

Estudio retrospectivo de 19 casos de trombosis; etiología y localización de los trombos

Retrospective study of 19 cases of thrombosis; etiology and location of thrombi

V. Crespo, I. Mesa, R. Ruiz de Gopegui

Fundació Hospital Clínic Veterinari, C/ de l'Hospital, Campus de la UAB, 08193 Bellaterra.

Resumen

En este estudio se analizó, de forma retrospectiva, la etiología y localización de la enfermedad trombótica. Para ello se recopiló datos de pacientes del Hospital Clínic Veterinari (Barcelona) entre 2008 y 2014. Se incluyeron un total de 19 casos, 14 caninos y 5 felinos, de diferentes razas y edades con episodios trombóticos que se confirmaron posteriormente en necropsia, para describir la reseña, enfermedad primaria y localización del o los trombos. En perros un 28,6% tuvo una afectación multiorgánica, un 28,6% sufrió tromboembolismo pulmonar (TEP), un 21,4% formó trombos en la válvula aórtica, en un 14,2% el trombo original embolizó hasta la bifurcación aórtica, y el 7,1% restante presentó trombosis renal. En el caso de los gatos, un 80% de los trombos se localizaron en la bifurcación aórtica y un 20% en el mesenterio. La conclusión que se derivó del estudio, respecto a las causas más comunes de trombosis en el perro, fueron los síndromes SIRS/sepsis, junto con la enfermedad renal y la enfermedad cardíaca. En el gato, en cambio, la enfermedad más frecuente fue la cardíaca.



Palabras clave: Trombosis, canina, felina.
Key words: Thrombosis, canine, feline.

Clin. Vet. Peq. Anim, 2015, 35 (3): 171 - 175

Introducción

Diversas enfermedades pueden presentar complicaciones potenciales que derivan en la formación de trombos que pueden poner en peligro la vida del paciente a corto o largo plazo. Hay tres elementos que pueden contribuir a la formación de un trombo: daño endotelial, hipercoagulabilidad y estasis sanguínea; conocidos como la tríada de Virchow. Si dos de estos elementos están afectados, se considera que existe predisposición a la formación de trombos.¹ El daño endotelial deja expuesta la membrana basal, que presenta factores para la adherencia y agregación de las plaquetas, lo que inicia la formación de un coágulo. La hipercoagulabilidad se refiere a un estado alterado de la coagulación, que comprende: 1) activación plaquetar aumentada, 2) activación aumentada de factores de la coagulación, 3) reducción de los anticoagulantes endógenos y/o 4) fibrinólisis reducida.¹ Por último, la reducción del flujo sanguíneo provoca la acumulación de factores de coagulación activados, que no se diluyen en el torrente sanguíneo.²

Entre todas las posibles causas que afectan a los factores mencionados, hay enfermedades que destacan por ser las que con más frecuencia ocasionan problemas de coagulación. Las situaciones que más afectan al perro son inflamatorias e infecciosas como: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y sepsis, nefropatía con pérdida de proteínas y cardiopatías.^{1,3} En el gato, en cambio, la enfermedad cardíaca es la causa más frecuente de trombosis.⁴ Otras posibles causas son neoplasia, enteropatía con pérdida de proteínas, enfermedades inmunomediadas (anemia, trombocitopenia), hiperadrenocorticismos, dirofilariosis, lupus eritematoso sistémico, arteritis y vasculitis.^{1,3,5}

El diagnóstico de enfermedad trombótica es difícil en la clínica diaria. Cada vez tenemos más herramientas para confirmar la sospecha de problemas de coagulación, pero el diagnóstico post-mortem sigue siendo el diagnóstico definitivo. Medir los tiempos de coagulación (tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPa) y tiempo de protrombina (PT), el recuento

Contacto: virginia.crespoc@gmail.com



de plaquetas, la tromboelastografía, determinación de fibrinógeno y antitrombina III (AT III), productos de degradación de la fibrina (PDFs y D-dímeros), ecografía Doppler y angiografía (angio-TC) son los métodos diagnósticos de los que disponemos actualmente,² pero tienen ciertas limitaciones a la hora de interpretar los resultados.³

