trombosis, signos neurológicos, perro.

Keywords: Bleeding disorders, hypercoagulation, thrombosis, neurological signs, dog.

Clin. Vet. Peq. Anim., 30 (2): 121-130, 2010

Introducción

Aunque la presencia de anomalías hemostáticas en la bibliografía veterinaria ha sido ampliamente documentada en los últimos años, se ha asociado fundamentalmente a la presencia de fenómenos de sangrado excesivo. La coagulación intravascular diseminada (CID), uno de los trastornos hemostáticos más comunes en el ámbito de la medicina veterinaria de pequeños animales, se manifiesta a menudo con fenómenos de diátesis hemorrágica y está considera-

da una complicación importante en el paciente críticamente enfermo.¹

La presentación clínica de este trastorno puede ser muy variable. Mientras que en algunos pacientes puede resultar subclínica, en otros puede manifestarse de forma sobreaguda, caracterizándose el cuadro clínico por la presencia simultánea de fenómenos de trombosis microvascular generalizada y profusas hemorragias. En cualquier caso, el síndrome CID es considerado

siempre como un fenómeno secundario que puede estar asociado a diferentes procesos sistémicos de enfermedad.²⁻⁵ La gravedad y las consecuencias de este fenómeno no sólo vienen caracterizadas por el propio grado de desorden hemostático, sino también por las lesiones orgánicas asociadas.²⁻⁷

En conocimiento de los autores no existen referencias específicas en el ámbito de la medicina intensiva veterinaria sobre complicaciones neurológicas asociadas a estados de hipocoagulabilidad, hipercoagulabilidad o trombosis en pacientes críticamente enfermos.

Caso 1

Pointer, hembra esterilizada, de 13 años de edad, admitida por el Servicio de Medicina Interna para evaluación clínica por presencia de tumores mamarios en la cadena mamaria derecha (M2, M3, M4 y M5). El paciente no presentaba anomalías significativas en el examen físico. Los resultados de la analítica preoperatoria pueden consultarse en la Tabla 1. En el examen radiológico torácico no se detectaron anomalías significativas. El examen ecográfico abdominal reveló presencia de lesiones compatibles con hiperplasia nodular esplénica y un leve engrosamiento de la glándula adrenal izquierda.

El día de la cirugía programada el paciente desarrolló de forma súbita un cuadro de tetraparesia aguda no ambulatoria. El examen neurológico localizó la lesión en el segmento medular C6-T2 (Tabla 2). Los principales diagnósticos diferenciales incluyeron: extrusión aguda del disco intervertebral (Hansen I); embolismo fibrocartilaginoso; accidente vascular (infarto, hemorragia); neoplasia; o proceso inflamatorio o infeccioso con afectación medular. El hemograma posterior reveló la presencia de una leve anemia normocítica y trombocitopenia; y en el perfil de coagulación se observó prolongación de los tiempos de protrombina, tromboplastina parcial activada y disminución de los niveles de fibrinógeno. El resultado de la evaluación hemostática confirmó la presencia de un síndrome CID; sin embargo, a pesar del tratamiento intensivo, el paciente empeoró progresivamente. En el momento de su ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) el paciente presentaba signos de shock hipovolémico-distributivo refractario caracterizado por profunda depresión; normotermia (39°C, valor de referencia: 38-39°C); taquicardia (185 lpm, valor de referencia: 80-120 lpm); taquipnea (56 rpm, valor de referencia: 6-20 rpm); hipotensión (PAS: 40 mmHg, valor de referencia: 100-120mmHg); mucosas pálidas y prolongación del tiempo de relleno capilar (> 2 seg, valor de referencia: 1-2 segundos). El tratamiento médico incluyó

terapia con oxígeno mediante técnica de flujo libre (5 l/min) y técnicas de reanimación con fluidos a volúmenes limitados. El tratamiento con fluidos consistió en la administración seriada de cristaloides isotónicos *-Lactato de Ringer®-* (5-50ml/kg/h), e hidroxietilalmidón *-Hemoes®-* (bolo de 2,5 ml/kg, posterior venoclisis de 1-2 ml/kg/h). El paciente fue sometido, además, a soporte inotrópico mediante la administración de dobutamina (5 µg/kg/min). Dadas las alteraciones hemostáticas y la evolución desfavorable del paciente, se procedió a transfundir una unidad de plasma fresco congelado (PFC) ([10 ml/kg] en 2 horas) y se inició el tratamiento con heparina de bajo peso molecular (daltheparina) *-Fragmin®-* (70 UI/kg/24h/sq). Dada la disminución progresiva del hematocrito y la evidencia de sangrado se transfundió el paciente con una unidad de concentrado de eritrocitos (CE) ([10 ml/kg] en 2 horas). A pesar del tratamiento, el animal empeoró de forma progresiva, falleciendo horas después de su ingreso en la UCI.

El examen histopatológico post mórtem-mórtem confirmó la presencia de mielomalacia aguda en la médula espinal, con afectación de la intumescencia cérvico-torácica provocada por un proceso isquémico y hemorrágico generalizado (Fig. 1). Se detectaron de forma generalizada múltiples focos hemorrágicos y depósitos de fibrina en diferentes órganos, aunque con mayor afectación en hígado y pulmón. El estudio del tejido mamario detectó presencia de células carcinomatosas, y el estudio del parénquima pulmonar presencia de carcinomatosis intravascular metastática. Múltiples adenomas fueron detectados en la glándula suprarrenal y en la glándula tiroides.

