Universidad de Chile
Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias
Departamento de Patología Animal

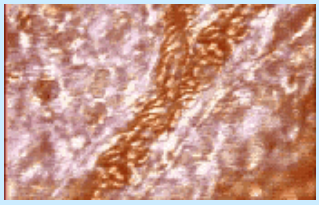
HEMOSTASIS Y COAGULACIÓN

Ana María Ramírez Kamann, MV
Unidad Patología Clínica
2011

CONTENIDOS

1. Hemostasis normal
2. Signos clínicos de los desórdenes hemostáticos
3. Desórdenes hemostáticos

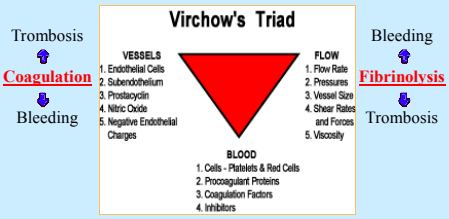
1. HEMOSTASIS NORMAL



DEFINICION

Hemostasis es una compleja secuencia de cambios bioquímicos y físicos inducidos por el daño a los vasos sanguineos y tejidos donde se transforma la sangre en un coágulo para posteriormente reparar el endotelio y el tejido dañado.

EQUILIBRIO



ETAPAS FUNDAMENTALES DE LA HEMOSTASIS

ETAPA	ELEMENTOS INVOLUCRADOS
Hemostasis Primaria	Vasos sanguineos plaquetas (PLT, trombocitos)
Hemostasis secundaria	Factores de coagulación
Fibrinolisis	Factores de coagulación

MECANISMOS

- **Función Vascular – constricción de los vasos injuriados**
- **Función Plaquetaria – formación del tapón primario**
- **Coagulación – formación del tapón secundario**
- **Fibrinolisis – disolución de los coágulos**

•Hemostasis primaria

Interacción entre plaquetas y endotelio vascular dañado. Forma un tapón plaquetario inestable en el sitio de la injuria.

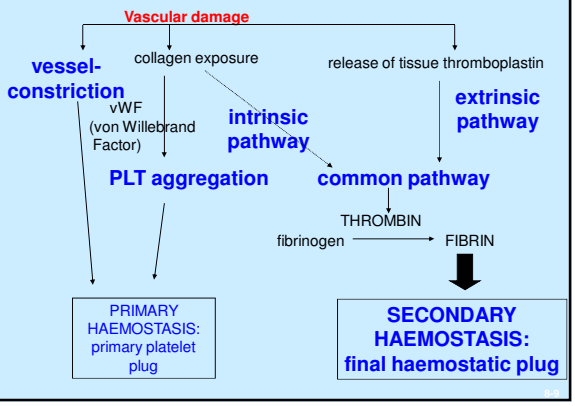
•Hemostasis secundaria

Es el proceso de coagulación sanguínea, que se focaliza en la generación de trombina que convierte el fibrinógeno en fibrina para formar un coágulo estable.

•Fibrinolisis

Hay reparación del tejido dañado y degradación de fibrina para reestablecer la tonicidad vascular y el flujo sanguíneo normal.

RESUMEN DE HEMOSTASIS



HEMOSTASIS PRIMARIA

FASE VASCULAR
- vasocontricción
- Presión externa dado por la sangre que sale al extravascular

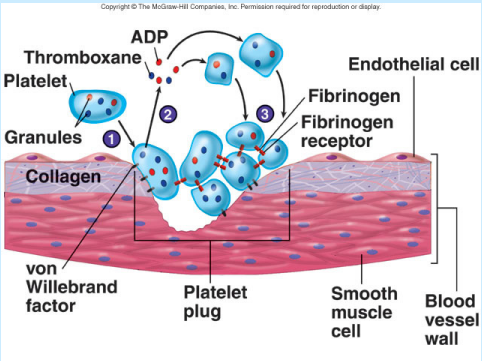
FASE PLAQUETARIA
- acumulación inmediata de PLT en el sitio dañado
- Adhesión plaquetaria al colágeno subendotelial mediante la exposición a factor vWF
- Cambio de forma de las PLT y secreción de serotonina y ADP que inducen mayor agregación plaquetaria

