



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

Alteraciones hemostáticas en perros y gatos

Hemostatic disorders in dogs and cats

Autor/es

Diana Galvis Reyes

Director/es

M^a Pilar Arruebo Loshuertos
Miguel Ángel Plaza Carrión

Facultad de Veterinaria

2022

ÍNDICE

Abreviaturas	1
Resumen	2
Abstract	2
Introducción	3
1. Hemostasia	3
1.1 Hemostasia primaria	3
1.2. Hemostasia secundaria	7
2. Fibrinólisis	11
Justificación y objetivos	12
Resultados y discusión	13
1. Alteraciones hemostáticas	13
1.1 Alteraciones de la hemostasia primaria	13
1. 2. Alteraciones de la hemostasia secundaria	18
1.2.1. Coagulopatías secundarias adquiridas	18
1.2.2. Coagulopatías hereditarias	20
1.3. Coagulación vascular intradiseminada (CID)	25
1.4. Trombosis e hipercoagulabilidad	26
2. Diagnóstico	26
2.1. Anamnesis e historia clínica	26
2.2. Tests para evaluar la hemostasia	27
2.2.1. Hemostasia primaria	28
2.2.2. Hemostasia secundaria	28
2.2.3. Fibrinólisis	30
Conclusiones	32
Conclusions	33
Valoración personal	34
Bibliografía	35

Abreviaturas

- **AMPc**: adenosin monofosfato cíclico
- **CaIDAG-GEFI**: factor I de intercambio de guanina regulado por diacilglicerol y calcio
- **CID**: coagulación intravascular diseminada
- **DAG**: diacilglicerol
- **FDP**: productos de degradación de fibrina
- **FT**: factor tisular
- **GMPc**: guanosín monofosfato cíclico
- **HMWK**: cininógeno de alto peso molecular
- **IMT**: trombocitopenia inmunomediada
- **IC**: índice de coagulación
- **IP₃** : inositol trifosfato
- **NO**: óxido nítrico
- **PAF**: factor de activación plaquetario
- **PAI-1**: inhibidor del activador del plasminógeno
- **PARS**: receptores activados por proteasas
- **PGI₂**: prostaciclina G₁₂
- **PIVKAs**: proteínas inducidas por el antagonismo de la vitamina K
- **PK**: precalicreína
- **PKC**: proteína cinasa C
- **TAFI**: inhibidor de la fibrinólisis activable por la trombina
- **TEG**: tromboelastografía
- **TEP**: tromboembolismo pulmonar
- **TFPI**: proteína inhibidora de la vía del factor tisular
- **TGF- α** : factor de crecimiento tumoral
- **TP**: tiempo de protrombina
- **tPA**: activador tisular del plasminógeno
- **TT**: tiempo de trombina
- **TTPa**: tiempo parcial de tromboplastina activada
- **TxA₂**: tromboxano A₂
- **VPM**: volumen plaquetario medio
- **vWF**: factor de von Willebrand

Resumen

Las alteraciones que afectan a los elementos implicados en la coagulación de la sangre son frecuentes en perros y gatos. Las coagulopatías no solo aparecen como sangrado excesivo, sino que también pueden cursar con la formación anormal de trombos que provoquen una oclusión vascular.

Las causas son muy diversas, abarcan desde problemas genéticos en la codificación de proteínas hasta enfermedades de afección sistémica en las que la coagulopatía es secundaria. Los pacientes pueden estar sanos clínicamente, padecer síntomas leves como petequias o presentar una hemorragia que ponga en riesgo su vida.

La existencia de muchas variables en estas enfermedades hace que su diagnóstico, tratamiento y estudio, en ocasiones, sea complicado. Este hecho se ve reforzado en las coagulopatías hereditarias, las cuales son de gran interés en la cría de algunas razas con predisposición genética, aunque en general el número de animales afectados es escaso.

Entre las alteraciones de la coagulación en perros y gatos son frecuentes la trombocitopenia, la coagulación intravascular diseminada y las debidas a intoxicaciones. Muchas de las alteraciones hereditarias no se diagnostican, pero entre ellas predomina la hemofilia A.

Para el tratamiento de pacientes con coagulopatía se debe administrar terapia de soporte y transfusiones en función de la deficiencia que padezca. En veterinaria se emplea el plasma fresco congelado.

En medicina humana, las patologías de la coagulación están ampliamente estudiadas, lo cual permite tomar ventaja de sus avances y aplicarlos a la clínica de pequeños animales.

Abstract

Disorders affecting the elements involved in blood coagulation are frequent in dogs and cats. Coagulopathies do not only appear as excessive bleeding, but can also include abnormal thrombus formation leading to vascular occlusion.

There are several causes, ranging from genetic problems in protein coding to secondary coagulopathies in systemic diseases. Patients can appear clinically healthy and have mild symptoms such as petechiae or they can present life-threatening haemorrhages.

Diagnosis, treatment and research can be complicated because of the existence of many variables. This is particularly true for hereditary coagulopathies, which are of great interest in

the reproduction of certain breeds that are genetically predisposed to them, although the number of animals affected is small.

Among coagulation disorders in dogs and cats, thrombocytopenia, disseminated intravascular coagulation and those caused by intoxication are frequent. Many hereditary conditions go undiagnosed but haemophilia A is predominant among them.

Supportive therapy and transfusions should be used to treat patients with coagulopathy on the basis of their deficiencies. Fresh frozen plasma is used in veterinary medicine.

In human medicine, coagulation pathologies have been widely researched, allowing us to take advantage of the advances and apply them in the small animal clinic.

Introducción

La hemostasia cumple la función de evitar la pérdida de sangre para mantener la correcta perfusión de los tejidos del organismo. Se lleva a cabo mediante tres procesos fisiológicos: hemostasia primaria, hemostasia secundaria y fibrinólisis. El correcto funcionamiento de estos procesos se puede ver alterado por diversas patologías. En pequeños animales, estas patologías son debidas a diversas causas, tanto congénitas como adquiridas. El diagnóstico de estas alteraciones, mediante anamnesis y/o pruebas laboratoriales, es fundamental para implementar los tratamientos más adecuados.

1. Hemostasia

La hemostasia es un proceso fisiológico muy complejo que requiere de la existencia de un equilibrio entre diversos elementos como células endoteliales, plaquetas, fibroblastos, factores de coagulación, inhibidores y proteínas de la matriz extracelular. Normalmente, este mecanismo se activa cuando los vasos sanguíneos se lesionan. Se produce una exposición de la sangre al colágeno subendotelial, lo que provoca adhesión plaquetaria local. Una vez activada la hemostasia primaria, las plaquetas agregadas forman el tapón hemostático primario cuyo periodo vital es corto e inestable. Por otra parte, este tapón sirve mientras se va desarrollando la hemostasia secundaria, cuyo inicio ocurre de forma casi simultánea a la primaria y conduce a la formación de fibrina mediante la cascada de coagulación (Couto, 2019).

1.1 Hemostasia primaria

En la hemostasia primaria pueden diferenciarse dos etapas: una vascular y otra plaquetaria.

Fase vascular:

Tras la lesión del endotelio, se produce una vasoconstricción refleja en los vasos sanguíneos de la zona afectada. Se enlentece el flujo sanguíneo para evitar la pérdida de sangre y el arrastre de las plaquetas y los factores de coagulación. Este suceso, contribuirá a que se produzca el tapón plaquetario y la cascada de coagulación ya que asegura el contacto entre las plaquetas y entre los factores de coagulación (Harvey, 2012).

Fase plaquetaria:

Las plaquetas son un elemento muy importante de la coagulación por su función en la formación del tapón plaquetario. Se trata de las células sanguíneas más pequeñas, son ovaladas y anucleadas, formadas a partir de los megacariocitos. La formación plaquetaria se da mayoritariamente en la médula ósea pero en estudios recientes con ratones se ha visto que el pulmón podría ser responsable de hasta el 50% de la síntesis plaquetaria (Lefrançois et al., 2017). Su vida útil es de 5 a 7 días y van disminuyendo de tamaño a medida que envejecen. Después de cumplir su función en la coagulación o al final de su vida útil, son fagocitadas por neutrófilos y macrófagos y degradadas completamente en el bazo.

Las plaquetas contienen tres tipos de gránulos: gránulos densos, gránulos α y lisosomas. Los gránulos densos o gránulos delta contienen pequeñas moléculas, entre las que destacan el calcio, el ATP, el ADP, los polifosfatos, la serotonina, la histamina y la epinefrina. En las primeras fases de activación plaquetaria, se liberará su contenido al espacio vascular (Holinstat, 2017).

Los gránulos α engloban proteínas de mayor tamaño que serán liberadas al espacio vascular o se adherirán a la membrana plaquetaria. Entre ellas, se encuentran la P-selectina, el fibrinógeno, la fibronectina, el factor V, el factor VIII, el factor IV plaquetario, el factor de crecimiento derivado de plaquetas y el factor de crecimiento tumoral (TGF- α) (Zaidi y Green, 2019).

El tercer tipo es un gránulo lisosómico cuya función principal es la degradación proteica mediante catepsinas, elastasas, colagenasas y carboxipeptidasas. Otras de sus funciones son la degradación de carbohidratos y la hidrólisis del ácido fosfórico (Frelinger, Michelson y Gremmel, 2016).

La intervención de las plaquetas se desarrollará por el daño producido en el vaso. En este punto, la matriz subendotelial expuesta posee una glicoproteína que promueve la adhesión plaquetaria a dicha zona. Se trata del factor de von Willebrand (vWF), que es sintetizado por células endoteliales, megacariocitos y plaquetas. Las células endoteliales lo secretan a la

circulación o lo almacenan en cuerpos de Weibel-Palade, mientras que los megacariocitos y las plaquetas lo almacenan en los gránulos hasta que se produzca la activación. El vWF tiene sitios de unión para el colágeno, el fibrinógeno y las plaquetas, por lo que se une a la glicoproteína GPIb/IX/V presente en la superficie plaquetaria (Figura 1). Las plaquetas también pueden unirse al colágeno mediante la glicoproteína GPVI y la integrina $\alpha_2\beta_1$.

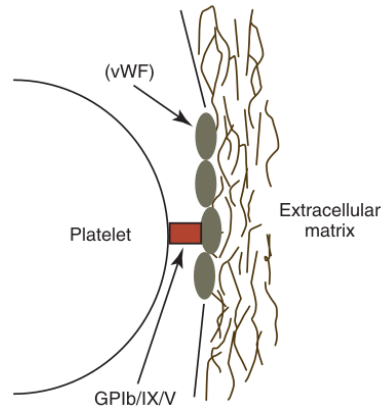


Figura 1. El factor de von Willebrand (vWF) se une al complejo GPIb/IX/V presente en la superficie plaquetaria.

Tomado de Harvey (2012).

Activación plaquetaria

La activación plaquetaria se produce por la unión a diversos agonistas como el colágeno, el tromboxano A_2 (TxA_2) y la trombina. Esta unión provoca la activación de la fosfolipasa C presente en la membrana plaquetaria, que dará lugar, tras la división del fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato, por una parte al inositol trifosfato (IP_3) y por otra al diacilglicerol (DAG). El IP_3 difunde a través del citoplasma y provoca la liberación de iones Ca^{2+} de los gránulos densos. Los iones Ca^{2+} intracelulares y el DAG activan la proteína cinasa C (PKC) y el factor 1 de intercambio de guanina (CalDAG-GEFI). El CalDAG-GEFI participará en la activación de la integrina GPIIb/IIIa.

