

**EVALUACIÓN DE LOS PARÁMETROS DE COAGULACIÓN SANGUÍNEA EN
CABALLOS CRIOLLOS COLOMBIANOS CON SÍNDROME ABDOMINAL
AGUDO EN EL CENTRO DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA CES.
ENVIGADO- ANTIOQUIA.**

Investigadores:

Jhon Didier Ruiz Buitrago M.V. M.Sc.
Diego Duque M.V.

Coinvestigadores:

Marcos Jaramillo Gil
Ana María Pérez O`Brien

**Grupo de Investigación en Ciencias Animales INCA-CES
Línea de Investigación Farmacología y Terapéutica.
Grupo de investigación en Equinos.
Línea de investigación en fisiología del ejercicio**

**Universidad CES
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia**

**Medellín
2008**

**Evaluación de los parámetros de coagulación sanguínea en caballos
Criollos Colombianos con síndrome abdominal agudo en el Centro de
Veterinaria y Zootecnia CES en Envigado**

Proyecto de investigación

Director:

Jhon Didier Ruiz Buitrago M.V. M.Sc.

Investigadores:

Jhon Didier Ruiz Buitrago M.V. M.Sc.

Diego Duque M.V.

Auxiliares de Investigación

Marcos Jaramillo Gil

Ana María Pérez O`Brien

Universidad CES

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

Proyecto de Investigación para optar al título de Médico Veterinario y Zootecnista

Universidad CES

Medellín

2008

ÍNDICE DE CONTENIDO

ÍNDICE DE CONTENIDO	3
RESUMEN	6
FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	8
JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA.....	8
PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN	8
1. INTRODUCCIÓN.....	10
Importancia del Cólico en equinos.....	10
1.0 FACTORES DE RIESGO.....	11
1.0.1 Edad, raza y sexo.....	11
1.0.2 Antecedentes Médicos.....	11
1.0.3 Factores de Manejo.....	11
1.0.4 Factores de Medicina Preventiva.....	12
1.0.5 Clima.....	12
2. FISIOPATOLOGÍA DEL CÓLICO	13
2.0 MECANISMOS DEL DOLOR ABDOMINAL	14
2.1 CONCEPTOS GENERALES DE LA INFLAMACIÓN INTESTINAL.....	14
3. FISIOPATOLOGÍA DE LA ISQUEMIA INTESTINAL	17
3.0 LESIÓN POR ISQUEMIA.....	17
3.1 LESIÓN POR REPERFUSIÓN	18
4. ENDOTOXEMIA	21
4.0 FISIOPATOLOGÍA DE LA ENDOTOXEMIA.....	22
4.0.1 Estado 1	22
4.0.2 Estado 2.....	22
4.0.3 Estado 3.....	23
4.0.4 Estado 4.....	24
4.0.5 Estado 5.....	25
4.0.6 Estado 6.....	26

4.1	SIGNOS CLINICOPATOLÓGICOS DE ENDOTOXEMIA.....	26
5.	FISIOLOGÍA DE LA COAGULACIÓN	27
5.0	FASE VASCULAR.....	28
5.1	FASE PLAQUETARIA.....	28
5.2	FASE PLASMÁTICA	29
5.2.1	Factores de coagulación	29
5.2.2	Vía Intrínseca	30
5.2.3	Vía Extrínseca.....	30
5.3	FIBRINOLISIS	32
6.	COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA.....	33
7.	PRUEBAS DE COAGULACIÓN.....	35
7.0	TIEMPO DE PROTROMBINA (TP).....	35
7.1	TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA (TTP)	35
7.2	TIEMPO DE SANGRÍA (TS).....	36
7.3	TIEMPO DE COAGULACIÓN DE SANGRE ENTERA.....	36
7.4	RECuento DE PLAQUETAS (RP).....	36
7.5	PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN DE FIBRINA.....	37
8.	HIPÓTESIS	38
9.	OBJETIVOS.....	39
9.0	GENERAL	39
9.1	ESPECÍFICOS.....	39
10.	METODOLOGÍA.....	40
10.0	ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN.....	40
10.0.1	Tipo de estudio.....	40
10.0.2	Población	40
10.0.3	Diseño muestral.....	40
10.0.4	Tamaño de la muestra	40
10.0.5	Descripción de las variables.....	40
10.1	TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN.....	41
10.1.1	Fuentes de información.....	41
10.1.2	Instrumento de recolección de información	41
10.1.3	Proceso de obtención de la información.....	41

10.1.4	Control de errores y sesgo	42
10.1.5	Técnicas de procesamiento y análisis de datos:	42
10.1.6	Plan de divulgación de los resultados.....	43
11.	CONSIDERACIONES ÉTICAS	44
12.	RESULTADOS Y ANÁLISIS.....	45
12.0	Tiempo de Coagulación.....	45
12.0.1	Fiebre.....	45
12.0.2	Tipo de Cólico	46
12.0.3	Quirúrgico.....	46
12.1	Tiempo de Protrombina	47
12.1.1	Fiebre.....	47
12.1.2	Tipo de Cólico	48
12.1.3	Quirúrgico.....	49
12.1.4	Tiempo de Llenado Capilar Alterado	49
12.1.5	Frecuencia Cardíaca Aumentada	51
12.2	Tiempo Parcial de Tromboplastina	51
12.2.1	Fiebre.....	51
12.2.2	Tipo de Cólico	53
12.2.3	Quirúrgico.....	53
12.2.4	Tiempo de Llenado Capilar Alterado	54
12.2.5	Frecuencia Cardíaca Aumentada	55
13.	DISCUSIÓN	56
14.	CONCLUSIONES	60
15.	Referencias Bibliográficas.....	61

RESUMEN

Este proyecto estudio la incidencia de la edad, el estado reproductivo, el tipo de cólico, los signos del examen físico y la decisión de cirugía, en la alteración de los parámetros de coagulación en caballos criollos con cólico remitidos al centro de veterinaria y zootecnia del CES, para tratar de determinar su valor diagnóstico en la gravedad del cólico, y su valor pronóstico del resultado final. Se realizaron pruebas de tiempo de coagulación, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina y recuento de plaquetas a 22 caballos criollos que llegaron con diagnóstico de cólico al centro de referencia durante el estudio. Se recolectaron datos generales, se realizó el examen físico para medir los signos, y posterior a la resolución del caso se le dio una clasificación como clínica o quirúrgica y al tipo de cólico como isquémico o no isquémico. No se encontró ninguna relación significativa entre las variables estudiadas, pero se observaron ciertas tendencias: los caballos con fiebre mostraron Tiempo de Coagulación y TP mayores; los caballos con cólico quirúrgico presentaron menores tiempos de coagulación, TP y TPT; y los caballos con cólico isquémico mostraron mayores valores de tiempos de coagulación, TP y TPT. Se concluyó que los factores asociados al síndrome abdominal agudo en el caballo criollo colombiano no alteran significativamente los parámetros de coagulación sanguínea, como para considerarlos de valor diagnóstico o pronóstico.

Palabras Clave: cólico, coagulación intravascular diseminada, equinos, hemorragia, endotoxemia.

ABSTRACT

This Project studied the incidence of age, reproductive state, type of colic, physical exam signs and surgical decision, in the alteration of the clotting patterns in Creole horses with colic remitted to the Veterinary and Zootechnics center of the CES University, to try to determine its diagnostic value in the seriousness of the colic, and its prognostic value of the final outcome. Clothing time, protrombin time (PT), partial tromboplastin time (PTT) and platelet count tests were done to 22 Creole horses that arrived with colic diagnose to the center of reference during the study time. General data was collected, physical examination was performed to measure the signs, and after the case resolution the type of colic was classified as clinical or

surgical, and ischemic or non-ischemic colic. No significant difference was found between the variables studied, but certain tendencies were observed: The horses with fever showed higher clotting times and PT; the horses with surgical colic showed lower clotting times, TT and PTT; and horses with ischemic colic showed higher values of clotting times, TT and PTT. It was concluded that the factors associated with acute abdominal syndrome in the Colombian Creole horse don't alter significantly the blood clotting patterns, as to be considered of diagnostic or prognostic value.

Key Words

Colic, Disseminated intravascular clotting, equine hemorrhage, endotoxemia.

FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cólico o síndrome abdominal agudo es una de las enfermedades de más alta incidencia en los caballos de todas las razas, incluida la raza criollo colombiano. Este síndrome presenta múltiples etiologías pero siempre con un desarrollo fisiopatológico similar que lleva a una alteración multisistémica que puede alterar, entre muchos otros parámetros, las pruebas de coagulación sanguíneas y que compromete el pronóstico y evolución del paciente, de tal manera que las alteraciones secundarias a un síndrome abdominal agudo, pueden tener importantes efectos en la evolución del paciente. En la actualidad además de las alteraciones sistémicas que pueda presentar el síndrome abdominal agudo, existen otros factores iatrogénicos, como la administración de medicamentos AINES y glucocorticoides que pueden retrasar la coagulación sanguínea y afectar el pronóstico de los animales.

JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

La determinación de los parámetros de coagulación sanguínea en caballos con cólico asociados con la signología y con la respuesta al tratamiento, sea este clínico o quirúrgico, puede ayudar en un futuro a orientar el diagnóstico específico de la etiología del cólico, a orientar mejor el tratamiento, y colaborar en la determinación de un pronóstico más acertado.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

¿Se pueden detectar alteraciones en los parámetros de coagulación sanguínea en caballos que presentan cólico?

¿La presencia de alteraciones en los parámetros de coagulación se ve asociada a la presentación de signos en los caballos evaluados?

¿Se puede determinar algún patrón de comportamiento de los parámetros que se asocie a ciertos tipos de cólicos de etiología específica?

¿Existe alguna asociación entre la alteración de los parámetros de coagulación y el pronóstico del caso?

¿Existe alguna asociación entre los tratamientos terapéuticos previos y los parámetros de coagulación?

1. INTRODUCCIÓN.

Importancia del Cólico en equinos.

El cólico es considerado por los propietarios de caballos y los veterinarios de equinos como uno de los más importantes, si no el más importante, de los problemas médicos equinos.(1,2) El término cólico abarca cerca de 100 afecciones que producen dolor abdominal.(1) A pesar de la magnitud del problema del cólico equino, conocemos relativamente poco acerca de los factores que lo provocan y de los tipos de cólico que los veterinarios observan en el campo.(1)

Los cólicos son uno de los actos clínicos más frecuentes que atiende el veterinario dedicado a la medicina equina y son sin duda la principal causa de muerte en caballos por lo cual siempre deberán ser tratados como una urgencia médica. (3,4) Conocer esta enfermedad, sus síntomas y tratamientos, es por tanto de vital importancia para cualquier veterinario o propietario de equinos. (3)

El caballo es uno de los animales que más sufre las consecuencias de los cólicos. La causa está íntimamente relacionada con múltiples y variadas cuestiones que tienen que ver con las características fisiológicas del aparato digestivo del caballo, del comportamiento del animal y de su dieta. (3)

Los caballos poseen un intestino con una longitud aproximada de 30 a 35 metros y una marcada variación en el tamaño de las cavidades.(3,4,5) A esto debe sumarse un estómago de tamaño reducido donde suele haber un rápido tránsito gástrico, enviando al intestino alimentos con insuficiente grado de digestión.(3,4) Esto último se debe a la condición natural del caballo que requiere de la suficiente agilidad para poder huir de sus depredadores naturales. (3,4)

En cuanto al comportamiento del animal, el caballo en libertad dedica la mayor parte de su día a ingerir pasto y forraje, con una alta selección de la calidad del forraje a consumir y un consumo libre de agua, condiciones que son negadas en la domesticación y alteradas según el gusto y posibilidad del cuidador. (1)

Las causas más comunes relacionadas con los errores en la dieta son fundamentalmente mala calidad del alimento, inadecuada cantidad de la ingesta suministrada y de la relación forraje-peso. (1,6)

1.0 FACTORES DE RIESGO

- 1.0.1 **Edad, raza y sexo:** La edad, el sexo y la raza se han asociado con mayores riesgos de cólico.(1,4,7) Algunas formas parecen tener mayor prevalencia en animales jóvenes, como la intususcepción o la ciatostomosis larval, mientras otras son más frecuentes en caballos mayores, como son los lipomas estrangulados, pero en general el cólico puede afectar equinos de todas las edades.(1) El riesgo de cólico, el peligro de que un cólico requiera tratamiento quirúrgico y el pronóstico de supervivencia parecen ser más elevados en caballos de mayor edad.(1,7) Algunas formas de cólico tienen relación específica con el sexo como por ejemplo la torsión uterina o la herniación escrotal.(1,4)

También algunos estudios han mostrado relación entre ciertas razas y mayor presentación de algunos cólicos. Por ejemplo: los fecalitos y las impactaciones de colon menor parecen tener mayor prevalencia en caballos miniatura jóvenes, y los Standardbred tienen mayor riesgo de presentar hernias escrotales. (1)

- 1.0.2 **Antecedentes Médicos:** Los antecedentes de cólico han sido identificados repetidas veces como factor de riesgo para éste trastorno, con 4 a 5 veces mayor probabilidad de sufrir otro episodio de cólico (1,4); así mismo los caballos con antecedentes de cirugía debido a un cólico tienen mayor riesgo de sufrirlo nuevamente. (1,7)

- 1.0.3 **Factores de Manejo:** Las prácticas de manejo revisten una importancia especial porque pueden ser modificadas para reducir la incidencia de cólico, especialmente los factores alimentarios, que pueden predisponer al desarrollo de éste trastorno.(1,7) Es razonable considerar que muchos tipos de concentrado pueden ofrecerse a los caballos con seguridad, aunque cantidades excesivas pueden predisponer al desarrollo de cólico(1,6), laminitis y endotoxemia; también los cambios en la dieta, especialmente en el forraje o heno predisponen a la aparición de cólico.(1,4,7)

Algunos factores de manejo presentan una asociación consistente con la aparición del cólico; el acceso constante al agua(1,4,6), por ejemplo, es una medida de prevención del cólico, también son importantes la palatabilidad y calidad del agua.(1,7) Otro ejemplo son las prácticas de alojamiento; a mayor densidad de caballos por unidad de área, mayor será el riesgo de presentar este trastorno.(1) Los cambios en el establo, o el cambio de

potrero a establo, predisponen a la aparición de cólico; una mayor proporción de tiempo de pastoreo en potreros con pasto se asocia con menor riesgo de cólico(1,4,6), sin embargo el acceso a pastos verdes muy tiernos predisponen a él.(1,6) Se ha demostrado que cambios en el nivel de actividad extenuante predisponen al íleo y a la deshidratación que pueden conducir al cólico.(1,6)

- 1.0.4 **Factores de Medicina Preventiva:** Se considera que los trastornos dentales predisponen al desarrollo de ciertas formas de cólico. (1,2,6) En cuanto al control de parásitos, en general, los programas adecuados disminuyen el riesgo de cólico (4,6); sin embargo, la desparasitación reciente puede predisponer al cólico, en especial la ciatostomosis larval y la impactación de ascáridos en potros. (1,6,7)
- 1.0.5 **Clima:** Se han publicado informes contradictorios acerca de una asociación entre cólico y factores relacionados con el clima. Algunos informan mayor incidencia del trastorno durante los meses cálidos, probablemente asociado con deshidratación debido a sudoración, y otros informan mayor incidencia durante los meses fríos, tal vez vinculada con una menor ingestión de agua. Pero ésta relación no ha podido ser confirmada. (1)