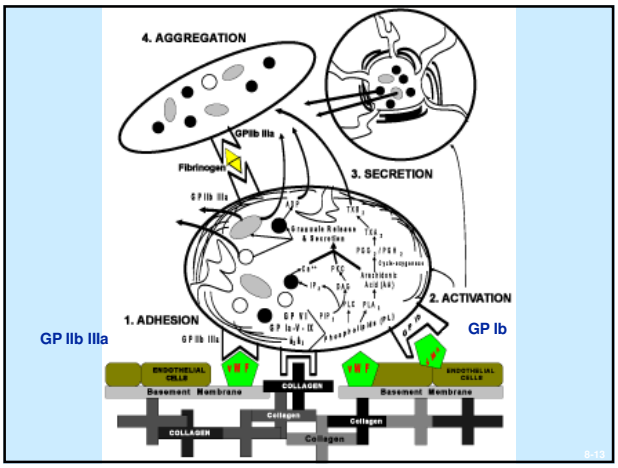
Formación del tapón primario

Función Endotelio: activador e inhibidor

- **PGI2 y EDRF** (endothelium derived relaxant factor=NO) - vasodilatación y limita el tamaño del trombo
- **Trombomodulina** – liga trombina y activa Proteína C
- **T-PA** - activador tisular de plasminógeno, un componente del sistema fibrinolítico
- **Factor von Willebrand** – estimula la adhesión plaquetaria
- **Factor Tisular** – estimula la coagulación sanguínea
- **PAI-1** - (plasminogen activator inhibitor) inhibe la fibrinolisis

Formación Tapón Prmario





HEMOSTASIS SECUNDARIA

Factor XII → Factor XI → Factor IX → Factor VIII

INTRINSIC PATHWAY

EXTRINSIC PATHWAY

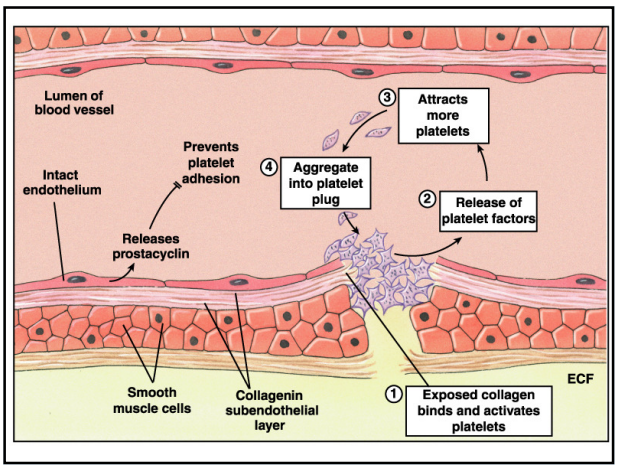
Factor III → Factor VII

Factor VIII → Factor X + Factor V

Factor X + Factor V → Prothrombin → Thrombin

Thrombin → Fibrinogen → Fibrin

COMMON PATHWAY



FIBRINOLISIS

Daño endotelial y activación de algunos factores de coagulación

Plasminogeno → **Plasmina** → **lisis de fibrina (clot lysis)**

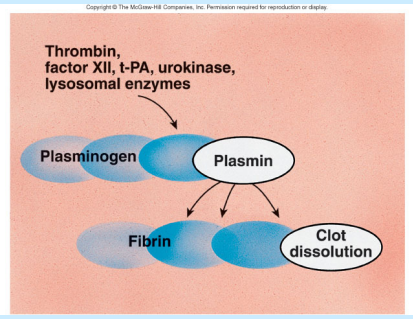
↓

Degradación De fibrina (FDP)

↓

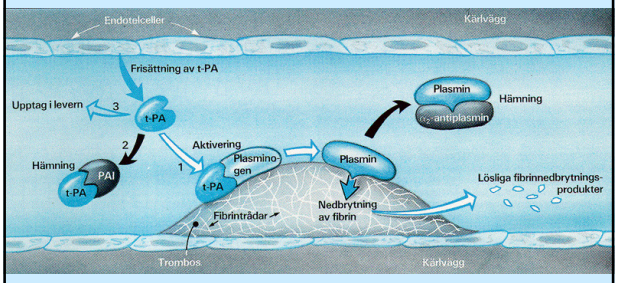
Tendencia a sangramiento

Fibrinolisis



El coágulo es disuelto por la actividad de la plasmina, una enzima que hidroliza a la fibrina.