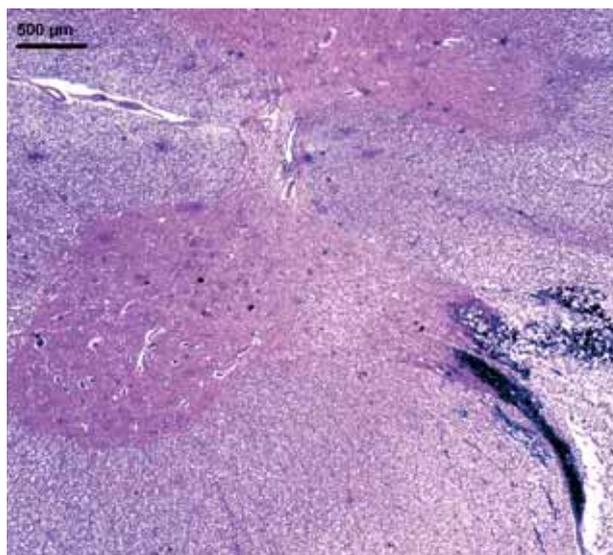


Figura 1. Imagen microscópica de la médula espinal (Caso 1). Lesiones histopatológicas compatibles con mielomalacia aguda.

Tabla 1: Resultados analíticos de los casos clínicos estudiados

	Unidades	Intervalo de referencia	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Hematología						
Eritrocitos	Cel x10 ⁶ /μl	(5.5-8.5)	5.48	7.64	4.85	5.11
Hemoglobina	g/dl	(12-18)	13.5	18.5	12.2	12.7
Hematocrito	%	(37-55)	37	53	35	34
VCM	fl	(62-77)	67.5	69.4	72.2	66.5
CHCM	g/dl	(33-37)	36.5	34.9	34.9	37.4
HCM	pg	(21.5-26.5)	24.6	24.2	25.2	24.9
Leucocitos	Cel x10 ³ /μl	(6000-17000)	10860	26450	17290	17300
Neutrófilos	Cel x10 ³ /μl	(3000-11500)	8145	23276	15042	14878
Bandas	Cel x10 ³ /μl	(0-300)	0	0	0	0
Linfocitos	Cel x10 ³ /μl	(1000-4800)	977	794	865	1730
Monocitos	Cel x10 ³ /μl	(150-1350)	869	2381	1383	692
Eosinófilos	Cel x10 ³ /μl	(100-1500)	760	0	0	0
Plaquetas	Cel x10 ³ /μl	(200-500)	38	120	96	387
Coagulación						
PT	segundos	(6-8)	180	12.6	24.1	5.7
TTPA	segundos	(9-16)	180	25.4	21.4	11.3
Fibrinógeno	mg/dl	(200-400)	25	130	96	580
TT	segundos	(12-18)	-	42.5	-	-
D-dímeros	ng/ml	(<250)	-	>1000	-	-
AT	%	(>75%)	-	-	-	56
Bioquímica clínica						
Sodio	mEq/l	(141-152)	156	151.2	144	144.7
Potasio	mEq/l	(4.37-5.35)	3.9	4.04	4	4.13
Cloro	mEq/l	(105-115)	115.3	107	106.9	108.6
Fósforo	mg/dl	(2.6-6.2)	4.8	6.0	4.8	5.5
Calcio	mg/dl	(9-11.3)	12.4	9.4	8.7	10.7
BUN	mg/dl	(6-25)	8	12.2	15.4	8
Creatinina	mg/dl	(0.5-1.5)	0.7	1.19	0.75	0.70
Glucosa	mg/dl	(65-118)	114.5	75	140.3	105.8
Proteínas totales	g/dl	(5.6-7.5)	6.8	6.0	5.5	6.6
Albúmina	g/dl	(2.6-3.3)	2.8	1.7	2.6	2.8
Globulinas	g/dl	(1.7-4.0)	4.0	4.3	2.9	3.8
CK	U/l	(10-150)	211.2	89	280	25112
AST	U/l	(23-66)	48	68	63	-
ALT	U/l	(21-102)	67	120	59	120
FAS	U/l	(20-156)	1042.65	114.3	166.57	204.06
GGT	U/l	(1.2-6.4)	6	5	1	3
Bili T	mg/dl	(0.1-0.5)	0.27	0.4	0.36	0.32
Col	mg/dl	(135-270)	413.3	379.0	313.8	170.4
Urianálisis						
Método de obtención			Cistocentesis	Cistocentesis	Cistocentesis	Cistocentesis
Densidad urinaria			1036	1023	1050	1027
pH			7.5	8	7	7
Glucosa	mg/dl		neg	neg	neg	neg
Cetonas	mg/dl		neg	neg	neg	neg
Bilirrubina	mg/dl		neg	neg	neg	neg
Proteínas	mg/dl		Pos++	Pos+	Pos+++	Pos+
Sangre			Pos+++	Pos+++	Pos+++	Pos+
Leucocitos			neg	neg	Pos++	neg
Sedimento			Cristales de fosfato amorfo	Cocos ++	Cilindros tubulares. Eritrocitos	Células epiteliales

VCM: Volumen corpuscular medio; HCM: Hemoglobina corpuscular media; CHCM: Concentración de hemoglobina corpuscular media; PT: Tiempo de protrombina; TTPA: Tiempo de tromboplastina parcial activada; TT:Tiempo de trombina; AT:Antitrombina ; BUN:nitrógeno ureico sanguíneo; CK:Creatina kinasa; AST:Aspartato aminotransferasa; ALT: Alanina aminotransferasa; FAS: Fosfatasa alcalina; GGT: -glutamyl transferasa; Bili T: Bilirrubina total; Col: Colesterol.

