

## Revisión: Hipercoagulabilidad. Condiciones predisponentes y terapias en caninos.

### Review: Hipercoagulability in dogs.

Karol Campos<sup>1</sup>, Estefanía Seitz<sup>2</sup>.

Recibido: 22 Julio 2016  
Aceptado: 25 de Octubre 2016

#### Resumen

*Las enfermedades que predisponen a hipercoagulabilidad no son raras en medicina veterinaria y debido a la creciente información en medicina humana con respecto al entendimiento de la hemostásis y nuevas terapias para preservarla frente a ciertas condiciones, es preciso considerar su estudio para otorgar mejorías en los desenlaces de tales trastornos. En esta revisión se describen las enfermedades y sus posibles mecanismos de participación que llevan a estados de hipercoagulabilidad y sus terapias propuestas como profilaxis.*

**Palabras clave:** hipercoagulabilidad, hemostásis, trombosis.

#### Abstract

*The diseases that predispose to hypercoagulability are not uncommon in veterinary medicine, and because of the growing information in human medicine with respect to the understanding of hemostasis and new therapies for maintain against certain conditions, it is necessary to consider their study to provide improvements in outcome such disorders. Here described the disease and its possible participation mechanisms leading to hypercoagulable states and proposed therapies as prophylaxis.*

**Key words:** hypercoagulability, hemostasis, thrombosis.

#### Introducción

Las condiciones hipercoagulables son desórdenes en la hemostásis que se dividen en primarios o adquiridos y que predisponen a los animales a enfermedades trombo-embólicas debido a cambios anormales en la sangre o la vasculatura<sup>1</sup>. No hay signos específicos asociados a hipercoagulabilidad. La manifestación clínica más común es la enfermedad tromboembólica. El término trombosis se refiere a la formación de un coágulo dentro de un vaso sanguíneo que obstruye el flujo sanguíneo en el sistema circulatorio<sup>2</sup>. Tanto en medicina humana como veterinaria se reconocen cuadros que propician estados hipercoagulables, gatillando trombosis que podría causar la muerte del paciente en último término. Actualmente se le considera un factor concomitante que propicia alta morbilidad ya sea en enfermedades progresivas como también durante la hospitalización<sup>3</sup>. Sin embargo, se reconoce en medicina humana, que un paciente con un estado de hipercoagulabilidad

bien definido, no necesariamente desarrollará una enfermedad tromboembólica, y que no todos los pacientes que la han desarrollado poseen un estado hipercoagulable<sup>4,5</sup>.

La hipercoagulabilidad, también llamada trombofilia, describe un estado alterado en los mecanismos de coagulación, predisponiendo a la formación de trombos<sup>2,6</sup>. Dicho estado se caracteriza por presentar una activación plaquetaria aumentada, un incremento en la actividad de las proteínas de la coagulación, una reducción de los anticoagulantes endógenos o una fibrinólisis reducida<sup>7</sup>.

A través de estudios retrospectivos en perros con trombosis confirmada *post mortem*, se han identificado las enfermedades subyacentes más comunes que predisponen a la formación de trombos<sup>8</sup>. Estas incluyen enfermedades inmunomediadas (principalmente anemia hemolítica inmunomediada), nefropatías y

<sup>1</sup>- Servicio Medicina, Hospital Veterinario de Santiago.

<sup>2</sup>- Programa de Residencia, Hospital Veterinario de Santiago.

enteropatías perdedoras de proteínas, neoplasias, sepsis y enfermedades cardíacas. Además se mencionan el hipercortisolismo, la diabetes mellitus y la utilización de catéteres venosos centrales de forma prolongada<sup>8,9</sup>. En medicina humana se han podido reconocer causas primarias para los estados hipercoagulables, atribuidos principalmente a defectos genéticos familiares, asociados a presentación de trombos a edades tempranas, o en sitios inusuales o trombosis recurrentes sin causa conocida.

Las pruebas de laboratorio convencionales para evaluar hipocoagulabilidad son muy utilizadas en la práctica clínica<sup>10,11,12</sup>. Por ejemplo la función plaquetaria y vasculitis, evaluadas por el tiempo de sangrado de mucosa bucal, y el conteo plaquetario, son utilizadas para evaluar la hemostásis primaria. Los defectos en la hemostásis secundaria, son evaluados por separado, según la vía afectada, y se conocen como alteraciones en la vía intrínseca o extrínseca de la coagulación. Sin embargo, estas entidades no trabajan por separado *in vivo*, sino que se han propuesto así para facilitar su estudio e interpretación durante su evaluación<sup>3,11</sup>. La prolongación en los tiempos de coagulación, en las pruebas de laboratorio conocidas como tiempo de protrombina, TP (que evalúa la vía común e intrínseca) y tiempo de tromboplastina parcial activado, TTPa (que evalúa la vía común y la vía extrínseca) indican hipocoagulabilidad. Sin embargo, el acortamiento de los tiempos de coagulación no necesariamente o confiablemente indica hipercoagulabilidad<sup>3,5,13</sup>.

Las pruebas que se han utilizado para evaluar hipercoagulabilidad se han centrado en la detección de incrementos en la fibrinólisis más que en la *tasa* de formación de coágulos. Estas pruebas incluyen la medición de productos de corte de la fibrina y el dímero D<sup>11</sup>. Ambas han demostrado ser inespecíficas para determinar hipercoagulabilidad en humanos y animales de compañía. Por otra parte, la evaluación de anticoagulantes naturales no están disponibles rutinariamente y principalmente se limita al estudio de la actividad de antitrombina (AT). La disminución de la actividad de AT se ha asociado a HC en humanos y caninos. Una actividad menor a un 70% está vinculada a trombosis en humanos. Sin embargo, su disminución también puede deberse a otras causas como enfermedad renal crónica en perros y gatos, o su disminución podría ser por enfermedad tromboembólica en vez de explicar su causa<sup>14,15</sup>.