Sistema Fibrinolítico



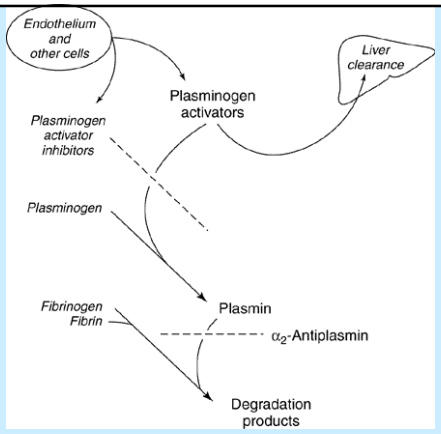
MODULACIÓN DE LA HEMOSTASIS

Activadores e inhibidores de la coagulación y la fibrinolisis se encuentran normalmente en un equilibrio dinámico.

Una falla en este equilibrio puede resultar en:

-sangramiento anormal o

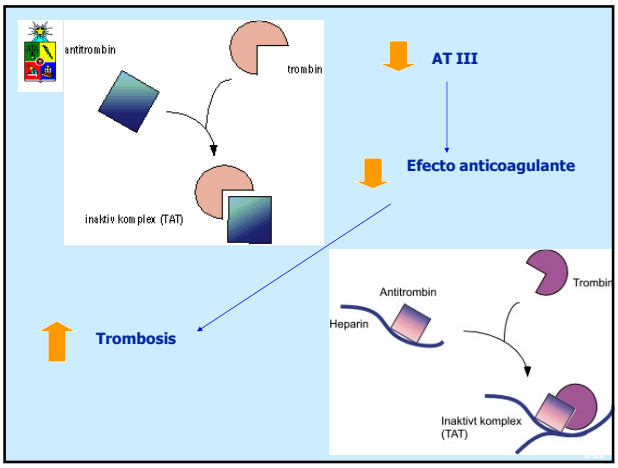
-aumento del riesgo de coagulación intravascular diseminada (trombosis)



EJEMPLO DE MODULACIÓN DE LA HEMOSTASIS:
Efectos de Antitrombina III (AT-III)

– AT-III inhibe principalmente la acción de la Trombina

– Heparina potencia la actividad de AT-III



2. SIGNOS CLÍNICOS DE LOS DESÓRDENES HEMOSTÁTICOS

HISTORIA CLÍNICA

- Tendencia a sangramientos (cortos o largos) (pasados o recientes)
- Edad del paciente
- Exposición a drogas, tóxicos, y sustancias químicas

A. Tendencia a sangrados que se ve en:

- traumas menores, venipuntura, cambio de dentadura, cirugías menores, parto o estro

B. Edad del paciente:

- en animales jóvenes, hereditario
- en animales adultos, adquiridos

C. Exposición a drogas, venenos, sustancias químicas:

- warfarin u otros rodenticidas; aspirina u otros antinflamatorios no esteroidales (e.g. carprofeno, ketoprofeno) que interfieren con la función PLT; estrogenos u otros agentes que causan supresión en médula ósea

EVALUACIÓN CLÍNICA

El tipo de sangramiento puede ayudar a identificar la causa:

- Sangrado capilar → Defecto en hemostasis primaria (trombocitopenia o disfunción plaquetaria)

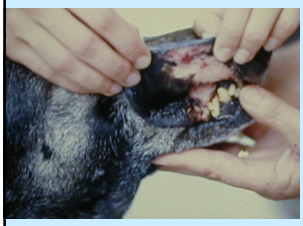
- Hemorragias, Sangrado masivo, hematomas → Defectos en hemostasis secundaria (factores de coagulación)

- **Defectos en hemostasis pimaria podrían causar:**
  - purpura, petequias, equimosis en piel y membranas mucosas.

- **Defectos en la hemostasis secundaria podrían causar**:
  - sangrados en músculos (hematomas o extensas equimosis en los sitios de trauma), ojos, y/o cavidades (abdomen, espacio pleural, articulaciones -hemartrosis-, espinal)
  - masivo sangrado (algunas veces inmediato) de uno o varios sitios a la vez (postquirúrgico o trauma)
  - hematuria, melena, hematemesis, epistaxis, hemoptisis

Ejemplos de sangrado en mucosas y superficies cutáneas

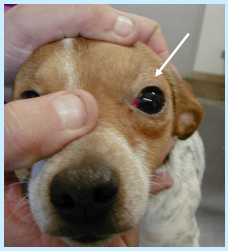
(generalmente debida a defectos en H1ª)



Ejemplos de sangrado en tejidos

(generalmente debido a defectos en H2ª)

