

COAGULOPATÍAS EN ÉQUIDOS

A. PARDO¹, A. PÉREZ-ÉCIJA¹, J. C. ESTEPA¹ Y F. J. MENDOZA¹

INTRODUCCIÓN

La hemostasia es el mecanismo encargado de regular los procesos protrombóticos o favorecedores de la coagulación, antitrombóticos o encargados de evitar la coagulación, y los fibrinolíticos o responsables de degradar el coágulo.

En condiciones normales, en un caballo sano, existe un perfecto equilibrio entre estos tres sistemas. Una coagulopatía se define como una alteración en uno o varios de estos sistemas, dando lugar a un desequilibrio en esta regulación y quedando el organismo predispuesto a la formación excesiva de coágulos o a un excesivo sangrado.

Las coagulopatías más comunes en équidos son de origen adquirido, si bien también se han descrito cuadros congénitos debidos a deficiencias en ciertos factores de la coagulación o a la formación y actividad plaquetaria. Las coagulopatías adquiridas se pueden clasificar según el efecto patológico que desencadenen en: cuadros que favorecen el sangrado (hipocoagulabilidad) o procesos que favorecen la activación de la cascada de la coagulación y, por ende, un estado protrombótico (hipercoagulabilidad). Los principales diagnósticos diferenciales para un estado hipocoagulable en caballos son: deficiencia en factores de la coagulación de origen congénito o secundaria

¹ Departamento de Medicina y Cirugía Animal. Universidad de Córdoba.
Edificio Francisco Santisteban. Campus Rabanales. Ctra Madrid-Cádiz s/n Km. 396, 14014. Córdoba, España.

Correspondencia: pv2megaf@uco.es

a un excesivo consumo (coagulopatía de consumo), hepatopatía crónica, intoxicación por hierro, enfermedades infecciosas como arteritis viral equina y anemia infecciosa equina, trombocitopenias primarias (congénitas) o secundarias a un consumo desmesurado y, por último, como consecuencia de una alta concentración de inhibidores de la coagulación, por ejemplo de anticoagulantes. Las causas más comunes de aparición de un estado hipercoagulable en équidos son la endotoxemia, septicemia, procesos que desencadenan una respuesta inflamatoria sistémica o incluso un excesivo ejercicio como ocurre en caballos de endurance.

Palabras clave: équidos, coagulopatía, tiempos de coagulación, plaquetas, coagulación intravascular diseminada.

INTRODUCTION

Hemostasia is the mechanism regulating the balance between prothrombotic, antithrombotic and fibrinolytic processes. In healthy animals there is an excellent harmony between these three systems. Coagulopathy is defined as an alteration in only one or in several of these systems, leading to an imbalance and predisposition to excessive clot formation or to a prolonged bleeding.

The most common coagulopathies in horses are secondary or acquired, although some primary or congenital hemostasis disorders have also been described due to clotting factors deficiencies or to platelets activity disturbances. Secondary coagulopathies may be grouped attending to the underlying cause that triggers the coagulopathy or attending to the overall effect on the hemostasia; therefore may be classified as hypocoagulability (promoting the bleeding) and hypercoagulability or prothrombotic (stimulating coagulation pathways activation). The main differential diagnosis for a hypocoagulability state are: clotting times deficiencies either primary or secondary due to an excessive consumption, chronic liver failure, iron toxicosis, infectious diseases as equine infectious anemia or equine viral arteritis, thrombocytopenias and a high concentration of coagulation inhibitors. The most common underlying causes for a prothrombotic state in horses are: sepsis, endotoxemia, an exhaustive exercise (endurance) and systemic inflammatory response syndrome.

Keywords: equidae, coagulopathy, clotting times, platelets, disseminated intravascular coagulation

¿CÓMO SE FORMA UN COÁGULO?

Una vez que se activa el sistema de la coagulación, bien desencadenado por una rotura de un vaso o por una enfermedad, el primer elemento responsable de la formación del coágulo son las células endoteliales.

La formación de un coágulo consta de tres fases: hemostasis primaria (creación del tapón plaquetario), hemostasis secundaria (formación de una malla de fibrina) y fibrinolisis (proceso mediante el cual se elimina el exceso de fibrina).