Tabla 2: Hallazgos neurológicos de los casos clínicos estudiados

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Examen neurológico				
Estado mental	Alerta	Coma	Depresión severa	Alerta
Postura	Recumbencia lateral	Recumbencia lateral	Recumbencia lateral	Normal
Marcha	Tetraparesia no ambulatoria (lado derecho)	Tetraparesia no ambulatoria	Tetraparesia no ambulatoria	Monoplejía EAI
Reacciones posturales (propiocepción consciente)	EAI: retardada EAD: ausente EPI: retardada EPD: ausente	EAI: ausente EAD: ausente EPI: ausente EPD: ausente	EAI: normal EAD: normal EPI: deprimida EPD: deprimida	EAI: ausente EAD: normal EPI: normal EPD: normal
Reflejos espinales	Disminuidos en EAD	Normal	Normal	Ausencia en EAI
Dolor profundo	Normal	No evaluado	Normal	Ausente en EAI
Pares craneales	Normal	Miosis Bilateral Pupilas reactivas	Ausencia de amenaza OU Ref. pupilares disminuidos OU	Normal
Otros	Síndrome de Horner OD	Patrón respiratorio de Cheyne-Stokes	Convulsiones	Ausencia de flujo sanguíneo detectable en la extremidad Nervios radial y mediano de la EAI
Localización neuroanatómica	Médula espinal C6 -T2 (lado derecho)	Hemisferios cerebrales Tálamo	Médula espinal T3 - L3 Hemisferios cerebrales	
Diagnóstico diferencial				
	EDV protusión/extrusión EFC Neoplasia Proceso vascular / isquémico Proceso inflamatorio Proceso infeccioso	Proceso traumático Proceso Metabólico Proceso tóxico Neoplasia Proceso vascular / isquémico Proceso inflamatorio Proceso infeccioso	Proceso vascular / isquémico Proceso inflamatorio Proceso infeccioso Neoplasia	Proceso traumático Proceso vascular /isquémico Proceso inflamatorio Proceso infeccioso Neoplasia
Protocolo diagnóstico				
	Hemograma Bioquímica clínica Urianálisis Radiografías de tórax Ecografía Abdominal Histopatología	Hemograma Bioquímica clínica Urianálisis Radiografías de tórax Ecografía Abdominal Ecografía torácica Histopatología	Hemograma Bioquímica clínica Urianálisis Radiografías de tórax Ecografía Abdominal Mielografía Análisis del LCR	Hemograma Bioquímica clínica Urianálisis Radiografías de tórax Ecografía Abdominal Ecocardiografía Ecografía-doppler axilar
Diagnóstico				
	Necrosis focal y unilateral de la médula espinal cervical (mielomalacia) secundaria a proceso isquémico-hemorrágico agudo.	Hemorragias severas en el forebrain. Múltiples depósitos de fibrina e infiltrado neutrofílico y linfoplasmocitario en las leptomeninges.	Sospecha de proceso vascular/isquémico multifocal en la médula espinal y el prosencéfalo.	Neuromiopatía isquémica Trombosis arterial en EAI

EAI: extremidad anterior izquierda; EPI: extremidad posterior izquierda; EAD: extremidad anterior derecha; EPD: extremidad posterior derecha; EDV: enfermedad del disco vertebral; LCR: líquido cefalorraquídeo; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; OU: ojo derecho e izquierdo.

Caso 2

Pastor Belga, hembra no castrada de 10 años de edad, admitida por el Servicio de Medicina Interna para evaluación clínica por posible piometra. El paciente presentaba historia de depresión, anorexia, y poliuria/polidipsia de cinco días de evolución. En el examen físico presentaba abdomen distendido, levemente doloroso y colporrea purulenta. El resultado de las pruebas diagnósticas confirmó la presencia de piometra sin complicaciones sistémicas (Tabla 1). El paciente fue sometido a ovariectomía horas después de su ingreso. La condición clínica empeoró durante las inmediatas horas del postoperatorio, siendo transferido a la UCI. A su ingreso el paciente presentaba depresión severa; hipertermia (39,6°C, valor de referencia: 38-39 °C); taquipnea (45 rpm, valor de referencia: 6-20 rpm); taquicardia (156 lpm, valor de referencia: 80-120 lpm); pulso femoral hiperdinámico e hipertensión (PAS: 170 mmHg, valor de referencia: 100-120mmHg). La coloración de las membranas mucosas presentaba congestión y el tiempo de relleno capilar estaba acortado (<1seg; valor de referencia: 1-2 segundos). Las anomalías hematológicas y del perfil de coagulación incluyeron neutrofilia madura; trombocitopenia; disminución en la concentración de fibrinógeno; incremento de los D-dímeros y prolongación de los tiempos de coagulación (TP, TTPA, y TT). Los resultados del perfil de coagulación confirmaron la presencia de coagulación intravascular diseminada aguda, probablemente secundaria al estado de inflamación sistémica-sepsis que presentaba el paciente. El tratamiento con plasma fresco congelado (PFC) (10 ml/kg) cada 8 horas y dalteparina- *Fragmin*[®]-(70 UI/kg/24h/SQ) se inició de inmediato. El tratamiento médico también incluyó la administración de cristaloides isotónicos: Ringer lactato -*Lactato de Ringer*[®]- (1-5 ml/kg/h), suplementados con cloruro potásico (30 mEq/L) y dextrosa en función de la glucemia del paciente; hidroxietilalmidón -*Hemoes*[®]- (20 ml/kg/día); clindamicina -*Dalacin*[®]- (11 mg/kg/8horas/IV); enrofloxacina-*Baytril*[®]- (5 mg/kg/24h/IV) y buprenorfina -*Buprex*[®]- (20mg/kg/6horas/IV). A pesar del tratamiento médico, dos días después de la cirugía el paciente desarrolló repentinamente graves dificultades ambulatorias y convulsiones. La exploración neurológica era compatible con lesiones multifocales en el prosencéfalo y el segmento medular espinal T3-L3 (Tabla 2). También se realizó un examen oftalmológico que reveló edema papilar bilateral compatible con incremento de la presión intracraneal (PIC). Con el fin de reducir la PIC, se inició la terapia con manitol -*Osmofundina*[®]- (1 g/kg de solución al 20% en infusión intravenosa a ritmo constan-

te durante 30 min). También se incorporó a la terapia fenobarbital-*Luminal*[®]-(4 mg/kg/8h/IV) y diazepam-*Valium*[®]-(1mg/kg/IV), para controlar el cuadro convulsivo. Tras la estabilización inicial se extrajo una muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR) mediante punción lumbar y se realizó mielografía. El análisis del LCR denotó un incremento de la concentración de proteínas (58,2 mg/dl). La mielografía no reveló la presencia de compresiones extradurales, confirmando la sospecha clínica de un proceso neurológico central de origen vascular como explicación más probable de los signos neurológicos.