Entonces, las pruebas convencionales evalúan por separado el sistema de coagulación, dificultando su interpretación, y además tenemos

que principalmente se han diseñado para evaluar estados hipocoagulables<sup>5</sup>. En cambio, la tromboelastografía (TEG) entrega información desde que se inicia la formación de un coágulo, su *calidad* y además, su tasa de formación. Explicar el funcionamiento de esta tecnología escapa los alcances de este artículo e indicamos a los lectores dirigirse al artículo de Donhanue, *et al* 2005. En resumen, esta técnica entrega 2 tipos de información: una gráfica, llamada tromboelastograma, que subjetivamente puede indicar hiper, normo o hipocoagulabilidad; y una cuantificable derivada de mediciones desde esta gráfica y que objetivamente entrega uno de los 3 estados del sistema de la coagulación anteriormente mencionados. Por otra parte, dentro del tromboelastograma destacan cuatro mediciones relevantes para realizar el cálculo final y determinar el estado de coagulación de un trazado. Estas son el tiempo R ("R") que evalúa la vía intrínseca, "K" que mide la cinética de formación de un coágulo, AM (amplitud máxima), que indica la fuerza del coágulo y el ángulo alfa ( $\alpha$ ) indicando la tasa de formación del coágulo. Estos datos son necesarios para estimar el índice de coagulación (IC). Usualmente un estado de HC se puede predecir con un acortamiento del tiempo R, o un incremento del ángulo  $\alpha$  o AM<sup>7,5,11</sup>.

La evaluación de HC puede ser una de las aplicaciones más importantes de la TEG, detectando cambios "pretrombóticos" en la sangre y dichos cambios podrían ser importantes para el desarrollo de coágulos o pueden ser usados para predecirlos<sup>5</sup>. Mediante la utilización de TEG han sido identificados estados hipercoagulables en diversas patologías en medicina veterinaria, como por ejemplo, enteritis inducida por parvovirus canino, nefropatía y enteropatía perdedora de proteínas y anemia hemolítica inmunomediada<sup>1,4,5,7,9,10,16,17,18,19,20,21,22,23</sup>.

Se conoce además que terapias antiplaquetarias, fibrinolíticas y anticoagulantes podrían ser utilizados para tratar el trombembolismo arterial, y fibrinolíticos y anticoagulantes para tratar el TE venoso<sup>3,4,24,25,26,27,28</sup>. Estos tratamientos aún no tienen consenso para aplicarse rutinariamente en medicina veterinaria, aunque su aplicación ha mejorado el factor de sobrevida en algunas enfermedades en caninos.

El conocimiento que se tenía con respecto al sistema de la coagulación y su forma de evaluación ha cambiado de forma abismante debido a la introducción de nuevas tecnologías para estudiarlo, como la tromboelastografía<sup>10</sup>. La teoría de la coagulación en base a la célula marcó el inicio del replanteamiento de la monitorización en la

hemostásis, y con ello su aplicación clínica<sup>5,13</sup>. Por esto, es necesario revisar este nuevo planteamiento frente a las distintas patologías que favorecen estados hipercoagulables, ya que este concepto novedoso debe responder cómo las distintas enfermedades relacionadas con trombosis inducen estados hipercoagulables. Este escrito tiene como objetivo principal mencionar las enfermedades que predisponen a perros y gatos a sufrir trombosis, y describir sus principales mecanismos fisiopatológicos involucrados en el desequilibrio hemostático; y además proponer posibles terapias profilácticas de instaurar en medicina veterinaria, en base a este enfoque.

Tener en consideración cuales patologías subyacentes facilitan dicha predisposición es de suma importancia para poder tomar decisiones preventivas que podrían disminuir la morbi-mortalidad asociada con estos cuadros<sup>4</sup>.

### Materiales y métodos

La información se obtuvo a través de bases de datos electrónica, en Web Science y PubMed, incluyendo documentos científico-médicos (medicina humana y veterinaria) con las palabras *hipercoagulabilidad, hemostasis y trombosis*. Luego, durante la búsqueda electrónica, se agregó la palabra *canino* ó sinónimos para esta especie y así acceder de forma específica a la información referida con este tópico. Se incluyó información de aquellos artículos que fueron publicados desde 1999 en adelante. La revisión de literatura se realizó desde septiembre de 2015 hasta julio de 2016, fecha de envío del manuscrito.

### Resultados

#### Condiciones comunes en medicina veterinaria

##### **Anemia hemolítica inmuno-mediada (AHIM)**

Esta enfermedad es una causa importante de morbilidad y mortalidad en perros. Se ha establecido que la primera causa de muerte de perros con AHIM es la enfermedad tromboembólica<sup>16</sup>. La destrucción de eritrocitos se asocia a la administración de drogas, agentes infecciosos, neoplasias y otros trastornos inmunomediados, tales como lupus<sup>17</sup>. En la mayoría la causa incitante es indeterminada, clasificándose como idiopática. La tasa de mortalidad para este cuadro oscila entre 21%-81%, donde la mayoría de los animales mueren o son eutanasiados en la fase aguda de la enfermedad, y en un reporte a pesar de intervención farmacológica antitrombótica, la tasa de mortalidad permanece entre un 50-70%, posiblemente por la incapacidad de instaurar una terapia tromboprolifáctica adecuada para