Las técnicas laboratoriales de las que se dispone son más efectivas para detectar una tendencia a la hipocoagulación que a la hipercoagulación. El PT, TTPa y el tiempo de trombina nos dan información sobre la vía intrínseca, extrínseca y común de la coagulación,³ pero la trombosis no se ha correlacionado con la reducción de estos tiempos. Las concentraciones de fibrinógeno y de los PDFs pueden estar incrementadas en enfermedad trombótica, pero no son específicos de la misma; en enfermedades inflamatorias también aumentan.³ Los D-dímeros son más específicos para detectar fibrinólisis. La actividad de AT III se puede medir de forma fiable en caninos y felinos; si la concentración es baja, muestra una tendencia trombótica.³ La tromboelastografía aún no está estandarizada para animales domésticos ni tampoco hay una descripción establecida de protocolos antitrombóticos eficaces.^{3,5}

Actualmente los estudios disponibles en cuanto a etiología y localización de enfermedad trombótica son muy escasos. El objetivo de este estudio, basado en una serie de casos clínicos, es hacer una revisión de la etiología y patofisiología de las enfermedades con potencial trombótico, así como describir la localización más frecuente de los trombos o tromboembolismos en pacientes con enfermedad trombótica confirmada mediante examen histopatológico.

Material y Métodos

Se recogieron datos de pacientes del Hospital Clínic Veterinari de la Universidad Autònoma de Barcelona con enfermedad trombótica que hubiera sido confirmada por histopatología entre 2008 y 2014. Se recopilieron un total de 19 casos, 14 caninos y 5 felinos de diferentes razas y edades. Los casos clínicos incluyeron información acerca de la presentación, signos clínicos y pruebas complementarias, tales como analíticas sanguíneas (hemograma y bioquímica completas, pruebas de coagulación), pruebas de imagen, respuesta al tratamiento en base al diagnóstico de la enfermedad primaria y, finalmente, necropsia y análisis histopatológico.

La reseña, la enfermedad primaria y la localización de los trombos, que fue determinada mediante necropsia, fueron analizados de forma retrospectiva en cada uno de los casos.

Resultados

De los historiales revisados, se incluyeron 19 pacientes: 14 perros (3 mestizos, 2 Rottweiler, 2 Golden Retriever, 2 Yorkshire Terrier, y uno de cada una de las siguientes razas: Setter, Bóxer, Schnauzer, Teckel,

Pastor Alemán) y 5 gatos (3 Comunes Europeos, 1 Maine Coon y 1 Esfinge). La distribución por sexos de los perros fue de 9 hembras (64%) y 5 machos (36%), con una media de edad de 8 años (entre 3 y 13 años); y los gatos fueron 4 machos (80%) y una hembra (20%), con una media de edad de 13,6 años (entre 9 y 18 años). La relación de la especie con la patología asociada se refleja en la Tabla 1.

Tabla 1. Asociación de enfermedades según especie

Etiología	Canino	%	Felino	%
ER	4	28,6	-	-
CP	4	28,6	4	80
SIRS/Sepsis	5	35,7	1	20
Neo	-	-	-	-
EIM	1	7,1	-	-
Total (n)	14	100	5	100

ER: enfermedad renal, CP: cardiopatía, SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, Neo: neoplasia, EIM: enfermedad inmunomediada.

La asociación de la reseña, diagnóstico clínico e histopatológico y localización del trombo se muestran en las Tablas 2 y 3 separadas por especies. En cuanto a la localización del trombo en los perros, un 28,6% tuvo una afectación multiorgánica; un 28,6% sufrió tromboembolismo pulmonar (TEP); un 21,4% formó trombos en la válvula aórtica; en un 14,2% el trombo original embolizó hasta la bifurcación aórtica; y el 7,1% restante presentó trombosis renal. Ocho de los perros (49%) presentaron afectación de válvulas cardíacas (endocarditis o endocardiosis) en el análisis histopatológico.