2. FISIOPATOLOGÍA DEL CÓLICO

Existen numerosas causas de lesión intestinal durante el abdomen agudo equino. (3,7) Las explicaciones fisiopatológicas clásicas involucran la isquemia, ulceración e inflamación por infección, parásitos, traumas, toxinas, o complejos inmunes para explicar y categorizar las lesiones intestinales. (3,4) Para muchas de éstas lesiones los signos pueden ser similares por lo que la diferenciación clínica se dificulta. (3)

En la actualidad la lesión celular se describe como un daño tanto funcional como estructural. (3) La respuesta a un estímulo es mediada por numerosos mensajeros autocrinos y paracrinos, que incluyen citoquinas, prostaglandinas, neuropéptidos y sustancias proinflamatorias como el complemento, histamina, bradiquininas, serotonina, e interferón. (3,8) En el intestino la respuesta inflamatoria a éstos mensajeros puede estar orquestada por células de la mucosa, fibrocitos, macrófagos, mastocitos, células endoteliales, neuronas, miocitos, o células polimorfonucleares. (3) La cadena de eventos es compleja y la relación entre las respuestas de las diferentes células todavía no es comprendida por completo. (3) Es claro que la respuesta inflamatoria a cualquier insulto inicia una multitud de reacciones químicas e inmunes, que según la severidad del insulto, puede ocasionar efectos locales y/o sistémicos. (3,8)

Diversos mecanismos pueden estimular una respuesta inflamatoria incluyendo la isquemia, la reperusión posterior a isquemia, las infecciones virales o bacterianas, los parásitos, el trauma quirúrgico, y las toxinas. El trauma tisular resultante varía y puede diferenciarse por su efecto en las diferentes capas del intestino, y por la respuesta vascular y nerviosa. Aunque la mucosa y la serosa suelen ser las capas celulares primero afectadas, la respuesta inflamatoria frecuentemente involucra las capas restantes del intestino, la submucosa y la muscular. (3)

La respuesta inflamatoria también puede variar dependiendo de la causa específica. (3) Por ejemplo, la isquemia puede ser causada por distensión de la pared intestinal, estrangulación del flujo sanguíneo, o baja perfusión ocasionada por shock sistémico. (3,4) Cada estímulo parece evocar secuencias de respuesta celular distintas, resultando en signos clínicos y respuesta al tratamiento diferente. (3)

2.0 MECANISMOS DEL DOLOR ABDOMINAL

El dolor abdominal puede diferenciarse en visceral, parietal (somático) y referido. (1,3) El visceral es más frecuente en pacientes con cólico y es el dolor sordo, inespecífico, poco localizado, proveniente de la enfermedad de una víscera. (1) En cambio, el dolor parietal es más localizado y puede originarse en enfermedades que afectan el peritoneo parietal. (1,3) El dolor referido rara vez se identifica en caballos. (1)

Los estímulos dolorosos activan las terminales nerviosas libres de las fibras nerviosas aferentes A-delta y C. (1,9) Ciertos mediadores presentes en los tejidos como bradiquininas, histamina, leucotrienos y prostaglandinas pueden activar a los receptores de dolor o reducir el umbral para otros estímulos. (1,7,9,10,11) Las fibras A-delta median el dolor súbito, agudo, bien localizado, causado por ciertos tipos de lesiones. (1,9) Las fibras C median las sensaciones dolorosas sordas, mal localizadas; estas fibras se encuentran en el músculo, periostio, peritoneo parietal y vísceras. (1,7,9)

Debido a que las vísceras no poseen fibras A-delta, no perciben las sensaciones dolorosas de corte, aplastamiento o desgarró (1,9); Sin embargo, los nociceptores viscerales son sensibles al estiramiento o la tensión causados por distensión, tracción o contracción muscular forzada.(1,7,9) El peritoneo parietal y el mesenterio son sensibles al dolor, pero esto no ocurre en el peritoneo visceral y el omento. (1,9) La tensión de evolución rápida genera una percepción dolorosa pero cuando se desarrolla con lentitud puede ser indolora. (1,9) La inflamación también puede causar dolor visceral a través de mecanismos indirectos o directos debido a reducción de los umbrales de percepción de las terminales nerviosas. (1,7,9,10) La isquemia provoca dolor porque incrementa las concentraciones tóxicas de metabolitos alrededor de los nervios sensitivos y reduce el umbral de los estímulos nocivos. (1,9,10,11)

2.1 CONCEPTOS GENERALES DE LA INFLAMACIÓN INTESTINAL

En teoría, todas las células del intestino pueden actuar como células efectoras en la respuesta inflamatoria, ya sea produciendo citoquinas y otros mediadores inflamatorios para enviar mensajes a otras células, o siendo activadas para responder al insulto. (3) Entre éstas células se incluyen células de la mucosa,

endoteliales, fibrocitos, miocitos, células mesoteliales y neuronas; existe evidencia que los compuestos de la membrana basal pueden también iniciar una respuesta inflamatoria y transmitir señales entre inmunocitos y neuronas aferentes. (3)

Las citoquinas, factores de crecimiento y moléculas de adhesión inician la respuesta inflamatoria; ésta respuesta también altera la apoptosis celular resultando en remoción tardía de las células de la mucosa y neutrófilos, o en muerte temprana de los inmunocitos. (3) Las citoquinas como interleuquina-1 ($IL-1\beta$), factor de necrosis tumoral ($TNF-\alpha$), factor de activación de plaquetas (PAF), complemento C5a, Interferón gamma ($INF-\gamma$), e histamina, han sido todas reportadas como involucradas en la iniciación de inflamación intestinal. (3,8) El proceso de la enfermedad intestinal debería ser visto como una secuencia de eventos que alteran las funciones celulares diseñadas e integradas para proteger el intestino de lesiones permanentes. (3)

Las células que toman parte inicialmente en la lesión intestinal son células de la mucosa, células endoteliales, neuronas, fibroblastos, mastocitos, eosinófilos, neutrófilos, y macrófagos; estas células responden al daño inicial estimulando a otras células o suprimiendo respuestas celulares. La secuencia de respuesta probablemente proviene de un estímulo inicial en la mucosa o serosa, y subsecuentemente del endotelio vascular o las neuronas entéricas. (3)

La respuesta está mediada por la reacción de las células ante un estímulo y la liberación en secuencia de citoquinas que van activando a su vez a otras células. Inicia en las células de la mucosa, que activan a los macrófagos y linfocitos, quienes además de citoquinas liberan moléculas de adhesión. Seguidamente se activan las células endoteliales, y éstas atraen a neutrófilos y eosinófilos, y los habilitan para migrar a través del endotelio hacia el intersticio. Las neuronas aferentes estimulan la liberación de neuropéptidos, citoquinas y eicosanoides en las neuronas eferentes, resultando en la activación de numerosas células más, y la estimulación de las células ya activadas por el estímulo inicial. Las metaloproteinasas liberadas en respuesta a las citoquinas inflamatorias alteran la membrana basal y el colágeno en las diferentes capas, permitiendo la migración de las células al espacio extracelular y estimulando otras células a liberar factores quimiotácticos. (3)

Aunque todas las células en el intestino participan en la respuesta inflamatoria como células efectoras, estas también pueden actuar como supresoras. Cada una parece comunicarse con otras células localmente para causar o suprimir la respuesta inflamatoria. La producción de óxido nítrico por las células endoteliales puede reducir la adhesión neutrofílica mientras incrementa la liberación de factores de crecimiento por parte de los fibroblastos, y el endotelio vascular acelera la

reparación de la mucosa. En respuesta a la activación de receptores, la regulación positiva (up-regulation) de la producción de citoquinas puede tomar solo unos segundos. En algunos casos la falta de supresión, tal vez como resultado de estimulación crónica o daño severo a las células que liberan los mensajeros inhibitorios, permite la amplificación de la inflamación y el daño celular permanente. (3)

La reperusión, las citoquinas, y el complemento, inician los cambios en las células endoteliales, estimulando la producción de citoquinas y prostanoïdes por parte de éstas, para atraer a neutrófilos y macrófagos. (3) Las células endoteliales también estimulan la respuesta inflamatoria alterando la permeabilidad capilar, promoviendo la adhesión neutrofílica, y alterando físicamente el flujo sanguíneo. (3) La migración de neutrófilos a los tejidos afectados ocasiona subsecuentemente daños severos, incluyendo daño a las células y a la matriz tisular, lo que profundiza la respuesta inflamatoria. (3,8)

La liberación de potasio, ATP, bradiquininas, y PGE estimula las neuronas aferentes y se liberan neuropéptidos en respuesta a señales aferentes de los productos de injuria celular incluyendo citoquinas, eicosanoides, e histamina. La sustancia P, neuroquinina, proteína relacionada al gen de calcitonina (CGRP), y péptido vasoactivo, actúan como mensajeros para los histiocitos o inmunocitos que subsecuentemente liberan citoquinas. La respuesta inflamatoria por mastocitos, polimorfonucleares, linfocitos T (liberadores de citoquinas) y B, macrófagos, fibroblastos, y miocitos, en parte se debe a la estimulación con neuropéptidos., que pueden servir como mediadores proinflamatorios o supresores. Este sistema permite la respuesta inmediata de las células a los estímulos sin involucramiento humoral y puede ocasionar reacciones inflamatorias persistentes en respuesta a un tejido inflamado. (3)

La inflamación local del intestino puede causar alteraciones en órganos distantes, específicamente en los pulmones. (3) Las citoquinas circulantes y neutrófilos activados inician rápidamente una respuesta inflamatoria en los pulmones tras la inflamación intestinal (3,8); esta respuesta es muy conocida en modelos experimentales y en humanos pero no ha sido reportada durante la enfermedad intestinal en caballos. (3) Otros órganos pueden ser afectados creando signos de fallo multisistémico. (3)

3. FISIOPATOLOGÍA DE LA ISQUEMIA INTESTINAL

Los cambios isquémicos en la mucosa intestinal pueden clasificarse de acuerdo con la gravedad, desde Grado I (desarrollo de un espacio subepitelial y ligero desprendimiento epitelial en la punta de las vellosidades, que sigue con pérdida progresiva de la capa epitelial en láminas partiendo de la punta de la vellosidad), hasta Grado V (pérdida completa de la arquitectura de la vellosidad, con hemorragia mucosa profusa y pérdida de la lámina propia). En el colon equino, a diferencia del intestino delgado, la isquemia completa origina necrosis celular y desprendimiento de pequeños colgajos de células de la superficie epitelial. En modelos experimentales de isquemia colónica y en casos clínicos de vólvulo colónico equino, la lesión vascular isquémica provoca taponamiento capilar y trombosis. (1)

El músculo liso intestinal es más resistente a la hipoxia que las células de la mucosa, y las células de las criptas son más resistentes que las de las vellosidades; estos factores podrían cumplir un papel importante en la recuperación de una lesión isquémica. Los estadios iniciales de reparación de la mucosa consisten en un proceso de restitución mediante el cual las vellosidades se contraen para reducir el tamaño del daño y las células viables adyacentes recubren el estroma de la vellosidad expuesta. (1)

3.0 LESIÓN POR ISQUEMIA

La isquemia es una deficiencia del flujo sanguíneo en un tejido u órgano. (3,4) La falta de producción de energía en la célula inicia un proceso degenerativo. (3) A los 5 minutos de haber iniciado la isquemia ya hay alteraciones en la mitocondria, caracterizadas por edematización y desorganización de las crestas mitocondriales. (3)

Los cambios mitocondriales preceden a los cambios citoplásmicos y membranales, que ocurren en los primeros 30 minutos de isquemia por activación de las fosfolipasas, producción de citoquinas, y acumulación de ácido araquidónico. Si la

isquemia persiste, la degradación celular continua con fallo de las bombas de iones membranales, permitiendo la entrada de calcio al citoplasma. La acumulación de calcio en la célula activa las proteasas que ocasionan daño a la membrana celular y agregación nuclear. Se incrementa la entrada de calcio a la mitocondria, lo que inhibe la fosforilación oxidativa. (3)

En el intestino los cambios microscópicos se hacen evidentes a los 30 minutos, cuando las células epiteliales de la mucosa y las células mesoteliales de la serosa se separan de sus membranas basales. Esta separación parece ser mecánica ocasionada por el movimiento de agua desde la circulación al espacio subepitelial. Las metaloproteinasas también pueden estar involucradas en la alteración de la membrana basal. El espacio creado, denominado espacio de Grunehagan, ocurre en la punta de las vellosidades en el intestino delgado. (3)

Si la isquemia se mantiene, el daño celular progresa y las células de la mucosa se separan progresivamente de la lámina propia hacia las criptas intestinales. El cambio es similar en el colon, aunque más lento en separarse hacia las criptas. La serosa reacciona de forma similar, con las células mesoteliales levantándose de la membrana basal antes de que sean visibles cambios de la membrana celular o el citoplasma. Aparte de congestión vascular, hay cambios mínimos en la arquitectura de los tejidos de soporte en la mucosa y la serosa, durante los primeros 60 minutos de la isquemia. Después de 180 minutos de isquemia la lámina propia y la capa vascular de la mucosa han perdido su arquitectura. El tejido se encuentra necrosado y se homogeniza la falta de definición nuclear y estructura celular. (3)

3.1 LESIÓN POR REPERFUSIÓN

Se encuentran diferencias en la respuesta a la isquemia de acuerdo con el método experimental usado; según las concentraciones tisulares de oxígeno al inicio del experimento, según el tipo celular afectado (encontrando por ejemplo mayor resistencia en las células musculares), y según la respuesta a isquemia con bajo flujo en comparación a isquemia con obstrucción arteriovenosa total. Sin embargo, las lesiones causadas por isquemia siempre progresan con la reperfusión. (3)

Si la reperfusión, ocasionada ya sea por reestabilización del flujo o por un flujo incrementado posterior a condiciones de bajo flujo, ocurre mientras las células

todavía son viables, una cascada de eventos es iniciada por la llegada de oxígeno al tejido previamente isquémico. La lesión resultante es llamada lesión por reperfusión y se debe al oxígeno renovado en el tejido con participación de células endoteliales y receptores aferentes para crear la respuesta inflamatoria subsecuente. Aunque el oxígeno es requerido para resucitar células previamente isquémicas, el sistema de defensa innato de muchos tipos celulares ante los cambios isquémicos es generar una respuesta inflamatoria. Si muchas células han sido dañadas, el efecto de reperfusión puede generar suficiente inflamación que limite la supervivencia celular, retrasando la recuperación. (3)

La lesión por reperfusión se inicia como un cambio en el metabolismo intracelular del tejido previamente isquémico. (3,6) Se basa en la producción de éstas células de citoquinas y leucotrienos como señalizadores para numerosas células sanguíneas y tisulares, requeridas para completar el proceso. (3,6) Un iniciador primario de la lesión por reperfusión en el intestino es la producción de radicales de oxígeno. (3,6) La mayoría de las células, incluyendo las células de la mucosa del intestino delgado y las células endoteliales, contienen xantina deshidrogenasa, que al convertirse en xantina oxidasa por el calcio y proteasas mediante el estímulo con IL-1, TNF α y C5a, así como por la adherencia neutrofílica, cataliza la transformación de xantina en hipoxantina y durante ésta reacción se utiliza el oxígeno terminando con un electrón extra o en forma de Superóxido. (3,6)

Una vez liberado, el superóxido puede iniciar reacciones químicas severas que ocasionan daño a la membrana celular de forma directa y por estimulación de la actividad de la fosfolipasa. (3,6) La interacción del superóxido con el hierro o con catalasas causa la producción de radicales hidroxilo o de peróxido de hidrógeno, ambos citotóxicos. (3,6) Las células afectadas rápidamente expresan citoquinas y leucotrienos que actúan como quimiotácticos para los neutrófilos. (3,6)