El paciente mejoró progresivamente, y fue dado de alta de la UCI doce días después de su admisión. En el momento del alta hospitalaria el paciente era ambulatorio, y no mostraba alteraciones en la analítica sanguínea.

Caso 3

Mestiza, hembra no castrada de 9 años de edad, admitida por el Servicio de Emergencias y que presentaba un cuadro clínico de posible origen traumático (según información aportada por el veterinario referente) caracterizado fundamentalmente por la presencia de convulsiones y alteración severa del estado mental.

Al examen físico el paciente presentaba alteración del estado mental (estupor) y signos evidentes de hipoperfusión: atenuación de sonidos cardíacos y taquicardia (180 lpm, valor de referencia N= 80-120 lpm); palidez de mucosas; prolongación del TRC (>2", valor de referencia: 1-2 segundos); hipotensión (PAS:70 mmHg, valor de referencia: 100-120mmHg) e hipotermia (T^a: 36.5°C, valor de referencia: 38-39 °C). El paciente presentaba exoftalmia del ojo izquierdo y un gran hematoma en la región orbitaria y la esclerótica del mismo ojo. El examen neurológico realizado en la admisión reveló las anomalías detalladas en la Tabla 2. La ecografía torácica confirmó la presencia de derrame pleural y pericárdico moderado, pero la ecografía abdominal no detectó anomalías significativas. El hemograma denotó la presencia de anemia regenerativa, ligera neutrofilia madura, linfopenia, trombocitopenia y presencia de esquistocitos y acantocitos (Tabla 1). El perfil de coagulación indicó anomalías en el tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada y en la concentración de fibrinógeno. Estos resultados fueron considerados consistentes con la presencia de un síndrome CID. A pesar de la terapia de reanimación inicial con fluidos intravenosos, oxígeno, hemoderivados y la posterior pericardiocentesis de urgencia por tamponamiento cardíaco, el paciente murió horas más tarde. El examen histopatológico confirmó la presencia de hemorragias severas y depósitos de fibrina en el SNC

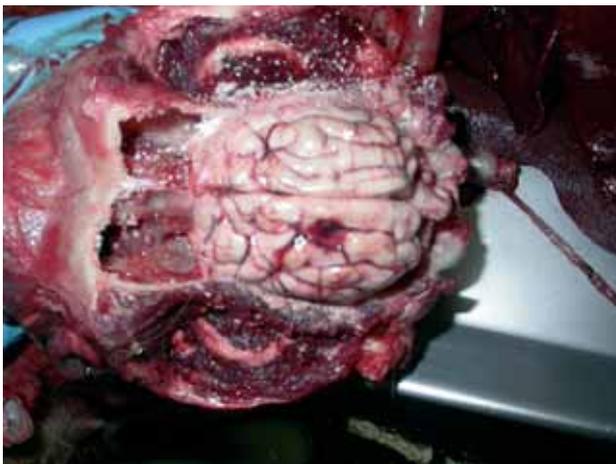


Figura 2. Imagen macroscópica de necropsia (Caso 3). Pueden apreciarse hemorragias macroscópicas en el córtex cerebral.

(más abundantes en el lóbulo temporal izquierdo y la corteza cerebral) (Fig. 2), tejido subcutáneo, intestinos, pulmones, hígado, corazón, pericardio, cavidad pleural y riñones, con signos de necrosis tubular aguda masiva. En la necropsia no se detectaron evidencias de procesos clínicos subyacentes que pudieran predisponer a la coagulación intravascular diseminada.

Caso 4

Pointer, hembra castrada de 10 años de edad, admitida por el Servicio de Emergencias por presencia de cojera aguda de la extremidad anterior izquierda y signos de dolor extremo. La historia clínica reveló que el paciente había sido sometido a mastectomía radical por presencia de carcinoma mamario. En la exploración física no mostraba anomalías significativas, a excepción de varios nódulos mamarios (M4, M5) en la cadena mamaria derecha. La extremidad afectada era extremadamente dolorosa a la palpación, estaba fría y sin flujo sanguíneo detectable en doppler palmar. El examen neurológico posterior confirmó la presencia de monoplejía de la extremidad anterior izquierda (EAI), con ausencia de reflejos espinales y disminución de la percepción dolorosa. Se localizó la lesión en los nervios mediano y radial (segmentos medulares C7-T2) (Tabla 2). El hemograma reveló la presencia de neutrofilia madura. La bioquímica clínica, un aumento significativo de la concentración de creatin-kinasa, β -proteínas, fibrinógeno y disminución de la actividad de antitrombina; es decir, alteraciones compatibles con un estado hipercoagulable (Tabla 1). Las radiografías torácicas señalaron un patrón intersticial estructurado (nodular) diseminado, compatible con neoplasia pulmonar metastática. El examen ecográfico de la región axilar no pudo detectar anomalías. El paciente fue tratado

con una solución de cristaloides isotónicos -Lactato de Ringer®-(2ml/kg/h) suplementado con cloruro potásico (20mEq/L); fentanilo-Fentanest®-(3-6 μ g/kg/h/IV); ketamina-Imalgene®-(0.5mg/kg/h/IV); aspirina-AAS®-(10mg/kg/48h/VO); dalteparina-Fragmin®-(50UI/kg/24h/sq) y acepromazina-Calmoneosan®-(0.01-0.05mg/kg/IV/a necesidad) para sedación. Dado que el paciente no mejoró, a pesar del tratamiento con analgésicos, el propietario decidió la eutanasia del animal tres días después de la admisión. El examen post mórtem-mórtem no fue autorizado.