En cuatro de los perros (28,6%) la trombosis se asoció a una nefropatía perdedora de proteínas. De ellos, uno presentó microtrombos a nivel de los glomérulos renales y en la válvula aórtica; dos presentaron tromboembolismo pulmonar; y uno presentó un trombo a nivel de la bifurcación aórtica. En cuatro de los perros (28,6%) la causa de la trombosis se consideró asociada a un problema cardíaco (una endocardiosis avanzada y tres endocarditis bacterianas). De ellos, uno presentó trombosis a nivel renal, uno presentó tromboembolismo pulmonar, otro presentó un trombo en válvula aórtica, y uno más presentó trombosis multiorgánica. Uno de los perros (7,1%) presentó trombosis multiorgánica asociada a enfermedad inmunomediada. En cinco de los perros (35,7%), la causa de la trombosis se asoció a un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o a sepsis. Dos de ellos presentaron trombosis multiorgánica; uno tenía un trombo en la bifurcación aórtica,

Tabla 2. Relación entre etiología y localización de los trombos en la especie canina

Raza	Sexo	Edad (años)	Diagnóstico clínico	Diagnóstico histopatológico	Localización trombos
Schnauzer	H	9	ER	Meningioma. EV. Trombosis glomerular	Válvula aórtica, glomérulos renales
Bóxer	M	4	CP	EV por Burkholderia cepacia	Trombosis renal
Yorkshire	H	8	SIRS/Sepsis	Shock séptico (posible pielonefritis)	Multiorgánico
Golden R	H	12	CP	Endocardiosis valvular con TEP. Glomerulonefritis membranosa	Pulmón derecho, arterias bronquiales parcialmente obstruidas
Rottweiler	H	11	CP	EV aórtica. Infartos agudos renal y esplénico. Meningitis purulenta	Válvula aórtica
Teckel	H	3	EIM	Necrosis periacinar, necrosis tubular isquémica renal	Trombos en pulmón, hígado e intestino
Setter	H	10	SIRS/ Sepsis	Sepsis consecuencia de piometra. EV, necrosis miocárdica	Válvula AV izquierda, afectación multiorgánica
Yorkshire	H	8	SIRS/ Sepsis	TEA, infartos renales, neumonía intersticial, lipidosis hepática/hepatitis periportal	Bifurcación aórtica
Mestizo	M	6	ER	TEP. Amiloidosis renal, enteritis linfoplasmocítica	Pulmón derecho
Mestizo	H	13	SIRS/ Sepsis	Absceso retroperitoneal. Trombosis hepato-esplénica	Bazo, hígado
Mestizo	M	8	SIRS/ Sepsis	Bronconeumonía bacteriana	Generalizado en ambos pulmones
Pastor Alemán	M	7	ER	Endocardiosis. TP, glomerulonefritis y esclerosis medular renal	Generalizado en ambos pulmones
Rottweiler	M	4	CP	EV. Infartos sépticos de miocardio, renales y esplénicos múltiples	Multiorgánicos
Golden R	H	9	ER	TEA. Neoplasia córtex adrenal	Bifurcación aórtica

M: macho, H: hembra, ER: nefropatía perdedora de proteínas, CP: cardiopatía, EIM: enfermedad inmunomediada, EV: endocarditis valvular, SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, TEA: tromboembolismo aórtico, TP: trombos pulmonares. TEP: tromboembolismo pulmonar

Tabla 3. Relación entre etiología y localización de los trombos en la especie felina

Raza	Sexo	Edad (años)	Diagnóstico clínico	Diagnóstico histopatológico	Localización trombos
Maine Coon	M	9	CP	CMH con endocardiosis valvular, TEA, infartos renales múltiples	Coágulo primario en aurícula izquierda. Bifurcación aórtica
Común Europeo	M	10	CP	CMH moderada con dilatación de aurícula izq. Trombosis aórtica. Adenoma tiroideo de células foliculares	Bifurcación aórtica
Común Europeo	M	17	CP	TEA	Bifurcación aórtica
Esfinge	H	14	SIRS/Sepsis	Pancreatitis intersticial crónica. Colangiohepatitis	Vasos mesentéricos
Común Europeo	M	14	CP	TEA, CMH. Necrosis isquémica hepática	Bifurcación aórtica

M: macho, H: hembra, CP: cardiopatía, CMH: cardiomiopatía hipertrófica, EV endocarditis valvular, SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, TEA: tromboembolismo aórtico.

otro sufrió una trombosis hepatoesplénica, y el quinto presentó tromboembolismo pulmonar.