Tras la producción inicial de radicales libres, la lesión celular progresa como dos eventos principales. (3) El primer evento es un mayor incremento de calcio, que ya se encuentra aumentado en el citoplasma, bloqueando efectivamente la producción de energía en la mitocondria y activando las proteasas, lo que incrementa más la degradación del núcleo y citoplasma celular. (3) En el segundo evento las lipooxigenasas activadas por oxígeno molecular causan daños a la membrana celular, iniciando así una respuesta celular similar. (3,6) La formación de mediadores químicos se toma de segundos a minutos tras la reperfusión e inicia rápidamente una activación de la cascada de la inflamación. (3)

Las células endoteliales parecen ser las iniciadoras primarias de la lesión por reperfusión; participan en la producción de citoquinas y están involucradas en la adhesión y migración neutrofílica desde la circulación. (3,6) También están involucradas en los cambios en el flujo sanguíneo tras la reperfusión. Las plaquetas y neutrófilos se acumulan y obstruyen los capilares alterando el flujo sanguíneo. (3) La edematización o contracción de las células endoteliales ocasiona la constricción del lumen de los vasos sanguíneos y los cambios en la forma de las células endoteliales también incrementan la permeabilidad capilar, permitiendo el paso de fluidos y proteínas al intersticio; como resultado de esto se aumenta la presión intersticial ocasionando colapso capilar. (3) El colapso de la irrigación tisular resulta en un "fenómeno de no-reflujo" promoviendo una mayor isquemia tisular. (3)

Los cambios en la membrana endotelial permiten la expresión de moléculas de adhesión y receptores, necesarios para la adhesión y migración neutrofílica a través del endotelio capilar y venuloso. (3) Esta migración de neutrófilos ocasiona la inflamación más prominente del tejido, porque los neutrófilos activados liberan elastasa, radicales de oxígeno y otras proteasas de serina, que atacan el colágeno, la sustancia basal y las membranas celulares. (3,6) La explosión respiratoria, un acumulo de radicales libres de oxígeno en los neutrófilos durante la activación, es responsable de la mayoría de la inflamación y daño tisular generado por la reperfusión. (3) También parece ser que la lesión por reperfusión puede expandir el daño tisular a tejidos viables alrededor del afectado, y que puede ocasionar daño tisular irreversible. (3) Así mismo la lesión por reperfusión puede generar lesiones distantes al daño local y se han observado en los pulmones como resultado de la circulación de citoquinas y neutrófilos activados. (3)

4. ENDOTOXEMIA

La endotoxemia es la presencia de endotoxinas en la sangre (1,4), y clínicamente implica la presencia de unos signos causados por éstas. (3,4) Los lipopolisacáridos (LPS) son el principal componente de la pared de la membrana externa de todas las bacterias Gram-negativas (1,4,6,8), y estos contienen una región base glicolípídica relativamente constante que media la mayor parte de efectos tóxicos de la endotoxina. (3,6,8) Tras la muerte bacteriana o durante su proliferación, grandes agregados de LPS y proteínas de membrana son liberados. (3,4,6) Son éstas micelas lipoprotéicas las que constituyen endotoxinas nativas y se encuentran circulando en los casos de endotoxemia adquirida de forma natural. (3,4)

Cuando la isquemia o la inflamación destruyen la integridad de la barrera epitelial intestinal, el componente de lipopolisacáridos de la pared externa de microorganismos Gram negativos entéricos ingresa a la circulación. (1,3,4,6) Los fagocitos mononucleares circulantes y fijados a los tejidos liberan citoquinas, mediadores derivados de lípidos y factores de la coagulación/fibrinolíticos, que son esenciales para la generación de respuestas a la endotoxina. (1,3,4,8) El factor de necrosis tumoral (TNF_{α}) induce la síntesis de otras citoquinas, de prostaglandinas y de factor tisular, lo que desencadena una respuesta de fase aguda y la aparición de fiebre. (1,3,4)

Los mediadores derivados de lípidos más importantes son los metabolitos del ácido araquidónico derivados de la ciclooxigenasa, que son responsables de las respuestas hemodinámicas tempranas a la endotoxina. (1,6) El tromboxano A_2 y la prostaglandina $F_{2\alpha}$ inducen vasoconstricción(4), mientras que las prostaglandinas I_2 y E_2 producen vasodilatación. (1,4) Otro mediador derivado de lípidos importante es el factor activador de plaquetas (PAF) que induce la agregación de plaquetas y un incremento en la producción de tromboxano B_2 en los macrófagos peritoneales de los equinos. (1) Los caballos con endotoxemia también desarrollan un estado hipercoagulable y coagulopatía por consumo, posiblemente secundario a la síntesis de factor tisular en las células mononucleares. (1,4) La respuesta a la endotoxina influye sobre la supervivencia en equinos con enfermedades gastrointestinales. (1)

4.0 FISIOPATOLOGÍA DE LA ENDOTOXEMIA

Aunque los procesos iniciados por la endotoxemia son extremadamente complejos, se ha distinguido una secuencia de eventos determinantes para el desarrollo de los signos clínicos asociados. (3)

4.0.1 **Estado 1: Las barreras físicas para la endotoxina fracasan:** Las endotoxinas se encuentran diseminadas en el ambiente, libres y adheridas a las bacterias, pero se mantienen excluidas del cuerpo mediante las membranas mucosas y la piel. (3,6) Al romper la mucosa o tegumento protector por infecciones con bacterias gram-negativas o lesiones adversas, las endotoxinas pueden alcanzar el torrente circulatorio en cantidades suficientes para ocasionar signos clínicos. (3,6) Como el intestino de un adulto normal acumula grandes cantidades de endotoxinas que mantiene secuestradas, el daño a la pared visceral como resultado de inflamación, isquemia, trauma mecánico o acidificación intraluminal, probablemente resulte en endotoxemia. (3,6)

4.0.2 **Estado 2: Las endotoxinas interactúan con las células y proteínas sanguíneas para producir mediadores inflamatorios:** La interacción de las endotoxinas con fagocitos mononucleares es un evento pivotante temprano en el desarrollo de los signos de endotoxemia. (3,8) Al entrar en contacto con la sangre algunas pocas endotoxinas son neutralizadas por los anticuerpos anti-LPS, y la mayor parte de las endotoxinas se unen a proteínas LPS-ligando (LPS-binding protein o LBP), que son constituyentes normales del plasma. (3,6,8) El complejo endotoxina-LBP se une a la CD14 en las membranas de los macrófagos intravasculares y monocitos, (3,6,8) principalmente macrófagos pulmonares intravasculares y células de Kuppfer, y a partir de éstos se inician las respuestas intracelulares. (3)

Un evento intracelular temprano importante es la activación del factor nuclear β (NF- κ B), que induce la transcripción de una gran variedad de genes, incluyendo las citoquinas, y destacando dentro de éste grupo el TNF- α y la IL-1 β . Estas citoquinas comprometen receptores de superficie celular específicos en los macrófagos y otras células, para incrementar su propia secreción e inducir la producción de otros tipos de citoquinas importantes en la patogénesis de la endotoxemia. Esta amplificación puede continuar incluso en ausencia de la endotoxina. (3)

La segunda ola de endotoxinas inflamatorias incluye el factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF granulocyte-monocyte colony stimulating factor), quimoquinas e IL-6. Las quemoquinas son quimiotácticas para neutrófilos y, junto con la GM-CSF, puede acelerar la producción y liberación de neutrófilos desde la médula ósea. La IL-6 contribuye a la letalidad de las endotoxinas. El TNF, IL-1, e IL-6 no solo actúan localmente, sino que también estimulan la liberación de hormonas del estrés, cortisol y epinefrina, y junto con los péptidos inflamatorios de macrófagos, constituyen pirógenos endógenos sistémicos. (3)

Durante éste periodo también hay inducción, principalmente en macrófagos y células endoteliales, de tres enzimas importantes generadoras de grandes cantidades de productos:

- Ciclooxygenasa II, que produce prostanoïdes como tromboxanos, prostaciclina (PG-I₂) y prostaglandinas (PG-E₂).
- Oxido-nítrico-sintasa inducible (iNOS), que cataliza la formación de óxido nítrico a partir de Arginina.
- Hemooxygenasa 1, que procesa el grupo hemo a pigmentos biliares y monóxido de carbono. (3)

Simultáneamente a la activación celular, las endotoxinas interactúan con proteínas plasmáticas y tisulares normales para iniciar reacciones enzimáticas que culminan en la producción de importantes mediadores de la inflamación y hemostasia. (3,4,6) Por la vía del sistema de contacto plasmático, las endotoxinas activan el factor de coagulación XII o Hageman, llevando a la liberación de bradiquininas y al inicio de coagulación intravascular. (3,4,6) La bradiquinina genera dilatación venular, permeabilidad vascular incrementada, y estímulo de neutrófilos. (3) La coagulación es activada por ambas vías, la clásica y la alterna. (3,4) Las anafilotoxinas C3a, C4a y C5a, incrementan la permeabilidad vascular, generan vasodilatación, y tienen actividad proinflamatoria indirecta por inducción de la degranulación mastocítica. (3)

- 4.0.3 **Estado 3: Los neutrófilos se unen a las células endoteliales y se activan:** En respuesta a citoquinas inflamatorias y péptidos de complemento, las células endoteliales expresan selectinas P y E, junto con otras moléculas de adhesión, que pegan los leucocitos mediante ligandos de membrana específicos haciéndolos rodar por la superficie endotelial. (3) Durante el rodado los leucocitos son activados por selectinas, quemoquinas

y factor activador de plaquetas (PAF) que se expresan en los endotelios, y esto les permite hacer el paso entre los endotelios por las uniones intercelulares y extravasarse, llegando a los tejidos. (3) Este extravasamiento es la principal causa de la neutropenia encontrada en caballos endotoxémicos. (3,4)

A medida que los neutrófilos son activados y extravasados, la actividad de "explosión respiratoria" es estimulada y ocurre una degranulación parcial. Se generan especies reactivas de oxígeno por la vía dependiente de NADPH-oxidasa, y ácidos hipohalogenados altamente tóxicos en presencia de mieloperoxidasa granular, como ácido hipocloroso, que son corrosivos para los tejidos subendoteliales. Durante el paso inicial de los neutrófilos a los tejidos inflamados la activación de la fosfolipasa A₂ de membrana empieza el rápido procesamiento de fosfolípidos de membrana a mediadores lípidos y peptolípidos como PAF y Leucotrieno B₄. Muchas de las actividades de los neutrófilos activados son dependientes de glucosa, lo que contribuye a hipoglicemia. La importancia de este paso en la patogénesis de la endotoxemia es que una vez se inicia la activación de neutrófilos y endotelios por citoquinas, el proceso se vuelve autosostenible y maligno. (3)

- 4.0.4 **Estado 4: Compromiso de la perfusión orgánica:** En estado normal el fenotipo antitrombótico de los endotelios se mantiene por la expresión de trombomodulina, tipos de proteoglicanos de heparan-sulfato, bajas cantidades de PGI₂ y Óxido Nítrico (NO), y compromiso mediante receptores de proteína C y activador tisular de plasminógeno. (3) Durante la endotoxemia, el endotelio promueve la trombosis debido al daño físico ocasionado por los leucocitos (3,4), a la pérdida de la expresión de las moléculas antitrombóticas y al estímulo en la producción de Inhibidor-activador de plasminógeno 1(PAI-1) y factor procoagulante tisular. (3) Los procoagulantes en los endotelios y fagocitos, activan la vía extrínseca de la coagulación; la formación de trombina en la superficie endotelial promueve la adherencia de plaquetas, y la activación plaquetaria es activada por el PAF de superficie. (3) La perfusión microvascular se compromete aún más debido a la rigidez celular inducida por las endotoxinas en las células sanguíneas de la línea roja y blanca. (3)

El efecto de la endotoxemia en el tono vascular depende del estado y severidad de la enfermedad y del órgano particular considerado. En estadios tempranos predomina la acción vasoconstrictora del tromboxano,

siendo especialmente pronunciado el efecto en la circulación pulmonar, y evidenciándose como taquipnea e hipoxemia arterial. Otros signos como mucosas pálidas, cólico, íleo y laminitis, son probablemente ocasionados por vasoconstrictores como vasopresina, angiotensina II, serotonina, norepinefrina y endotelina. En estadíos tardíos se ve vasodilatación generalizada en respuesta a mediadores inducidos por citoquinas como prostaciclina, PGE₂ y bradiquininas, y otras sustancias inducidas por endotoxinas como NO y CO. (3)

Los mediadores inducidos por citoquinas incrementan la permeabilidad vascular facilitando el paso de mediadores plasmáticos a los tejidos. (3) El daño al endotelio y a la membrana basal por los neutrófilos, ROS, e hipoxia, entre otros, incrementa el escape de plasma al espacio intersticial, manifestándose clínicamente como edema subcutáneo. (3,4)

Las consecuencias de la vasodilatación, escape vascular, y coagulación intravascular son hipotensión arterial y perfusión tisular inadecuada. (3,4) La hipoperfusión se ve reforzada por el defecto en la extracción tisular de oxígeno generado por las endotoxinas y la depresión miocárdica inducida por citoquinas que limita la función cardíaca contribuyendo al fallo hemodinámico. (3) La glicolisis anaerobia, combinada con la inhibición directa de la piruvato deshidrogenasa por las endotoxinas, genera además una acidosis láctica local intensa. (3,4)

Cuando dos o más órganos muestran signos clínicos de fallos, el síndrome se describe como fallo multiorgánico, y el pronóstico es restringido. (3) Algunos signos pueden ser estupor e incoordinación (Sistema Nervioso Central), pulso débil y mucosas congestivas (Sistema Cardiovascular), trombosis o sangrado por diátesis (dishemostasia) (1,3), fallo renal, íleo y cólico (Sistema Gastrointestinal) (1,3), ictericia (Hígado), Laminitis (1,3), o dificultad respiratoria. (3,4)

- 4.0.5 **Estado 5: Recuperación espontánea sin tratamiento:** El mismo estímulo que genera respuesta proinflamatoria también provoca, un poco más tardíamente, moléculas antiinflamatorias y regulatorias, que sirven para limitar la respuesta inflamatoria y restaurar la homeostasis. (3)

Los macrófagos son expuestos a señales de inactivación que incluyen PGE₂, IL-4, IL-10, IL-13, cortisol y factor transformante de crecimiento β (TGF- β). Aún más, los macrófagos se vuelven tolerantes a la acción de mediadores

proinflamatorios. Los receptores solubles de citoquinas neutralizan las citoquinas circulantes, y antagonistas específicos compiten con las citoquinas por receptores de superficie de membrana. (3)

Todas las cascadas proinflamatorias de proteínas plasmáticas, inducen una cascada paralela de moléculas reguladoras. Las ROS y NOS, y enzimas degradantes son consumidas en macromoléculas del huésped. Incluso a nivel intracelular, las vías proinflamatorias son inactivadas por la acción de proteínas de choque térmico inducidas por inflamación. Horas después del extravasamiento los neutrófilos sufren apoptosis inducida por señales inflamatorias como ligando Fas y TNF. Finalmente en horas a días, las citoquinas inflamatorias, especialmente IL-6, en combinación con corticoides endógenos, inducen al hígado a liberar proteínas de fase aguda (APPs), en su mayoría inhibidores de proteasas, que suprimen o contienen la respuesta inflamatoria. (3)

- 4.0.6 **Estado 6: Algunos caballos sufren Inmunosupresión:** La respuesta de contra-regulación inflamatoria está diseñada para cancelar la respuesta inflamatoria, y permitir que se recupere la homeostasis y se inicie la reparación. Si el sistema de contra-regulación persiste, puede generarse un peligroso estado de inmunosupresión generalizada, que hace a los animales susceptibles a infecciones oportunistas de heridas quirúrgicas y a neumonía bacteriana o micótica. (3)

4.1 SIGNOS CLINICOPATOLÓGICOS DE ENDOTOXEMIA

Aunque la concentración de endotoxinas en sangre no se correlaciona con la gravedad de los signos, es la prueba definitiva de endotoxemia. (3,4) A excepción de neutropenia profunda temprana e hipoglicemia dependiente de dosis (3,4), los signos de esta condición son muy inespecíficos y reflejan la alteración en la perfusión tisular, disfunción orgánica, o alteración de la homeostasis. (3,4,6) En casos moderados o severos de endotoxemia puede haber evidencia de dishemostasia como alteración de todos los parámetros de coagulación. (3,4,8)

5. FISIOLÓGÍA DE LA COAGULACIÓN

El cuerpo de los animales tiene un sistema especializado para mantener la sangre dentro del sistema vascular, en forma líquida y sin coágulos; sin embargo permite la formación rápida de un tapón sólido de sangre (coágulo) para cerrar las lesiones de los vasos sanguíneos; este proceso se conoce como hemostasia normal (12,13,14).