Finalmente, estas reacciones dan lugar a la síntesis de TxA_2 , cambios en la forma de las plaquetas, activación de integrinas, así como secreción, agregación y actividad procoagulante de las plaquetas. Los cambios en la forma se producen gracias al citoesqueleto de actina que permite formar unas células aplanadas. Durante esta fase también se extienden los filopodios que permitirán un aumento en la superficie plaquetaria (Aslan et al, 2012).

La fosfolipasa A_2 también es activada produciendo la hidrólisis de fosfolípidos del sistema tubular denso, dando lugar al ácido araquidónico, el cual, mediante la ciclooxygenasa, da lugar al TxA_2 en las plaquetas y a la prostaciclina GI_2 (PGI_2) en el endotelio. Esta fosfolipasa, al igual

que las células endoteliales y los leucocitos, está implicada en la síntesis del factor de activación plaquetario (PAF), importante en la agregación plaquetaria y en la inflamación.

Debido a la estimulación por parte de agonistas como la trombina y el PAF, las células endoteliales producen PGI_2 , que tiene efecto antiagregante. Esta acción antiagregante es producida porque estimula la síntesis de adenosin monofosfato cíclico (AMPC) en las plaquetas y aumenta el óxido nítrico (NO), que da lugar a la formación de guanosín monofosfato cíclico (GMPc).

La activación de las plaquetas también provoca que se produzca una redistribución de los fosfolípidos, especialmente de fosfatidilserina, por lo que la lámina externa de las plaquetas queda cargada negativamente. Estos fosfolípidos presentes en la superficie de las plaquetas activadas se denominan factor plaquetario 3. La coagulación se producirá más rápidamente debido a que el calcio se unirá al factor plaquetario 3 y a los factores de coagulación con grupos carboxilo cargados negativamente. La unión de los factores de coagulación y las plaquetas dificultará la acción sobre estas por parte de los inhibidores.

Durante esta fase tiene lugar la formación de las denominadas micropartículas plaquetarias, que se producen a partir de la formación de vesículas de membrana en las plaquetas. Se trata de una respuesta celular que podría funcionar como mecanismo de señalización intercelular y que, actualmente, se está investigando hasta qué punto podría intervenir en algunas alteraciones de la hemostasia. Estas micropartículas pueden tener diversos orígenes celulares como células endoteliales, monocitos y células neoplásicas. Se cree que estas micropartículas tienen actividad procoagulante porque expresan proteínas como el factor V o el factor tisular, o fosfolípidos como la fosfatidilserina (Helmond, Catalfamo y Brooks, 2013).

Agregación plaquetaria

El ADP, la trombina, el TxA_2 y el PAF son los principales agonistas implicados en la agregación plaquetaria (Figura 2). Debido a su actuación, se produce la exposición y activación de una integrina, la GPIIb/IIIa. La agregación se produce cuando las moléculas de fibrinógeno se unen al complejo GPIIb/IIIa de plaquetas contiguas. Este tapón plaquetario puede ser suficiente para detener pequeñas hemorragias y el tiempo que tarda en formarse se mide mediante la prueba del tiempo de sangrado (Harvey, 2012).

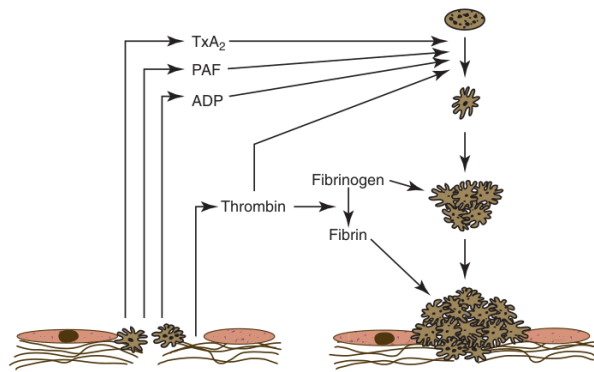


Figura 2. Sustancias implicadas en la agregación plaquetaria. Tomado de Harvey (2012)

1.2. Hemostasia secundaria

La hemostasia secundaria se encargará de transformar el tapón hemostático de fibrinógeno soluble en un tapón definitivo y estable. Se trata de un sistema muy regulado, cuya activación se produce de forma simultánea a la activación plaquetaria. Las enzimas activas se encargarán de transformar proenzimas en enzimas activas, que a su vez pueden combinarse con cofactores para dar lugar a actividades enzimáticas que actuarán en forma de cascada. Estos complejos requieren de calcio y de los fosfolípidos de membrana cargados negativamente para poder desarrollar sus funciones con la máxima eficacia, por lo que la mayoría de reacciones tienen lugar en la superficie de una plaqueta activada. Los quelantes de calcio como el EDTA o el citrato impedirán que se active la cascada tras tomar una muestra de sangre.

El sistema de coagulación suele dividirse en la vía intrínseca, la extrínseca y la común pero hay que destacar que in vivo se producen activaciones cruzadas.

Los factores de coagulación implicados pertenecen al grupo de las serinproteasas, cuya actividad catalítica se debe a la tríada formada por el residuo de serina, la histidina y el ácido aspártico. Hay factores de coagulación como el II, el VII, el IX y el X que sufren una carboxilación dependiente de la vitamina K. La deficiencia de esta o la presencia de antagonistas como la warfarina implicaría una reducción en la actividad de los factores de coagulación (McRae, 2011).

Iniciación - vía extrínseca

La cascada de la coagulación empieza cuando, tras una lesión, las células sanguíneas se exponen al factor tisular (FT); una parte del factor VII se activa y se forma un complejo con dicho factor (FT-VIIa). De manera fisiológica, el FT no está en la circulación sanguínea sino en las células que se encuentran en las paredes de los vasos y alrededores como los fibroblastos y

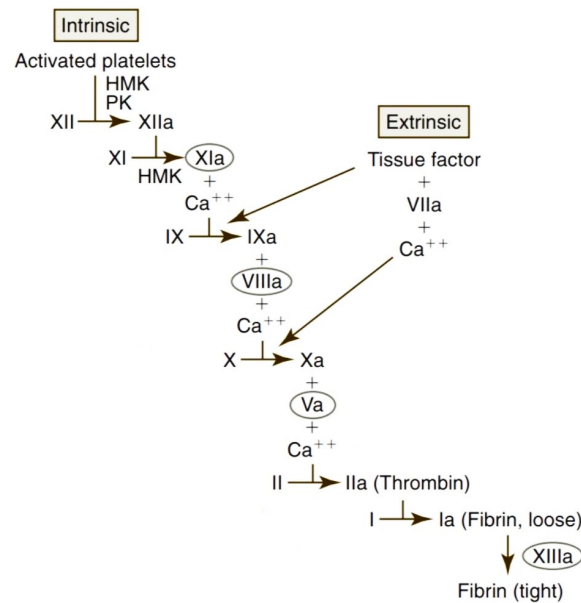


Figura 4. Vías intrínseca, extrínseca y común de la coagulación. Tomado de Harvey (2012)

Para amplificar la coagulación, la trombina también activa las plaquetas al unirse a los receptores activados por proteasas (PARs) y al complejo GPIb/IX/V. Tras esta activación, se induce la formación de los agonistas anteriormente mencionados (TxA₂, PAF y ADP), dando lugar a la agregación plaquetaria y a la formación del trombo. De esta forma, se exponen fosfolípidos cargados negativamente, que son procoagulantes, y en algunas especies, los gránulos plaquetarios liberan factores de coagulación. El complejo vWF/FVIII se une a las plaquetas activadas y la trombina se encarga de activar una parte de FVIII, produciendo FVIIIa unido a las plaquetas y separado del factor vWF. La trombina activa también el factor V y el factor XI. En conclusión, se obtienen plaquetas cuyas superficies tienen fosfolípidos cargados negativamente, FVa, FVIIIa y FXIa lo que conseguirá que la cascada de coagulación se extienda rápidamente (Figuras 3 y 4).

Propagación - vía intrínseca

La activación del factor XII es inducida por su contacto con superficies cargadas negativamente. Hay diversas moléculas que pueden inducir su activación en animales, como el colágeno, la heparina proveniente de mastocitos, ácidos nucleicos, etc. Se trata de un factor cuya deficiencia no se asocia con tendencias a padecer hemorragias, sin embargo, hay estudios en modelos animales que demuestran que puede tener un importante papel en enfermedades tromboembólicas. El FXIIa participa en la activación del sistema inflamatorio calicreína-cinina, produciendo bradicinina. De esta manera, si se inhibe farmacológicamente la activación de este factor, se puede interferir en diversas enfermedades trombóticas e inflamatorias como el

tromboembolismo venoso, la formación de edemas y algunas encefalomiELITIS (Nickel et al., 2017).

El factor XIIa puede autohidrolizar el factor XII y producir más cantidad de él mismo. Además, el FXIIa interactúa con la precalicreína (PK), que se une al cininógeno de alto peso molecular (HMWK). La interacción entre el FXIIa y la precalicreína genera calicreína. El FXIIa activa al factor XI que también se une con el HMWK, propagándose, de esta forma, la vía intrínseca de coagulación. La calicreína, a partir de HMWK, genera bradicinina, que estimula la liberación del activador tisular del plasminógeno (tPA) y regula el NO intravascular y la PGI₂ (Schmaier, 2016).

El FXI se une a las plaquetas activadas mediante el HMWK y se activa por la trombina (generada por el factor tisular), por el FXIIa y de forma autógena por FXIa. La deficiencia de este factor produce hemorragias leves, ya que no contribuye significativamente en la formación de trombina (Renné et al., 2009). El factor IX es activado, por una parte por el FXIa y, por otra parte, por el complejo FT-VIIa; este complejo, localizado en las células portadoras de FT, difundirá FIXa a la superficie de las plaquetas activadas. En este punto, el FIXa se asocia con el FVIIIa y activa el FX. El FXa también puede provenir de la superficie de células portadoras de FT, pero en pequeñas cantidades, ya que cuando se separa de dichas células, es inactivado por la antitrombina y por la proteína inhibidora de la vía del factor tisular (TFPI). Finalmente, sobre la superficie de plaquetas activadas, se asocia el FXa y el FVa para generar grandes cantidades de trombina a partir de la protrombina cuya función será convertir el fibrinógeno (FI) en fibrina. Los monómeros de fibrina se unen mediante enlaces de hidrógeno inestables alrededor del tapón plaquetario

Para que se produzca la formación de un trombo estable, es necesaria la presencia de enlaces covalentes. El factor estabilizador de la fibrina (FXIII) se activa por la trombina, dando lugar a FXIIIa, que es dependiente del calcio y forma enlaces covalentes entre la lisina y la glutamina de la fibrina. Se forma un polímero proteico insoluble que estabiliza el tapón plaquetario. Para que la fibrina sea más resistente a la lisis, la trombina activa el inhibidor de la fibrinólisis (TAFI) y se incorporan polifosfatos provenientes de los gránulos densos plaquetarios.

El proceso de coagulación debe ser regulado para asegurar la permeabilidad vascular. Tras una lesión, no solo se ponen en marcha mecanismos que favorecen la coagulación sino también aquellos que la limitan.

Las células endoteliales juegan un papel importante en este proceso: liberan PGI₂ y NO, que son vasodilatadores que impiden la agregación plaquetaria y mediante una enzima que posee ADPasa degradan el ADP de las plaquetas. Además, se sintetizan proteoglicanos que acelerarán

la inactivación de los factores de coagulación por parte de la antitrombina. La antitrombina, cuya actividad puede ser acelerada por la heparina, forma complejos con la trombina y con otros factores de coagulación. La α -2-macroglobulina también forma enlaces con la trombina e impide la activación de algunos factores.