estados de HC individual<sup>16,29</sup>. La enfermedad tromboembólica parece ser el principal factor que afecta la sobrevida a corto y largo plazo. La mayoría de los perros con AHIM idiopática estaría en un estado de hipercoagulabilidad al momento del diagnóstico y probablemente la hemólisis sea un importante factor instigante<sup>16,17,29</sup>. Se reconoce a la vía extrínseca de la coagulación como la principal vía en la hemostásis normal, pero además, ésta tendría un rol protagónico en la formación de trombos patológicos, como en AHIM. En condiciones normales, la expresión del factor tisular (FT) es mediante tejido específico. El FT no es expresado de forma habitual en el endotelio ni por células en contacto con la sangre. La expresión y exposición del FT podría ser inducido por citoquinas liberadas por monocitos y macrófagos, que se activarían tras la fagocitosis de los eritrocitos<sup>9,16,17</sup>. Se postula además, como posible mecanismo de iniciación de la formación de trombos en AHIM, al desequilibrio que sucede en los fosfolípidos de la membrana plasmática (MP). Es decir, los fosfolípidos que están en la cara interna se exponen hacia el exterior. La fosfatidilserina (FS) es el principal fosfolípido que normalmente reside en la parte interna de la MP, pero puede exponerse al exterior en eritrocitos senescentes por ejemplo o plaquetas activadas, no constituyendo una condición patológica en estos casos. Es por esto que eritrocitos dañados, micropartículas y plaquetas activadas actúan como factores pro-coagulantes, ya que sus membranas expresan estos fosfolípidos con carga negativa, tales como la FS<sup>2</sup>. Estos fosfolípidos facilitan el ensamble de protrombinasa y el complejo tenasa. La unión de FS al receptor de FS expresado por macrófagos, activaría la fagocitosis. La expresión de receptores a FS por los endotelios está sobrerregulada en respuesta a citoquinas inflamatorias, hipoxia y hemoglobina libre. Los reticulocitos además, sobreexpresan dicho receptor y contribuyen aumentando el riesgo de trombosis en AHIM<sup>30</sup>.

Las micro-partículas derivadas desde plaquetas activadas y eritrocitos, exponen FS y podrían participar de forma importante en la predisposición a trombosis. Junto con esto, las micropartículas expresan FT, activando el endotelio y la vía intrínseca de la coagulación. Estas micro-partículas no han sido medidas en perros con AHIM<sup>24</sup>. Sin duda en perros con AHIM existe una excesiva activación de la coagulación, pero además se sabe que los mecanismos anticoagulantes también se ven alterados. Los niveles de antitrombina (AT), están disminuidos en estos pacientes. Junto con esto, la fibrinólisis se afecta por el incremento del factor inhibitorio de la activación del plasminógeno, contribuyendo al estado protrombótico<sup>16,17</sup>.

Por último, las terapias dirigidas para controlar la AHIM podrían predisponer a la trombosis. Se postula esta idea porque las micropartículas son retiradas de circulación por fagocitos. Es posible que terapias inmunosupresoras e inmunomoduladoras dirigidas contra los fagocitos en pacientes con AHIM incrementen los niveles de micropartículas y contribuyan de manera indirecta a estados de hipercoagulabilidad<sup>18</sup>. Además, las drogas utilizadas en AHIM, tales como corticoides, exacerben estados protrombóticos, ya que estos aumentan los niveles circulantes de algunas proteínas de la coagulación y disminuyen la fibrinólisis. También se menciona en la literatura humana a la ciclosporina como elemento protrombótico, ya que expone FS desde eritrocitos y este efecto ha sido reducido bloqueando experimentalmente la expresión de FS. Se desconoce en la actualidad si los glucocorticoides o ciclosporina participan como factores protrombóticos en perros con AHIM<sup>1,3</sup>.

En un estudio el 70% de los pacientes evaluados demostraron un estado de HC mediante los valores entregados por el tromboelastograma (tiempo R, AM, ángulo  $\alpha$  ó K). De este estudio también se destaca la participación plaquetaria (hiper-reactividad) como principal responsable del estado de HC, sugiriendo la aplicación de terapias antiplaquetarias de forma temprana para atenuar el riesgo de trombosis<sup>29</sup>.

#### Estados inflamatorios sistémicos y sepsis

Alteraciones en la coagulación, sistemas anticoagulantes endógenos, fibrinólisis y sistema del complemento han sido reportadas en sepsis e inflamación severa<sup>1, 4</sup>. La expresión del factor tisular mediado por citoquinas en la superficie de leucocitos y células endoteliales, es un potente activador de la hemostasis secundaria. Además se documenta la reducción en la activación de anticoagulantes endógenos tales como AT, proteína C y S, favoreciendo estados hipercoagulables<sup>19, 25</sup>. El sistema del complemento activado recluta y activa a células inflamatorias e induce también en parte la hiper-agregabilidad plaquetaria, potenciando aún más la expresión del FT en el endotelio<sup>2, 13, 30</sup>. La caracterización de las fases de la coagulación en perros con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica fue realizado en un estudio comparando perros SIRS versus perros no-SIRS<sup>20</sup>. A pesar de la fuerte evidencia de estados de hipercoagulabilidad en sepsis, rara vez se aplican protocolos anticoagulantes frente a esta condición. Una enfermedad infecciosa común en animales jóvenes, como el parvovirus canino, que progresa frecuentemente a sepsis en pacientes en riesgo, ha reportado favorecer estados de hipercoagulabilidad, y ha sido documentado

mediante tromboelastografía<sup>19</sup>.

Otro aspecto importante de mencionar, son las inflamaciones sistémicas inducidas por intervención quirúrgica<sup>31</sup>. El estado de HC después de intervenciones se ha reportado frecuentemente en medicina humana después de intervenciones quirúrgicas, alcanzando al menos un 40% de incidencia en procedimientos no cardiovasculares. Una de las teorías que se atribuye a dicho estado sería la expresión de FT, inflamación sistémica, activación plaquetaria, hemorragia o administración de fluidoterapia. La hiperfibrinogenemia es también común en pacientes posquirúrgicos y predispone a estados de HC. Los pacientes en medicina humana considerados de alto riesgo para generar condiciones trombóticas son aquellos que han sido sometidos a cirugía ortopédica mayor (reemplazo o revisión de cadera, reemplazo de rodilla o reparación de fractura de cabeza femoral)<sup>11,15</sup>. Estados hipercoagulables en tales pacientes humanos han sido determinados mediante TEG. Por esta razón la guía internacional de medicina humana propone la instauración de terapias trombotróficas para pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor. Este tópico no ha sido estudiado profundamente en medicina veterinaria. Sin embargo, en un estudio realizado en caninos, sugiere un estado de HC para paciente sometidos a cirugía ortopédica, aunque los resultados no son significativos. En este mismo reporte, concluyen que aún no hay evidencia de instauración de terapias trombotróficas en pacientes caninos sometidos a tales procedimientos<sup>15, 31</sup>.