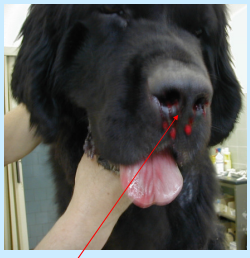
Hematoma cutáneo



Hemorragia intraocular

Ejemplos de sangrados a través de orificios naturales

Se pueden deber a problemas en H1ª y/o H2ª



epistaxis

hemoptisis

3. DESORDENES HEMOSTÁTICOS

CLASIFICACIÓN DE LOS DESÓRDENES HEMOSTÁTICOS

- vascular
- plaquetario
  - alteraciones en la cuenta de plaquetas
  - alteraciones en la función plaquetaria
- factores de coagulación
  - hereditarios (factor único)
  - adquiridos (antagonismo y deficiencia vit K, CID, enfermedad hepática)
- Sistema fibrinolitico
  - Coagulación Intravascular Diseminada
  - Trombosis

DESÓRDENES PLAQUETARIOS

-Adquiridos

- trombocitopenia
  - a) ↓ producción (alteraciones en MO)
  - b) Consumo (CID o DIC)
  - c) ↑ destrucción (inmunomediado)
- trombocitosis
- trombocitopatía

-Heredados

TROMBOCITOPENIA

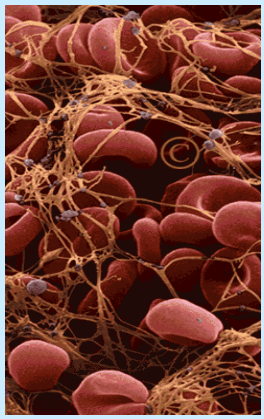
Algunos resultados de laboratorio

-↓ **producción** (desórdenes en MO): ej., reducción del número de megacariocitos. Se recomienda estudio serológico para *Ehrlichia canis* o FeLV

-↑ **consumo** (DIC): resultados de DIC

-↑ **destrucción** (inmunomediado): trombocitopenia severa (bajo 20.000/dL) con PLTs gigantes (sugiere regeneración). Generalmente hay buena respuesta a terapia inmunosupresiva.

Petechiae and gingival hemorrhage in a Doberman with primary ITP



TROMBOCITOSIS

Usualmente la trombocitosis en asintomática, sin embargo, es posible asociarla a sangramientos o a Trombosis cuando las plaquetas superan 1.000.000/dL

Principales causas:

- Aumento de la producción de plaquetas
  - *desórdenes mieloproliferativos (trombocitemia, policitemia vera, leucemia), neoplasias (linfoma, carcinoma)
  - *inflamación crónica
  - *infección, hemorragia aguda, deficiencia de Fe (asociada con anemia)
- Aumento de la liberación desde tejidos de reserva
  - *desde bazo y pulmones en ejercicio, preñez
- drogas
  - *vincristina, adrenalina

CAUSAS DE TROMBOCITOPATIA

-Adquirida

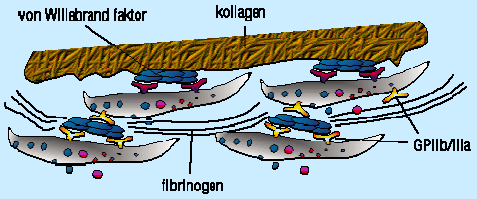
*Falla renal, anemia, enfermedad hepática
•Desordenes mieloproliferativos, leucemia
•LES, hipotiroidismo, hiperestrogenismo
•Infecciones virales, drogas (**aspirina, ibuprofeno**, fenilbutazona)

-Hereditaria

*Defectos en la adhesión plaquetaria : Enfermedad de von Willebrand, Trombastenias (Bassett hound)
*Deficiencia en función (Chediak-Higashi)

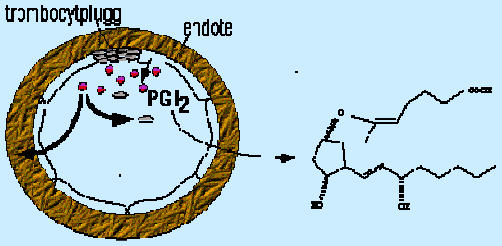
Agregación plaquetaria reversible

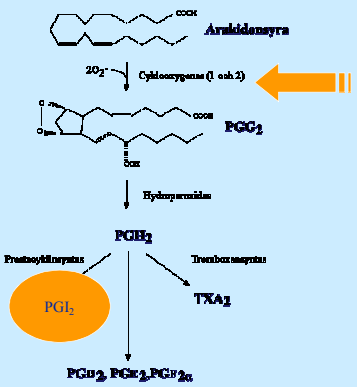
- **GPIIb/IIIa une fibrinóneno via factor vW y activación intracelular de Fosfolipasa C y Ácido Araquidónico ⟶ Enzima Ciclooxigenasa**



Prostaciclina I_2 potente vasodilatador y anti-agregante plaquetario.