Las células endoteliales, poseen en su membrana la trombomodulina que se unirá a la trombina e inhibirá la actividad de esta. El complejo formado por la trombina y la trombomodulina activa la proteína C que, una vez activa, interacciona con su cofactor, la proteína S, para frenar la coagulación mediante la proteólisis de FVa y de FVIIIa de las plaquetas activadas. Esta proteína también promueve la fibrinólisis inactivando el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1).

Las plaquetas secretan, a partir de los gránulos α , inhibidores como la proteasa nexina-1 y 2. La 1 inactiva la trombina y las proteasas fibrinolíticas, mientras que la 2 inhibe el FXIa que no se encuentre unido a plaquetas activas. Por otra parte, poseen inhibidores menos importantes como el inhibidor C1 (Sang et al., 2021).

2. Fibrinólisis

La fibrinólisis depende de la acción de la plasmina y esta se regula gracias a dos activadores del plasminógeno: el tPA y activador del plasminógeno tipo uroquinasa. Como agonista de este proceso, también está la proteína C que incrementa la fibrinólisis porque inactiva el PAI-1. Este PAI-1 es el principal inhibidor de la fibrinólisis y es el compuesto cuya deficiencia está asociada a diversas enfermedades trombóticas.

El plasminógeno se une al trombo de fibrina y se produce el paso de plasminógeno a plasmina gracias a los activadores (Figura 5). La plasmina produce la hidrólisis del fibrinógeno y la fibrina, generando productos de degradación de fibrina (FDP), que tendrán propiedades anticoagulantes. En este proceso, cuando la fibrina ya ha sido estabilizada por el factor XIII, se genera el dímero-D.

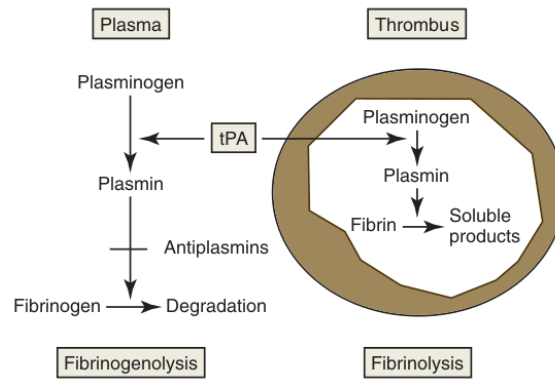


Figura 5. Diagrama de la acción del activador tisular del plasminógeno (tPA) y de la plasmina. Tomado de Harvey, 2012.

Otros inhibidores de la fibrinólisis son el TAFI, la α_2 -macroglobulina que inhibe la proteína C y limita la plasmina y la α_2 -antiplasmina que inhibe la plasmina no unida (Wong, Koch y Behling-Kelly, 2017; Couto, 2019).

Justificación y objetivos

El correcto funcionamiento de los procesos fisiológicos que se llevan a cabo durante la hemostasia se puede alterar por diversas patologías. En pequeños animales, como el perro y el gato, estas patologías son debidas a diversas causas, tanto congénitas como adquiridas, que pueden provocar sangrados excesivos o bien trombosis. El diagnóstico de estas, mediante anamnesis y/o pruebas laboratoriales, es fundamental para implementar los tratamientos más adecuados.

Por ello, este trabajo fin de grado pretende abordar las posibles causas, presentaciones clínicas y pruebas diagnósticas de las distintas alteraciones en los procesos hemostáticos en el perro y el gato. Mediante una revisión bibliográfica se busca aportar un enfoque actualizado de la situación de la medicina veterinaria en este ámbito.

Metodología

La realización de este trabajo ha consistido en una revisión bibliográfica mediante la consulta de libros y artículos científicos especializados en el tema de la hemostasia y sus alteraciones. Para este cometido, se han utilizado los medios disponibles en la biblioteca de la Universidad de Zaragoza y de la Universidad Autónoma de Barcelona. Además, se ha realizado una búsqueda bibliográfica a través de bases de datos accesibles en internet como PubMed, Web of

Science, Scopus y ScienceDirect. Para la búsqueda bibliográfica se han utilizado las siguientes palabras clave: “haemostasis”, “coagulopathy”, “haemorrhage”, “platelets”, “bleeding” y “bleeding disorders”.

Resultados y discusión

1. Alteraciones hemostáticas

1.1 Alteraciones de la hemostasia primaria

Las alteraciones primarias se caracterizan por la presencia de sangrado superficial como petequias y equimosis (Figura 6) o interno como epistaxis, melena y hematuria. Es frecuente que se presente sangrado espontáneo o excesivo tras una cirugía. La trombocitopenia es la más frecuente pero también pueden darse la enfermedad de von Willebrand y otras trombopatías (Callan y Giger, 2001).



Figura 6. Petequias y equimosis en la mucosa del labio superior de un perro. Tomado de Mylonakis y Theodorou, 2017.

- Trombocitopenia:

Es la situación patológica en la que el número de plaquetas está disminuido, ya sea por una disminución en la producción, un aumento en su utilización o porque se están destruyendo.

En muchas ocasiones, no hay una distinción clara en las causas por lo que la trombocitopenia suele ser multifactorial e ir acompañada de otros hallazgos clínicos. Es el caso de la trombocitopenia leve-moderada (50.000-200.000 plaquetas/ μ L) podría tratarse de una etiología vírica, bacteriana, inflamatoria, neoplásica o por otros factores como la vacunación o una hemorragia.

La trombocitopenia que cuenta con recuentos inferiores a 20.000 plaquetas/ μ L, se considera severa y puede producir sangrado espontáneo y otros signos clínicos relevantes. En perros y gatos, puede estar causada por:

- Infecciones por rickettsias como *Ehrlichia* (*E. ewingii* y *E. canis*) y *Anaplasma* (*A. phagocytophilum* y *A. platys*). *Anaplasma platys* infecta las plaquetas produciendo trombocitopenia cíclica (Gaunt et al., 2010). *E. canis* en su fase aguda puede causar trombocitopenias severas y en su fase crónica puede dar lugar a hipoplasia medular. Las enfermedades rickettsiales suelen tener una parasitemia de corta duración por lo que su diagnóstico se confirma mediante pruebas SNAP, títulos de anticuerpos o PCR (Bulla et al., 2004).

- Trombocitopenia inmunomediada (IMT): La trombocitopenia inmunomediada primaria es una causa bastante común de trombocitopenia en perros. Se produce cuando hay anticuerpos que se unen a la superficie plaquetaria y provocan su fagocitosis por parte de los macrófagos. Los anticuerpos pueden ser autoanticuerpos antiplaquetarios, complejos inmunes unidos a la membrana plaquetaria o anticuerpos que se han unido a las plaquetas porque los antígenos de estas se han modificado (Putsche y Kohn, 2008). El diagnóstico se basa en la exclusión de otras enfermedades subyacentes y la tasa de supervivencia es bastante elevada. El tratamiento se basa en el uso de corticosteroides (Simpson, Chapman y Klag, 2018).

El otro tipo sería la IMT secundaria que resulta de la exposición en la superficie plaquetaria de antígenos ocultos o alterados debido a fármacos, agentes infecciosos, neoplasias u otras patologías inmunomediadas. Entre las enfermedades infecciosas que pueden provocarla encontraríamos nuevamente la ehrlichiosis y la babesiosis. Las neoplasias pueden ser linfomas o hemangiosarcomas y los fármacos trimetropim/sulfadiazina y fenilbutazona (Putsche y Kohn, 2008). Principalmente son las hembras las que se ven afectadas por IMT aunque también se cree que hay diversas razas con predisposición genética como Cocker Spaniels, Caniches, German Shepherd Dogs y Old English Sheepdogs (Cortese, Christopherson y Pelagalli, 2020).

En un estudio realizado en gatos con trombocitopenia se ha visto que en algunas enfermedades como la peritonitis infecciosa felina, la leucemia y la inmunodeficiencia felina, los animales presentaban anticuerpos unidos a plaquetas, por lo que el sistema inmune interviene en la patogenia (Kohn, Linden y Leibold, 2006).

- Coagulación intravascular diseminada (CID): Debido a la activación sin regulación de la hemostasia de forma generalizada pueden agotarse las plaquetas (Ralph y Brainard, 2012).

- Patologías de la médula ósea: Se da en patologías de la médula ósea como la hipoplasia, la aplasia y las mielopatías en las que se sustituye el tejido hematopoyético normal, como las neoplasias mieloides, las neoplasias linfoides y el mieloma múltiple. Hay diversos fármacos y agentes infecciosos que pueden afectar a la médula, como es el caso de los gatos que padecen

infecciones virales como las producidas por los virus de la leucemia felina (FeLV) y de la inmunodeficiencia felina (FIV). En ellos, parece que la patogénesis se debe, entre otras cosas, a la presencia del virus en las células precursoras, dando lugar a una disminución en la megacariocitopoyesis (Harvey, 2012). Existen otras causas menos comunes como la infiltración de la médula ósea por células no hematopoyéticas (mieloptisis) o la mielofibrosis que también pueden afectar al número de plaquetas.

Un trastorno poco frecuente en pequeños animales es la trombocitopenia amegacariocítica adquirida, de la cual se han estudiado pocos casos. En humanos suele estar causada por fármacos, infecciones o enfermedades inmunomediadas, produciendo una disminución del recuento plaquetario por la escasa o inexistente cantidad de megacariocitos en la médula ósea (Lachowicz et al., 2004)

- **Trombocitopenia hereditaria:** La más estudiada es una enfermedad autosómica recesiva que afecta a la raza Cavalier King Charles Spaniel. Se trata de una trombocitopenia idiopática con presencia de macrotrombocitos, que son producto de una división incorrecta de los megacariocitos debido a defectos en la $\beta 1$ -tubulina. Esta mutación también se ha observado en otras razas como Norfolk, Cairn Terriers y Akita Inu (Hayakawa et al., 2016)

A diferencia de los perros, los gatos tienen tamaños muy variables de plaquetas, pudiendo llegar a ser tan grandes como los eritrocitos en gatos sin patologías. En gatos que padecían FeLV se han descrito macrotrombocitos (Boyce et al., 1986).

- **Defectos en las funciones plaquetarias:**

Se trata de animales con un número de plaquetas normal, pero con signos clínicos de alteraciones en la hemostasia primaria. Estos defectos pueden ser adquiridos o heredados. Entre los heredados se encuentran la hematopoyesis cíclica de los perros de la raza Grey Collie y las deficiencias en los gránulos densos de los American Cocker Spaniel. La hematopoyesis cíclica es una enfermedad autosómica recesiva que cursa con etapas de neutropenia y trombocitopenia ya que afecta a todas las células madre. En la raza American Cocker Spaniel hay deficiencias en los compuestos presentes en los gránulos densos de las plaquetas, lo que puede dar lugar a hemorragias tras traumatismos leves o tras manipulaciones hospitalarias (Cortese, Christopherson y Pelagalli, 2020).

El trastorno que se produce cuando hay un defecto en la integrina GPIIb-IIIa de la membrana de las plaquetas se denomina trombostenia de Glanzmann. Esta integrina se encarga de unir plaquetas continuas, de manera que, aunque el número de plaquetas sea normal, no se

produce la agregación. Las razas en las que se han realizado estudios moleculares para llegar al origen genético de la enfermedad son el Perro de Montaña de los Pirineos y los Otterhounds, donde se ha visto que afecta de manera diferente al gen que codifica GPIIb-IIIa (Haysom et al., 2016).