Discusión

En esta serie retrospectiva de casos clínicos, se han documentado diferentes patologías clínicamente asociadas al síndrome CID. El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) sepsis, las neoplasias malignas y los traumatismos han sido reportados en la literatura humana y veterinaria como causas potenciales de activación sistémica de la coagulación.^{4,5,8-10} Sin embargo, atendiendo al proceso primario, existen variaciones en la patogénesis de este fenómeno.

En el Caso 1 la presencia de tumores malignos y el hiperadrenocorticismismo secundario a la presencia de un tumor suprarrenal, podrían ser los factores principales que explicaran el síndrome CID detectado en el paciente. Probablemente la alteración endotelial, la liberación de mediadores de la inflamación sistémica y las pérdidas renales de factores antitrombóticos (proteína C, S y AT) podrían explicar la diátesis hemorrágica aguda (fase hipocoagulativa) detectada y la disfunción orgánica múltiple posterior.

En el Caso 2, la piometra se asumió como agente causal del proceso séptico del paciente. La activación generalizada de la coagulación acontece, en estos casos, mediada por componentes de la membrana celular de los microorganismos (lipopolisacáridos o endotoxinas) o exotoxinas bacterianas, las cuales inducen una respuesta inflamatoria generalizada a través de la activación de citoquinas pro-inflamatorias. Es probable que las interacciones entre mediadores inflamatorios y las vías de la coagulación puedan generar un círculo vicioso que amplifique ambas respuestas y finalice en una activación descontrolada de esta última, generando un aumento de la generación de trombina, una reducción de la actividad de la antitrombina y la proteína C, la alteración de la fibrinólisis (aumento de los niveles de factor inhibidor del plasminógeno, inhibición de la actividad del TAFI) y en la activación redundante de las vías de la respuesta inflamatoria.¹¹

En el Caso 3 se sospechó de una etiología traumática, pero dado el fallecimiento del paciente, el origen

de la alteración hemostática no pudo dilucidarse. Sin embargo, el trauma neurológico ha sido reportado en la literatura médica como un trastorno clínico también asociado al síndrome CID.¹² Sustancias tromboplásticas son liberadas desde el tejido traumatizado a la circulación, lo que precipita el desarrollo del CID.^{13,14} Evidencias clínicas y laboratoriales indican que el paso de la sangre a través de los tejidos neurales traumatizados provoca la lisis de eritrocitos y la disminución del flujo sanguíneo inducido por la hipovolemia podría amplificar el estadio hipercoagulable. Las lesiones traumáticas son condiciones comúnmente asociadas con el SIRS y la activación de citoquinas, y consecuentemente están asociadas con el síndrome CID en la especie canina. La liberación de enzimas celulares, en combinación con la presencia de sustancias vasoactivas en la circulación, parecen ser determinantes en la inducción y la perpetuación de este síndrome. Dado que el sistema fibrinolítico también se activa de forma desordenada en este tipo de fenómenos traumáticos severos, en la práctica clínica pueden observarse tanto fenómenos de trombosis como de diátesis hemorrágica.

En el Caso 4 la presencia de metástasis pulmonares de tumores mamarios podría explicar, en relación con los resultados del perfil de coagulación, un estado potencial de hipercoagulabilidad. En este paciente, la trombosis arterial aguda de la EAI o de vasos medulares espinales podría explicar la monoparesia, a pesar de tratarse de una localización poco frecuente en la especie canina. Las neoplasias malignas pueden contribuir al desarrollo del fenómeno trombotico mediante efectos bioquímicos y mecánicos sobre el flujo venoso de sangre.^{15,16} Sin embargo, la etiología exacta de la trombosis asociada al cáncer es desconocida. El fenómeno tromboembólico se cree que resulta de la interacción de diversos factores, tales como la síntesis en las células tumorales de moléculas con actividad procoagulante; la liberación de citoquinas inflamatorias (IL-1, IL-6, TNF- α); las interacciones entre las propias células tumorales y los monocitos, macrófagos, plaquetas y células endoteliales y, por último, complicaciones asociadas (infecciones, deshidratación,...) o defectos protrombóticos adquiridos y/o heredados.

El diagnóstico definitivo del CID sigue siendo controvertido tanto en la especie humana como en animales.^{1,5,17} Dado que no existen pruebas específicas de laboratorio ni conjuntos de pruebas que hayan demostrado ser lo suficientemente sensibles o específicos para hacer un diagnóstico definitivo, el enfoque clínico debe basarse en la combinación de varios resultados de laboratorio y la presencia de una patología asociada con CID en cada paciente en particular. En base a los conocimientos actuales sobre el síndrome CID, el diagnóstico adecuado requiere de la actividad de la coagu-

lación (producción de trombina, consumo de fibrinógeno), actividad fibrinolítica (normalmente a través de la detección de los productos de degradación de la fibrina), la depleción de anticoagulantes endógenos, y finalmente la presencia de un órgano diana en pacientes con patologías subyacentes asociadas al CID. En seres humanos el SNC ha sido reconocido como órgano diana en casos de CID. La patogénesis de esta disfunción orgánica viene dada por la disminución de la perfusión asociada a fenómenos de hipotensión, hipovolemia o microtrombosis.¹⁸ De hecho, cualquier anomalía cerebral consecuencia de un proceso patológico que afecta la vascularización y la perfusión sanguínea de este órgano, se define como accidente cerebrovascular. Los accidentes cerebrovasculares, ya sean de tipo isquémico o hemorrágico, se consideran poco comunes en el ámbito de la medicina veterinaria de pequeños animales, siendo la prevalencia real de éstos en la especie canina actualmente desconocida. Por el contrario, la incidencia de accidentes cerebrovasculares en la población humana es alta. De hecho, un 15% de éstos han sido reportados como accidentes cerebrovasculares acontecidos en el ámbito hospitalario (embólico en una gran proporción).¹⁹ Los factores hematológicos particulares del paciente pueden jugar un papel relevante en todos y cada uno de ellos. Elevadas concentraciones de proteínas procoagulantes han sido detectadas en pacientes críticamente enfermos; y alteraciones en los factores de coagulación en muchos pacientes humanos ingresados como postoperatorios en unidades de cuidados intensivos.¹⁹ En medicina humana las infecciones localizadas o sistémicas se documentan, cada vez más, asociadas a eventos vasculares. Actualmente son considerados pacientes de riesgo por lo que hace referencia a la posibilidad de sufrir accidentes cerebrovasculares en el ámbito hospitalario.