El cese de una hemorragia es fruto de la participación coordinada de múltiples mecanismos:

- a) La integridad de la pared vascular y la turgencia de los tejidos que la rodean impiden la salida de sangre del lecho vascular. (15)
- b) Los vasos sanguíneos al verse afectados se contraen por mecanismos neurógenos reflejos, dificultando el derrame de sangre. (12,14,15,16,17)
- c) Las células endoteliales al ser injuriadas exponen el colágeno subendotelial altamente trombogénico al que se adhieren las plaquetas y se sella el punto de fuga en el vaso. (12,15)
- d) Finalmente por un mecanismo bioquímico, se forma un coagulo sanguíneo que lleva a la oclusión completa de la abertura existente impidiendo la perdida adicional de sangre. (15)

Esta función fisiológica se ejerce varias veces al día por la ruptura de vasos de pequeño calibre por traumatismos o variaciones de la presión sanguínea. La rapidez en la detección de la hemorragia evita que el individuo tenga conciencia de estos pequeños accidentes. (15,18)

El proceso hemostático, para una mayor comprensión, se puede dividir en tres fases: fase vascular, fase plaquetaria y fase plasmática; las fases vascular y plaquetaria constituyen la hemostasia primaria, que concluye con la formación de un trombo hemostático como resultado de la agregación plaquetaria; la fase plasmática comprende la coagulación y esta precede a la fibrinólisis, proceso en el que se disipan los residuos fibrosos producto de la hemostasia. (15,19,20)

5.0 FASE VASCULAR

La fase vascular se inicia con una vasoconstricción transitoria, de naturaleza refleja, por medio de factores humorales como la endotelina, que es un potente vasoconstrictor derivado del endotelio (12), tromboxano A₂, vasoconstrictor liberado por las plaquetas(15); y desde las terminaciones simpáticas de la pared vascular, limitando la pérdida de sangre y favoreciendo la agregación plaquetaria. (14,15,19,20)

Las células endoteliales modulan varios aspectos de la coagulación; poseen propiedades antiplaquetarias, anticoagulantes y fibrinolíticas. Cuando se lesionan o activan, ejercen funciones procoagulantes. La activación endotelial puede ser inducida por agentes infecciosos, hemodinámicos y componentes del plasma, y de forma más intensa por citoquinas. El equilibrio entre las propiedades antitrombóticas y protrombóticas del endotelio con frecuencia determina si se produce la formación, propagación o disolución del trombo. (19,20)

5.1 FASE PLAQUETARIA

Las plaquetas son elementos fundamentales en la hemostasia. Son las células sanguíneas más pequeñas, con forma de disco, no tienen núcleo y se derivan en la médula ósea de los megacariocitos (12,15,16,19). La producción de plaquetas está controlada por un mecanismo de retroalimentación, a través de un factor plasmático llamado trombopoyetina, que es regulado por las plaquetas o por productos de origen plaquetario (15).

Las plaquetas se encuentran en cantidades elevadas en el bazo, siendo este su único reservorio. Permanecen en la circulación por aproximadamente de 8 a 12 días y son eliminadas principalmente por macrófagos del sistema fagocítico nuclear. (12,15,16,19,20) Su citoesqueleto comprende un sistema de microfilamentos, que participan en la formación de pseudópodos, secreción de sustancias y retracción del coagulo, (15) su membrana está cubierta por glicoproteínas que no se adhieren al endotelio normal pero si al lesionado. (16) En su interior tiene dos tipos de formaciones granulares, gránulos α, que contiene fibrinógeno, fibronectina, factores V y VIII de la coagulación, factor plaquetario IV, factores de crecimiento, factor von Willerbrand y factor de crecimiento

transformantes β (12,15,19,20) y gránulos densos u osmofílicos, que contienen ATP, ADP, serotonina y calcio. (12,15,21)

Las plaquetas tienen un metabolismo activo que garantiza la integridad de todos los componentes celulares, síntesis y reorganización permanente de fosfolípidos de membrana y mantenimiento de los gradientes iónico a los dos lados de la membrana; para que puedan responder eficazmente a cualquier estímulo. (18)

La activación plaquetaria se da cuando el endotelio pierde su continuidad y las plaquetas se aproximan al punto lesionado modificando sus características estructurales: se hinchan, adoptan formas irregulares con numerosos pseudópodos que sobresalen de sus superficies, sus proteínas contráctiles se contraen y liberan los gránulos con múltiples factores activos, que incluyen trombina, colágeno, tromboxano A_2 , factor de activación plaquetaria (PAF), ADP y adrenalina. (15)

Cuando es activada la fosfolipasa A_2 , el ácido araquidónico (formado en la pared de la plaqueta a partir de los fosfolípidos) da origen a las prostaglandinas PGG_2 y PGH_2 y al tromboxano A_2 ; (15) las plaquetas se tornan muy pegajosas y se adhieren al colágeno de los tejidos. (15,16,21) El factor plaquetario von Willerbrand se propaga por todo el plasma, se pega a las plaquetas y a las estructuras subendoteliales, cumpliendo una función de puente, que facilita la adhesión de las plaquetas entre sí y de estas al subendotelio; (15,18,21) además secretan grandes cantidades de ADP y sus enzimas forman más tromboxano A_2 , que activará otras plaquetas que están cerca de la lesión para que se unan fácilmente a las plaquetas activadas anteriormente y se forme así un tapón plaquetario (16,17,19,21)

5.2 FASE PLASMÁTICA

El trombo hemostático formado en la fase plaquetaria, no garantiza una hemostasia completa y definitiva hasta que el proceso de coagulación sanguínea lo refuerza. La coagulación sanguínea comprende una serie de relaciones con intervención de numerosos componentes de la sangre y está íntimamente relacionada con la fibrinólisis y la respuesta inflamatoria. Se divide en tres etapas: generación del activador de protrombina, formación de trombina y formación de fibrina. (12,14,15,17,19,20)

5.2.1 Factores de coagulación: La mayor parte de los factores de la coagulación se encuentran en el plasma como proenzimas, la nomenclatura adopta internacionalmente un número romano a cada uno de los factores,

con unas pocas excepciones de factores que no han sido numerados (ver tabla 1). El sufijo a, junto al número romano correspondiente, indica la forma activa del factor. Casi todos los factores de la coagulación son sintetizados en el hígado. La participación de la vitamina K es necesaria en la síntesis hepática de los factores II, VII, IX y X. (15,19)

Cada reacción en la cascada de coagulación resulta del ensamblaje de un complejo de reacción compuesto de una enzima (factor de coagulación activado), un sustrato (factor de coagulación en forma de proenzima), y un cofactor (acelerador de reacción), estos componentes se ensamblan y sobre una superficie de un fosfolípido y se mantienen unidos por iones de calcio. Es por esto que la coagulación tiende a permanecer en lugares donde puede tener lugar este ensamblaje (superficie de plaquetas activadas). (12)

El esquema de la coagulación se divide en una vía extrínseca y una vía intrínseca, que se unen en el punto en el que se activa el factor X (12,15,16)

Una de las claves de la coagulación sanguínea es la conversión del factor X en Xa. (12) El activador de protrombina (protrombinasa) es un complejo enzimático formado por el factor Xa, iones de Ca^{++} , fosfolípidos de origen plaquetario o tisular, y el factor V, modificado por trazas de trombina. (15) La figura 1 muestra en detalle la cascada de la coagulación. (Ver Figura 1)

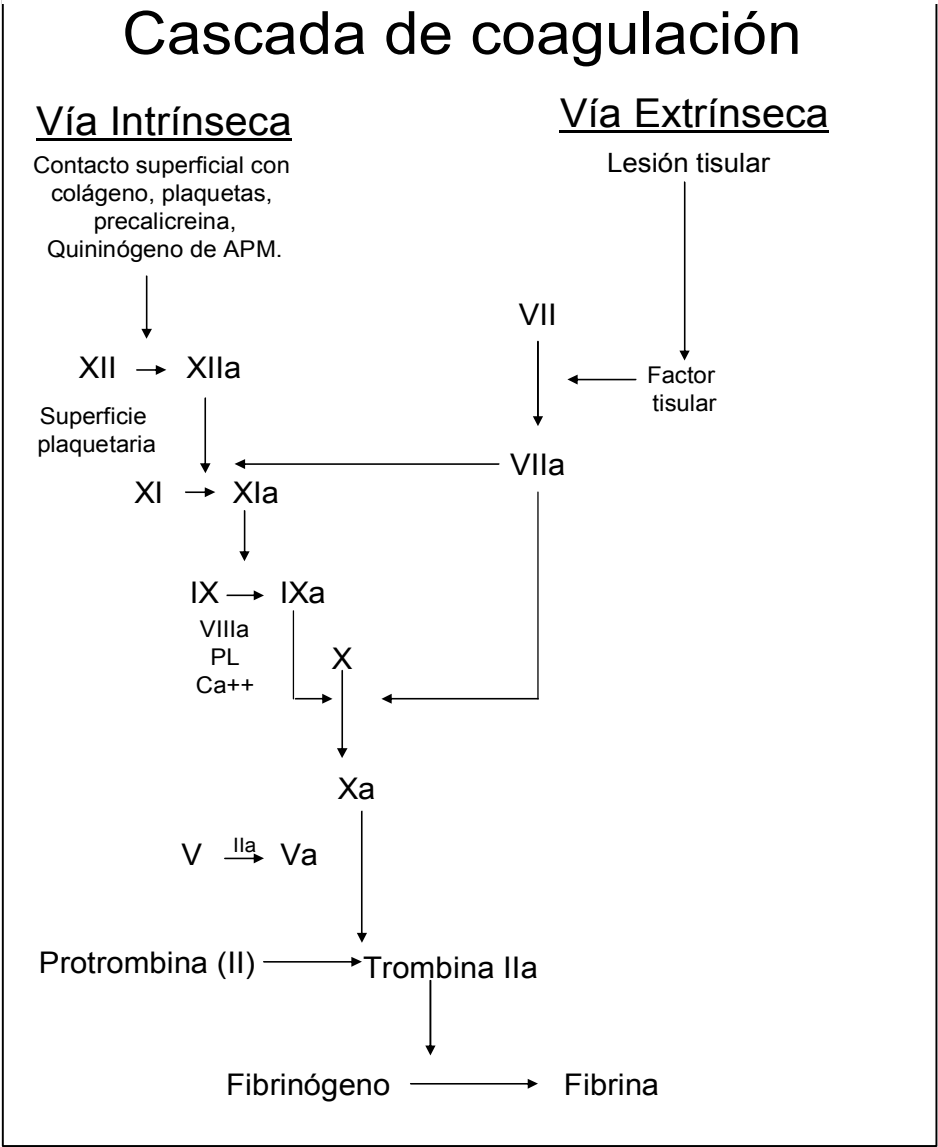
5.2.2 **Vía Intrínseca:** Se inicia por la activación por contacto del plasma con estructuras subendoteliales con carga negativa, tales como el colágeno o la membrana basal de la pared vascular, desencadenando una serie de reacciones. El factor XIIa activa al factor XI, con precalicreina y cininógeno de alto peso molecular. El factor XI cuando se activa, activa al factor IX. El XIa forma un complejo con el factor VIIIa (que se activa cuando se separa del factor Von Willerbrand), y junto con fosfolípidos e iones de Ca^{++} , activan al factor X. (12,14,15,16,22)

5.2.3 **Vía Extrínseca:** Este mecanismo se pone en marcha cuando la sangre abandona los vasos sanguíneos y establece contacto con la tromboplastina tisular. El factor III (tromboplastina tisular), activa al factor VII, que al quedar activado (VIIa) y junto con el factor III, activan a los factores IX y X. (12,22)

La vía intrínseca y la extrínseca se unen con la activación del factor X. (12,14,15,16,17,22) Luego de la activación del factor X, en presencia de Ca^{++} , y el factor V, el factor Xa cataliza la conversión de protrombina en

trombina, la trombina activada, activa al fibrinógeno y el fibrinógeno al activarse se convierte en fibrina. (12,14,15,16,22,23)

Figura 1: Cascada de la coagulación



5.3 FIBRINOLISIS

El proceso de coagulación es regulado por la fase de fibrinólisis, que se pone en marcha cuando ha terminado la hemostasia. Este proceso representa un sistema antagonista de la coagulación. El plasminógeno, componente normal del coagulo, se activa en plasmina por medio de activadores de la plasmina, sustancias liberadas por las células endoteliales y los fibroblastos, utilizando como cofactor la fibrina. La plasmina es una enzima proteolítica, cuya función es degradar las cadenas de fibrina, y tiene actividad catalítica sobre el fibrinógeno, la protrombina y los factores V, VII y XII. (12,14,15,16)

Tabla 1: Factores de la Coagulación

Clasificación internacional	Denominación habitual
I	Fibrinógeno
II	Protrombina
III	Tromboplastina – Factor tisular
IV	Cálcio
V	Proacelerina – Factor Lábil
VI	Acelerina
VII	Proconvertina – Factor Estable
VIII	Factor antihemofílico A
IX	Factor Christmas. Factor antihemofílico B. componente plasmático de la tromboplastina (PTC)
X	Factor Stuart
XI	Antecedente plasmático de la tromboplastina (PTA)
XII	Factor Hageman
XIII	Factor estabilizador de fibrina (FSF). Fibrinasa.

6. COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA

Trastorno de la coagulación que se presenta secundariamente a variadas enfermedades que generan daño tisular. En la primera fase se desencadena el proceso de coagulación dentro de los vasos, con la consecuente trombosis a diferentes órganos, y posteriormente como consecuencia de la deficiencia en los factores de coagulación, aparece una fase hemorrágica. (13,18)

El factor desencadenante de un cuadro de coagulación intravascular diseminada (CID) es la presencia en la sangre de factores procoagulantes liberados por tejidos injuriados del organismo, como consecuencia de una patología primaria (13,24) asociada a enfermedades que causan endotoxemia, como procesos sépticos, y en particular trastornos gastrointestinales agudos. (24,25)

Las endotoxinas Gram negativas tienen la capacidad de inducir coagulopatías por dos mecanismos. En el primer mecanismo causan un extensivo deterioro de las células endoteliales y exponen el colágeno que en la mayoría de los tejidos injuriados libera tromboplastina, que activa la vía extrínseca. En el segundo mecanismo las lesiones del endotelio vascular inducen la activación del factor XII de la vía intrínseca y las alteraciones de eritrocitos, leucocitos o plaquetas producen la liberación de fosfolípidos empleados por ambas vías de la coagulación para activarse. (13,25)

La CID se caracteriza por una deposición diseminada de fibrina en los capilares, causando una agresión isquémica a los tejidos corporales; esto dispara una serie de mecanismos fibrinolíticos defensivos que actúan como anticoagulantes y buscan restaurar el paso de la sangre a través de los capilares. Este efecto fibrinolítico, junto a un consumo excesivo de plaquetas y factores de la coagulación da como resultado hemorragias extensas. (24,25)

En el desarrollo de la enfermedad se contemplan 3 fases:

- a) Fase de hipercoagulabilidad: se desencadena la cascada de coagulación dentro de los vasos sanguíneos y se producen coágulos que dan paso a la siguiente fase.
- b) Fase de trombosis: corresponde a la formación de trombos que se diseminan en la circulación capilar provocando trombosis con necrosis de los órganos o tejidos afectados, que en la mayoría de los casos corresponden a riñón y pulmón. (18,25)

c) Fase de hemorragia: la presencia de trombos producidos en la fase anterior desarrollan la fase de fibrinólisis, aumentando la tasa de plasmina circulante. Aparecen así los factores de degradación de la fibrina, productos anticoagulantes por inhibir la polimerización del fibrinógeno. Se da una alta tendencia a la hemorragia. (18,24)

7. PRUEBAS DE COAGULACIÓN

7.0 TIEMPO DE PROTROMBINA (TP)

Mide el tiempo requerido para la transformación del fibrinógeno en un coagulo de fibrina, (13,24,26) posterior a la adición de tromboplastina a una muestra de plasma fresco citratado. Se considera normal en equinos un valor inferior a 14 segundos. (13)

El tiempo de protrombina mide la integridad de la vía extrínseca, y detecta una deficiencia de uno o más de los factores específicos de la coagulación, II, V, VII, X y fibrinógeno. (23,24,26,27)

La prueba se hace tomando una muestra de sangre y se mezcla con una proporción de citrato sódico de 9:1 para enviarla al laboratorio, se recomienda enviar una muestra de un animal sano control, el tiempo de traslado no debe superar las 4 horas. En el laboratorio se le adiciona tromboplastina tisular al plasma y se recalifica la muestra para determinar el tiempo de coagulación.

El tiempo de protrombina se aumenta en casos de déficit de vitamina K, falla hepática crónica y concentraciones de fibrinógeno reducidas. (23,24)

7.1 TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA (TTP)

Mide el tiempo requerido para la formación de un coagulo de fibrina, (13,23,26) posterior a la adición de un activador de contacto in vitro a una muestra de plasma fresco citratado. Su valor se encuentra aumentado en cifras superiores a 64 segundos. (13)

Comprueba la integridad de la vía intrínseca de la sangre entera y detecta deficiencias de los factores II, VIII, IX, X, XI, XII y fibrinógeno. (17,24,26) Igual que con PT, se manda una muestra de sangre con citrato sódico al laboratorio (17,24) junto con sangre de un control sano, se le agrega una fuente de tromboplastina parcial al plasma y se mide el tiempo de coagulación tras agregar

el calcio. Un valor prolongado de PTT indica un déficit de coagulación de la sangre entera, (24) y en pacientes con deficiencias de los factores de la vía intrínseca (VIII, IX, XI, XII). El PTT no se afecta por el bajo número de plaquetas. (17,23,27)

7.2 TIEMPO DE SANGRÍA (TS)

Mide el tiempo requerido para controlar la pérdida de sangre producida por una incisión en la piel. Un tiempo de sangría superior a 5 minutos señala alteración en el número o funcionalidad de las plaquetas, un defecto en la pared de los vasos, falla hepática grave y deficiencia de vitamina K. (13,24,27)

7.3 TIEMPO DE COAGULACIÓN DE SANGRE ENTERA

Mide el tiempo de una muestra de sangre entera sin ningún conservante. El tiempo varía si se realiza en un tubo de vidrio o de plástico. En los tubos de plástico se activan rápidamente los factores XII y XI y se reduce la acción de los trombocitos, por esto el periodo de alteración se alarga y el método se hace más preciso. El tiempo de coagulación aumentado indica un evidente trastorno de del sistema intrínseco o una marcada trombocitopenia. El tiempo normal en equinos es de 10,6 minutos a 14,6 minutos. (23)

7.4 RECuento DE PLAQUETAS (RP)

Los caballos típicamente tienen más bajo recuento de plaquetas que las demás especies. El recuento de plaquetas determina el número de plaquetas en la sangre circulante. (13,17,23,24)

Cifras inferiores a 100.000plaquetas/ μ l señalan trombocitopenia; (13,14) una de las utilizaciones más importantes de esta prueba es la identificación de pacientes con CID subclínico. (23,26)

7.5 PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN DE FIBRINA

Esta técnica permite determinar el grado de fibrinólisis. Para su ejecución son utilizados anticuerpos monoclonales específicos para cada especie. No existen este tipo de anticuerpos sintéticos para equinos, por esto no es posible realizar esta prueba. (13,23)

8. HIPÓTESIS

H_0 : Los factores asociados al síndrome abdominal agudo en el caballo criollo colombiano no alteran los parámetros de coagulación sanguínea.

H_1 : Los factores asociados al síndrome abdominal agudo en el caballo criollo colombiano alteran los parámetros de coagulación sanguínea.

9. OBJETIVOS

9.0 GENERAL

Evaluar los factores asociados a los parámetros de coagulación sanguínea, tiempo de coagulación, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina y recuento de plaquetas, en caballos criollos colombianos que presentan síndrome abdominal agudo en el Centro de Medicina Veterinaria y Zootecnia del CES.

9.1 ESPECÍFICOS

- 9.1.1 Cuantificar los valores de los parámetros de coagulación sanguínea como tiempo de coagulación, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina y recuento de plaquetas en caballos criollos con síndrome abdominal agudo.
- 9.1.2 Describir la asociación de los parámetros de coagulación sanguínea detectados en caballos criollos con síndrome abdominal agudo con la presentación de fiebre, tiempo de llenado capilar aumentado, frecuencia cardíaca aumentada y frecuencia respiratoria aumentada.
- 9.1.3 Determinar la asociación que hay entre los parámetros de coagulación y la presentación de cólico isquémico o no isquémico.
- 9.1.4 Cuantificar la asociación de los valores de los parámetros de coagulación sanguínea con el pronóstico de sobrevivencia.
- 9.1.5 Asociar la presentación de alteraciones en los parámetros de coagulación sanguínea con el tipo de tratamiento (quirúrgico o no quirúrgico).

10. METODOLOGÍA

10.0 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN.

10.0.1 **Tipo de estudio:** Estudio prospectivo de cohortes.

10.0.2 **Población:** Caballos criollos colombianos que fueron remitidos al centro de Medicina Veterinaria y Zootecnia del CES.

10.0.3 **Diseño muestral:** Caballos criollos colombianos que fueron remitidos al centro de Medicina Veterinaria y Zootecnia del CES con signos de síndrome abdominal agudo en los meses de muestreo de Enero a Agosto de 2008.

10.0.4 **Tamaño de la muestra:** Los Caballos criollos colombianos, que fueron atendidos por síndrome abdominal agudo en el Centro MVZ-CES.

10.0.5 **Descripción de las variables:** (Tabla 2: Variables del estudio Tabla 2)

Tabla 2: Variables del estudio

Variables independiente	Descripción	Definición
Sexo	Variable cualitativa binomial	Macho o Hembra
Edad	Variable cuantitativa	Determinada en años
Estado Reproductivo	Variable cualitativa	Macho castrado, macho entero, hembra vacía, hembra parida, hembra preñada
Tipo de cólico	Variable cualitativa	Isquémico, No Isquémico
Signos	Variable cualitativa	Fiebre (T° mayor a 38°C), TLLC alterado (mayor de 2seg), Mucosas alteradas (barrosas, pálidas o congestivas), Frecuencia Cardíaca aumentada (mayor a 40 lat./min), Frecuencia respiratoria aumentada (mayor 20 resp./min)

Resultado	Variable cualitativa binomial	Vivo o muerto
Tratamiento	Variable cualitativa	Quirúrgico o no quirúrgico
Variables Dependientes	Descripción	Definición
Tiempo de protrombina	Variable cuantitativa	Segundos
Tiempo parcial de tromboplastina	Variable cuantitativa	Segundos
Tiempo de coagulación	Variable cuantitativa	Segundos
Recuento de plaquetas	Variable cualitativa binomial	Normal o Alterado

10.1 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

10.1.1 **Fuentes de información:** Historia Clínica en formato ECOP del centro de veterinaria y zootecnia CES, Exámenes de laboratorio realizados a los animales que incluyen Tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, Tiempo de sangría, tiempo de coagulación, y recuento de plaquetas.

10.1.2 **Instrumento de recolección de información:** Tablas en Excel con información cruzada para cada una de las variables especificadas para el estudio.

10.1.3 **Proceso de obtención de la información:** Se visitó el centro de veterinaria y zootecnia tras la llegada de cada animal de estudio y se extrajeron los datos de la historia clínica, sacando fotocopia completa de esta.

Una vez realizado el examen clínico se procedió a obtener tres muestras de sangre por venopunción en la vena yugular con aguja calibre 21. Para la

recolección de la sangre se utilizaron tubos al vacío (Vacutainer ®); un tubo tapa roja para medir el tiempo de coagulación en sangre fresca, en el que se depositaron 2mL de sangre por cada animal, y dos tubos tapa azul (con citrato de sodio) en el que se depositaron 7 mL de sangre por animal para obtener el plasma.

Con el tubo tapa roja se realizó la prueba de tiempo de coagulación de sangre entera (Lee-White): para esta prueba se puso 1 ml de sangre venosa en un tubo de plástico de 1cm de diámetro y se dejó en un baño maría a 37°C. Luego de 3 minutos se inclino ligeramente el tubo cada 30 segundos. El periodo de coagulación se empezó desde que se introduce la sangre en el tubo, y terminó cuando al inclinar el tubo 90°, la sangre no cayó.

Luego de tomar la sangre en los tubos tapa azul se dejó reposar durante 15 minutos para disminuir gradualmente su temperatura; después fueron refrigerados en una nevera de icopor con hielo y papel y enviados en un tiempo menor a dos horas (desde la toma) al laboratorio clínico veterinario ICMT-CES para ser analizados.

En el laboratorio del tubo con citrato de sodio se analizó el recuento de plaquetas, luego mediante centrifugación a 2.000 rpm durante 10 minutos se obtuvo el plasma para realizar las pruebas de tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina.

10.1.4 Control de errores y sesgo

10.1.4.1 Criterios de inclusión: en el trabajo se incluyeron todos los caballos de raza criollo colombiano que llegaron al centro de veterinaria y zootecnia CES con diagnóstico de cólico de origen intestinal, que no llevaban más de tres días de evolución, durante el periodo de recolección de muestras.

10.1.5 Técnicas de procesamiento y análisis de datos:

10.1.5.1 Técnicas de procesamiento: las técnicas usadas para el procesamiento fueron las expuestas anteriormente para el tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, tiempo de sangría y tiempo de coagulación

10.1.5.2 Análisis de datos: Se realizó un Análisis de varianza multifactorial para determinar qué signos y tipos de cólico tenían un efecto estadísticamente significativo en las pruebas de coagulación, y si la alteración en estas pruebas tenía efecto significativo en el pronóstico y tipo de tratamiento. Además se aplicó un procedimiento de comparación

múltiple para determinar las medias que eran significativamente diferentes unas de otras. El método que se utilizó para discernir entre las medias fue el procedimiento de las menores diferencias significativas de Fisher (LSD). Con este método, había un 5% de riesgo de considerar cada par de medias como significativamente diferentes cuando la diferencia real es igual a 0.

10.1.6 **Plan de divulgación de los resultados:** Los resultados serán publicados en la revista de la universidad CES, y presentados en una exposición nacional de investigación.

11. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los animales no fueron lastimados durante la toma de muestras para el estudio, y todos los procedimientos se realizaron de acuerdo con el código de ética profesional para la medicina veterinaria.

Los propietarios fueron informados adecuadamente del protocolo a seguir para pedir su consentimiento de la participación en el estudio por escrito; solo se incluyeron en el proyecto los animales con previa aprobación por parte de sus propietarios. Adicionalmente, los propietarios autorizaron el uso de la información a los investigadores y auxiliares de investigación.

Esta investigación fue revisada y aprobada por el comité de ética de la Universidad CES.

12. RESULTADOS Y ANÁLISIS

En el presente estudio se evaluaron los caballos criollos colombianos con síndrome abdominal agudo que fueron remitidos al centro de veterinaria y zootecnia de la Universidad CES durante el periodo de Enero a Agosto de 2008. La población total evaluada fue de 22 caballos distribuidos de la siguiente manera: 6 machos y 16 hembras, de edad promedio de 6 años y en un rango de edad de los 6 meses a los 13 años. El estudio incluyó 3 potros, 4 potrancas, 4 yeguas vacías, 3 yeguas preñadas, 5 yeguas paridas, 1 caballo capón, 1 caballo entero y 1 caballo castrado.

12.0 Tiempo de Coagulación:

Los resultados del tiempo de coagulación de los caballos con síndrome abdominal agudo atendidos en el CMVZ-CES tuvieron un tiempo promedio de 10,916 minutos.

12.0.1 Fiebre: cuando el tiempo de coagulación se analizó de acuerdo con la presentación de fiebre, (Figura 2) se hallaron 7 animales con fiebre y el valor promedio fue $11,757 \pm 3,9832$ minutos y 15 de los animales sin fiebre con promedio de $8,1446 \pm 3,3863$ minutos; el análisis de varianza encontró que no hubo diferencia estadísticamente entre estos dos valores ($p > 0.05$). La fiebre es un signo de inflamación que puede ser un indicio de un mayor compromiso sistémico, y en este caso asociada a una mayor hipocoagulabilidad podría estar mostrando el inicio de la fase hemorrágica de una CID. Sin embargo esto no se observó en este estudio.

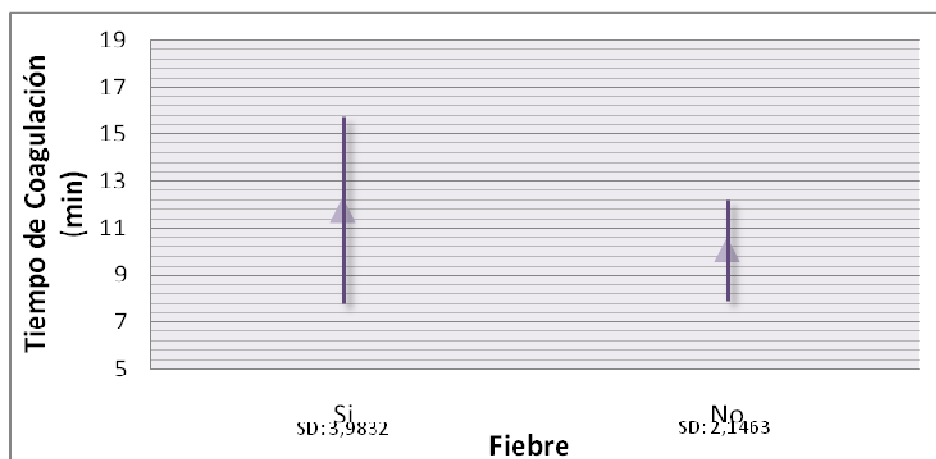


Figura 2: Tiempo de coagulación en caballos criollos colombianos con cólico según la presentación de fiebre.