Limita el tamaño del trombo.

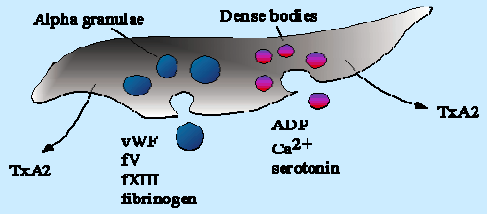




N-acetilsalicílico y AINES

Agregación plaquetaria irreversible

- Ca^+ se libera desde RE y Tx (+) degranulación y vasoconstricción
- Producción de trombina en bajas concentraciones. Potente agregante plaquetario via receptor específico (GPV)

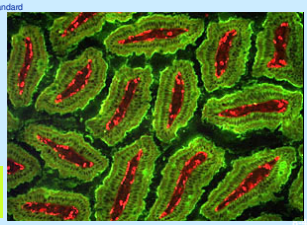


Enfermedad de von Willebrand (vW)

Común en humanos y perros de cualquier sexo. Gen autosómico

fvW
- megacariocitos y células endoteliales
- circula en complejo con el factor VIII
- principal responsable del tapón primario

The Corgi, Doberman Pinscher, German Shepherd Dog, German Shorthaired and Wirehaired Pointers, Golden Retriever, Shetland Sheepdog, and Standard Poodle breeds of dogs are most commonly affected affected with von Willebrand's Disease. American Kennel Club.



Endothelial cells with stored von Willebrand factor (red) in the cytoplasmic granules (Weibal-Palade bodies). University of California – San Diego Medical School.

Signos más asociados a Enfermedad de von Willebrand

Julie B. Anderson, DVM; Kenneth S. Latimer, DVM, PhD; Perry J. Bain, DVM, PhD; Heather L. Tarpley, DVM

Vascular/Platelet Disorder	Coagulation Factor Deficiency/Disorder
Petechia common	Petechia rare
Hematomas rare	Hematomas common
Bleeds at multiple sites	Bleeding frequently localized
Bleeding often involves mucous membranes	Bleeding common in muscle and joints
Prolonged bleeding from cuts	Bleeding delayed at onset, profuse, stops, then starts bleeding again

8-44

Clasificación de la Enfermedad de von Willebrand

Julie B. Anderson, DVM; Kenneth S. Latimer, DVM, PhD; Perry J. Bain, DVM, PhD; Heather L. Tarpley, DVM

Type of vWD	Concentration of Plasma vWF:Ag	Multimeric Structure of Plasma vWF	Affected Breeds % of dogs with plasma vWF:AG <50%
I	Decreased	All multimers decreased	Doberman Pinscher 73% Corgi 43%German Shepherd Dog 35%Golden Retrievers 30% Poodles 30% Shetland Sheepdogs 23%
II	Decreased	Disproportionate decrease in high molecular weight multimers	German Shorthair Pointer (NR*)
III	Undetectable	Undetectable	Scottish Terrier 30% Shetland Sheepdog 23% Chesapeake Bay Retriever (NR)

8-45

DESÓRDENES DE LOS FACTORES DE COAGULACIÓN

- Se observa una deficiencia en la coagulación asociada a 1 o más factores
- Clinicamente se caracteriza por hemorragias, hematomas y sangrados cavitarios (incluyendo articulaciones y espacio epidural)
- Pueden ser hereditarios o adquiridos

HEREDITARIOS

CARACTERÍSTICAS GENERALES

-animales jóvenes

-un solo factor afectado

-se presenta como defecto de H2ª(con sangramientos internos o externos)

PATOLOGÍAS ASOCIADAS

Factor XII (sin signos clínicos)

Factor XI (Hemofilia C)

Factor IX (Hemofilia B)

Factor VIII
(FVIII:C, Hermofilia A)
(vWF, von Willebrand´s disease)

Factor VII
(signos clínicos menores)

Factor X (muerte neonatal)

ADQUIRIDOS

– Antagonismo y deficiencia de vitamina K

– Coagulación Intravascular diseminada (DIC)