La patología oncológica juega un reconocido papel por lo que hace referencia a la trombogénesis, y podría representar una proporción importante de los accidentes cerebrovasculares que acontecen hoy en día en la especie humana y cuyo origen es actualmente desconocido o indeterminado. De hecho, existen estudios recientes en la literatura veterinaria²⁰ que sugieren una posible relación entre los trastornos de la hemostasia y la presencia de accidentes cerebrovasculares de tipo isquémico en la especie canina. Sin embargo no se ha descrito la probada asociación de estos episodios a patologías en particular.

Aunque existe controversia por lo que hacer referencia a las alteraciones hemostáticas presentes en el paciente con cáncer, se ha documentado que la coagulación intravascular es la segunda causa más común de accidente cerebrovascular en pacientes humanos con cáncer.²¹ Esta situación también podría darse en perros

con enfermedad cerebrovascular; sin embargo, su incidencia real no ha sido determinada.

La hemorragia intracerebral (HIC) es un subtipo de ictus con una alta morbilidad y mortalidad, que representa alrededor del 15% de las muertes por accidente cerebrovascular en seres humanos.²² La HIC puede clasificarse en función de su etiología más probable. La HIC primaria viene definida por la presencia de sangrado espontáneo en ausencia de un evento precipitante y se atribuye, en seres humanos, a lesiones estructurales de los vasos cerebrales asociadas a hipertensión. La HIC secundaria se caracteriza por la presencia de una hemorragia intracerebral secundaria a traumatismo, trastornos hematológicos, drogas simpaticomiméticas, lesiones estructurales, terapia con fármacos trombolíticos o utilización de anticoagulantes (aspirina, warfarina). La localización de la HIC depende de la causa del sangrado. Los sitios más comunes son el putamen, el tálamo y el núcleo caudado, aunque hemorragias lobares también son frecuentes en seres humanos.²²

El desarrollo de anomalías hemostáticas en el paciente con neurotrauma ha sido documentado en la bibliografía médica,¹²⁻¹⁴ con incidencias reportadas de coagulopatías hasta en un 64% de pacientes que han sufrido un traumatismo craneoencefálico.²³ Estudios recientes experimentales realizados en animales han sugerido que buena parte de la sintomatología neurológica asociada puede estar vinculada al propio trauma inicial, a la trombogénesis asociada y al propio efecto masa generado por la hemorragia parenquimatosa. La activación de la cascada de la coagulación (especialmente el papel ejercido por la trombina), la presencia de productos de degradación de la hemoglobina, y la propia respuesta inflamatoria juegan un papel determinante en la lesión actual y potencial inducida por la propia HIC.

En comparación a la incidencia de accidentes cerebrovasculares cerebrales, la incidencia de infartos medulares en seres humanos es muy baja (1-2% de todos los accidentes vasculares).²⁴ A pesar de ello, sus consecuencias pueden ser aún más discapacitantes. La causa del infarto medular puede ser de tipo isquémico o hemorrágico y sus etiologías, con algunas excepciones, son similares a las del infarto cerebral. En seres humanos, la arteriosclerosis y la hipertensión son la causa de aproximadamente el 50% de los infartos medulares,²⁴ pero muchos otros trastornos como la diabetes mellitus, hiperlipidemia, parada cardiorrespiratoria, vasculitis, infecciones, embolismos y cirugías o traumatismos se han asociado a afectación vascular medular. Las causas de infarto agudo medular más documentadas en el ámbito de la medicina de pequeños animales incluyen el embolismo fibrocartilaginoso, estados de

hipercoagulabilidad, vasculopatías, y embolismos parasitarios o sépticos. Atendiendo al conocimiento de los autores y en contraste con la bibliografía médica, existen pocas referencias de isquemia medular aguda secundaria a coagulopatía.^{25,26}

Por último, y también en el ámbito de la medicina intensiva humana, diferentes estadios hipercoagulables consecuencia de niveles disminuidos de AT, proteína S y proteína C, o incrementos en la concentración de fibrinógeno, globulinas o plaquetas se han asociado a procesos isquémicos agudos en extremidades.²⁷

Por lo que hace referencia al pronóstico, tanto de los accidentes cerebrovasculares como de los medulares, es pobre. En el ámbito hospitalario, la mortalidad por accidentes cerebrovasculares se ha documentado cercana al 54%,¹⁹ lo cual refleja la elevada morbilidad de éstos y de los procesos patológicos subyacentes. En concreto, en pacientes con cáncer la supervivencia media es de tan sólo 4,5 meses.¹⁹ De hecho, el 25% de estos pacientes fallecen en el periodo de 30 días después del sufrir el accidente cerebrovascular, estando la supervivencia estrechamente relacionada con el grado de disfunción neurológica inicial.¹⁹ Gran variedad de factores influyen en la evolución de este tipo de pacientes: la severidad de la enfermedad neoplásica, la presencia de metástasis, el tipo de episodio isquémico y el grado de discapacidad neurológica ocasionado por el accidente vascular.