- *Hemostasia primaria*: para la formación de un tapón de plaquetas se requiere la activación de las células endoteliales, bien por una lesión o secundaria a factores activadores como interleuquinas o agentes patógenos. Tras ello se provoca la activación de las plaquetas, la adhesión de éstas al endotelio y la posterior agregación plaquetaria. Esta fase finaliza con la activación de las cascadas de la coagulación.
- *Hemostasia secundaria*: esta segunda fase supone la activación de las cascadas intrínseca, extrínseca y común de la coagulación, derivando en la formación final del activador de la protrombina, el cual es responsable de transformar la protrombina en trombina e iniciar la formación del coágulo de fibrina. De manera resumida para que se forme el coágulo de fibrina se tienen que desencadenar previamente cuatro reacciones: 1) activación del factor IX, 2) activación del factor X, 3) formación de trombina y 4) formación de fibrina. Ambas vías confluyen en la activación del factor X ya sea a través de la vía extrínseca dependiente del factor tisular, como por medio de la vía intrínseca en la que el factor IXa debe combinarse con el factor VIII, fosfolípidos y calcio. A partir de este punto, una vez constituido el complejo protrombinasa, la protrombina favorece que la trombina transforme el fibrinógeno en fibrina.
- *Fibrinolisis*: este proceso se lleva a cabo mediante la plasmina, enzima proteolítica que rompe la fibrina. Para la formación de la misma es necesario que el activador del plasminógeno tisular actúe sobre el plasminógeno transformándolo en plasmina. Si la fibrinolisis se activa continuamente se obtiene un incremento en la concentración de productos de degradación de la fibrina, destacando los productos X, Y, D, E y D-dímeros.

CAUSAS DE DISFUNCIÓN HEMOSTÁTICA EN ÉQUIDOS

Las alteraciones que más comúnmente causan coagulopatías en caballos son enfermedades gastrointestinales, sepsis neonatal y/o endotoxemia. Los pacientes con un mayor riesgo de padecer una coagulopatía son aquellos que presentan desórdenes gastrointestinales severos, empeorando la coagulopatía el pronóstico del animal y aumentando su riesgo de muerte. Las alteraciones gastrointestinales que más frecuentemente causan coagulopatías son la enteritis anterior, colitis y cólicos oclusivos tanto de intestino delgado como grueso. En estos caballos se desarrolla una coagulopatía de consumo conocida con el nombre de coagulación intravascular diseminada (CID), siendo ésta la alteración de la hemostasia más común en la clínica de équidos.

Otras causas de CID en caballos son la pleuroneumonía, endometritis, causas infecciosas como la arteritis viral equina, anemia infecciosa equina o anaplasmosis, enfermedades inmunomediadas como por ejemplo púrpura hemorrágica secundaria a papera equina (infección por *Streptococcus equi* subsp. *equi*). En menor grado también pueden inducir CID: tumores (hemangiosarcoma, melanoma y linfoma), enfermedad renal (síndrome urémico-hemolítico), enteropatías y quemaduras. En medicina humana se han relacionado algunos tipos de cirugías (intestinales y ortopédicas) con el desarrollo de CID, aunque en caballos aún es necesario estudiar esta relación.

FISIOPATOLOGÍA DE CID

El mecanismo por el cual se desarrolla CID parece estar desencadenado por: a) una activación excesiva del sistema de coagulación y/o, b) una amplia activación de las vías proinflamatorias.

- a) La activación del sistema de la coagulación puede ser consecuencia de un daño endotelial que expone el colágeno subendotelial, activándose las plaquetas e iniciándose el proceso de adhesión y agregación plaquetaria o bien por la activación de la cascada intrínseca o extrínseca de la coagulación por un estímulo determinado. Además, otro mecanismo por medio del cual se puede desarrollar CID son aquellas condiciones en las que existe una intensa hemólisis intravascular, al liberarse sustancias procoagulantes y proinflamatorias (apartado b).
- b) La coagulación intravascular diseminada puede ser inducida secundariamente por una enfermedad primaria, la cual, además de activar la hemostasia, activa las vías proinflamatorias conllevando la liberación de

citoquinas, migración de leucocitos y activación del complemento. El efecto procoagulante de las citoquinas leucocitarias (destacar la interleukina 1 y el factor de necrosis tumoral alfa) se ejerce a través de una acción directa sobre las vías de la coagulación (activan el factor XII) e, indirectamente, al incrementar la expresión de moléculas de adhesión endotelial (ICAM y VCAM).