12.0.2 Tipo de Cólico: Cuando el tiempo de coagulación se analizó de acuerdo con el tipo de cólico (Figura 3) se halló que el valor promedio de los animales con cólico isquémico fue $13,0503 \pm 4,8821$ minutos para un total de 6 animales, y los animales con cólico no isquémico fue de $8,77289 \pm 3,3481$ minutos para un total de 16 animales; el análisis de varianza encontró que no hubo diferencia estadísticamente entre estos dos valores ($p>0.05$). Los animales con cólico isquémico presentaban en general mayores tiempos de coagulación posiblemente debido a un mayor compromiso sistémico y esto puede ser un indicio de la fase final de una CID, con inicio de la fase hemorrágica. De la misma forma hay que considerar que los animales con cólico isquémico suelen presentar signología más aguda con signos de dolor más fuertes, por lo que sería apenas lógico que en estos casos haya mayor uso de anti-inflamatorios, generando un estado de hipocoagulabilidad no relacionado con el cólico.

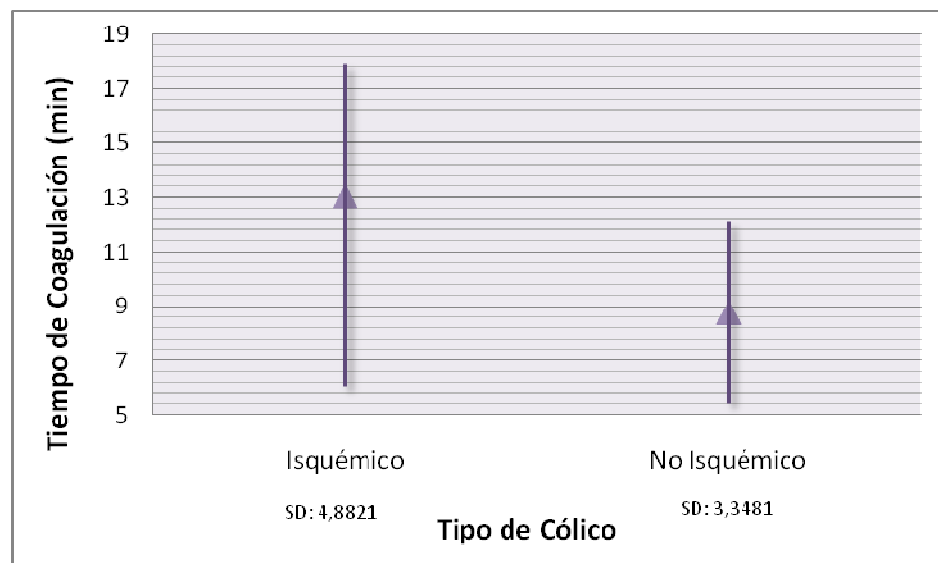


Figura 3: Tiempo de coagulación en caballos criollos con cólico según el tipo de cólico.

12.0.3 Quirúrgico: Cuando el tiempo de coagulación se analizó de acuerdo con la decisión quirúrgica (Figura 4), se halló que el valor promedio de los animales que fueron operados fue de $9,27485 \pm 3,3922$ minutos para 8 animales y en los animales no operados fue de $12,5483 \pm 4,3882$ minutos para 14 animales; el análisis de varianza encontró que no hubo diferencia estadísticamente entre estos dos valores ($p>0.05$). La decisión quirúrgica en la mayoría de los casos se apoya en el estado general del paciente, por lo que pacientes más estables y en mejores condiciones pueden ser mejores

candidatos a cirugía, y este análisis podría estarse viendo reflejado acá, en el sentido de que los caballos ingresados a cirugía tienen menores tiempos de coagulación. Por otro lado esto también podría estar mostrando un estado temprano de CID, en la fase de hipercoagulabilidad, que es un indicio de una endotoxemia temprana, o una fase más temprana del cólico.

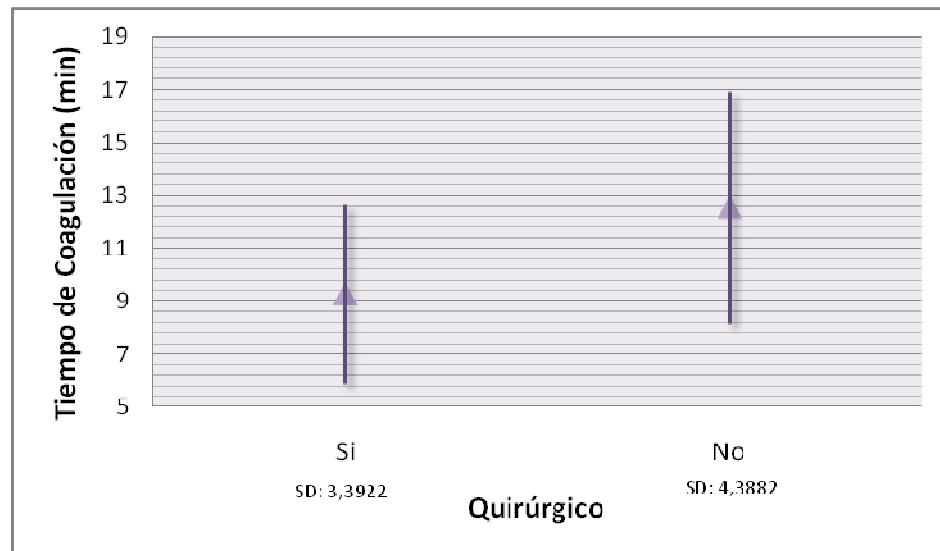


Figura 4: Tiempo de coagulación en caballos criollos con cólico según la decisión quirúrgica.

12.1 Tiempo de Protrombina

Los resultados del tiempo de protrombina de los caballos con síndrome abdominal agudo atendidos en el CMVZ-CES tuvieron un tiempo promedio de 14,0492 minutos.

12.1.1 Fiebre: Cuando el tiempo de protrombina se analizó según la presentación de fiebre (Figura 5), se halló que el valor promedio de los animales con fiebre fue $16,286 \pm 2,2455$ minutos para 7 animales y los animales sin fiebre de $11,8124 \pm 1,2084$ minutos, para 15 animales; el análisis de varianza encontró que no hubo diferencia estadísticamente entre estos dos valores ($p > 0.05$). Como en lo observado en el tiempo de coagulación para la presentación de fiebre los caballos tienden a tener mayores tiempos de protrombina también, lo que puede indicar que los animales están entrando en una fase hemorrágica del CID.

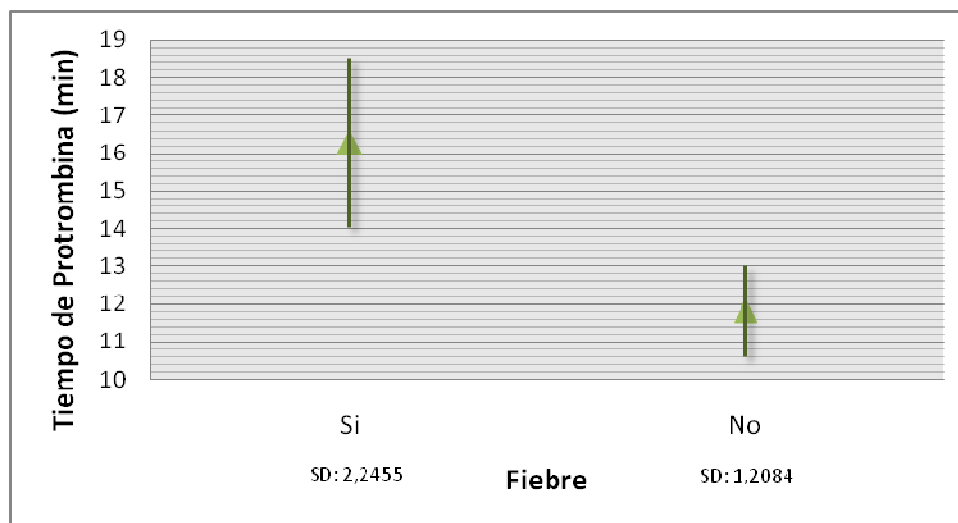


Figura 5: Tiempo de Protrombina en caballos criollos con cólico según la presentación de fiebre.

12.1.2 Tipo de Cólico: Cuando el tiempo de protrombina se analizó de acuerdo con el tipo de cólico (figura 6; Error! No se encuentra el origen de la referencia.), se halló que el valor promedio de los 6 pacientes con cólico isquémico fue $15,6312 \pm 2,7525$ minutos y los 18 pacientes con cólico no isquémico fue de $12,4673 \pm 1,8874$ minutos; el análisis de varianza no encontró diferencia estadística entre estos dos valores ($p > 0.05$). Los pacientes con cólico isquémico también parecieron tener un mayor compromiso sistémico presentando también mayores tiempos de protrombina, igual que paso con el tiempo de coagulación, lo que parece indicar una tendencia a un estado de hipocoagulabilidad, sin embargo esto no pudo ser confirmado en el análisis estadístico.

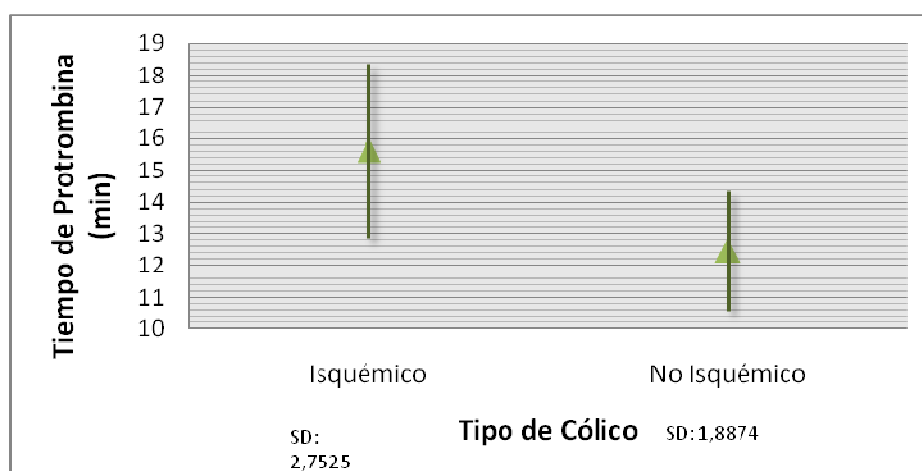


Figura 6: Tiempo de Protrombina en caballos criollos con cólico según el tipo de cólico

- 12.1.3 Quirúrgico: Cuando el tiempo de protrombina se analizó de acuerdo con la decisión quirúrgica (Figura 7), se halló que el valor promedio de los animales que fueron operados fue de $13,9596 \pm 1,9123$ minutos para 8 animales y en los animales no operados fue de $14,1389 \pm 2,4738$ minutos para 14 animales; el análisis de varianza encontró que no hubo diferencia significativa entre estos dos valores ($p > 0.05$). Entre estos dos valores es difícil apreciar una diferencia sustancial, posiblemente porque la decisión quirúrgica de intervenir o no, es muy variable de acuerdo a los signos, diagnóstico final y al compromiso del paciente, entonces pacientes con muy diferentes estados clínicos pueden ser llevados a cirugía.

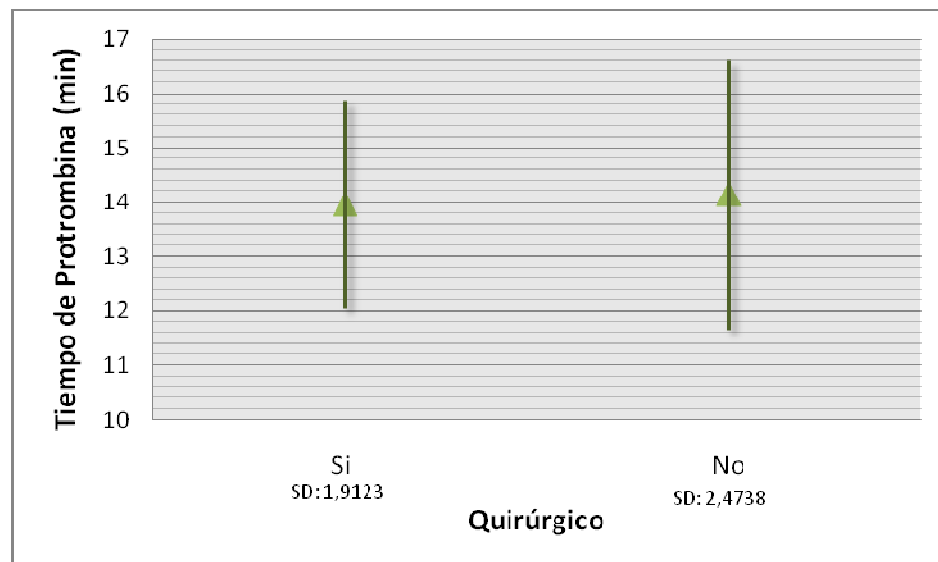


Figura 7: Tiempo de Protrombina en caballos criollos con cólico según la decisión quirúrgica.

- 12.1.4 Tiempo de Llenado Capilar Alterado: Cuando el tiempo de protrombina se analizó de acuerdo al tiempo de llenado capilar (Figura 8), se halló que el valor promedio de los animales con TLLC alterado fue de $12,7001 \pm 1,7802$ minutos para 7 caballos, y en los animales con TLLC normal fue de $15,3983 \pm 1,5781$ minutos para 15 caballos; el análisis de varianza no encontró diferencia significativa entre estos dos valores ($p > 0.05$). Los caballos con llenado capilar retardado demuestran un mayor compromiso sistémico con afección directa al sistema cardiovascular y problemas de perfusión tisular. En este caso los pacientes con este cuadro clínico presentaron menores tiempos de protrombina lo que se podría asociar a un inicio de la fase de

hipercoagulabilidad del CID. Sin embargo esta variable tiene una escala de medición que puede variar según el observador.

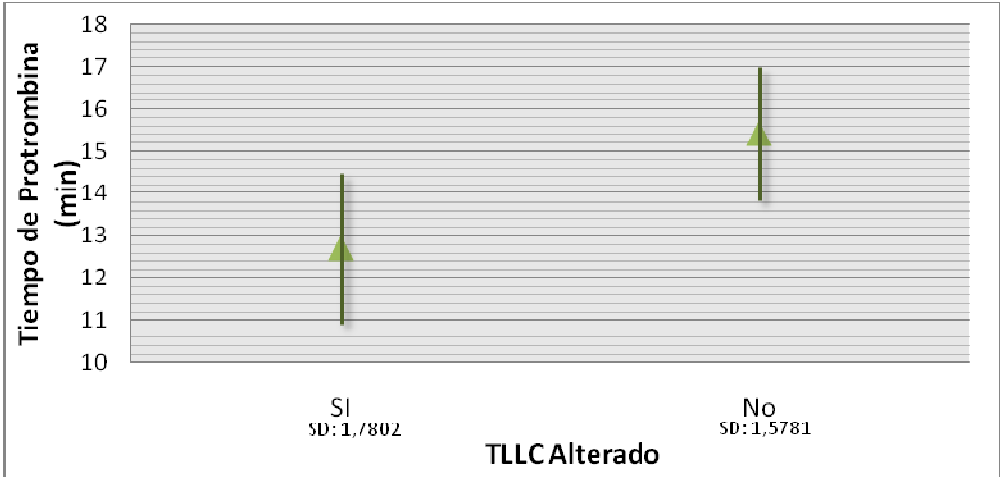


Figura 8: Tiempo de Protrombina en caballos criollos colombianos con cólico de acuerdo a la alteración o no del Tiempo de Llenado Capilar.