En el caso de los gatos, un 80% se localizaron en la bifurcación aórtica, asociados a cardiopatía y un 20% en el mesenterio, originado por SIRS. En ambas especies el diagnóstico clínico coincide con la localización de los trombos encontrada en el examen histopatológico, aunque este último fue capaz de determinar otros órganos afectados por trombosis.

Discusión

Se han descrito enfermedades en medicina veterinaria que afectan a la tríada de Virchow y que tienen potencial trombótico. La asociación de cada una de estas patologías con la tríada de Virchow sería la siguiente: 1) daño endotelial ocasionado por sepsis, SIRS, parásitos cardíacos, neoplasia, trauma severo, vasculitis, aterosclerosis, shock, lesiones de reperfusión o la colocación de un catéter intravenoso; 2) estasis sanguínea por enfermedad cardíaca, obstrucción física de los vasos sanguíneos, variaciones anatómicas, aumento de la viscosidad vascular, choque o decúbito prolongado; y 3) hipercoagulabilidad producida por enfermedad glomerular, enfermedad de Cushing, sepsis, CID, neoplasia, enfermedad cardíaca, pancreatitis, AHIM o enfermedad gastrointestinal.³ Así, una misma enfermedad puede intervenir en más de un elemento de la tríada.

En este estudio se describieron una serie de casos clínicos de enfermedades complicados con la formación de trombos. Las patologías identificadas con más frecuen-

cia en el perro fueron sepsis (35,7%), enfermedad renal (28,6%) y cardiopatía (28,6%). Estos resultados fueron similares a los descritos en estudios previos.¹

En este estudio se identificó un estado de sepsis en 5 casos como causa de la trombosis. La trombosis fue secundaria a enfermedad cardíaca, bronconeumonía, piómetra, absceso retroperitoneal y, en uno de los casos, no se pudo confirmar el foco de infección (aunque se consideró una pielonefritis).

En situaciones de sepsis, el agente causante y la respuesta inflamatoria asociada inducen la formación de fibrina mediante tres mecanismos: el aumento de factores pro-coagulantes, la disminución de anticoagulantes y la supresión de la fibrinólisis.⁶ La sepsis se asocia a cambios hemostáticos, que comienzan con la activación subclínica de la coagulación (estado de hipercoagulabilidad) y que desencadenan la formación sistémica de trombos.^{1,6} En poco tiempo se consumen las plaquetas y proteínas del sistema hemostático, lo que lleva a un estado de coagulación intravascular diseminada (CID).^{3,6} La causa de muerte más frecuente en estos casos es por disfunción multiorgánica.

La enfermedad con pérdida de proteínas es otra causa importante de trombosis descrita en perro, siendo una complicación presente hasta en el 22% de los perros con enfermedad glomerular.¹ La pérdida de antitrombina (AT) es la principal causa de la hipercoagulabilidad. La AT y la albúmina tienen un peso molecular similar (65.000 y 69.000 UDa, respectivamente); por tanto, si la concentración de albúmina es inferior a 2 g/dL se considera que

hay riesgo de trombosis. ya que se espera que la actividad de la AT esté disminuida en un 75%. También se han identificado factores adicionales: reactividad aumentada de las plaquetas, aumentos en la cantidad de factores de coagulación V, VII, VIII y X, así como un aumento en el factor de von Willebrand y fibrinógeno, y la disminución de la concentración de plasminógeno.¹

En trabajos previos se ha descrito que un 35,7% de los pacientes caninos estudiados presentaban tromboembolismos pulmonares. De 5 casos, dos fueron consecuencia de enfermedad renal (40%) y, en los otros tres, uno de cada una de las siguientes patologías: cardiopatía, enfermedad inmunomediada y SIRS/sepsis. Otros estudios realizados con pacientes caninos han identificado que las causas neoplásicas son las más comunes de formación de TEP, seguido de sepsis, enfermedad cardíaca y anemia hemolítica inmunomediada.¹

El tromboembolismo aórtico en perros se diagnostica con menor frecuencia dada su naturaleza insidiosa; los perros afectados muestran debilidad/paresia del tercio posterior, progresiva durante semanas, con pulso femoral débil o ausente.⁵