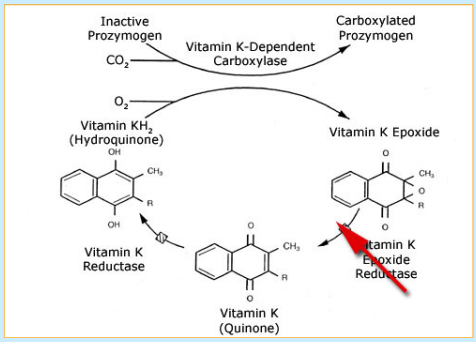
– Enfermedad hepática

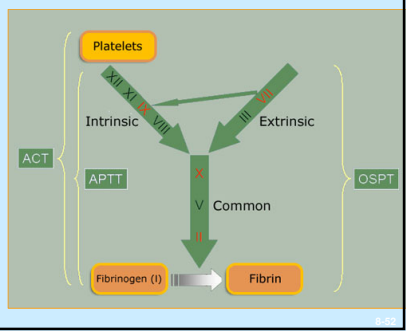
VITAMINA K: ANTAGONISMO Y DEFICIENCIA

-Ingestión de Rodenticida (MÁS COMÚN), i.e. warfarin.

-Desorden Gastrointestinal (MENOS COMUN), i.e. Coccidiosis puede causar lesiones intestinales severas y malabsorción de vitamina K

Acción de la Vitamina K y bloqueo de cumarínicos





DESÓRDENES EN EL SISTEMA FIBRINOLÍTICO

– Coagulación Intravascular Diseminada (DIC)

– Trombosis

COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA

DIC se define como un desorden hemorrágico tromboembólico, asociado a situaciones clínicas con excesiva activación de mecanismos procoagulantes y anticoagulantes.

Adicionalmente, puede existir evidencia de daño o falla orgánica (hígado o riñones).

8-55

DIC (CID)

Coagulación Intravascular

- → microtrombosis poliorgánica
- → sangrado paradójico

Común en perros y gatos

Desórden adquirido secundario a enfermedades inflamatorias que crean áreas de necrosis y exposición del colágeno (Traumas y otras causas)

8-56

TRAUMA causes:

	1. Formation of primary and secondary hemostatic plugs		2. Activation of the fibrinolytic system			3. Consumption of antithrombin III, and potentially proteins C & S	4. Fibrin formation in microcirculation
which causes:	circulation of microthrombi	platelet consumption	clot lysis	inactivation of clotting factors*	impaired platelet function*	attempt to halt intravascular coagulation	hemolytic anemia
results in:	ischemia	thrombocytopenia *				to minimize exhaustion of normal anticoagulants	schistocytosis (fragmented red blood cells)
appears as:	Primary: petechiae, ecchymoses, mucosal bleeding Secondary: blood in body cavity						

* cause spontaneous bleeding

Disseminated Intravascular Coagulation in Dogs and Cats
C. Guillermo Couto, DVM, DACVIM

8-57

Diseases and Conditions Associated with DIC in Dogs and Cats

Neoplasia	Infectious disorders	Inflammatory conditions	Miscellaneous
Hemangiosarcoma (D) Hemangioma Metastatic thyroid carcinoma Metastatic mammary carcinoma Prostatic adenocarcinoma Lymphoma (C) Cholangiocarcinoma D=most common in dog C=most common in cat	Sepsis Bacterial endocarditis Leptospirosis Canine infectious hepatitis (D) Babesiosis Dirofilariasis Feline infectious peritonitis (C)	Suppurative dermatitis Suppurative bronchopneumonia Acute hepatic necrosis Chronic active hepatitis Pancreatitis Hemorrhagic gastroenteritis Erythema multiforme	Shock Heatstroke Venomous snakebite Cirrhosis Aflatoxicosis Immune-mediated hemolytic anemia (D) Cold agglutinin disease Gastric dilatation-volvulus Congestive heart failure Valvular fibrosis Diaphragmatic hernia Perioperative complications Eumycotic mycetoma Renal amyloidosis Pulmonary thromboembolism Hepatic lipidosis (C)

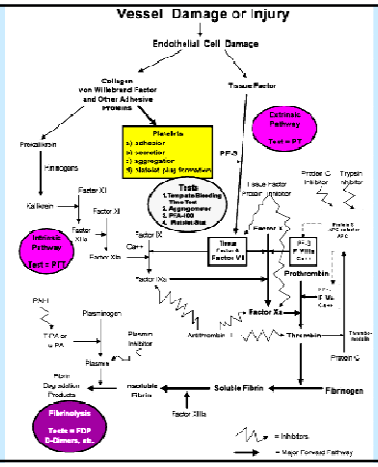
Disseminated Intravascular Coagulation in Dogs and Cats
C. Guillermo Couto, DVM, DACVIM

TROMBOSIS

Definida como una condición isquémica que resulta del depósito de complejos fibrina-plaquetas.