12.1.5 Frecuencia Cardíaca Aumentada: Cuando el tiempo de protrombina se analizó de acuerdo a la frecuencia cardíaca (figura 9), se encontró que el valor promedio de los 19 equinos con Frecuencia Cardíaca aumentada fue de $11,5821 \pm 1,1062$ minutos, y en los 3 equinos con Frecuencia Cardíaca no aumentada fue de $16,5163 \pm 2,8448$ minutos; el análisis de varianza no encontró diferencia estadística entre ambos valores ($p>0.05$). En este caso se repite la presentación del caso de tiempo de llenado capilar aumentado, donde los caballos con Frecuencia Cardíaca aumentada presentan menores tiempos de protrombina posiblemente asociado a un estado de hipercoagulabilidad de la fase inicial de un CID.

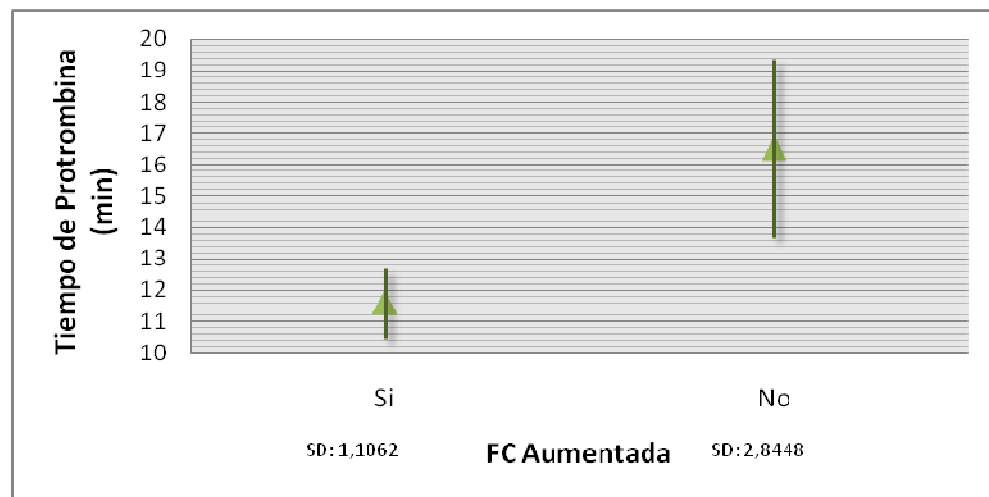


Figura 9: Tiempo de Protrombina en caballos criollos con cólico según la presentación de frecuencia Cardíaca aumentada.

12.2 Tiempo Parcial de Tromboplastina:

Los resultados del tiempo de protrombina de los caballos con síndrome abdominal agudo atendidos en el CMVZ-CES tuvieron un tiempo promedio de 47,1624 minutos.

12.2.1 Fiebre: Cuando el tiempo parcial de tromboplastina se analizó según la presentación de fiebre (), se halló que el valor promedio de los animales con fiebre fue $42,3507 \pm 11,5809$ minutos para 7 caballos y los animales sin fiebre de $51,9741 \pm 6,232$ minutos para 15 caballos, el análisis de varianza encontró que no hubo diferencia estadísticamente entre estos dos valores ($p>0.05$). Para esta prueba se observa una tendencia de los caballos sin fiebre a tener menores valores de TPT lo que se puede relacionar con un estado de hipercoagulabilidad relacionada a una fase tardía de CID. Esto es todo lo contrario a lo encontrado con la presentación de fiebre para las

otras pruebas, lo que podría relacionarse con una alteración más temprana en la cascada de la coagulación; pero debido a la dispersión de los datos no se evidenció diferencia estadística significativa.

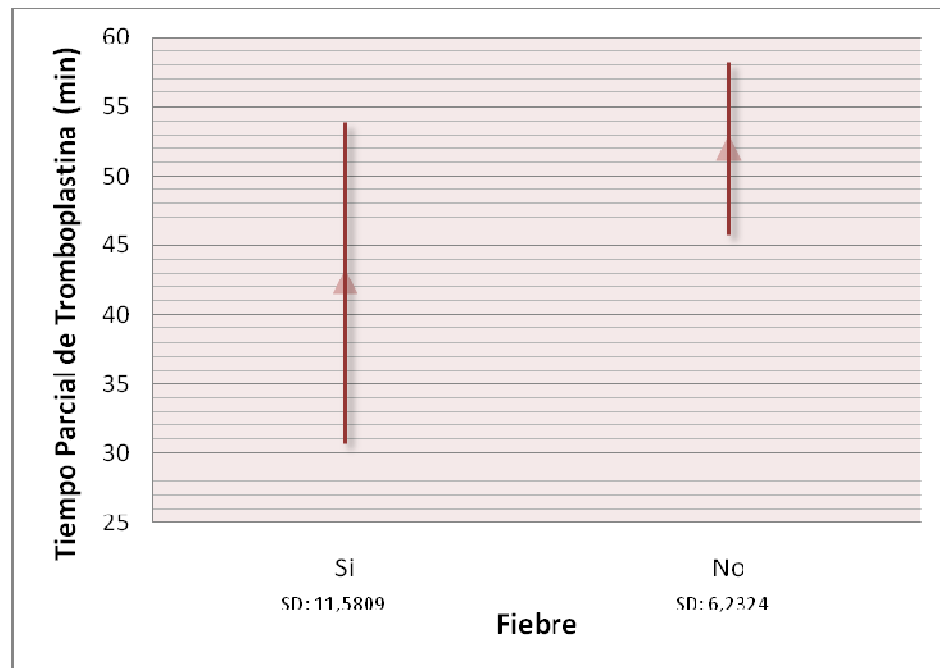


Figura 10: Tiempo Parcial de Tromboplastina en caballos criollos con cólico según la presentación de fiebre.

12.2.2 Tipo de Cólico: Cuando el tiempo parcial de tromboplastina se analizó de acuerdo con el tipo de cólico (Figura 11), se halló que el valor promedio de los 6 pacientes con cólico isquémico fue $51,5661 \pm 14,1943$ minutos y los pacientes 16 con cólico no isquémico fue de $42,7588 \pm 9,7344$ minutos; el análisis de varianza no encontró diferencia estadística entre estos dos valores ($p>0.05$). El patrón presentado en esta relación es el mismo al observado para el tiempo de coagulación y tiempo de protrombina según el tipo de cólico con una tendencia marcada a la hipocoagulabilidad en caballos con cólico isquémico, lo que se asocia a una fase tardía del CID.

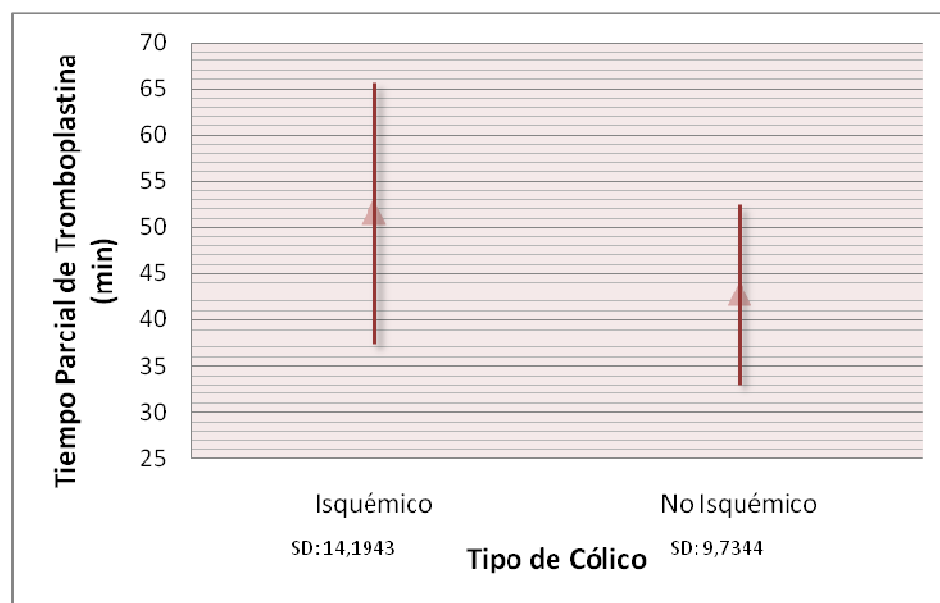


Figura 11: Tiempo parcial de tromboplastina en caballos criollos con cólico según el tipo de cólico.

12.2.3 Quirúrgico: Cuando el tiempo parcial de tromboplastina se analizó de acuerdo con la decisión quirúrgica (Figura 12), se halló que el valor promedio de los 8 animales que fueron operados fue de $38,4394 \pm 10,9832$ minutos y en los 16 animales no operados fue de $55,8854 \pm 12,3276$ minutos; el análisis de varianza encontró que no hubo diferencia significativa entre estos dos valores ($p>0.05$). En los caballos con decisión quirúrgica los valores de TPT fueron menores que en los no operados, como se presentó para el tiempo de coagulación, posiblemente por las mismas razones estipuladas previamente.

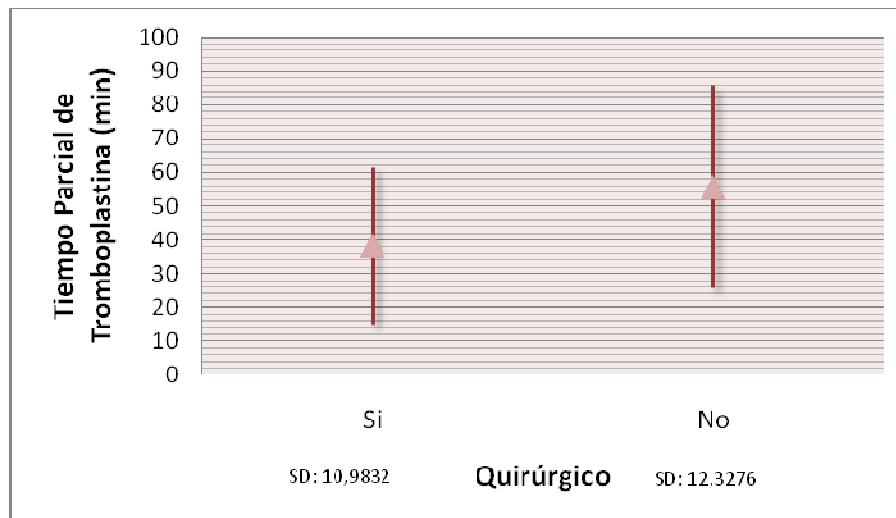


Figura 12: Tiempo Parcial de Tromboplastina en caballos criollos con cólico de acuerdo a la decisión quirúrgica.

12.2.4 Tiempo de Llenado Capilar Alterado: Cuando el tiempo parcial de tromboplastina se analizó de acuerdo al tiempo de llenado capilar (

Figura **13**), se halló que el valor promedio de los animales con TLLC alterado fue de $43,3986 \pm 8,9635$ minutos para 7 equinos, y en los animales con TLLC normal fue de $50,9262 \pm 12,009$ minutos para 15 equinos; el análisis de varianza no encontró diferencia significativa entre estos dos valores ($p > 0.05$). El comportamiento para esta variable fue igual que para el Tiempo de Llenado Capilar alterado en el tiempo de protrombina.

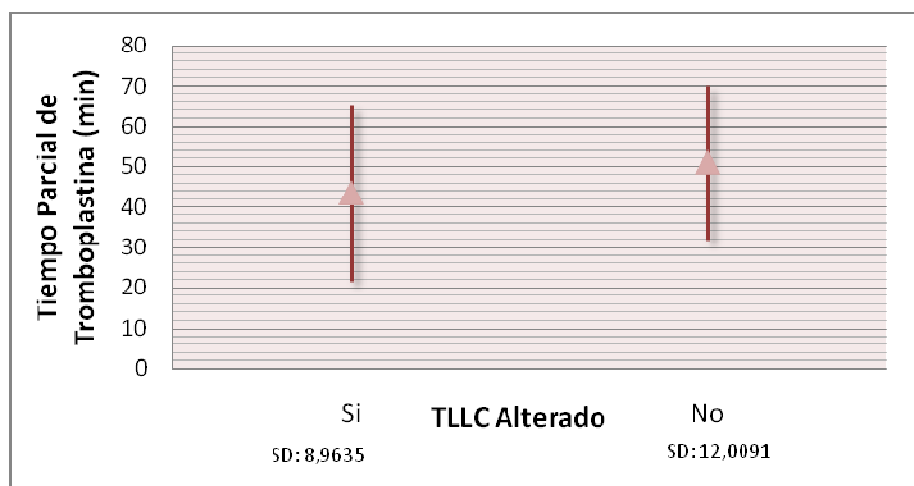
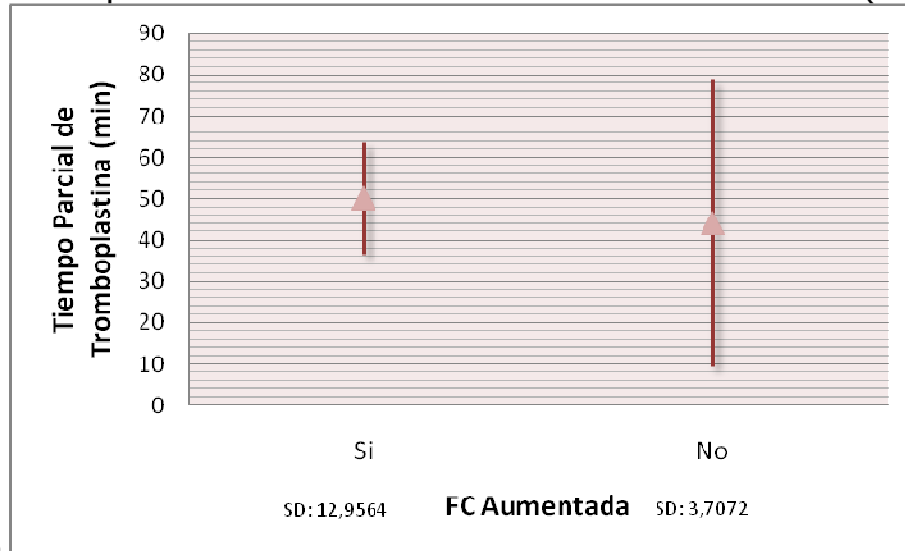


Figura 13: Tiempo Parcial de Tromboplastina en caballos criollos con cólico según la presentación del signo Tiempo de Llenado Capilar Aumentado.