En este estudio, un 80% de los gatos presentó una cardiopatía como causa de la trombosis. En el gato, la mayoría de tromboembolismos se forman en el atrio izquierdo a consecuencia de una enfermedad cardíaca.^{1,4} La miocardiopatía produce estasis sanguínea, asociado a la dilatación de las cámaras cardíacas, siendo el atrio izquierdo el más afectado.^{3,4} Además del estasis sanguínea, el endotelio se daña y el colágeno queda expuesto; el factor de von Willebrand y el factor tisular inician la formación del trombo.² En un estudio basado en necropsia en gatos

con enfermedad cardíaca se describió que el endocardio estaba dañado y había fibrina y restos celulares adheridos al subendotelio.⁴ Aproximadamente un 50% de los gatos que sufren un tromboembolismo arterial (TEA) es como consecuencia de una cardiomiopatía subyacente. Hay publicaciones que relacionan el riesgo de TEA con el tamaño del atrio izquierdo, pero no en todos los casos hay dilatación de cámaras cardíaca.⁴

Además, estudios publicados sugieren que del 12 al 17% de los gatos con cardiomiopatía desarrollan un tromboembolismo y, aunque la bifurcación aórtica es el lugar afectado con más frecuencia, también pueden producirse trombosis de la arteria braquial, mesentérica, renal o cerebral, incluso combinaciones de las anteriores.^{1,4} En este estudio se vio que un 80% de los gatos afectados de tromboembolismo se localizaron en la bifurcación aórtica, y 1 de 5 en el mesenterio.

Las limitaciones que se encontraron en el estudio fueron la naturaleza retrospectiva del mismo y el bajo número de pacientes incluidos, principalmente pacientes felinos. Además, aunque en la mayoría de los casos la trombosis se asoció a una sola etiología, en otros la causa pudo ser multifactorial. Se necesitarían estudios con mayor población para obtener datos más concluyentes, aunque los datos reportados se corresponden con publicaciones previas.

En conclusión, en el presente estudio la causa más común de trombosis en el perro fueron los síndromes SIRS/sepsis, junto con la enfermedad renal y la enfermedad cardíaca. El número de gatos de este estudio fue demasiado bajo para poder obtener información significativa.

Summary

This study analyses retrospectively the aetiology and localisation of thrombotic disease. Patient data from 2008 to 2014 of the Hospital Clínic Veterinari of the Autonomous University of Barcelona were reviewed. A total of 19 cases were included, 14 dogs and 5 cats with thrombotic disease confirmed by necropsy, to describe its signalment, primary disease and thrombus localisation. 28.6% of dogs had multiorganic affectation, 28.6% had a pulmonary thromboembolism (TEP); 21.4% had a thrombus formation in the aortic valve; 14.2% suffered embolisation of the primary thrombus to the aortic bifurcation and 7.1% had renal thrombosis. Regarding cats, in 80% the thrombus localisation was the aortic bifurcation and 20% were mesenteric. In conclusion, the most common cause of thrombus formation in the dog is sepsis/SIRS syndrome along with renal and heart disease. In the cat, however, heart disease is the most frequent cause.

Fuente de financiación: este trabajo no se ha realizado con fondos comerciales, públicos o del sector privado.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Bibliografía

1. de Laforcade A. Diseases associated with thrombosis. *Top Companion Anim Med* 2012; 27(2): 59-64.
2. Good LI, Manning AM. Thromboembolic Disease: Physiology of Hemostasis and Pathophysiology of Thrombosis. *Compend Vet* 2003; 25(9):650-659.
3. Good LI, Manning AM. Thromboembolic Disease: Predispositions and Clinical Management. *Compend Vet* 2003; 25(9):660-675
4. Smith SA, Tobias AH. Feline arterial thromboembolism: an update. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2004; 34(5):1245-71.
5. Winter RL, Sedacca CD, Adams A, Orton EC. Aortic thrombosis in dogs: presentation, therapy, and outcome in 26 cases. *J Vet Cardiol* 2012; 14(2):333-42.
6. Semeraro N, Ammolto CT, Semeraro F, Colucci M. Sepsis, thrombosis and organ dysfunction. *Thromb Res* 2012; 129(3): 290-5.