La fragmentación de un trombo produce émbolos que pueden inducir a isquemias en sitios remotos de la lesión.

Las principales causas son:
*Lesiones vasulares-endoteliales (dirofilariasis, endocarditis bacteriana, depósito de complejos inmunes)
*Cardiomiopatías en felinos
*Sindrome nefrótico (pierde ATIII ej. amiloidosis)
*Diabetes mellitus, hiperadrenocorticism,o neoplasia



Clinical and Hemostatic Abnormalities in Dogs and Cats with Spontaneous Bleeding Disorders

Disorder	Type	Species	Clinical Signs	Lab Abnormalities	Treatment
Immune-mediated Thrombocytopenia	Primary	More prevalent in dogs than cats.	Petechiae, ecchymoses, mucosal bleeding.	Thrombocytopenia, Prolonged BMBT	Immunosuppression
Von Willebrand's Disease	Primary	More prevalent in dogs than cats.	Petechiae, ecchymoses, mucosal bleeding, perinatal mortality.	Prolonged BMBT, decreased VWD factor activity.	Whole fresh blood, fresh plasma, fresh-frozen plasma, desmopressin
Hemophilias	Secondary	More prevalent in dogs than cats.	Hematomas, bleeding into body cavities, perinatal mortality.	Prolonged APTT and ACT	Whole fresh blood, fresh plasma, fresh-frozen plasma
Rodenticides	Secondary	More prevalent in dogs than cats.	Hematomas, bleeding into body cavities.	Prolonged APTT, ACT, OSPT	Whole fresh blood, fresh plasma, fresh-frozen plasma, Vitamin K
Liver Disease	Secondary	Dogs and cats	Hematomas, bleeding into body cavities.	Prolonged APTT and ACT, OSPT may be prolonged	Whole fresh blood, Vitamin K, treat liver disease
Liver Disease	Mixed	Dogs and cats	Hematomas, petechiae, ecchymoses, bleeding into body cavities	Prolonged APTT and ACT, OSPT may be prolonged, thrombocytopenia.	Whole fresh blood, Vitamin K, treat liver disease.
DIC	Mixed	Dogs and cats	Petechiae, ecchymoses, mucosal bleeding, hematomas, bleeding into body cavities.	Prolonged APTT and ACT, OSPT maya be prolonged, thrombocytopenia, decreased fibrinogen, positive FDP's, decreased antithrombin III	Remove cause, heparin, whole fresh blood, fresh-frozen plasma, fluids.

8-61

Disorder	ACT*	aPTT	PT	TCT**	FIBR	FDPs or D-dimer	PLTs	Confirming Tests
Trauma	N	N	N	N	N, I	N, I#	N, D	History, PE, imaging, etc.
Thrombocytopenia	N	N	N	N	N	N, I#	D	Platelet count, often <30,000/ul
Anticoag, rodenticide Vitamin K lack	N, I	I	I	N	N	N, I#	N, D	Improvement with vitamin K1
DIC	N, I	I	NJ	I	D, N, I	I	D	No confirmatory test - identify initiating disease
Severe liver disease	N, I	I	I	N, I	D, N	N, I	N, D	Liver biopsy, imaging
vWD	N	N	N	N	N	N	N	Decreased vWF:Ag
Intrinsic factor deficiency:								
factor VIII	N, I	I	N	N	N	N, I#	N	
factor IX	N, I	I	N	N	N	N, I#	N	Factor assay
factor XI	N, I	I	N	N	N	N, I#	N	
factor XII	N, I	I	N	N	N	N	N	
Prekallikrein	N	I	N	N	N	N	N	
Extrinsic factor deficiency:								
factor VII	N	N	I	N	N	N	N	Factor assay
Common factor deficiency:								
factor X	N, I	I	I	N	N	N, I	N, I	Factor assay
factor II								
Dysfibrinogenemia	N, I	I	I	I	D, N	N, I#	N	Normal fibrinogen:Ag
Monoclonal Gammopathy	N, I	N, I	NJ	N	N	N	D, N	Serum protein electrophoresis, Radial immunodiffusion
Congenital platelet function defect	N	N	N	N	N	N	N	Platelet function testing