12.2.5 Frecuencia Cardíaca Aumentada: Cuando el tiempo parcial de tromboplastina se analizó de acuerdo a la frecuencia cardíaca (



12.2.6
12.2.7

Figura 14), se encontró que el valor promedio de los equinos con Frecuencia Cardíaca aumentada fue de $50,1654 \pm 12,956$ minutos para 19 animales, y en los equinos con Frecuencia Cardíaca no aumentada fue de $44,1595 \pm 3,7072$ minutos para 3 animales; el análisis de varianza no encontró diferencia estadística entre ambos valores ($p > 0.05$). Esta variable no muestra un comportamiento claro pero los caballos con Frecuencia Cardíaca aumentada muestran una tendencia a la hipocoagulabilidad que podría estar asociada a una fase tardía de CID. Esto es todo lo contrario a lo encontrado con la frecuencia cardíaca aumentada para el tiempo de protrombina, pero podría relacionarse con una alteración más temprana en la cascada de la coagulación

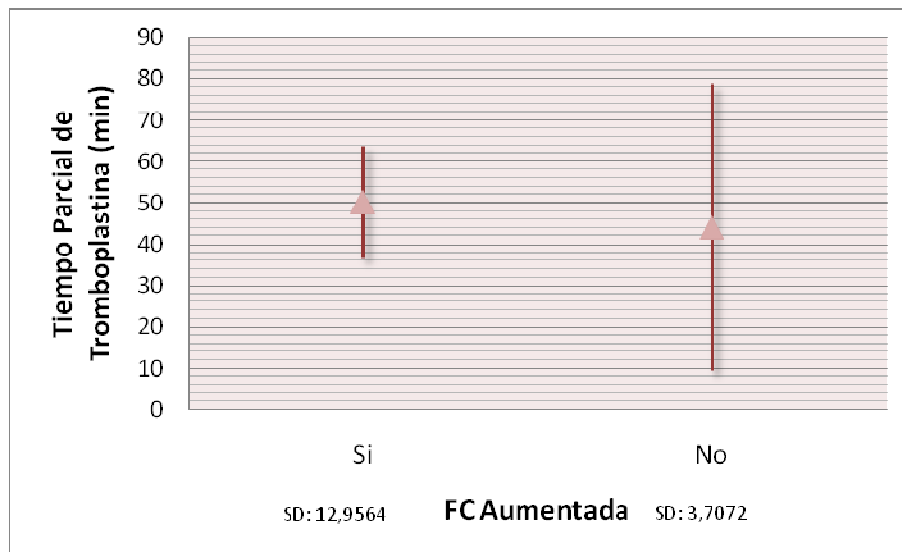


Figura 14: Tiempo Parcial de Tromboplastina en caballos criollos con cólico de acuerdo a la presentación del signo Frecuencia Cardíaca aumentada

12.3 Recuento de Plaquetas:

Para efectos del estudio el recuento de plaquetas fue tomado como una variable binomial que lo determinaba como normal o anormal, y se consideraban normales los valores entre 200.000 y 800.000. Sin embargo el promedio para el recuento de plaquetas fue de 375.255 ± 153.520 . Todos los caballos incluidos en el muestreo estuvieron dentro de los valores normales.

13. DISCUSIÓN

Aunque las variables mostraron diferencias entre ellas, el análisis estadístico ANOVA arrojó que estas diferencias no son significativas entre las variables de acuerdo a los signos clínicos como fiebre, frecuencia cardíaca aumentada, tiempo de llenado capilar alterado, y frecuencia respiratoria aumentada; edad, estado reproductivo, tipo de cólico o decisión quirúrgica. Existen varias razones no consideradas en el estudio que pueden haber influenciado este resultado.

Una de las posibles causas es la temprana intervención de todos los casos, en el lugar de origen de los pacientes, o la intervención previa de estos por parte de médicos veterinarios o propietarios a nivel de campo. Esta intervención incluye en todos los casos el uso de Anti-inflamatorios no esteroideos como agentes

analgésicos (10), en su mayoría Dipirona o Flunixin Meglumine, que podrían ayudar a detener o disminuir la reacción inflamatoria que actúa como punto de partida de los problemas de coagulación en caballos con síndrome abdominal agudo y participa en el inicio del síndrome de Coagulación Intravascular Diseminada (1,10). Además de esto, algunos de estos AINES actúan como agentes antiendotoxémicos estabilizando las membranas celulares y modulando la reacción a las endotoxinas en el organismo (11)

Es importante también destacar que ninguno de los caballos incluidos en el estudio murió como consecuencia del cólico, y que hubo cinco pacientes con cólico que llegaron durante el periodo de estudio y murieron, pero no pudieron ser incluidos debido a que la muerte se presentó al momento de llegada a la clínica y las pruebas e información requeridas para el estudio no alcanzaron a ser tomadas. Esto pone un sesgo no considerado en el estudio, pues es posible que los pacientes que murieron tempranamente tuvieran signos más graves y problemas de coagulación graves que hubieran mostrado una diferencia importante en el estudio. Esto impide establecer las diferencias entre los caballos vivos y muertos al final del estudio, que en otros estudios similares, mostró ser una variable importante al comparar los resultados, encontrando diferencias significativas en la frecuencia de alteraciones en general y en específico en el TP, recuento de plaquetas reducido y tiempo de coagulación reducido (28).

En cuanto al tipo de cólico, en este estudio los caballos con cólico isquémico presentaron mayores tiempos de coagulación, tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina, que los caballos con cólico no isquémico, pero sin diferencia estadística significativa. En estudios similares se encontró actividad disminuida de la antitrombina III y parámetros mayores de PT y PTT en caballos con cólico severo, en comparación con caballos con cólico medio a leve (29,30,31). La clasificación de cólico severo, medio y leve fue hecha de acuerdo a los signos mostrados en el examen físico inicial, que incluían frecuencia cardíaca, tiempo de llenado capilar, membranas mucosas, proteína total y hematocrito, pero no se estableció una relación directa entre la presentación de los signos y la alteración de los parámetros de coagulación (**¡Error! Marcador no definido.**). Los caballos que murieron como resultado del cólico y los caballos con isquemia intestinal más severa tenían cambios hipercoagulativos más marcados (**¡Error! Marcador no definido.**), y los resultados de los parámetros de coagulación se encontraron más alterados en caballos que requerían resección de grandes porciones de intestino desvitalizado (**¡Error! Marcador no definido.**); pero tampoco se encontró diferencia significativa entre los diferentes tipos de cólico en otros estudios (**¡Error! Marcador no definido.**).

Con relación a la presentación de fiebre, en este estudio, parece haber una relación entre los caballos con fiebre y un incremento en el tiempo de coagulación y el tiempo de protrombina, pero esta diferencia no es estadísticamente significativa en el estudio. Otros estudios similares también encontraron los mismo resultados respecto a la gran variabilidad de los tiempos de coagulación y la falta de relación entres estos y los signos presentados, incluyendo hemorragia excesiva (¡Error! Marcador no definido.). Sin embargo con respecto al pronóstico, otros estudio encontraron de gran utilidad el uso de las pruebas de coagulación, entre ellas TP y TPP prolongado, Fibrina y productos de degradación del fibrinógeno aumentados, y actividad de antitrombina III disminuida, como altamente relacionados con un mal pronóstico. (32)

Los caballos con cólico quirúrgico en este estudio presentaron menores tiempos de coagulación, tiempos de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina, que los caballos con cólico no quirúrgico, pero no hubo diferencia significativa. Este hallazgo es controversial debido a que muchos de los cólicos se consideran quirúrgicos por la intensidad de los signos presentados, y suelen ser más agresivos en las alteraciones fisiológicas que generan. Aún así una causa a considerar para éste fenómeno, es que la mayoría de los cólicos que requieren cirugía para su resolución tienen una presentación aguda o hiperaguda lo que podría hacer que sea muy temprano para detectar las alteraciones.

Comparando los resultados obtenidos en éste trabajo con los parámetros normales de coagulación para la población del valle de Aburra, que fueron obtenidos en un estudio paralelo a este (33) (Tabla 3) , se observa que todos los promedios en caballos con cólico estuvieron por encima de los promedios para caballos normales, aunque al analizar cada caso individualmente se encontró que aproximadamente 41% de los casos tuvieron tiempos de coagulación mayores, 50% de los casos tuvieron recuentos de plaquetas disminuidos.

Tabla 3: Tabla comparativa de promedios de parámetros de coagulación para caballos criollos normales y caballos criollos con cólico.

Clasificación	Tiempo de Coagulación (minutos)	Recuento de Plaquetas (plaq/μL)	Tiempo de Protrombina (minutos)	Tiempo Parcial de Tromboplastina (minutos)
Promedio Normal(33)	8,415	308.163	12,000	36,500
Promedio Cólico	10,916	375.255	14,0492	47,1624

No se presentaron casos graves de isquemias como torsiones de colon mayor o intestino delgado, enteritis anteriores, entre otros casos, en los cuales los compromisos sistémicos del animal y casos de endotoxemia suelen ser más severos, desencadenando mayores alteraciones en la coagulación y Coagulación Intravascular diseminada con mayor frecuencia.

Aunque no hubo diferencia estadística, este debe ser un parámetro a tener en cuenta durante el examen clínico rutinario.

Es necesario hacer un estudio con una población mayor y que incluya animales en los que el síndrome abdominal agudo pudiera causar la muerte, luego de la toma de los datos relevantes.

14. CONCLUSIONES

- 14.0 Los caballos criollos colombianos con síndrome abdominal agudo atendidos en el Centro de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad CES, no presentaron alteraciones del sistema de coagulación sanguíneo, evidenciable por las pruebas sanguíneas utilizadas.
- 14.1 El promedio de los parámetros de coagulación en los caballos criollos colombianos con síndrome abdominal agudo remitidos al centro de veterinaria y zootecnia del CES es de 10,916 minutos para el Tiempo de Coagulación, 14,0492 minutos para el Tiempo de Protrombina, 47,1624 minutos para el Tiempo Parcial de Tromboplastina y el Recuento de plaquetas dentro de los parámetros normales con un promedio de 375.255 plaquetas por microlitro.
- 14.2 Los signos como fiebre, frecuencia cardíaca aumentada, frecuencia respiratoria aumentada y tiempo de llenado capilar alterado, presentados durante el examen físico inicial al momento de llegada a la clínica no se relacionan con la alteración de los parámetros de coagulación en caballos criollos con Síndrome abdominal agudo que fueron atendidos en el centro de veterinaria y zootecnia de la Universidad CES en el periodo de estudio.
- 14.3 El tipo de cólico, en términos de cólico isquémico o no isquémico, no influencia la presentación de problemas de coagulación en los caballos criollos con cólico que llegaron al centro de veterinaria y zootecnia del CES en el tiempo de estudio.

15. Referencias Bibliográficas

-
- 1 Mair T. Divers T. Ducharme N. Manual de Gastroenterología Equina. Londres: Editorial Intermédica; 2003. p. 101-141
 - 2 Watson MG. Lyon R. R. Montgomery S. Waters AJ. Guía completa de caballos. España: Editorial LIBSA; 2003.
 - 3 Murray MJ. Smith BP. Diseases of the alimentary tract. En: Smith BP. Large Animal Internal Medicine. 3rd Edition. St. Louis: Editorial Mosby; 2002. p. 624-678
 - 4 Radostits OM. Gay CC. Blood DC. Hinchcliff KW. Medicina Veterinaria: Tratado de las enfermedades del Ganado bovino, ovino, porcino, caprino y equino. Vol. 1. 9^a Edición. Madrid: Editorial Interamericana; 1999. p. 47-53;234-275
 - 5 Dyce KM, Sack WO, Wensing CJG. Anatomía Veterinaria. 2^a Edición. Mexico DF: Editorial McGraw Hill; 1999. p. 537-542
 - 6 Robinson N.E. Current Therapy in Equine Medicine. Quinta Edición. USA: Editorial Saunders; 2003. p. 99-100;104-105;135-136
 - 7 Reece WO, editor. Duke's physiology of domestic animals. 12^a Edición. USA: Comstock publishing associates; 2004. p. 381-391;825-827
 - 8 Tizard IR. Inmunología Veterinaria. 6^a Edición. México DF: Editorial McGraw Hill; 2000. p. 38-47;277
 - 9 Sleisenger MH. Fordtran JS. Gastrointestinal Disease. Quinta Edición. Philadelphia: Editorial Saunders, 1993. Vol. 1. p. 208-213;
 - 10 Botana LM. Landoni F. Jiménez T.M. Farmacología y Terapéutica Veterinaria. Primera Edición. España : Editorial McGraw Hill, 2002. p. 263-271;353
 - 11 Sumano HS. Ocampo L. Farmacología Veterinaria. Segunda Edición. México DF: Editorial McGraw Hill Interamericana, 1997. p. 492-494.
 - 12 Mitchell RN. Hemodynamic Disorders, Thromboembolic Disease, and Shock. En: Abbas A. Fausto N. Robbins. Cotran R. Kumar A. Pathologic basis of disease. Séptima Edición. Filadelfia: Editorial Elsevier Saunders, 1999, p. 119-144.
 - 13 Wittwer FO. Araya. Contreras P. Curso Medicina del Caballo. Facultad de Ciencias Clínicas Veterinarias. Valdivia. 1998. Fecha 22 a 26 de mayo.

-
- 14 Fox SI. Fisiología Humana. Séptima Edición. España: Editorial McGraw Hill Interamericana, 2003. p. 385-388.
- 15 García LA. Hemostasia. En: Castejon F. de la Cruz LF. Gonzales J. Murillo MD. García LA. Fisiología Veterinaria. Primera Edición. Madrid: Editorial McGraw Hill Interamericana, 1995. p. 274-286.
- 16 Guyton A.C. Hall J.E. Hemostasis and blood coagulation. En: Guyton A.C. Hall J.E. Medical Physiology. Onceava Edición. Filadelfia : Editorial Elsevier Saunders, 2006. p. 457-468.
- 17 Smith JW. Day TK. Mackin A. Diagnosing Bleeding Disorders. Compend Contin Educ Pract Vet. 2005 Nov 20;27(11):828-44
- 18 Ceballos MA. Generalidades sobre hematología. Primera Edición. Manizales: Centro Editorial Universidad de Caldas. 2000.
- 19 Greer JP. Foerster J. Lukens JN. Rodgers GM. Paraskevas FI. Glader B. Wintrobe's Clinical Hematology. Onceava Edición. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. p. 680-687.
- 20 Beutler E. Lichtman M.A. Coller B.S. Kipps J.T. William´s Hematology. Quinta Edición. New York: McGraw Hill Interamericana, 1990.
- 21 Pelagalli A. Belisario MA. Tafuri S. Lombardi P. D'Angelo D. Avallone L. Staiano N. Adhesive properties of platelets from different animal species. J Comp Pathol. 2003 Feb-Apr;128(2-3):127-31.
- 22 Tresguerres JAF. Arinavanneta C. Cachofeiro V. et al. Fisiología Humana. Tercera Edición. España: Editorial McGraw Hill, 2005. p. 348-362.
- 23 Mishke R. Hemostasis. En: Dûrr UM. Kraft W. Diagnóstico de Laboratorio Clínico en Veterinaria. Primera Edición. Madrid: Editores Médicos, 2000. p. 92-111.
- 24 Taylor FGR. Hillyer M.H. Técnicas diagnósticas en medicina equina. España: Editorial Acribia, 1997.
- 25 Ruiz JD. Fisiopatología del cólico equino. En: Clínica San Luis. Memorias del II Taller teórico práctico de cirugía equina. La Estrella: Clínica San Luis, 1995.
- 26 Dallap BL. Coagulopathy in the equine critical care patient. Vet Clin North Am Equine Pract. 2004 Apr;20(1):231-51

27 Ángel GM. Interpretación Clínica del Laboratorio. Cuarta edición. Bogotá: Editorial Panamericana, 1992.

28 Johnstone IB. Crane S. Haemostatic abnormalities in horses with colic--their prognostic value. *Equine Vet J*. 1986 Jul;18(4):271-4

29 Yılmaz Z. Sentürk S. İlnal Y. Analysis of hemostasis in horses with colic. *Isr Vet Med Assoc*. 2002; 57(2):1-6

30 Prass KW. Topper MJ. Moore JN. Welles EG. Analysis of hemostasis in horses with colic. *J Am Vet Med Assoc*. 1993 Sep; 203(5):685-693

31 Monreal L. Anglés A. Espada Y. Monasterio J. Monreal M. Hypercoagulation and hypofibrinolysis in horses with colic and DIC. *Equine Vet J Suppl*. 2000 Jun;(32):19-25

32 Parry WB. Use of clinical pathology in evaluation of horses with colic. *Vet Clin North Am Equine Pract* 1987; 3:529-42.

33 Ruiz JD. Loaiza J. Zuluaga D. Palmirino P, Cadavid F. Caracterización de Parámetros de Coagulación en caballo criollo colombiano en el Valle de Aburrá. Medellín (Ant):Trabajo de grado. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia Universidad CES; 2008.