Además de los efectos deletéreos sobre la hemostasia que supone la activación leucocitaria y subsiguiente liberación de citoquinas, no se debe olvidar los conocidos efectos sobre el vaso sanguíneo: aumento de la permeabilidad vascular, extravasación de líquido hacia el espacio extravascular, diátesis hemorrágica, migración leucocitaria, etc.

Una vez que se activan las vías de la coagulación por las causas mencionadas anteriormente, el resultado es la formación del coágulo. En condiciones normales existe un equilibrio entre los factores procoagulantes y los factores inhibidores de la coagulación [proteína C y antitrombina III (AT III)], así como entre los mecanismos formadores del coágulo y los mecanismos encargados de la fibrinólisis. Cuando hay CID los factores procoagulantes sobrepasan a aquellos encargados de impedir la formación del coágulo, dando lugar a una excesiva formación de trombos. El organismo responde a este cuadro con una activación de los mecanismos de fibrinólisis pero, dada la exacerbación de la coagulación, dichos mecanismos también son superados, desarrollándose un estado de microtrombosis vascular. Por tanto, la coagulación intravascular diseminada es un estado de hipercoagulación e hiperfibrinólisis.

El estado hipercoagulable conlleva una gran formación de microtrombos. Estos agregados pueden permanecer localmente en el sitio donde se han formado, como por ejemplo ocurre en el caso de tromboflebitis de las venas yugulares o, por el contrario, cabalgar en el torrente circulatorio hasta llegar a una zona de menor calibre y taponar el vaso sanguíneo, impidiendo la perfusión de ese tejido y posterior infartación y fallo orgánico.

La excesiva activación de los mecanismos favorecedores e inhibidores de la coagulación supone un continuo consumo de factores de la coagulación, plaquetas e inhibidores de la coagulación, conllevando a una coagulopatía de consumo. Este hecho supone que un caballo con CID pase de un estado inicial de hipercoagulabilidad a un estado de hipocoagulabilidad secundario.

CLÍNICA DE CID

La coagulación intravascular diseminada puede presentarse como un proceso sistémico generalizado, o bien acontecer de manera local. A su vez, se puede hablar de CID aguda o crónica. A conocimiento de los autores no existen en la actualidad estudios de prevalencia de CID entre sexos, razas, así como tampoco entre especies de équidos.

Las presentaciones clínicas de CID que se pueden observar en caballos son las siguientes:

1) *CID laboratorial*. Cursa de forma subclínica y es la presentación más leve. Suele presentarse cuando el estímulo desencadenante es de poca duración o intensidad. En el caballo no se aprecian signos externos de coagulopatía tales como hemorragias, por lo que este tipo de presentación únicamente es diagnosticable a nivel de laboratorio, donde se detectará un estado hipercoagulable. En esta fase el organismo todavía puede compensar la alteración de la coagulación, evitando el desarrollo de una forma más grave.

2) *CID hemorrágica*. Esta presentación es más severa que la anterior ya que el estímulo protrombótico es más prolongado en el tiempo y/o de mayor potencia. En esta presentación los mecanismos procoagulables han sobrepasado a los mecanismos inhibidores de la coagulación, desarrollándose una coagulopatía de consumo. Los signos clínicos que se pueden observar son: petequias y/o equimosis en membranas mucosas (esclerótica, bucal, vaginal, etc.), así como cierta tendencia al sangrado en aquellos lugares donde se practique una venopunción. Debido al agravamiento de los signos y posibles complicaciones (hematuria, melena, hemorragias cavitarias, epistaxis e hifema) el pronóstico es peor con una alta tasa de mortalidad.