De modo similar a lo descrito con anterioridad, el pronóstico de la HIC viene determinado por el tamaño y localización de la hemorragia. De hecho, el volumen de la hemorragia es el predictor más importante de mortalidad a 30 días, estando asociada la presencia de estados de coma en pacientes humanos con tasas de mortalidad de entre el 50 -100%.²²

En el caso de procesos isquémicos agudos en extremidades, los signos neurológicos son también un indicador de la gravedad de la enfermedad. En pacientes humanos, el pronóstico está directamente relacionado con la preexistencia de circulación colateral, la etiología de la oclusión, la duración del fenómeno isquémico, la topografía de la oclusión, y la presencia de otras causas de morbilidad (insuficiencia renal, lesiones por isquemia-reperusión, etc.).²⁷

Actualmente, el reto en el ámbito de la medicina veterinaria está en el diagnóstico precoz, la utilización de técnicas de diagnóstico por imagen y el tratamiento preventivo. Técnicas de diagnóstico por imagen actuales, como la resonancia magnética de difusión, se utilizan de forma rutinaria en pacientes humanos, demostrando una elevada sensibilidad en el diagnóstico del fenómeno isquémico cerebral.²⁸ En medicina veterinaria, la resonancia magnética (RM)

es la única técnica de diagnóstico accesible para la mayoría de clínicos, aunque las características de la mayoría de las unidades de RM no permiten el desempeño de técnicas de difusión; su utilidad en el ámbito de pequeños animales puede ser limitada y su utilización como herramienta diagnóstica no está optimizada.

Técnicas como la tromboelastografía²⁹ y nuevas pruebas de laboratorio para detectar la activación precoz de la hemostasia y los estados protrombóticos se han desarrollado en el ámbito de la medicina humana.^{5,30,31} Hoy en día existen marcadores sensibles y específicos para detectar la activación precoz de la coagulación (complejo trombina-antitrombina, monómeros de fibrina soluble, fibrinopéptidos A y B, fragmentos de protrombina 1+2) y la activación de la fibrinólisis (D-dímeros, complejos plasmina-2-antiplasmina, disminución del plasminógeno tisular). El principal inconveniente de estos ensayos en el ámbito de la medicina de pequeños animales es su interpretación adecuada y la accesibili-

dad de la técnica, a fin y efecto de obtener resultados de forma rápida, poder establecer tratamientos eficaces y prevenir complicaciones.

En opinión de los autores, una evaluación precoz y amplia del estado hemostático en cada uno de los cuatro casos descritos en este trabajo podría proporcionar una evaluación completa y global de su estadio hemostático actual, de su progresión (fase hipocoagulable, fase hipercoagulable), evaluar la tendencia particular de cada caso a la presencia de episodios trombóticos y ulteriormente mejorar potencialmente el pronóstico en alguno de estos pacientes. En conclusión, la utilización generalizada de técnicas de diagnóstico por imagen, el reconocimiento precoz de estados de hipercoagulabilidad y el manejo de pacientes de alto riesgo con hemoderivados, antiagregantes plaquetarios y/o anticoagulantes podría reducir la tasa de accidentes vasculares detectada en pacientes críticos y prevenir algunas de las complicaciones neurológicas asociadas.

Summary: The objective of this study was to describe unusual neurological complications secondary to haemostatic disorders in critically ill dogs. The Clinical Cases for this study were identified from the population of dogs examined at the Veterinary Teaching Hospital (VTH) in a six months period. Patients were included if they fit two selection criteria: presence of an haemostatic disorder documented by CBC and coagulation profile, and neurological complications secondary to the haemostatic disorder documented by means of clinical signs, necropsy and other complementary exams. Four dogs satisfied the inclusion criteria, one of these was referred for evaluation of neurological disease and the remaining cases developed neurological signs in the ICU. Three of the patients evaluated showed neurological complications associated to bleeding, while the fourth had signs secondary to arterial thrombosis. Three dogs died or were euthanized due to poor prognosis, and the outcome was excellent in the surviving dog with a multifocal (spinal cord and forebrain) vascular problem secondary to DIC. The post mortem-mortem examination performed in 2/3 patients confirmed the presence of haemorrhages, fibrin thrombi, and ischemia-related lesions in the CNS. New or unique information provided: Our observations suggest that coagulation disorders should be considered when neurological complications develop in critically ill patients. In addition, there is a high variability between detectable alterations in coagulation profiles and real haemostatic status in critically ill patients. An early and complete in vitro haemostatic status evaluations, as well as treatment of the underlying disorder are essential to be able to anticipate these severe and unpredictable complications in intensive care patients.

Bibliografía

- Bateman SW, Mathews KA, Abrams-Ogg ACG, et al. Diagnosis of disseminated intravascular coagulation in dogs admitted to an intensive care unit. *J Am Vet Med Assoc* 1999; 215(6):798-804.
- Levi M, de Jonge E, Van der Poll T, et al. Disseminated Intravascular coagulation. *Thromb Haemostasis* 1999; 82: 695-705.
- Levi M, ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1999; 341:586-592.
- Bick RL. Disseminated intravascular coagulation. Current concepts of etiology, pathophysiology, diagnosis and treatment. *Hematol Oncol Clin N Am* 2003; 17:149-176.
- Franchini M, Lippi G, Manzano F. Recent acquisitions in the pathophysiology, diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation. *Thromb J* 2006; 4 (1), 4.
- Marshall JC. Inflammation, coagulopathy, and the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 2001; 29 (7 Suppl): S99-106.
- Johnson V, Gaynor A, Chan DL et al. Multiple organ dysfunction syndrome in humans and dogs. *J Vet Emerg Crit Care* 2004; 14(3):158-166.
- Demple CE: Coagulation of sepsis. *Thromb Haemost* 2004; 91:213-214.
- Gando S. Disseminated intravascular coagulation in trauma patients. *Semin Thromb Hemost* 2001; 27:585-592.
- Colman RW, Rubin RN. Disseminated intravascular coagulation due to malignancy. *Semin Oncol* 1990; 17:172-186.
- Hopper K, Bateman SW. An updated view of hemostasis: mechanism of hemostatic dysfunction associated with sepsis. *J Vet Emerg Crit Care* 2005; 15 (2): 83-91.