El síndrome Chediak-Higashi es una patología autosómica recesiva descrita en gatos persa que se caracteriza por defectos en los gránulos plaquetarios que impiden generar correctamente ADP, serotonina y cationes. Cursa por otra parte con pigmentaciones de melanina en la piel y en los ojos y gránulos en el citoplasma de los leucocitos (Prieur y Collier, 1981).

Por último, se ha descrito una mutación en el gen del receptor P2Y12 para ADP ubicado en la superficie plaquetaria, que causa sangrado en perros boyeros suizos que son homocigotos para este trastorno.

Respecto a los defectos en la transducción de señales se han estudiado mutaciones en el gen que codifica el CalDAG-GEFI, que provoca patologías en perros de las razas Basset Hound, Landseer y Spitz. Por otra parte, en un perro pastor alemán se han caracterizado mutaciones en el gen que codifica la proteína de adhesión kindlin-3, cuya consecuencia es el impedimento de la activación de la integrina GIIb/IIIa, pudiendo provocar sangrados graves (Cortese, Christopherson y Pelagalli, 2020). En esta misma raza también se ha descrito el síndrome de Scott canino, un trastorno basado en la falta de actividad procoagulante plaquetaria debido a la disminución de protrombinasa y dificultades en la externalización de fosfolípidos de membrana. Se manifiesta principalmente con hematomas postoperatorios pero no hay sangrado espontáneo (Jandrey et al., 2012).

- **Enfermedad de von Willebrand**

Se trata de una enfermedad hereditaria caracterizada por anomalías cualitativas o cuantitativas en el factor de von Willebrand. Es muy común en perros, pero rara de encontrar en gatos.

Se puede dividir en tres tipos: el tipo I, que consiste en una disminución de la concentración o de la actividad del vWF (menos del 50 %); el tipo II, que se caracteriza por tener concentraciones bajas o normales de un vWF alterado; y el tipo III, en el que prácticamente no hay vWF. La forma de heredar esta enfermedad puede ser de manera autosómica dominante con penetración incompleta (tipo I) o autosómica recesiva (tipos II y III). Se da más frecuentemente en perros pastores alemanes, pinschers, caniches y golden retrievers.

La enfermedad de von Willebrand adquirida en humanos se relaciona con hipotiroidismo pero en perros no se ha podido demostrar una correlación. Estudios con dobermans tratados con

hormona tiroidea T4 no muestran una mejoría en la concentración/actividad del vWF (Mooney, 2011).

En gatos se creía que la enfermedad (tipo III) podría estar limitada a la raza Himalaya, sin embargo, se han descrito dos casos en gatos de otras razas. Uno de ellos es el estudio realizado por Bebar, Sinnott y Brooks (2014) en un gato doméstico de pelo largo en el que se emplea la técnica de ELISA de alta sensibilidad para confirmar la enfermedad. Normalmente esta enfermedad produce un sangrado prolongado tras intervenciones quirúrgicas pero también puede producir sangrado espontáneo leve. Los signos clínicos son como los de otros defectos de la hemostasia primaria, sin embargo, la disminución de vWF puede producir una disminución en la actividad del FVIII, pero no suele prolongar el tiempo que tarda en formarse el coágulo (Couto, 2019).

- **Trombocitosis**

La trombocitosis es el aumento del número de plaquetas por encima de los valores normales. Puede ser una enfermedad primaria o secundaria. La trombocitosis primaria es una enfermedad mieloproliferativa que se diagnostica por exclusión. La trombocitosis secundaria o reactiva es más común y se debe a enfermedades inflamatorias, neoplásicas, traumatismo o anemia por deficiencia de hierro. Se ha observado que este hallazgo suele estar presente en animales con hiperadrenocorticismos o tratados con glucocorticoides. La neoplasia es la causa más común, concretamente el carcinoma.

En las enfermedades inflamatorias se produce un aumento de la producción de la hormona trombopoyetina, que provocará la proliferación del número de plaquetas. Dentro de las enfermedades inflamatorias destacan las hepatobiliares pero también las inmunomediadas, las gastrointestinales y las renales.

Hay otros casos en los que la trombocitosis se produce cuando ha habido una pérdida grande de plaquetas como en animales esplenectomizados o en aquellos que padecen trombocitopenia inmunomediada.

La trombocitosis puede dar lugar a hemorragias o trombosis ya que el aumento del recuento plaquetario provoca hipersensibilidad de estas. La facilidad de activación y agregación plaquetaria en este contexto puede originar microisquemias o agotamiento de vWF (Woolcock et al., 2017).

Respecto a los gatos, en un estudio se concluye que la anomalía más frecuentemente asociada a la trombocitosis es la leucopenia y que en la mayoría de casos es una trombocitosis reactiva

relacionada con enfermedades gastrointestinales, endocrinas, inflamatorias, infecciosas y neoplásicas (Rizzo, Tappin y Tasker, 2007).

1. 2. Alteraciones de la hemostasia secundaria

1.2.1. Coagulopatías secundarias adquiridas

- Deficiencia de vitamina K:

La vitamina K es una vitamina liposoluble muy importante en la activación de los factores II, VII, IX y X, producidos en el hígado, así como de las proteínas C y S. El mecanismo de acción consiste en la reducción de la vitamina K por parte de la enzima vitamina K epóxido reductasa, generando la forma activa, que ya puede interactuar con los factores de coagulación. Una vez que actúa sobre ellos, se oxida y vuelve a repetirse el ciclo de reducción; de esta forma, los antagonistas inactivan la enzima que cataliza esta reacción. Su deficiencia puede estar causada por insuficiencia hepática, colestasis, destrucción de la flora intestinal por el uso de antibióticos, enfermedades gastrointestinales, malnutrición e intoxicación por cumarinas (antagonistas de la vitamina K).

Los factores que son dependientes de esta vitamina se encuentran en todas las vías de la cascada de la coagulación, por lo que tanto el tiempo de protrombina (TP) como el tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPa) estarán aumentados, mientras que el tiempo de trombina (TT) se mantiene normal. Sin embargo, a menudo este último es difícil de medir porque no se alcanza el coágulo. El recuento de plaquetas dependerá de la hemorragia.

En clínica, una de las situaciones más frecuentes es la intoxicación por rodenticidas anticoagulantes (cumarinas). Estos animales pueden presentar síntomas como letargia, disnea, tos, hemoptisis y epistaxis.

El tratamiento, en caso de intoxicación, consiste en la administración de vitamina K1 vía subcutánea u oral, con una duración y dosis dependiente de la gravedad. Las pautas adicionales dependerán de la situación del paciente, pudiendo ser necesaria la fluidoterapia en caso de hipovolemia. En cualquier caso, la respuesta suele ser bastante rápida y tras finalizar, se debe monitorizar el TP a las 3, 48 y 86 horas (Ruiz de Gopegui y Espada, 2000; Meinkoth, 2022). En un estudio reciente se trataron a cuatro perros con vitamina K1 vía intravenosa y tras una hora, tres de ellos presentaban valores normales de TP. En el cuarto se suspendió el tratamiento por una reacción anafiláctica (Mooney et al., 2020).

- Fallos hepáticos

El hígado es un órgano muy importante en diversos mecanismos implicados en la hemostasia. Se encarga de la síntesis de los factores de coagulación V, VII, IX, C, XI y XII, precalicreína, HMWK, protrombina y fibrinógeno. Las células hepáticas también participan en las carboxilaciones dependientes de vitamina K (activación de FVII, protrombina, FIX, FX, proteínas C y S). Además, juega un papel importante en la eliminación de los productos de la coagulación, en la síntesis de inhibidores de la coagulación como la antitrombina y de inhibidores de la fibrinólisis como el plasminógeno, el PAI-1 y la α -2-antiplasmina. Por tanto, en las enfermedades hepáticas pueden estar alterados tanto los procesos hemostáticos como los fibrinolíticos, cuya gravedad dependerá del grado de afectación del órgano. Debido al amplio alcance de las funciones hepáticas, los pacientes pueden presentar un gran abanico de patologías, incluyendo la CID.

Algunas de las enfermedades hepatobiliares que se presentan en la clínica son: hepatitis crónica, shunts portosistémicos y enfermedad hepática aguda por tóxicos, fármacos, infecciones o neoplasias. Es frecuente que estas alteraciones vayan acompañadas de trombocitopenia, excepto en el caso del carcinoma hepático, en el que se han reportado casos con trombocitosis (Kavanagh, Shaw y Webster, 2011). En estos pacientes, es importante realizar un test de hemostasia antes de proceder a realizar biopsias hepáticas y si hay riesgo de hemorragia, se puede administrar plasma fresco congelado previo a la intervención (Webster et al., 2019).

Respecto a parámetros alterados de la hemostasia secundaria, se ha visto que un tercio de los perros que padecen hepatitis crónica presentan TP y TTPa prolongados y, por otra parte, disminución del fibrinógeno, sobre todo en perros Dobermann Pinschers y Labradores. Según un estudio de la Universidad de Utrecht, los que presentan las anomalías más graves son los perros que padecen hepatitis crónica con cirrosis (Prins et al., 2010). En los perros que presentan deficiencias más graves sí que hay riesgo de hemorragias, pero en los demás, el sangrado espontáneo es poco habitual, incluso cuando los tiempos están alargados.

En la enfermedad hepática aguda, cuando la etiología es hepatotóxica, el TP y el TTPa están muy prolongados y es frecuente la hipofibrinogenemia. En perros con shunt portosistémico congénito, se registran tiempos ligeramente elevados pero la resolución quirúrgica de esta patología estabiliza los valores (Thawley, 2017).

Respecto a los gatos, se ha visto que un gran porcentaje de los que padecen trastornos hepáticos presentan anomalías en los perfiles de coagulación. Se cree que, en la mayoría de los

casos, se debe más a problemas relacionados con la vitamina K que a un fallo de síntesis hepática (Kavanagh, Shaw y Webster, 2011). Un estudio más reciente concluye que los pacientes presentan alteraciones de diversos factores, por lo que hipotetizan que las coagulopatías se deben a una activación de la hemostasia que provoca que se consuman dichos factores, más que a un problema de la propia síntesis (Dircks, Nolte y Mischke, 2012).

1.2.2. Coagulopatías hereditarias

Hay diversos trastornos de la coagulación basados en anomalías congénitas cuantitativas, funcionales o estructurales de los compuestos implicados en la hemostasia. La sintomatología dependerá de la alteración y de su gravedad, pudiendo manifestarse solamente cuando hay algún traumatismo o intervención hospitalaria. Durante el proceso diagnóstico se presentan diferentes alteraciones dependiendo de la enfermedad, tal y como se recoge en la tabla 1.

Tabla 1. Resultados de pruebas de coagulación en las coagulopatías hereditarias. Tomado de Barr y McMichael (2012)

Deficiencia	Pruebas de coagulación prolongadas	Pruebas normales	Tendencia al sangrado
Hemofilia A	TTPa	TP y TT	Espontáneo o tras trauma
Hemofilia B	TTPa	TP y TT	Espontáneo o tras trauma
Precalicroína	TTPa	TP y TT	No
Factor XII	TTPa	TP Y TT	No
Factor XI	TTPa	TP y TT	Tras trauma
Factor VII	TP	TTPa y TT	Tras trauma
Factor X	TTPa, TP	TT	Espontáneo o tras trauma
Factor II (protrombina)	TTPa, TP	TT	Tras trauma
Factor I (fibrinógeno)	TTPa, TP y TT		Espontáneo o tras trauma

- Hemofilia A:

Se trata del defecto hereditario de un factor de coagulación más común en perros. Es una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X que normalmente se manifiesta fenotípicamente en machos. Se pueden dar también casos esporádicos por mutaciones de novo, por lo que hay un gran número de razas que pueden padecer esta enfermedad, tanto en perros como en gatos. Provoca una deficiencia del factor VIII, que dará lugar a síntomas más o menos graves dependiendo de su cantidad. Dado que el FVIIIa se une al FIXa para activar el FX, una

deficiencia muy marcada impedirá producir la trombina necesaria para formar el coágulo. En estos casos, es común observar hemartrosis y hemorragias subcutáneas prolongadas como consecuencia de traumas leves. En estas zonas del organismo, la concentración de factor tisular es baja, por lo que la vía extrínseca no podrá compensar las carencias de la intrínseca.