#### Enfermedades hepáticas y coagulación intravascular diseminada.

El hígado juega un rol central en la hemostasis como sitio de síntesis y "clearance" (eliminación) de mayoría de los procoagulantes, anticoagulantes y reguladores de la fibrinólisis. Clásicamente, los caninos con enfermedad hepática aguda, muchos de los cuales tienen prolongaciones en su TP y TTPa se reconocen en riesgo de sangrado durante procedimientos tales como una biopsia hepática. En humanos, a menos que estas anomalías (TP y TTPa) sean severas, no son considerados predictores precisos para tendencias hemorrágicas<sup>1,32,33</sup>. Se describe además, un complejo balance entre los factores pro y anti coagulables en enfermedades hepatobiliares. Estos pacientes se consideran típicamente como hipocoagulables, pero evidencia reciente sugiere que estados hipercoagulables también podrían manifestarse<sup>32</sup>. El flujo vascular alterado también participaría en algunas enfermedades hepáticas, tales como hipertensión portal, implicando a la vasculatura

es una endocrinopatía relativamente común caracterizada por hipercortisolemia crónica. Las causas reconocidas de HAC son tumores hipofisarios secretores de ACTH o tumores secretores de cortisol desde la corteza adrenal. Esta hipercortisolemia puede también presentarse por la administración exógena crónica de corticoides. En medicina humana y veterinaria se reconoce un estado de HC en pacientes con HAC<sup>23</sup>.

La enfermedad tromboembólica es una de las complicaciones más serias del hiperadrenocorticismio (HC). En personas el síndrome de "Cushing" aumenta 4 veces el riesgo de padecer TEP y trombosis venosa profunda<sup>21, 22</sup>. En perros, el hipercortisolismo ha llevado a la creencia de que existe riesgo de tromboembolismo derivado de casos anecdóticos y estudios de perros diagnosticados con tromboembolismo pulmonar, que presentaban antecedentes retrospectivos de padecer HC<sup>21, 22, 32, 34</sup>. Actualmente se desconoce la etiología, pero se sospecha de varios mecanismos implicados. Entre ellos se menciona la baja actividad de AT, junto con un incremento concomitante en los niveles circulantes del complejo trombina-antitrombina (T-AT), sugiriendo un consumo de AT más que su pérdida en esta endocrinopatía. Existen reportes de medición en plasma de dicho complejo para determinar estados hipercoagulables<sup>23, 34</sup>. La hipertensión inducida por el hipercortisolismo en estos pacientes llevaría a la pérdida glomerular de AT y además, a un daño endotelial directo, contribuyendo en parte a tendencias protrombóticas. También se ha documentado altos niveles de factores de la coagulación en tales pacientes, donde los factores II, V, VII, IX y XII, además del fibrinógeno, estaban aumentados. Se debe recordar que el incremento significativo de fibrinógeno, aumenta el riesgo de trombosis, ya que aumenta la viscosidad sanguínea e incrementa la actividad plaquetaria, junto con incrementar la tasa de generación de fibrina. Un estudio reveló el probable estado de hipercoagulabilidad en perros con hipercortisolismo mediante tromboelastografía<sup>21, 23</sup>. Sin embargo, otro reporte indicando que evaluó a caninos con HAC con y sin tratamiento, y otro grupo de caninos sanos, no encontró diferencias significativas para sentenciar que los perros con esta endocrinopatía sean hipercoagulables<sup>22</sup>.

#### Nefropatías y enteropatías perdedoras de proteínas

Tromboembolismo arterial y venoso se ha reportado en perros con enfermedades glomerulares, alcanzando en un estudio una incidencia del 20%. La pérdida de AT a través de la orina podría explicar la posible causa detonante de un estado de hipercoagulabilidad. Debido a su carga

portal esplénica, llevando a la generación excesiva de oxido nítrico (ON). El incremento de ON propicia la hipotensión y estasis sanguíneo, un ambiente en el cual se facilita la formación de trombos<sup>20</sup>. Es de suma importancia determinar el estado de coagulación en tales pacientes, puesto que muchas veces es necesario realizar un aspirado o biopsia para determinar la causa en enfermedades hepáticas agudas. Además, estudios en medicina humana usando TEG, han determinado estados normo o hipercoagulables en enfermedades obstructivas de los conductos biliares. Esto ha sido determinado con TEG también para pacientes caninos, incluyendo a aquellos afectados con comunicaciones vasculares anómalas (*shunt* portosistémico). En medicina veterinaria no se conoce acerca de intervenciones trombotróficas durante enfermedades hepáticas.

En otro reporte de pacientes caninos con enfermedad obstructiva biliar sometidos a TEG, todos (10 pacientes) manifestaron estados HC, similar a lo que se ha reportado en medicina humana<sup>33</sup>.

La coagulación intravascular diseminada (CID), es un síndrome clínico dinámico que comienza con un estado de HC con la formación de trombos en la microcirculación de distintos órganos. Luego, el cuadro de CID puede progresar a un estado hipocoagulable debido al consumo de las proteínas de la coagulación e incremento en la fibrinólisis<sup>18, 32</sup>. Aunque muchos perros mueren en esta fase descompensada de CID, con obvias tendencias hemorrágicas, frecuentemente el cuadro se complica por la presencia de falla multiorgánica debido a microtrombosis. El desafío clínico de este trastorno es el diagnóstico temprano, cuando se supone existe un estado hipercoagulable y no hay manifestación clínica de la enfermedad<sup>32</sup>. Y aunque la TEG no puede reemplazar a las pruebas convencionales de la coagulación, esta permite la estratificación del paciente (normo-hipo-hipercoagulable) y así logrando entregar una ventana de intervención terapéutica temprana, como lo recomienda el consenso general en medicina humana. En un reporte en medicina veterinaria mediante TEG fue posible determinar estados de HC en 150 caninos con CID, y su mayor presentación fue un estado de HC. El doble de riesgo de mortalidad se determinó en pacientes categorizados como hipocoagulables en tal estudio, sugiriendo además la potencial utilidad de entregar un factor pronóstico a través de TEG<sup>18, 32</sup>.