3) *Fallo multiorgánico*. Esta es la presentación más grave de CID, apareciendo cuando el estímulo protrombótico es muy intenso, independientemente de que sea de corta duración o más prolongado. En esta forma, además de desaparecer el equilibrio entre los mecanismos procoagulantes e inhibidores de la coagulación a favor de los primeros, existe un desbordamiento de los mecanismos de fibrinólisis, dando lugar a una alta cantidad de microtrombos en el torrente circulatorio. La clínica que manifiesta el paciente es similar a la forma hemorrágica junto aquella derivada del órgano afectado. La afectación de los distintos órganos es consecuencia de un déficit de perfusión (isquemia) originado por los trombos. Se podrá apreciar fallo renal (azotemia), fallo cardiaco (arritmias e hipoxia tisular), fallo pulmonar (hipoxemia), laminitis y, en última instancia, fallo multiorgánico, shock y muerte. Esta forma de presentación tiene una mortalidad muy alta.

DIAGNÓSTICO DE CID

El objetivo principal en el diagnóstico de CID es encontrar la causa primaria desencadenante de la alteración en el sistema hemostático. Principalmente CID aparece en caballos con enfermedades gastrointestinales, tanto oclusivas (vólvulo de intestino delgado o grueso) como inflamatorias (mayormente enteritis y colitis), endotoxemia y sepsis. El segundo objetivo es evitar que progrese a una forma clínica más grave, por lo que el diagnóstico ha de ser rápido y certero, con vistas a no diagnosticar falsamente un estado de hipocoagulabilidad.

Para hacer un buen diagnóstico de CID se ha de tener en cuenta que aunque se desconozcan las causas desencadenantes es de gran importancia para la valoración de: 1) recuento de plaquetas, tiempos de coagulación y concentración plasmática de fibrinógeno; permitiendo evaluar el grado de activación de los mecanismos procoagulantes; 2) medición de antitrombina III y proteína C, para evaluar los mecanismos inhibidores de la coagulación y, por último, 3) medición de la concentración plasmática de los productos de degradación de la fibrina/fibrinógeno, denominamos como FDPs y D-dímeros, evaluando así la actividad fibrinolítica.

Para confirmar el diagnóstico de CID es necesario que se cumplan al menos tres de las siguientes condiciones: disminución de los factores de la coagulación, disminución de los factores inhibidores de la coagulación, trombocitopenia, descenso de la concentración plasmática de fibrinógeno, aumento de los productos de degradación de la fibrina y/o D-dímeros. Los valores de referencia en caballos se adjuntan en la tabla 1.

A continuación se detalla la determinación de aquellos parámetros que son de gran ayuda para el diagnóstico de CID.

- Recuento de plaquetas: es necesario que el paciente presente tanto un número adecuado de plaquetas como una buena función de las mismas. En caballos un recuento de plaquetas inferior a $100.000/\mu\text{L}$ indica una alteración de la hemostasia. Dentro de los diferenciales que causan trombocitopenia en caballos hay que mencionar un estado protrombótico, supresión de la médula ósea, septicemia y endotoxemia. Para la determinación de la concentración de plaquetas en sangre es necesario utilizar un tubo que contenga citrato sódico como aditivo, ya que la utilización de aditivos como EDTA o heparina de litio pueden arrojar resultados erróneos, pudiéndose diagnosticar una falsa pseudotrombocitopenia.

- Tiempo de coagulación: el tiempo de formación del coágulo se puede evaluar mediante la determinación del tiempo de sangría, el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y el tiempo de protrombina (TP).

Actualmente el método de medición del tiempo de sangría se encuentra en desuso, ya que existen otros métodos que proporcionan una información más fiable para llegar al diagnóstico. De todas maneras, si tras la realización de determinados procedimientos, como por ejemplo venipunción o abdominocentesis, existe tanto un tiempo excesivo de sangrado como una hemorragia excesiva se puede sospechar de una coagulopatía.

La determinación de TTPa sirve para hacer una valoración de la vía intrínseca y común de la cascada de la coagulación, valorando los factores I (fibrinógeno), II (protrombina), V, VIII, IX, X, XI y XII. Hay que tener en cuenta que cuando este tiempo está prolongado no sólo indica CID, sino que también puede deberse a desórdenes primarios de la hemostasia. Se recomienda la recogida de la sangre en un tubo con citrato sódico.