El diagnóstico se realiza mediante historia clínica, anamnesis, examen físico y pruebas de hemostasia. En estos pacientes, el TP y el TT estarán normales mientras que TTPa estará prolongado. El diagnóstico específico de la hemofilia A se basa en la medición del factor VIII (Barr y McMichael, 2012). Para clasificar la gravedad, se propone: leve cuando la actividad del factor VIII (FVIII:C) es del 6-20 %, moderada del 2 al 5 % y grave < del 2 % (Aslanian et al., 2014). Los pacientes con enfermedades hepáticas o coagulopatías consuntivas también pueden tener deficiencia de este factor, sin embargo, la enfermedad subyacente y la deficiencia de otros factores suele ser evidente.

Respecto a las hembras, se han registrado pocos casos y no hay mucha información al respecto. Hay estudios de algunas perras que parecen no presentar otras enfermedades subyacentes, tan solo una baja actividad del FVIII. Se hipotetiza que en hembras puede deberse 1) a ser homocigotas o heterocigotas compuestas para alelos mutantes del FVIII, 2) a un gen mutante más una inactivación del cromosoma X, 3) a anomalías numéricas o estructurales en el cromosoma X, como monosomía (XO) y 4) a un gen mutante en pseudohermafroditismo masculino (XY) (Nishitani y Kitoh, 2020).

Muchos de los perros con hemofilia A tienen que recibir transfusiones cada pocos meses debido a los episodios de sangrado que presentan. El plasma fresco congelado es el producto más utilizado en estos casos ya que es más accesible que el crioprecipitado. No obstante, el crioprecipitado tiene la ventaja de generar menos reacciones transfusionales. Para tratar la anemia se pueden emplear concentrados de glóbulos rojos.

El pronóstico de estos animales es favorable si se le proporciona la atención y tratamientos adecuados, sin embargo, la eutanasia es una opción debido al alto coste que puede suponer (Aslanian et al., 2014).

- **Hemofilia B:**

Es una enfermedad recesiva vinculada al cromosoma X que produce deficiencia del factor IX. Se ha identificado en diversas razas de perros y en gatos en British short hair, cruces con siamés y gato doméstico de pelo corto. Al igual que la hemofilia A, puede encontrarse en diferentes razas (Harvey, 2012)

La hemofilia B es muy similar a la hemofilia A, tanto genética como clínicamente. Las hemorragias espontáneas se dan en casos graves, pero normalmente solo se manifiestan cuando ha habido una intervención quirúrgica o un traumatismo (Barr y McMichael, 2012).

El diagnóstico se realiza mediante test de coagulación donde el TP y el TT están normales, pero el TTPa está prolongado y las concentraciones de FIX están reducidas. A diferencia de la hemofilia A, en esta hemofilia, los animales portadores también suelen tener reducción en torno al 40-60 % de los niveles normales (Fogh y Fog, 1988; Dodds, 1983).

El tratamiento de elección para los episodios de hemorragia es la transfusión de plasma. Actualmente, se están estudiando posibles tratamientos para prevenir el sangrado espontáneo, como la administración profiláctica de FIX y la transferencia génica, que ha demostrado reducir la frecuencia de las hemorragias (Nichols et al., 2010).

- **Deficiencia de la precalicreína**

Se trata de una enfermedad autosómica recesiva. Los animales que padecen esta enfermedad no presentan sangrados anómalos, pero sí tienen prolongado el TTPa, mientras que el TP y el TT son normales. No requiere de tratamiento porque no tiene significación clínica, sin embargo, se reportó un caso de deficiencia de PK y FXII que sí presentaba tendencias hemorrágicas (Okawa et al., 2011).

- **Deficiencia del Factor XII**

La deficiencia del factor XII o factor de Hageman es una enfermedad autosómica recesiva, más frecuente en gatos que en perros. Se trata de una enfermedad que carece de sintomatología.

Las pruebas laboratoriales muestran un TTPa prolongados, pero TT y TP normales. En los gatos domésticos, hay un estudio retrospectivo que muestra que la enfermedad está ampliamente extendida pero no suele diagnosticarse (Mayurama et al., 2019).

- **Deficiencia del Factor XI o Hemofilia C**

La hemofilia C es una enfermedad autosómica recesiva descrita en perros Springer Spaniel Inglés, Perro de Montaña del Pirineo, Kerry Blue Terriers y en el gato doméstico de pelo corto. Puede producir sangrado espontáneo, pero el sangrado grave se produce cuando hay un trauma o una intervención hospitalaria. Los homocigotos tienen FXI:C por debajo del 20 % mientras que los heterocigotos la tienen entre el 40 y el 60 %. El TTPa está prolongado mientras que TP y TT son normales (Dodds, 1983).

En cuanto a la etiología, parece que la enfermedad se produce por una deficiencia cuantitativa del factor XI y no porque el factor tenga una estructura anómala.

El plasma fresco congelado y el crioprecipitado son los tratamientos de elección en caso de hemorragia. En humanos se han notificado casos de generación de anticuerpos anti factor XI tras transfusiones, lo cual sería una posible explicación en aquellos animales que no responden del todo bien a las transfusiones (Troxel, Brooks y Esterline, 2002).

- **Deficiencia del Factor VII**

La deficiencia del factor VII está descrita en diversas razas caninas, pero aparece con mayor frecuencia en perros Beagles; también se han reportado casos en Alaskan Malamutes. Generalmente, es un hallazgo accidental al realizar el test de coagulación y que presenten TP prolongados, mientras que TT y TTPa son normales. Esto se debe a que los pacientes afectados no suelen tener una historia clínica en la que consten hemorragias, sin embargo, pueden producirse tras traumas o cirugías (Harvey, 2012).

Los individuos homocigotos no manifiestan alteraciones durante las pruebas diagnósticas. Parece ser que, en las diferentes razas estudiadas, hay una mutación genética común por lo que desarrollar una prueba para identificar portadores sería de utilidad para los criadores (Ramírez et al., 2019).

- **Deficiencia del Factor X**

La deficiencia del factor X (factor de Stuart-Prower) se transmite de forma autosómica dominante. Se han descrito casos en perros Cocker Spaniels, Jack Russell Terrier, Chihuahua y en el gato doméstico de pelo corto. Se ha estudiado que los animales homocigotos están más afectados que los heterocigotos, por lo que es probable que se esté subestimando la prevalencia de la enfermedad debido a la muerte de cachorros que la presentan en homocigosis.

En humanos se clasifica según su gravedad en: grave FX:C <10 %, moderada FX:C >40 % y leve FX:C >40 %. En veterinaria no existe esa clasificación, pero parece que la gravedad también se correlaciona con los valores de FX:C. El riesgo de una hemorragia espontánea no es muy alto en casos moderados como los que se han registrado, pero sí corren peligro cuando hay algún trauma o intervención.

El factor X es el inicio de la vía común, por lo que su anomalía prolongará tanto el TP como el TTPa. Para su diagnóstico debe descartarse la deficiencia adquirida del factor X, así como otras enfermedades subyacentes como las hepáticas.

Las recomendaciones terapéuticas en esta enfermedad son similares a las demás ya que está poco estudiada. Si hay un episodio de sangrado abundante, el tratamiento de elección es el plasma fresco congelado. En medicina humana disponen también de concentrado de complejo protrombina (FII, IX y X ó FII, VII, IX y X) y concentrado del factor X (Heuss y Weatherton, 2016).

- **Alteraciones del Factor II (protrombina)**

Los defectos en la protrombina no solo están causados por su disminución cuantitativa sino también por su alteración. Se trata de una enfermedad autosómica que produce alteraciones en el sangrado de leves a severas. Los casos que se han reportado en animales son los perros de las razas Boxer y Cocker Spaniel Inglés. Presentan un TP y un TTPa prolongados pero un TT normal (Dodds, 2005).

- **Alteraciones del Factor I (fibrinógeno)**

Los defectos en el factor I son de herencia autosómica y se producen por hipofibrinogenemia, afibrinogenemia y disfibrinogenemia. Se han descrito en algunas razas de perros, como San Bernardo, Borzoi, Vizsla, Collie, Pointer Alemán, etc.

El fibrinógeno es precursor de la fibrina por lo que es un factor muy importante en la hemostasia secundaria y en la agregación plaquetaria.

La hipofibrinogenemia es una patología rara de encontrar. No hay tratamiento específico, solo la transfusión de plasma en caso de sangrado excesivo.

Respecto a la afibrinogenemia, sólo se han reportado tres casos en perros: un Boyero de Berna, un Chihuahua y un Bichón Frisé.

La disfibrinogenemia se da cuando la molécula de fibrinógeno tiene un defecto que impide su funcionamiento. La forma de diferenciar hipofibrinogenemia de disfibrinogenemia es una evaluación que combina la coagulometría con un método inmunológico, pero sólo está disponible en medicina humana.

Cuando se detecta una disminución de la concentración de fibrinógeno se deben descartar todas las otras posibles causas, como el aumento de su consumo, antes de diagnosticar que es hereditario. Los valores de TTPa, TP y TT se encuentran prolongados (Ruiz de Gopegui y Espada, 2000; Jolivet et al., 2017).

1.3. Coagulación vascular intradiseminada (CID)

La CID es una de las enfermedades más comunes que afecta a la hemostasia primaria y a la secundaria. Se trata de una patología secundaria, que puede estar causada por hemólisis intravascular, infecciones, vólvulos gástricos, pancreatitis, neoplasias, politraumatismos, insuficiencia hepática, distocias, intoxicaciones, etc.

Generalmente, la CID se inicia por la presencia diseminada de FT en la sangre aunque también puede ser por activación de la vía intrínseca. Debido a esto, los mecanismos de coagulación generan microtrombos que pueden producir hipoxia tisular y el consecuente daño orgánico. Si es lo suficientemente grave y prolongada, se consumen los factores de coagulación, generando un riesgo de hemorragia. Esta propensión al sangrado se ve favorecida por la fibrinolisis. La fibrinolisis da lugar a productos de degradación de la fibrina, que siguen reproduciendo este estado anticoagulante. Por lo tanto, la CID es inicialmente un estado hipercoagulable (tendencia a la trombosis) pero con el tiempo resulta en un estado hipocoagulable. La fase de hipocoagulabilidad tiene un peor pronóstico.

Los animales que padecen CID suelen tener otros síntomas clínicos relacionados con la enfermedad subyacente. Debido a esto, no hay un consenso en el diagnóstico de la CID. En líneas generales, para diagnosticar la CID normalmente tiene que haber varios parámetros afectados (dos o más): trombocitopenia, TP/TTPa prolongados, hipofibrinogenemia, disminución de la actividad de antitrombina y aumento de las concentraciones de dímero D.