#### Hipercortisolismo

El hiperadrenocorticismio (HAC) canino

y tamaño similar entre la AT con la albúmina (65.000 y 69.000 Daltons, respectivamente), se asume que el riesgo aumenta cuando la albúmina cae a 2 g/dL, ya que la actividad de AT sería menor a un 75% de la actividad normal. Las otras proteínas de la coagulación no se perderían a través del glomérulo, debido a su mayor tamaño, ni tampoco la proteína C (cuya actividad previene la trombosis), pero si se perdería su cofactor, la proteína S, disminuyendo su función<sup>14</sup>. En personas con nefropatías perdedoras de proteínas (NPP), hipoalbuminemia, hipertensión y baja actividad de AT se asocian con tromboembolismo<sup>32</sup>.

En caninos donde se ha excluido causas de proteinuria pre y pos renal, una NPP se diagnostica cuando la relación proteína creatinina en orina (RPCO) es superior a 0.5. En un estudio evaluando mediante TEG a 76 caninos con proteinuria renal, el 89% presentó un estado de HC. De este porcentaje, solo un 26% de pacientes tuvo un nivel de AT disminuido, indicando un mecanismo aparte para generar HC<sup>14, 35</sup>.

El riesgo tromboembólico sería bajo en enteropatías perdedoras de proteínas (EPP) y se explicaría por extravasación de grandes y pequeñas proteínas en similar proporción, otorgando un balance en la hemostasis<sup>1, 14</sup>.

### Neoplasia

La incidencia de tromboembolismo es bien reconocida en neoplasias. En personas con cáncer cerca del 15% desarrollan trombosis, presentándose más en algunos tipos de neoplasia que en otras. La incidencia de TE incrementa 4 veces en personas con cáncer, y aumenta más en aquellas que reciben quimioterapia. Es por esto que protocolos anticoagulantes han sido establecidos en este grupo de pacientes, sin evidencia fuerte demostrando mayor sobrevida entre los sometidos a anticoagulación. Además es la enfermedad concurrente más común en estudios retrospectivos de TEP (41%) y trombosis esplénica en perros con linfoma<sup>8, 9</sup>. El estado de hipercoagulabilidad en cáncer es multifactorial, afectando a los tres aspectos de la triada de Virchow, aunque es necesaria una extensa revisión en la actualidad para comprenderlo de forma más acabada. Las células tumorales en sí mismas pueden ser protrombóticas, induciendo la producción de trombina a través de la expresión de FT, producción de fibrinógeno, o la regulación hacia abajo (down regulation) de proteínas anticoagulantes endógenas (AT, proteína C y S). También se postula que la alteración sobre la actividad de la proteína activadora del plasminógeno afectaría la fibrinólisis, promoviendo un ambiente procoagulante<sup>1</sup>.

La injuria endotelial inducida por citoquinas producida por células tumorales contribuye a la tendencia trombótica y al aumento en la adhesión plaquetaria al endotelio. Además la expresión de tromboomodulina (virtualmente funcionaría como anticoagulante al unirse a la proteína C) se vería afectada, fomentando la formación de trombos<sup>18, 36</sup>.

La hipercoagulabilidad también se ha determinado mediante tromboelastografía en perros que padecen cáncer. El adenocarcinoma fue la neoplasia maligna más común identificada en el grupo de perros con hipercoagulabilidad, seguido por el hemangiosarcoma, linfoma, mastocitoma y osteosarcoma. En otro estudio el carcinoma fue la neoplasia más común identificada, seguido por sarcoma de tejidos blandos, mastocitoma y linfoma. La diferencia recae en que en este último estudio se excluyeron aquellos perros que recibían corticoides, quimioterapia u otras drogas para el manejo de esta enfermedad<sup>1, 4</sup>.

### Terapias tromboprolifáticas

La elección de agentes tromboprolifáticos en medicina humana en pacientes con riesgo de trombosis está dado por la fisiopatología de la formación del trombo bajo la enfermedad subyacente. Las drogas utilizadas son heparina, coumadina, e inhibidores directos del factor Xa de la coagulación, principalmente para evitar la trombosis venosa profunda y el TEP, debido a que la activación de la coagulación es el mecanismo primario de formación de trombosis venosa<sup>4, 26</sup>. Las drogas cuyo blanco son las plaquetas, tales como la aspirina y clopidogrel son usadas para prevenir la mayoría de los tipos de trombosis arterial, ya que las plaquetas juegan el rol primario en la formación de trombos en las personas. La fisiopatología de la trombosis en perros con AHIM, ha sido estudiada más a fondo en los últimos años y se han utilizado los fármacos mencionados anteriormente para disminuir el riesgo de trombosis<sup>1, 3, 4, 17, 25</sup>.

### Anticoagulantes

#### Heparina

Esta droga ha sido utilizada clínicamente para la prevención de trombosis y tromboembolismo por más de 70 años. Tiene muchas ventajas sobre otras drogas, pero también muchas limitaciones. Distintos protocolos con heparina han sido estudiados y utilizados en humanos con trombosis arterial y venosa, donde ésta ha probado ser eficaz con razonable seguridad para ciertas condiciones específicas<sup>1, 26</sup>. En contraste, en medicina veterinaria la evidencia es muy limitada con respecto a las indicaciones para su uso, tipo de heparina y de cuál

sería el protocolo apropiado<sup>4, 7, 17, 36</sup>. Además hay escaso conocimiento acerca de su dosis óptima y segura para pequeños animales.

El mecanismo de acción de la heparina recae en su capacidad de potenciación de la actividad de la AT, junto con provocar la liberación del inhibidor del FT desde la superficie de las células endoteliales hacia la sangre. Este último efecto está menos comprendido<sup>26, 27</sup>.

La heparina es un polímero cargado negativamente con moléculas que contienen residuos sacáridos. Éstas varían en tamaño, estructura y carga, lo cual impacta en su habilidad para potenciar la capacidad de la AT contra su blanco enzimático. Solo una porción de moléculas en la mayoría de las preparaciones de heparina farmacéutica contienen la conformación adecuada. Las moléculas cortas contienen una secuencia en particular que es capaz de unirse al factor Xa, pero no son lo suficientemente largas como para alcanzar el sitio de unión de la heparina sobre la trombina. Como consecuencia las moléculas de heparina cortas son mejores catalizando la AT para inhibir el Factor Xa que aquellas que catalizan la AT para inhibir la trombina, y es por esto que heparinas de bajo peso molecular (HBPM) tienen mayor acción sobre el factor Xa que las otras<sup>1, 4, 18, 20, 26</sup>.