La cuantificación de TP valora las vía extrínseca y común de la cascada de la coagulación, concretamente los factores I, II, V, VII y X. Se aconseja la recogida de la muestra de sangre en un tubo con citrato sódico (tapón azul). Al igual que sucede con TTPa, TP no es específico de hipercoagulabilidad solamente, por lo que no puede establecerse a partir de ellos un diagnóstico definitivo. Por esta razón es muy importante contemplar otros parámetros de evaluación de la hemostasia junto con los hallazgos clínicos.

- Fibrinógeno: es el factor I dentro de la cascada de la coagulación. Se utiliza como marcador agudo de inflamación en caballos, por lo que ante cualquier alteración se observará un incremento en su concentración. Para su medición las muestras de sangre se pueden conservar bien en citrato sódico o heparina de litio. El método más extendido para la cuantificación de la concentración de fibrinógeno es la técnica de precipitación por calor, la cual es barata, rápida y fácil de realizar.
- Factores de la coagulación: además de la determinación del fibrinógeno se pueden medir otros factores, aunque para ello es necesaria la utilización de equipos más sofisticados, técnicas más costosas y un mayor tiempo hasta la obtención de los resultados. Normalmente se utilizan para diagnosticar de forma específica determinados estados de hipocoagulación, como por ejemplo la deficiencia en el factor de Von Willebrand o la deficiencia de precalicreína o hemofilia A.

- Inhibidores de la coagulación: entre ellos cabe destacar la antitrombina III (AT III) y la proteína C. Un descenso en las concentraciones de AT III y/o de proteína C es indicativo de un excesivo consumo de las mismas, debido probablemente a un estado de hipercoagulación. Ambos factores son buenos indicadores de CID y se relacionan con un pobre pronóstico, pero en la práctica su medición no está ampliamente extendida. Ello se explica por la necesidad de equipos costosos (caso del coagulómetro necesario para el estudio de funcionalidad de la AT III) o bien por tratarse de marcadores inflamatorios cuya concentración puede verse alterada por otras causas, al igual que ocurre con el fibrinógeno (el caso de la proteína C).
- Productos de degradación del fibrinógeno/fibrina: la obtención de altas concentraciones de FDPs indica tanto una elevada actividad fibrinolítica como una alta formación de fibrina. La toma de muestras para determinar FDPs, debido a su gran rapidez de biodegradación, requiere de la utilización de tubos específicos que contienen proteasas y trombina. Actualmente existen en el mercado kits rápidos de aglutinación en látex para la determinación tanto de FDPs como de D-dímeros que se pueden llevar a cabo a pie de cuadra. El principal problema de estos kits es que dan un resultado semicuantitativo.
- Otros métodos diagnósticos: Aunque mucho menos utilizados que los métodos de diagnóstico mencionados anteriormente cabe destacar otros marcadores de coagulación, como por ejemplo la medición de los monómeros de la fibrina, el complejo trombina-antitrombina III y marcadores de fibrinólisis, como por ejemplo las concentraciones del activador del plasminógeno tisular, del inhibidor del activador del plasminógeno tisular, plasminógeno y antiplasmina α_2 .

También puede ayudar al diagnóstico de CID la visualización de agregación plaquetaria en un frotis sanguíneo, así como la tinción de muestras de tejido, obtenidas mediante biopsia o durante la necropsia, con técnicas histoquímicas (hematoxilina-ácido fosfotúngstico ó PTAH) o inmunohistoquímicas (detección de antígenos de la fibrina) que permiten la visualización de coágulos de fibrina.