El fibrinógeno puede estar aumentado si hay una inflamación subyacente. Entre los hallazgos laboratoriales también pueden observarse esquistocitos (Harvey, 2012; Meinkothl, 2022). El diagnóstico es complejo, ya que se pasa de estados trombóticos a estados hemorrágicos, además de que hay otras alteraciones que pueden confundirse con la CID. Es el caso de patologías en el bazo, que pueden estar causando un consumo de plaquetas y factores de coagulación.

Respecto al tratamiento, es importante reconocer la enfermedad subyacente para poder tratarla e intentar asegurar la normovolemia. En la fase procoagulante, los medicamentos que se suelen usar en veterinaria como antitrombóticos son la aspirina y el clopidogrel para disminuir la función plaquetaria y heparinas fraccionadas o de bajo peso molecular para inhibir la hemostasia secundaria. Emplear medicamentos que interfieran con las plaquetas puede ser contraproducente, por lo que el fármaco de elección es la heparina.

Los pacientes que se diagnostican suelen estar en la fase de coagulopatía consuntiva, por lo que se les puede administrar plasma fresco congelado para los factores de coagulación y

crioprecipitado cuando hay una gran deficiencia de fibrinógeno. Algunos pacientes pueden necesitar concentrado de glóbulos rojos para prevenir la hipoxia tisular, fluidos cristaloides y coloides (Ralph y Brainard, 2012).

1.4. Trombosis e hipercoagulabilidad

El estado de hipercoagulabilidad puede estar producido por hiperreactividad plaquetaria, incremento de factores de coagulación (hiperfibrinogenemia), disminución de inhibidores de la coagulación, por nefropatía, hipofibrinólisis, etc. Este estado hipercoagulable también suele presentarse en los perros con hiperadrenocorticismos. Estos animales tienen riesgo de desarrollar trombosis localizada o CID. Se puede detectar un estado de hipercoagulabilidad mediante una TEG.

Respecto a la trombosis localizada (tromboembolismo), puede estar causada por una lesión endotelial, una alteración del flujo sanguíneo, modificaciones en los factores de coagulación o en los factores fibrinolíticos e hiperreactividad plaquetaria. En pequeños animales se presenta como tromboembolismo aórtico y pulmonar (TEP). Se trata de afecciones que pueden ser mortales y que son difíciles de diagnosticar ya que no hay pruebas laboratoriales para confirmarlas, lo que se hace es emplear diagnóstico por imagen (Harvey et al., 2012).

En el caso del TEP no hay un consenso en el tratamiento, pero se suele estabilizar al paciente y emplear agentes anticoagulantes como la heparina. En medicina humana, en los pacientes muy graves se emplea la trombolisis sistémica con tPA. En veterinaria se ha usado en un gato y se vio mejora en el ecocardiograma, en la perfusión y en las variables hemodinámicas, pero posteriormente el gato murió por una reoclusión (Sutton, Long Mays y McLaughlin, 2022).

2. Diagnóstico

2.1. Anamnesis e historia clínica

Las diferentes pruebas deben interpretarse en base a la historia clínica y a la anamnesis, por lo que hay una serie de preguntas que se pueden plantear para poder aproximarse al diagnóstico del paciente que sangra:

- Edad y raza del paciente: Los defectos hemostáticos congénitos suelen manifestarse de forma más temprana. La raza es relevante porque, como se ha detallado previamente, hay algunas predisuestas a padecer este tipo de desórdenes.
- ¿Defecto hemostático o traumatismo/enfermedad? Por ejemplo, la epistaxis puede estar causada por una masa tumoral pero también por una trombocitopenia.

- ¿Ha habido episodios previos de sangrado? Si ha habido hemorragias incontroladas previas, se puede sospechar de un defecto hemostático.
- ¿Se ha sometido el paciente previamente a alguna intervención en la que no ha sangrado? Esto haría que los defectos hemostáticos congénitos sean menos probables (tabla 1) pero podría deberse a una coagulopatía adquirida tras su última intervención.
- ¿El sangrado es espontáneo o a causa de un traumatismo? Hay diversas deficiencias tanto congénitas (tabla 1) como adquiridas que pueden causar un sangrado espontáneo. Si es producida por un traumatismo, hay que considerar si la gravedad del sangrado se corresponde con el traumatismo.
- ¿Sangra por diversas zonas? Una respuesta afirmativa puede ser indicio de defecto hemostático
- Aspecto de las heces: Es útil para ver si hay sangrado en el tracto gastrointestinal.
- Exposición a enfermedades/medicamentos: Las alteraciones en el sangrado pueden ser secundarias a enfermedades o medicamentos.

2.2. Tests para evaluar la hemostasia

La coagulación es un mecanismo fisiológico muy complejo que no puede ser imitado en su totalidad mediante pruebas in vitro, sin embargo, las pruebas hemostáticas son imprescindibles si se quiere localizar el defecto hemostático. Los rangos de normalidad se exponen en la tabla 2.

Tabla 2. Valores normales para las pruebas de coagulación. Tomado de Hackner y Rousseau (2015)

Test diagnóstico	Perro	Gato
Recuento plaquetario ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	200-500	200-600
Tiempo de sangrado de la mucosa bucal (min)	1,7-4,2	1,4-2,4
Tiempo de protrombina (s)	6-11	6-12
Tiempo de tromboplastina parcial activada (s)	10-25	10-25
Productos de degradación de fibrina ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	<10	<10
Dímero D (ng/dL)	<250	<250
Fibrinógeno (mg/dL)	150-400	150-400

2.2.1. Hemostasia primaria

- **Recuento plaquetario**

Se realiza mediante un contador celular automatizado o mediante un hemocitómetro, con sangre tomada en tubos con EDTA. La pseudotrombocitopenia es un artefacto común que se produce por la aglutinación plaquetaria durante la toma de muestras o por solapamiento de células en los recuentos automáticos, especialmente en gatos que tienen las plaquetas tan grandes como los eritrocitos. Los recuentos bajos se pueden contrastar con un frotis sanguíneo.

Hay contadores celulares que también miden el volumen plaquetario medio (VPM), que es el volumen medio de una sola plaqueta. Las aglutinaciones pueden dar lugar a valores de VPM falsamente aumentados. Un valor de VPM mayor sugiere que está habiendo una mayor trombopoyesis (Harvey, 2012).

- **Tiempo de sangrado de la mucosa bucal**

Se realiza una incisión punzante estandarizada y se espera hasta que termine la hemorragia. Si se ve alterado puede ser por cualquier problema en la hemostasia primaria. Es una prueba que no suele realizarse ya que no es muy sensible.

- **Pruebas vWF**

Las pruebas para medir la concentración de vWF se hacen en pocos laboratorios. La muestra se toma en tubos con citrato o con EDTA. Se mide en porcentaje respecto a lo normal, por lo que los valores pueden estar por encima del 100 %. La deficiencia hereditaria de vWF es un problema para los criadores, pero no se pueden detectar los portadores asintomáticos mediante esta prueba por lo que se pueden emplear pruebas de ADN (Meinkoth, 2022).

2.2.2. Hemostasia secundaria

- **Tiempo de coagulación activado (TCA)**

Se utiliza como prueba de cribado de la hemostasia secundaria. Se activa el FXII y con él la vía intrínseca y la común de la coagulación. Se requiere un tubo específico para realizar la prueba, por lo que los valores dependen de la marca que se emplee. Se trata de una prueba que no es muy sensible pero es útil, por ejemplo si hay antagonismo de la vitamina K, dado que los factores están muy inhibidos. Se puede ver afectada por recuentos bajos de plaquetas, ya que se requiere de la superficie fosfolipídica que aportan las plaquetas para la coagulación (Harvey, 2012; Meinkoth, 2022).

- **Tiempo parcial de tromboplastina activada**

Esta técnica evalúa la vía intrínseca y la común, como el TCA, pero es más sensible y precisa. Normalmente se realiza junto con el TP. Se suele usar plasma obtenido a partir de tubos con citrato de sodio. En esta prueba y en la del TP no son necesarias las plaquetas porque se añade un reactivo que aporta los fosfolípidos necesarios.

Los resultados de TTPa marcadamente prolongados son fiables, pero si el aumento es ligero hay que interpretarlo considerando que la coagulación es un fenómeno complejo que no puede ser perfectamente representado in vitro. El TTPa se prolongará cuando haya deficiencias en los factores de la vía intrínseca o de la común.

El TTPa se puede acortar en condiciones de inflamación debido a la reacción del fibrinógeno en plasma citratado (Harvey, 2012; Hackner y Rousseau, 2015).

- **Tiempo de protrombina**

Es un test empleado para evaluar la vía extrínseca y la común. El TP también puede acortarse en estados inflamatorios.

- **Fibrinógeno**

La determinación de la concentración de fibrinógeno es útil para detectar estados de hipofibrinogenemia.

Para complementar todos estos ensayos, algunos laboratorios ofrecen la posibilidad de medir la concentración de factores específicos. Se suele expresar en % de la concentración normal.

- **Tiempo de trombina**

Se encarga de evaluar el fibrinógeno funcional midiendo el tiempo que tarda una cantidad de trombina estandarizada en transformar el fibrinógeno en fibrina. El TT se alarga debido a la hipofibrinogenemia, la disfibrinogenemia o por factores que inhiben la polimerización de la fibrina (Harvey, 2012; Hackner y Rousseau, 2015; Meinkoth, 2022).

- **Proteínas inducidas por el antagonismo de la vitamina K (PIVKAs)**

Las PIVKA son proteínas precursoras que, en condiciones normales, pasarían a ser factores de coagulación funcionales. Incluye proteínas que requieren de una carboxilación mediada por vitamina K (PIVKA- II, VII, IX, X, proteína C y proteína S). Normalmente, estas proteínas no se encuentran en la circulación sanguínea, pero pasarán a ella si hay algún problema con la vitamina K intrahepática, como lo que sucede en el agotamiento por rodenticidas

anticoagulantes o en casos de malabsorción intestinal. El aumento de PIVKAs en plasma contribuye a incrementar los valores del test mucho más que otros factores que pueden influir en menor medida, como alteraciones en la vía extrínseca.

En los perros con valores PIVKA>150 segundos y síntomas clínicos de intoxicación por rodenticidas se puede asegurar que se trata de antagonismo de la vitamina K por rodenticidas anticoagulantes (Mount, Kim y Kass, 2003).

2.2.3. Fibrinólisis

- **Productos de degradación de fibrina/fibrinógeno (PDF)**

Se producen por la fibrinólisis y su medición se realiza mediante test basados en el uso de anticuerpos que han sido desarrollados para medicina humana.

El test puede salir positivo en animales con diversas condiciones como coagulación intravascular diseminada (DIC), tromboembolismo, algunas neoplasias, anemia hemolítica inmunomediada, traumatismos graves, enfermedades hepáticas, etc. La vida media de los PDF es de unas 5 horas, por lo que un resultado positivo indica que hay una fibrinólisis/fibrinogenólisis reciente.

- **Dímeros D**

Las pruebas tradicionales que miden PDF no pueden distinguir entre fibrinogenólisis y fibrinólisis, pero los dímeros D son específicos de fibrinólisis. El aumento de dímeros D, al igual que los PDF, se dan en diversas situaciones patológicas. En el caso de enfermedades hepáticas, se suele presentar por la deficiencia en la eliminación de productos de desecho y no por el aumento de fibrina.

En medicina humana, la concentración normal de dímeros D se considera un parámetro fiable para descartar la enfermedad tromboembólica. En veterinaria, esta prueba también puede ser útil como prueba de cribado para TEP o DIC, ya que la mayoría de animales que padecen esta enfermedad presentan valores elevados, sin embargo, esta correlación aún se está estudiando (Dewhurst et al., 2008; Han y Kim, 2022).