Debido a que la heparina no fraccionada (HNF), cuyo peso molecular va desde 15.000 a 30.000 Da, se une tras la administración (SC o IV), a una amplia variedad de proteínas, otorgándole una biodisponibilidad variable, necesita de un monitoreo continuo. La HBPM en cambio, se une a menos proteínas, haciendo de ésta, una droga con biodisponibilidad y farmacocinética más predecible y con menos efectos adversos que la HNF, pero también ésta propiedad la hace ser una droga honerosa<sup>1, 24, 26</sup>.

El método tradicional de monitorización es la medición del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), para su adecuada prolongación, buscándose en medicina humana un incremento de 1.5-2.5 veces el rango superior del intervalo de referencia. Dicho parámetro no ha sido validado para medicina veterinaria. La HBPM y sus derivados sintéticos no prolongan el TTPa. Las heparinas de cualquier tipo se miden indirectamente a través de una prueba cromogénica sobre un anticuerpo anti-factor Xa. Sin embargo, TEG es el método a tiempo real de medición de la formación de un coágulo, y se ha evaluado la utilización de la heparina bajo tal instrumento, aunque los resultados pueden sufrir artefactos, como por ejemplo cuando los pacientes son anémicos.

La mayoría de la información del uso de heparina (principalmente no fraccionada) en perros ha descrito la prevención de trombosis venosa en AHIM. Las dosis citadas van desde 50 a 500 UI/Kg cada 8 o cada 12 horas, siendo las dosis más altas (500 UI/kg BID) las más efectivas en prolongar el TTPa. Sin embargo, un estudio prospectivo logró mayor sobrevida en comparación a otros protocolos, al ajustar la dosis de manera individual.

Como la trombosis venosa en felinos es rara, la heparina se utiliza como prevención de trombosis arterial. No hay estudios basados en respuesta evaluando la dosis de heparina para gatos con TE, y sus recomendaciones son altamente variables, y para HNF hay una dosis baja (50-100UI/kg) o dosis alta (200-300 UI/kg) cada 6-8 horas.

### Antagonistas plaquetarios

#### Ácido acetilsalicílico

La mundialmente conocida aspirina, es una de drogas más utilizadas en medicina humana y veterinaria, por sus propiedades antiinflamatorias, antipiréticas y antiplaquetarias. La aspirina inhibe la ciclooxigenasa (COX), reduciendo la síntesis de prostaglandinas como la prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) desde el endotelio y el tromboxano A<sub>2</sub> (TA<sub>2</sub>) desde las plaquetas y el riñón<sup>1, 4, 9, 13</sup>. En humanos bajas dosis de aspirina se prefieren a largo plazo por sus bajos efectos adversos sobre el sistema gastrointestinal (GI), además de que solo afectaría al TA<sub>2</sub><sup>2, 30, 18</sup>. La inhibición selectiva sucede porque los endotelios pueden producir nuevamente COX, mientras que las plaquetas anucleadas no. La dosis recomendada es de 0.5 mg/kg SID PO, y se ha adoptado dicho protocolo desde su uso en un estudio en perros con AHIM, donde mostró mejorías en la sobrevida de los perros sometidos a dicho tratamiento, a bajo costo y sin necesidad de monitorización. En gatos con riesgo de tromboembolismo se ha recomendado como tromboprolifaxis a una dosis de 81mg/gato cada 48-72 horas, pero la evidencia clínica muestra dudas acerca de su eficacia<sup>8, 18</sup>. Además, los efectos adversos fueron muy altos bajo ese régimen, donde las alteraciones GI se presentaron en un 25%. Otro protocolo empleado utilizó una dosis de 5 mg/gato cada 72 horas, obteniendo similar o menor recurrencia de trombosis y mínimos casos de efectos GI comparada a otras terapias tromboprolifáticas<sup>1, 24, 18, 25</sup>.

### Antagonistas del receptor adenosin difosfato (ADP)

#### Clopidogrel

Es una tienopiridina que actúa *in vivo*

como antagonista específico de P2Y<sub>12</sub>. Para obtener sus metabolitos activos se requiere al sistema microsomal hepático (citocromo p-450, c-p450). Esta necesidad impone un retardo significativo en el efecto antiplaquetario<sup>29</sup>. Estos metabolitos inhiben selectiva e irreversiblemente la agregación plaquetaria dependiente de ADP y regulan hacia abajo ("down-regulation") la adenil ciclasa dependiente de ADP. Además, se le atribuyen otros mecanismos tales como disminución de los niveles circulantes de fibrinógeno, inhibición de la agregación eritrocitaria, estimulación de la producción de ON, inhibición de la expresión de FT por endotelios, entre otras<sup>21, 26, 28</sup>. Clopidogrel se absorbe rápidamente por vía oral, y no se afecta por alimentos o antiácidos. El efecto antiplaquetario toma 5 días en alcanzar su efecto máximo. La coadministración de rifampina (causa activación de c-p450) disminuye las dosis efectivas para alcanzar el efecto máximo, y la coadministración de cimetidina (compite por c-450) aumenta las dosis efectivas<sup>1, 24</sup>. En caninos se administra una dosis de carga de 10mg/kg, luego 2mg/kg SID. En un estudio comparando clopidogrel con tal régimen versus aspirina a 0.5 mg/kg cada 48 hrs en perros con AHIM, no demostró diferencias significativas en respuesta o incidencia tromboembólica<sup>28</sup>.

En gatos es muy utilizado para la prevención de TEA, sin evidencia directa demostrando eficacia. Un estudio comparando clopidogrel a 18.75 mg/gato SID versus aspirina a 81 mg/kg cada 72 hrs, no arrojó superioridad del clopidogrel en la prevención de trombosis<sup>26, 28, 37</sup>.