LEYENDA TABLA ANTERIOR

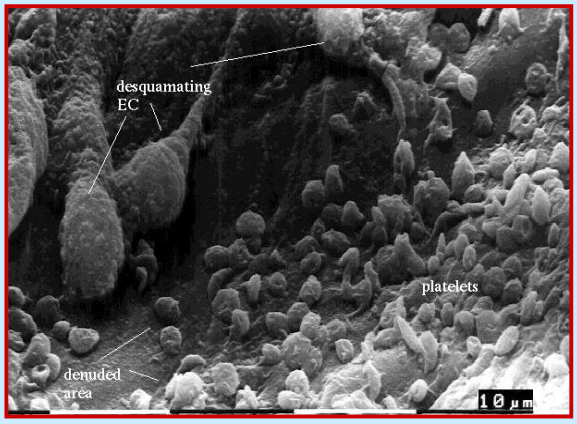
ACT: Activated coagulation time; aPTT: Activated partial thromboplastin time; PT: Prothrombin time; TCT: Thrombin clot time; FIBGEN: Fibrinogen concentration determined in clotting assays (functional fibrinogen); Plts: Platelets; FDPs: Fibrin(ogen) degradation products; DIC: Disseminated intravascular coagulation; vWD: von Willebrand Disease; N: Normal; D: Decreased; I: Increased

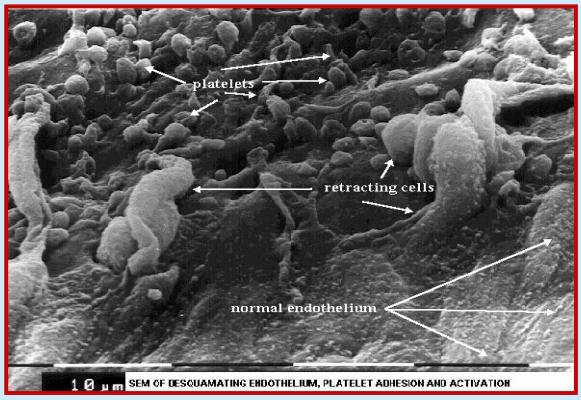
8-63

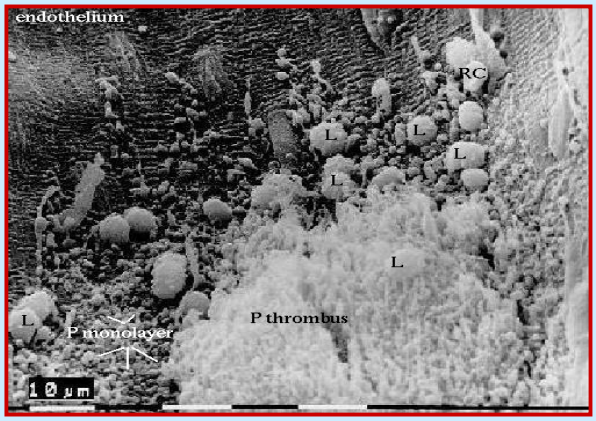
Bibliografia

- Cotter, Susan
  Hematology, 2001
  Platelets and Coagulation, p.82-103

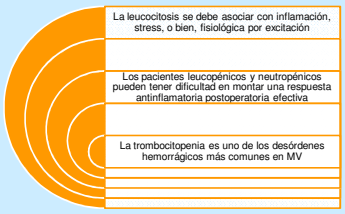
- Jain, Nemi
  Essentials of Veterinary Hematology, 1993
  Coagulation and its Disorders, p.82

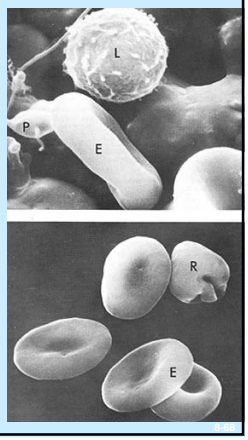




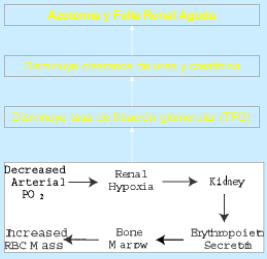


Indicaciones para un hemograma





Azotemia Prerenal

- Monitoreo de presión sanguínea sistólica para evitar la hipotensión
- Densidad urinaria específica
  >1,030 en perros
  >1,035 en gatos

  con historia clínica de:
  deshidratación
  hemorragia
  shock
  volumen urinario disminuido