- **Tromboelastografía**

Se emplean analizadores que monitorizan los cambios en la viscosidad de la sangre entera mientras se coagula. Se mide el tiempo de iniciación (R o tiempo de trombo), la cinética del coágulo (K o tiempo de formación de coágulo), la pendiente (α), la máxima amplitud (MA) y la lisis del coágulo (%). La TEG proporciona una visión más global de todo el proceso de

coagulación ya que evalúa los componentes plasmáticos, tisulares y fosfolipídicos, así como la fibrinolisis y la función plaquetaria. Debido a su complejidad, hay muchos factores que pueden influir en los resultados, como las condiciones de la toma de muestras, el valor del hematocrito, el recuento plaquetario y la concentración del fibrinógeno.

El índice de coagulación (IC) calculado a partir de las variables de la TEG aporta información fiable para confirmar estados de hipercoagulabilidad (IC > 4) (Harvey, 2012; Han y Kim, 2022). La limitación de esta prueba se debe a que no puede detectar defectos en el endotelio vascular, el vWF y la unión de las plaquetas al endotelio.

Otro de los posibles usos de la TEG es poder realizar transfusiones más precisas. Se realizan ensayos viscoelásticos con los diferentes productos sanguíneos y de esta forma se puede elegir el adecuado, en el momento idóneo y minimizar el riesgo de padecer una reacción adversa ante la transfusión (Langhorn et al., 2019).

- **Antitrombina**

La cantidad de antitrombina se puede medir mediante un ensayo cromogénico. Se suele presentar disminuida en estados hipercoagulables, CID, nefropatías con pérdida proteica, enfermedades hepáticas y sepsis (Hackner y Rousseau, 2015).

En los gatos, su disminución se ha asociado con estados inflamatorios. Estudios recientes apuntan que hace falta seguir investigando el mecanismo de asociación entre estas condiciones, ya que parece que la disminución de la albúmina no tiene por qué considerarse una evidencia de que hay enfermedad hepática con disminución de síntesis, CID o enfermedades con pérdidas proteicas (Sun y Jeffery, 2021).

Conclusiones

Tras la realización de la revisión bibliográfica sobre las coagulopatías en perros y gatos, se han podido extraer las siguientes conclusiones:

- Las alteraciones de la coagulación son frecuentes en perros y gatos, especialmente la trombocitopenia, la CID y las causadas por intoxicaciones con rodenticidas anticoagulantes.
- La enfermedad de von Willebrand es bastante frecuente en perros y rara en gatos. Se trata de la enfermedad hereditaria más común de la hemostasia primaria.
- En las alteraciones hereditarias de la hemostasia secundaria, como la hemofilia A, la tendencia al sangrado suele aparecer tras un traumatismo o una intervención. Se suele manifestar en edades tempranas y dar lugar a hematomas, pero no a petequias o equimosis.
- Muchas enfermedades genéticas no se diagnostican, en unos casos por el elevado costo económico de la caracterización genética y su baja prevalencia, y en otros casos por la muerte prematura de los portadores.
- En la CID, a pesar de que los pacientes presentan sangrado espontáneo, es recomendable administrar anticoagulantes ya que la coagulopatía consuntiva tiene peor pronóstico.
- Las trombosis son patologías difíciles de diagnosticar que pueden estar causadas por una gran variedad de alteraciones, por lo que, en pacientes con alto riesgo de padecerlas, es recomendable administrar anticoagulantes.
- El diagnóstico de laboratorio es imprescindible para identificar el tipo de coagulopatía, aunque las pruebas específicas para valorar los factores de coagulación son limitadas y sólo se realizan en laboratorios muy especializados.
- El tratamiento debe considerar las causas de la enfermedad y las necesidades del paciente en función de su coagulopatía. Lo ideal es proporcionar terapia de soporte y transfusiones dirigidas, dependiendo de sus deficiencias. En veterinaria, hay ciertas limitaciones por lo que el producto más empleado es el plasma fresco congelado.

Conclusions

After reviewing the literature on coagulopathies in dogs and cats, the following conclusions were drawn:

- Coagulation disorders are common in dogs and cats. Mainly thrombocytopenia, DIC and those caused by intoxication with anticoagulant rodenticides.
- Von Willebrand's disease is common in dogs and rare in cats. It is the most common hereditary primary haemostasis disorder.
- In hereditary secondary hemostasis disorders, such as haemophilia A, the tendency to bleed usually appears after trauma or surgery. This genetic factor deficiency tends to present at an early age and results in bruising but not petechiae or ecchymosis.
- Many genetic diseases go undiagnosed, in some cases due to the high economic cost of genetic characterization and their low prevalence, and in other cases due to the premature death of carriers.
- It is advisable to administer anticoagulants in patients who suffer from DIC, despite the fact that they present spontaneous bleeding because consumptive coagulopathy has a worse prognosis.
- Thromboses are caused by a wide variety of alterations which make them difficult to diagnose. Administration of anticoagulants is recommended in patients at risk.
- Laboratory tests do not reflect the complexity of in vivo haemostasis but are essential to identify the coagulation defect. Specific tests for coagulation factors are limited as they are only performed in specialized laboratories.
- Treatment should consider the causes of the disease and the patient's needs according to his coagulopathy. Preferably, supportive therapy and targeted transfusions are administered depending on the patient's deficiencies. In veterinary medicine, there are certain limitations so the most commonly used product is FFP.

Valoración personal

La realización de este Trabajo de Fin de Grado me ha permitido habituarme al uso de motores de búsqueda científicos para encontrar, filtrar y recopilar información actualizada. Desarrollar esta aptitud es de gran utilidad en una profesión como veterinaria, que requiere mantenerse en continua formación.

Gracias a esta revisión bibliográfica he profundizado en la fisiopatología de la coagulación; un tema igual de complejo que interesante. Debido a la extensión de la materia, he integrado conceptos de multitud de enfermedades impartidas durante el Grado.

Por último, me gustaría agradecer a mis tutores, M^a Pilar Arruebo y Miguel Ángel Plaza por su paciencia y comprensión. A mi familia y amigos, por acompañarme siempre y a todo el personal de la Facultad de Veterinaria, que, de una forma u otra, han contribuido en mi formación.

Bibliografía

- Aslan, J. E., Itakura, A., Gertz, J. M. y McCarty, O. J. T. (2012). "Platelet shape change and spreading". *Methods in Molecular Biology*, 788, pp. 91-100. DOI: 10.1007/978-1-61779-307-3_7
- Aslanian, M. E., Sharp, C. R., Rozanski, E. A., De Laforcade, A. M., Rishniw, M. y Brooks M. B. (2014). "Clinical outcome after diagnosis of hemophilia A in dogs". *Journal of The American Veterinary Medical Association*, 245(6), pp. 677-683. DOI: 10.2460/javma.245.6.677
- Barr, J. W. y McMichael, M. (2012). "Inherited disorders of hemostasis in dogs and cats". *Topics in Companion Animal Medicine*, 27(2), pp. 53-58. DOI: 10.1053/j.tcam.2012.07.006
- Bebar, K. N., Sinnott, V. y Brooks, M. B. (2014). "Recurrent hemorrhage caused by type 3 von Willebrand disease in a domestic long-haired cat". *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 24(3), pp. 326-331. DOI: 10.1111/vec.12185
- Bulla, C., Takahira, R. K., Pessoa, J., Aparecida, L., Souza, R. y Wiedmeyer, C. E. (2004). "The relationship between the degree of thrombocytopenia and infection with Ehrlichia canis in an endemic area". *Veterinary Research*, 35(1), pp. 141-146. DOI: 10.1051/vetres:2003038
- Boyce, J. T, Kociba, G. J., Jacobs, R. M. y Weiser, M. G. (1986). "Feline Leukemia Virus-Induced Thrombocytopenia and Macrothrombocytosis in Cats." *Veterinary Pathology*, 23, pp. 16-20. DOI: 10.1177/030098588602300103
- Callan, M. B. y Giger, U. (2001). "Assessment of a point-of-care instrument for identification of primary hemostatic disorders in dogs". *American Journal of Veterinary Research*, 62(5), pp. 652-658. DOI: 10.2460/ajvr.2001.62.652
- Cortese, L., Christopherson, P. W. y Pelagalli, A. (2020). "Platelet Function and Therapeutic Applications in Dogs: Current Status and Future Prospects". *Animals (Basel)*, 10(2): 201. DOI: 10.3390/ani10020201
- Couto, C. G. (2019). "Disorders of Hemostasis". En: Nelson R. W. y Couto, K. M. (Coord.). *Small Animal Internal Medicine*. Philadelphia: Elsevier, pp. 1387-1405.
- Dewhurst, E., Cue, S., Crawford, E. y Papasouliotis, K. (2008). "A retrospective study of canine D-dimer concentrations measured using an immunometric "Point-of-Care" test". *Journal of Small Animal Practice*, 49(7), pp. 344-348. DOI: 10.1111/j.1748-5827.2008.00583.x
- Dircks, B., Nolte, I. y Mischke, R. (2012). "Haemostatic abnormalities in cats with naturally occurring liver diseases". *Veterinary Journal*, 193(1), pp. 103-108. DOI: 10.1016/j.tvjl.2011.09.026
- Dodds, J. (1983). "Inherited coagulation disorders in the dog". *In Practice*, 5(2), pp. 54-58. DOI:10.1136/inpract.5.2.54

- Dodds, J. (2005). "Bleeding Disorders in Animals". *The 30th Congress of the World Small Animal Veterinary Association*. Ciudad de México, 14 mayo 2005. Disponible en: <https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?id=3854231&pid=11196>.
[Consultado: 20-09-2022]
- Fogh, J. M. y Fogh, I. T. (1988). "Inherited Coagulation Disorders". *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 18(1), pp. 231–243. DOI:10.1016/S0195-5616(88)50018-9
- Frelinger, A., Michelson, A. y Gremmel, T. (2016). "Platelet Physiology". *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 42(3), pp.191-204. DOI: 10.1055/s-0035-1564835
- Gaunt, S., Beall, M., Stillman, B., Lorentzen, L., Diniz, P., Chandrasekhar, R. y Breitschwerdt, E. (2010). "Experimental infection and co-infection of dogs with *Anaplasma platys* and *Ehrlichia canis*: hematologic, serologic and molecular findings". *Parasites Vectors*, 3(1): 33. DOI: 10.1186/1756-3305-3-33
- Hackner, S. G. y Rousseau, A. (2015). "Bleeding Disorders". En: Silverstein, D. C. y Hopper, K. (Coord.). *Small Animal Critical Care Medicine (2ª ed.)*. Missouri: Saunders Elsevier, pp. 554-567.
- Han, H. J, Kim, J. H. (2022). "Correlation Between D-Dimer Concentrations and Thromboelastography in Dogs With Critical Illness: A Retrospective, Cross-Sectional Study". *Frontiers in Veterinary Science*, 9:844022. DOI: 10.3389/fvets.2022.844022
- Hayakawa, S., Spangler, E. A, Christopherson, P. W. y Boudreaux, M. K. (2016). "A novel form of macrothrombocytopenia in Akita dogs". *Veterinary Clinical Pathology*, 45(1), pp. 103–105. DOI:10.1111/vcp.12331
- Haysom, L. Z., Kennerly, R. M., Müller, R.D., Smith-Carr, S., Christopherson, P. W. y Boudreaux, M. K. (2016). "Identification and Characterization of Glanzmann Thrombasthenia in 2 Closely Related Mixed-breed Dogs". *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(2), pp. 642-646. DOI: 10.1111/jvim.13825
- Harvey, J. W. (2012). "Chapter 7 - Evaluation of Hemostasis: Coagulation and Platelet Disorders". En: Harvey, J. W. (Coord.). *Veterinary Hematology: A Diagnostic Guide and Color Atlas*. Florida: Saunders Elsevier, pp. 191-233.
- Helmond S. E., Catalfamo, J. L. y Brooks M. B. (2013). "Flow cytometric detection and procoagulant activity of circulating canine platelet-derived microparticles". *American Journal of Veterinary Research*, 74(2), pp. 207-215. DOI: 10.2460/ajvr.74.2.207
- Heuss, J. y Weatheron, L. (2016). "A case of factor X deficiency in a Chihuahua dog". *The Canadian Veterinary Journal*, 57(8), pp. 865-868.