#### Antagonistas del receptor $\alpha_{IIb} \beta_3$

El receptor plaquetario IIb/IIIa (conocida como  $\alpha_{IIb} \beta_3$ ) promueve la adhesión celular y media la unión célula-célula. La activación de dicho receptor es la vía final común de la activación plaquetaria. Los vasos dañados, la agregación y las fuerzas de cizallamiento transforman a este receptor en un sitio de alta afinidad para la unión del factor de von Willebrand o fibrinógeno, facilitando la agregación plaquetaria<sup>2, 24</sup>. Se utilizan en medicina humana para la prevención de infarto al miocardio en personas sometidas a intervenciones coronarias percutáneas, con angina inestable y ciertos síndromes coronarios agudos. Se dispone de esta droga solo bajo el formato IV y a infusión continua, debido a su corta vida media. El uso clínico de esta familia de drogas no ha sido empleado en medicina veterinaria<sup>3, 4, 18</sup>.

*Abciximab* es un fragmento Fab anti-integrina contra el receptor  $\alpha_{IIb} \beta_3$  humano. En caninos se ha reportado a modo experimental en trombosis inducida por *stent* en la arteria coronaria o infartos agudos al miocardio. La dosis empleada

fue de 0.2-0.8 mg/kg, con más del 90% de inhibición en la agregación plaquetaria y asociada además con dilución de trombos. Por otra parte, en felinos también ha sido utilizada experimentalmente en modelos de injuria arterial, donde se comparó aspirina sola versus aspirina y abciximab, mostrando significativamente inhibición de la función plaquetaria y menor formación de trombos en este último grupo<sup>1, 24, 26</sup>.

*Eptifibatide* es un heptapéptido que inhibe competitivamente el receptor  $\alpha_{IIb} \beta_3$ , debido a su alta afinidad. En perros se utilizó experimentalmente en trombosis inducida por *stent* en la arteria coronaria, con un protocolo de 180 µg/kg cada 10 minutos por dos veces y luego a 2 µg/kg/min CRI, resultando en más del 90% de inhibición de la función plaquetaria. En felinos la droga desarrolló falla circulatoria impredecible e idiosincrática y muerte súbita<sup>4</sup>.

#### Discusión y conclusión

Nuestra revisión bibliográfica demuestra que existen varias enfermedades involucradas en propiciar estados hipercoagulables. Junto con esto, es relevante destacar que a través de tales estudios, tanto en medicina humana como veterinaria, se ha reportado evidencia que respaldaría la utilización de fármacos que prevengan la aparición de estados hipercoagulables.

La anemia hemolítica inmunomediada, hipercortisolismo, neoplasia y nefropatía perdedora de proteínas son las enfermedades que más se han estudiado con respecto a hipercoagulabilidad, y hasta la fecha son las que han incluido en sus protocolos la utilización de terapias anticoagulantes, aunque sin consenso formal.

Muchos estudios han revelado estados HC en enfermedades conocidas de gatillar trombosis, sin embargo, en otros, donde se esperaba HC mediante la medición con TEG, fallaron en respaldar tal hipótesis. Es probable que algunos de los reactivos para iniciar la coagulación y ser medidos con TEG afecten los resultados, como se ha descrito en experimentos utilizando calcio para comenzar la coagulación. Otra posible explicación se debe a que tal vez daños endoteliales u otros cambios *in vivo* gatillan trombosis en las enfermedades antes citadas y no puedan ser detectadas mediante TEG

Sin duda la investigación de este tópico en medicina veterinaria aún es escasa, y no se pueden dar recomendaciones basadas en la evidencia para instaurar terapias profilácticas a la fecha. Además, existen drogas como *Eptifibatide*, que solo se han utilizado de manera experimental, impidiendo su uso en la clínica diaria.

Debido a la creciente información en este campo, es de gran relevancia conocer y entender las bases teóricas de las enfermedades que facilitan estados hipercoagulables. Gracias al advenimiento de métodos que permitieron evaluar la coagulación desde un punto de vista integrativo (basado en la célula), materializada en la tromboelastografía, ahora se pueden estimar con mayor certeza la presencia de riesgo trombótico. La mayoría de las enfermedades mencionadas son comunes en la práctica clínica, argumentando a favor del compromiso profesional por proponer al servicio clínico terapias innovadoras, pero a la vez con sustento científico. Datos desde medicina humana avalan los beneficios de instaurar terapias trombotróficas en pacientes con riesgo de trombosis (con enfermedades similares a los pacientes veterinarios), disminuyendo la morbimortalidad desde su instauración. Está demostrado a través de dos grandes estudios en medicina humana que la trombotrófilaxis durante estados instigadores de patologías que alteran la hemostásis, inclinándola hacia la hipercoagulabilidad, aumentan la sobrevida. Similar a lo que ha sucedido con la toma de decisiones en los estudios experimentales en medicina veterinaria, las fallas en medicina humana radican en dos caminos, la falla en prescribir la terapia cuando está clínicamente indicada, y la segunda recae en el monitoreo de esta terapia, una vez comenzada.

#### Referencias bibliográficas

1. Laforcade A. Diseases associated with thrombosis. Topics in Companion An Med; 2012, 27: 59-64
2. Mitchell R. Trastornos hemodinámicos, enfermedad tromboembólica y shock. En: Kumar V, Abbas A, Fausto N, Aster J, Patología funcional y estructural, editorial Elsevier, 8ª edición; 2010: 111-134
3. Cohen A, Rider T. NOACs for thromboprophylaxis in medical patients. Best Practice & Research Clinical Haematology; 2013, 26:183-190
4. Smith S. Antithrombotic therapy. Topics in Companion An Med; 2012, 27: 88-94
5. Koll A, Borjesson, D. Application of thrombelastography/thromboelastometry to veterinary medicine. Vet Clin Pathol; 2010, 39:4 405-416
6. Wiinberg B, Jessen L, Tarnow I, Kristensen A. Diagnosis and treatment of platelet hyperactivity in relation to thrombosis in dogs and cats. Journal of Veterinary Emergency and Critical Care; 2012, 22: 42-58
7. Donahue S, Otto C. Thromboelastography: a tool for measuring hypercoagulability, hypocoagulability, and fibrinolysis. Journal of Veterinary Emergency and Critical Care; 2005, 15: 9-16
8. Goggs R, Benigni L, Fuentes V, Chan D. Pulmonary thromboembolism. Journal of Veterinary Emergency and Critical Care; 2009, 19: 30-52
9. Laurenson M, Hopper K, Herrera M, Johnson E. Concurrent diseases and conditions in dogs with splenic vein thrombosis. Vet Intern Med; 2010, 24:1298-1304