12. Drayer B, Poser C. Disseminated intravascular coagulation and head trauma. *J Am Med Assoc* 1975; 231:174-175.
13. Olson JD, Kaufman HH, Moake J et al. The incidence and significance of hemostatic abnormalities in patients with head injuries. *Neurosurgery* 1989; 24:825-832.
14. Hess JR, Lawson JH. The coagulopathy of trauma versus disseminated intravascular coagulation. *J Trauma* 2006; 60(6 Suppl):S12-19.
15. Donati MB, Falanga A. Pathogenic mechanisms of thrombosis in malignancy. *Acta Haematol* 2001; 27:585-592.
16. De Cicco M. The prothrombotic state in cancer: pathogenesis mechanisms. *Critic Reviews in Hematol and Oncol.*2004; 50(3):187-196.
17. Taylor FB, Toh CH, Hoots WK, et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2001; 86(5):1327-1330.
18. Kalimo H, Kaste M, Haltia M. Vascular diseases. In: Graham DI, Lantos PL, (eds): *Greenfield's Neuropathology*, 7th ed. London: Arnold; 2002:233-280.
19. Blacker DJ. In-hospital stroke. *Lancet Neurol* 2003; 2:741-746.
20. Garosi L, Mc Connell JF, Platt SR, et al. Results of Diagnostic Investigations and Long-Term Outcome of 33 Dogs with Brain Infarction (2000-2004). *J Vet Intern Med* 2005; 19:725-731.
21. Haller S, Lyrer P. Malignancy and Stroke. *Seminars in Cerebrovascular Diseases and Stroke* 2005; 5 (1):47-54.
22. Jauch EC, Elias B. Intracerebral Hemorrhage. Pathophysiology and Management. *Air Med J* 1999; 18(2):62-67.
23. Jinn-Rung Kuo, Tsung-Jer Chou, Chung-Ching Chio. Coagulopathy as a parameter to predict the outcome in head injury patients-analysis of 61 cases. *J Clinic Neuroscience* 2004; 11(7): 710-714.
24. Nedeltchev K, Thomas J.L, Stepper F, et al. Long-term Outcome of Acute Spinal Cord Ischemia Syndrome. *Stroke* 2004; 35(2):560-565.
25. Neer TM. Fibrocartilaginous emboli. *Vet Clin of Nort Am: Small Anim Pract* 1992; 22(4): 1017-1026.
26. Dyce J, Houlton J. Fibrocartilaginous embolism in the dog. *J Small Anim Pract* 1993; 34: 332-336.
27. Piriou V, Feugier P, Granger S et al. Ischemia of the lower limbs: anaesthesia and intensive care. *Ann Franç d'Anesth et de Réanim* 2004; 23 :1160-1174.
28. Heiland S. Diffusion-and perfusion-weighted MR imaging in acute stroke: Principles, methods, and applications. *Imaging Decisions in MRI* 2003; 4:13-25.
29. Donahue S, Otto C. Thromboelastography: a tool for measuring hypercoagulability, hypocoagulability, and fibrinolysis. *J Vet Emerg Crit Care* 2005; 15(1): 9-16.
30. Yu M, Nardella BS, Pechet L. Screening tests of disseminated intravascular coagulation: guidelines for rapid and specific laboratory diagnosis. *Crit Care Med* 2000; 28:1777-1780.
31. Bauer KA, Rosenberg RD. The pathophysiology of the pre-thrombotic state in humans: insights gained from studies using markers of hemostatic system activation. *Blood* 1987; 70:343-350.



NUEVO

VETESSENTIALS

EXCLUSIVO PARA VETERINARIOS



Ayuda a reducir la placa y el sarro mediante su acción clínicamente probada de "cepillo de dientes"



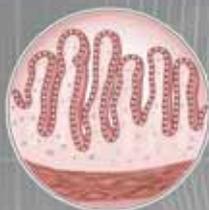
Favorece un peso saludable con niveles clínicamente probados de L-carnitina y altos niveles de fibra



Ayuda a mantener un tracto urinario sano mediante niveles controlados de minerales y de pH



Ayuda a mantener la piel y el pelo saludables con ácidos grasos omega-6.



Favorece un tracto digestivo sano con una combinación de fibra soluble e insoluble



Tecnología única de fibras naturales monodireccionales

Una gama única y sencilla que responde a las necesidades de tu clínica y a las de tus clientes



De venta exclusiva en clínicas veterinarias, Hill's™ Science Plan™ VetEssentials tiene una tecnología única que satisface las necesidades esenciales de las mascotas de tus clientes y ofrece:

- Una gama sencilla con 9 productos fáciles de manejar
- Exclusividad veterinaria para reforzar el cumplimiento, la lealtad y para generar visitas más frecuentes a la clínica.

Para más información ponte en contacto con tu gestor comercial de Hill's.
www.hillspet.es/vetessentials



BENEFICIOS CLÍNICAMENTE PROBADOS

Nutrición avanzada con beneficios clínicamente probados



vets' no.1 choice™

Estas cinco necesidades esenciales están cubiertas por Hill's™ Science Plan™ VetEssentials Feline Young Adult y varían según el producto.
*Marcas registradas propiedad de Hill's Pet Nutrition, Inc. 2010



Servicio integral de imagen para tu clínica

web, newsletters, cartelería, papelería, señalética interior y decoración



**EMPRESA ESPECIALIZADA EN
COMUNICACIÓN VETERINARIA**

Mejía Lequerica n12 5^o - 4^a 08028 Barcelona
info@icesaludvet.com | telf.: 93 409 41 85