- Holinstat, M. (2017). "Normal platelet function". *Cancer and Metastasis Reviews*, 36(2), pp. 195-198. DOI: 10.1007/s10555-017-9677-x
- Jandrey, K. E., Norris, J. W., Tucker, M. y Brooks, M. B. (2012). "Clinical characterization of canine platelet procoagulant deficiency (Scott syndrome)". *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(6), pp. 1402-1407. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2012.01012.x
- Jolivet, F., Diquélou, A., Trumel, C., Privat, S. y Dossin, O. (2017). "Fibrinogen deficiency in a dog - a case report". *BMC Veterinary Research*, 13(1):183. DOI: 10.1186/s12917-017-1110-8.
- Kavanagh, C., Shaw, S. y Webster, C. R. (2011). "Coagulation in hepatobiliary disease". *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 21(6), pp: 589-604. DOI: 10.1111/j.1476-4431.2011.00691.x
- Kohn, B., Linden, T. y Leibold, W. (2006). "Platelet-bound antibodies detected by a flow cytometric assay in cats with thrombocytopenia". *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 8(4), pp. 254-260. DOI: 10.1016/j.jfms.2006.01.006
- Lachowicz, J.L., Post, G.S., Moroff, S.D. y Mooney, S.C. (2004). "Acquired amegakaryocytic thrombocytopenia — four cases and a literature review". *Journal of Small Animal Practice*, 45(10), pp. 507-514. DOI:10.1111/j.1748-5827.2004.tb00197.x
- Langhorn, R., Bochsén, L., Willeßen, J.L., Moller, T. y Thuri, A. (2019). "Thromboelastography-guided transfusion in dogs with hypocoagulable disorders: a case series". *Acta Veterinaria Scandinavica*, 61: (35). DOI: 10.1186/s13028-019-0469-x
- Lefrançois, E., Ortiz-Muñoz, G., Caudrillier, A., Mallavia, B., Liu, F., Sayah, D. M., Thornton, E. E., Headley, M. B., David, T., Coughlin, S. R., Krummel, M. F., Leavitt, A. D., Passequé, E. y Looney, M. R. (2017). "The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors". *Nature*, 544(7648), pp.105-109. DOI: 10.1038/nature21706
- Maruyama, H., Brooks, M. B., Stablein, A. y Frye, A. (2019). "Factor XII deficiency is common in domestic cats and associated with two high frequency F12 mutations". *Gene*, 706, pp. 6–12. DOI:10.1016/j.gene.2019.04.053
- McRae, S. (2011). "Physiological Haemostasis". En: Fitridge, R. y Thompson, M. (Coord.). *Mechanisms of Vascular Disease: A Reference Book for Vascular Specialists*. Adelaide: University of Adelaide Press, pp, 177-187
- Mooney, C. T. (2011). "Canine hypothyroidism: a review of aetiology and diagnosis". *New Zealand Veterinary Journal*, 59(3), pp. 105-114. DOI: 10.1080/00480169.2011.563729
- Mooney, E. T., Agostini, G., Griebisch, C. y Hickey, M. (2020). "Intravenous vitamin K₁ normalises prothrombin time in 1 hour in dogs with anticoagulant rodenticide toxicosis". *Australian Veterinary Journal*, 98(6), pp. 225-231. DOI: 10.1111/avj.12931

- Mount, M. E., Kim, B. U. y Kass, P. H. (2003). "Use of a test for proteins induced by vitamin K absence or antagonism in diagnosis of anticoagulant poisoning in dogs: 325 cases (1987-1997)". *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 222(2), pp. 194–198. DOI:10.2460/javma.2003.222.194
- Mylonakis, M. E. y Theodorou, K. N. (2017). "Canine Monocytic Ehrlichiosis: An Update on Diagnosis and Treatment". *Acta Veterinaria*, 67(3), pp. 299-317. DOI: 10.1515/acve-2017-0025
- Nickel, K. F., Long, A. T., Fuchs, T. A., Butler, L. M y, Renné, T. (2017). "Factor XII as a Therapeutic Target in Thromboembolic and Inflammatory Diseases". *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 37(1), pp. 13-20. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.308595.
- Nichols, T. C., Raymer, R. A., Franck H. W. G, Merricks, E. P., Bellinger, D. A., Defriess, N, Margaritis, P., Arruda, V. R., Kay, M. A. y High, K. A. (2010). "Prevention of spontaneous bleeding in dogs with haemophilia A and haemophilia B". *Haemophilia*, 16(3), pp. 19–23. DOI:10.1111/j.1365-2516.2010.02255.x
- Nishitani, Y. y Kitoh, K. (2020). "Haemophilia A in a female mixed-breed dog". *Journal of Small Animal Practice*, 62(6), pp. 496-499. DOI:10.1111/jsap.13198
- Okawa, T., Yanase, T., Miyama, T. S., Hiraoka, H., Baba, K., Tani, K., Okuda, M. y Mizuno, T. (2011). "Prekallikrein Deficiency in a Dog". *Journal of Veterinary Medical Science*, 73(1), pp. 107–111. DOI:10.1292/jvms.10-0207
- Prieur, D. J. y Collier, L. L. (1981). "Inheritance of the Chediak-Higashi syndrome in cats". *Journal of Heredity*, 72(3), pp. 175-177. DOI: 10.1093/oxfordjournals.jhered.a109467
- Prins, M., Schellens, C. J., van Leeuwen, M. W., Rothuizen J. y Teske, E. (2010). "Coagulation disorders in dogs with hepatic disease". *Veterinary Journal*, 185(2), pp. 163-168. DOI: 10.1016/j.tvjl.2009.05.009.
- Putsche, J. C. y Kohn, B. (2008). "Primary Immune-mediated Thrombocytopenia in 30 Dogs (1997–2003)." *Journal of the American Animal Hospital Association*, 44(5), pp. 250–257. DOI: 10.5326/0440250
- Rao, L. V. M. y Pendurthi, U. (2006). "Coagulation cascade: Tissue Factor" En: Laurent, G. J. y Saphiro, S. D. (Coord.). *Encyclopedia of Respiratory Medicine*, Academic Press, pp. 529, 533.
- Ralph, A. G y Brainard, B. M. (2012). "Update on disseminated intravascular coagulation: when to consider it, when to expect it, when to treat it". *Topics in Companion Animal Medicine*, 27(2), pp. 65-72. DOI: 10.1053/j.tcam.2012.06.004
- Ramirez, C. J., Krug, M., Zahand, A., Sundin, K., Shaffer, L. G. y Ballif, B. C. (2019). "Canine factor VII deficiency: lessons learned in applying methods-based laboratory proficiency

- testing". *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 31(2), pp. 276-279. DOI: 10.1177/1040638718825281
- Renné, T., Oschatz, C., Seifert, S., Müller, F., Antovic, J., Karlman, M. y Benz, P. M. (2009). "Factor XI deficiency in animal models". *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 7 (1), pp. 79-83. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03393.x
 - Ruiz de Gopegui, R. y Espada, Y. (2000). "Coagulopatías en el perro y el gato". *Consulta de Difusión Veterinaria*, 69, pp. 51-56. Disponible en: <https://www.consultavet.org/articulo-coagulopatias-en-el-perro-y-el-gato-235>. [Consultado: 15-09-2022]
 - Rizzo, F., Tappin, S. W. y Tasker, S. (2007). "Thrombocytosis in cats: a retrospective study of 51 cases (2000–2005)". *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 9 (4), pp. 319-325. DOI: 10.1016/j.jfms.2007.01.008.
 - Sang, Y., Roest, M., de Laat, B., de Groot, P. G. y Huskens, D. (2021). "Interplay between platelets and coagulation". *Blood Reviews*, 46: 100733. DOI: 10.1016/j.blre.2020.100733
 - Schmaier, A. H. (2016). "The contact activation and kallikrein/kinin systems: pathophysiologic and physiologic activities". *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 14(1), pp. 28-39. DOI: 10.1111/jth.13194
 - Singh, M. y Lamb, W. (2005). "Idiopathic thrombocytopenia in Cavalier King Charles Spaniels". *Australian Veterinary Journal*, 83, pp. 700-703. DOI: 10.1111/j.1751-0813.2005.tb13055.x
 - Simpson, K., Chapman, P. y Klag, A. (2018). "Long-term outcome of primary immune-mediated thrombocytopenia in dogs". *Journal of Small Animal Practice*, 59(11), pp. 674-680. DOI: 10.1111/jsap.12912
 - Sun, P. y Jeffery, U. (2021). "Decreased antithrombin activity and inflammation in cats". *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 23(6), pp. 498-506. DOI: 10.1177/1098612X20960400
 - Sutton, B., Long Mays, E. y McLaughlin, C. (2022). "Case Report: Successful Reperfusion of Pulmonary Thromboembolism Using tPA in a Cat". *Frontiers in Veterinary Science*, 9:851106. DOI: 10.3389/fvets.2022.851106
 - Thawley, V. (2017). "Acute Liver Injury and Failure". *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 47(3), pp. 617–630. DOI:10.1016/j.cvsm.2016.11.010
 - Meinkoth, J. (2022). "Chapter 17 - Disorders of Hemostasis". En: Thrall, M. A., Weiser, G., Allison, R. W. y Campbell, T. W. (Coord.). *Veterinary Hematology, Clinical Chemistry, and Cytology (3^{ed})*, Hoboken: Wiley, pp. 201-219.

- Troxel, M. T, Brooks, M. B. y Esterline, M. L. (2002). "Congenital factor XI deficiency in a domestic shorthair cat". *Journal of the American Animal Hospital Association*, 38(6), pp. 549-53. DOI: 10.5326/0380549.
- Webster, C. R. L., Center, S. A., Cullen, J. M., Penninck, D. G., Richter, K. P., Twedt, D. C y Watson, P. J. (2019). "ACVIM consensus statement on the diagnosis and treatment of chronic hepatitis in dogs". *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(3), pp. 1173-1200. DOI: 10.1111/jvim.15467
- Woolcock, A. D., Keenan, A., Cheung, C., Christian, J. A. y Moore, G. E. (2017). "Thrombocytosis in 715 Dogs (2011-2015)". *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(6), pp. 1691-1699. DOI: 10.1111/jvim.14831
- Wong, C. J., Koch, M. y Behling-Kelly, E. L. (2017). "Development of a plasminogen activator inhibitor (PAI-1) assay and comparison of plasma PAI-1 activity in hyperlipidemic/dyslipidemic dogs with either hyperadrenocorticism or diabetes mellitus, and healthy dogs". *Research in Veterinary Science*, 111, pp. 1-8. DOI: 10.1016/j.rvsc.2016.11.004
- Zaidi, A. y Green, L. (2019). "Physiology of haemostasis". *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*, 20(3), pp. 152-158. DOI: 10.1016/j.mpaic.2019.01.005