10. Brooks M, Catalfamo J. Current diagnostic trends in coagulation disorders among dogs and cats. *Vet Clin Small Anim*; 2013, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cvs.2013.07.003>
11. Alfirevic Z, Alfirevic I. Hypercoagulable state, pathophysiology, classification and epidemiology. *Clin Chem Lab Med*; 2010, 48:S15–S26
12. Song J, Drobatz K, Silverstein D. Retrospective evaluation of shortened prothrombin time or activated partial thromboplastin time for the diagnosis of hypercoagulability in dogs: 25 cases (2006–2011). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*; 2016, 26 (3): 398–405
13. Smith S. The cell-based model of coagulation. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*; 2009, 19: 3–10
14. Dossin O, Lavoué R. Protein-losing enteropathies in dogs. *Vet Clin Small Anim*; 2011, 41: 399–418
15. Thawley V, Sánchez M, Drobatz K, King L. Retrospective comparison of thromboelastography results to postmortem evidence of thrombosis in critically ill dogs: 39 cases (2005–2010). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*; 2016, 26(3): 428–436
16. Fenty R, Laforcade A, Shaw S, O'Toole T. Identification of hypercoagulability in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia by means of thromboelastography. *J Am Vet Med Assoc*; 2011, 238: 463–467.
17. Kidd L, Mackman N. Prothrombotic mechanisms and anticoagulant therapy in dogs with immune-mediated hemolytic anemia. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*; 2013, 23: 3–13.
18. Wiinberg B, Jensen, Johansson P, Rozanski E, Tranholm M, Kristensen A. Thromboelastographic evaluation of hemostatic function in dogs with disseminated intravascular coagulation. *J Vet Intern Med*; 2008, 22: 357–365.
19. Otto C, Rieser T, Brooks M, Russell M. Evidence of hypercoagulability in dogs with parvoviral enteritis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*; 2000, 10: 1500-1504.
20. Bauer N, Moritz A. Coagulation response in dogs with and without systemic inflammatory response syndrome – preliminary results. *Research in Veterinary Science*; 2013, 94: 122–131.
21. Pace S, Creevy K, Krimer P, Brainard B. Assessment of coagulation and potential biochemical markers for hypercoagulability in canine hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med*; 2013, 27:1113–1120.
22. Klose T, Creevy K, Brainard B. Evaluation of coagulation status in dogs with naturally occurring canine hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*; 2011, 21: 625–632.
23. Kol A, Nelson R, Gosseli R, Borjesson D. Characterization of thromboelastography over time in dogs with hyperadrenocorticism. *The Veterinary Journal*; 2013, 197: 675–681
24. Patriquin C, Crowther M. Antithrombotic agents. En: Kitchens C, Kessler C, Konkle B, Consultative hemostasis and thrombosis. 3<sup>era</sup> edición. Editorial Elsevier. USA; 2013: 477-495
25. O'Kell A, Grant D, Panciera D, Troy G, Weinstein N. Effects of oral prednisone administration with or without ultralow-dose acetylsalicylic acid on coagulation parameters in healthy dogs. *Am J Vet Res*; 2012, 73:1569–1576
26. Lunsford K, Mackin A. Thromboembolic therapies in dogs and cats: an evidence-based approach. *Vet Clin Small Anim*; 2007, 37: 579–609
27. Scott K, Hansen B, DeFrancesco T. Coagulation effects of low molecular weight heparin compared with heparin in dogs considered to be at risk for clinically significant venous thrombosis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*; 2009, 19: 74–80
28. Ko R, Ji L, Young G. A novel approach for detecting hypercoagulability utilizing thromboelastography. *Thrombosis Research*; 2013, 131: 352–356
29. Hamzianpour N, Chan D. Thromboelastographic assessment of the contribution of platelets and clotting proteases to the hypercoagulable state of dogs with immune-mediated hemolytic anemia. *Journal of*

- Veterinary Emergency and Critical Care*; 2016 26(2): 295–299
30. Wells R, Guth A, Lappin M, Dow S. Anti-endothelial cell antibodies in dogs with immune-mediated hemolytic anemia and other diseases associated with high risk of thromboembolism. *Vet Intern Med*; 2009, 23:295–300
31. Bruno B, Maurella C, Falco S, Tarducci A, Zanatta R, Gianella P, D'Angelo A, Piras L, Di Bella A, Borrelli A. Assessment of coagulation utilizing thromboelastometry in dogs undergoing orthopedic surgery. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*; 2015, 25 (3): 358–363
32. Kavanagh C, Shaw S, Webster C. Coagulation in hepatobiliary disease. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*; 2011, 21: 589–604
33. Kelley D, Lester C, Shaw S, de Laforcade A, Webster C. Thromboelastographic evaluation of dogs with acute liver disease. *J Vet Intern Med*; 2015, 29: 1053–1062
34. Johnson L, Lappin M, Baker D. Pulmonary Thromboembolism in 29 Dogs: 1985–1995. *J Vet Intern Med*; 1999, 13: 338–345
35. White C, Langston C, Hohenhaus A, Lamb K, Hackner S, Fox P. Evaluation of the relationship between clinical variables and thromboelastographic findings in dogs with protein-losing nephropathy. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*; 2016, 26(1): 74–79.
36. Christopherson P, Spangler E, Boudreaux M. Evaluation and clinical application of platelet function testing in small animal practice. *Vet Clin Small Anim*; 2012, 42:173–188.
37. Mellett A, Nakamura R, Bianco D. A prospective study of clopidogrel therapy in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia. *Vet Intern Med*; 2011, 25: 71–75