Parámetro	Rango de referencia	Unidad
Concentración de plaquetas	100 - 300	$\times 10^3 / \mu\text{L}$
Fibrinógeno	<400	mg/dL
Tiempo protrombina	8 - 10	Segundos

Tiempo tromboplastina parcial activada	30 – 45	Segundos
Productos degradación fibrina/ fibrinógeno	<20	mg/ dL
D-dímeros	200 - 400	ng/ mL
Antitrombina III (actividad)	180 – 220	%
Complejo trombina-antitrombina III	1 -5	ng/ mL
Proteína C	100 – 120	%
Plasminógeno	100 - 120	%
Antiplasmina α 2	150 – 250	%
Activador plasminógeno tisular	1 - 5	UI/ mL
Inhibidor plasminógeno	6 – 10	UI/ mL

Tabla 1. Rangos de referencia de los principales parámetros del sistema hemostático.

PRONÓSTICO DEL CABALLO CON CID

Como se ha comentado extensamente con anterioridad, CID es una alteración secundaria del sistema hemostático, por lo tanto, la condición dirimente del pronóstico será la gravedad de la enfermedad primaria que esté provocando tal condición.

Un caballo que presente la forma clínica laboratorial tendrá un pronóstico reservado; en cambio, si desarrolla la forma clínica hemorrágica, su pronóstico será grave y, muy grave, si avanza a un fallo multiorgánico sistémico.

TRATAMIENTO DE CID EN ÉQUIDOS

El principal objetivo del tratamiento es controlar la enfermedad primaria que está provocando el desarrollado de CID con la finalidad de prevenir la aparición de las formas hemorrágica o de fallo multiorgánico, mejorando el pronóstico del animal. El tratamiento a instaurar en un caballo con un estado hipercoagulable será el siguiente (ver dosis recomendadas en Tabla 2):

- *Antitrombóticos*: en este grupo destacan la heparina no fragmentada y la heparina de bajo peso molecular (dalteparina y enoxaparina) cuyo objetivo es inhibir la coagulación. La heparina de bajo peso molecular presenta mayor margen de seguridad en comparación con la no fragmentada, ya que esta última induce aglutinación eritrocitaria (anemia).
- *Fibrinolíticos*: para usar este tipo de fármacos es necesario un adecuado control del paciente, ya que pueden agravar las hemorragias. Como fármacos de elección se utilizan la estreptokinasa y urokinasa.

- *Antiagregantes plaquetarios*: dentro de este grupo de fármacos cabe destacar la utilización del ácido acetilsalicílico (aspirina). Es necesaria una estrecha monitorización del caballo ya que incrementa el riesgo de hemorragia.
- *Anticoagulantes*: aunque el uso de sustancias anticoagulantes no es habitual en caballos, debido al riesgo de hemorragias, se puede resaltar la utilización de los derivados cumarínicos de primera generación. Su aplicación está enfocada a la inhibición de la síntesis de los factores de la coagulación que dependen de la vitamina K (II, VII, IX y X). Mencionar también el fenprocoumon que es otro derivado de la cumarina.
- *Plasma fresco*: el empleo de plasma fresco se destina a aquellos pacientes que desarrollan la forma hemorrágica o de fallo multiorgánico. No sólo contiene plaquetas, sino también factores de la coagulación y AT III. El principal inconveniente de esta terapia es la necesidad de disponer de donantes sanos y libres de cualquier enfermedad infecciosa. Se recomienda el uso de plasma fresco no congelado, ya que la congelación y descongelación degradan dichos factores.
- *Transfusión de sangre entera*: sólo se indica en aquellos pacientes con un curso severo de CID, en los que existe una acusada pérdida de los glóbulos rojos, consumo importante de factores de la coagulación y/o plaquetas e inhibidores de coagulación. Hay que tener en cuenta la posibilidad de una reacción anafiláctica que pueda agravar el pronóstico del animal.
- *Otras terapias*: cabe mencionar la administración directa de aquellos factores cuya concentración es deficiente, por ejemplo factor de Von Willebrand, fibrinógeno o factor VIII.

Tratamiento	Dosis	Vía de administración	Pauta (horas)
Heparina no fragmentada	40-80 UI/Kg	IV o SC	8 ó 12
Enoxaparina (heparina fragmentada)	0,5 mg/Kg	SC	24
Dalteparina (heparina fragmentada)	50 UI/Kg	SC	24
Ácido acetilsalicílico	5-10 mg/Kg	PO	24
Hirudina recombinante	0,4 mg/Kg	IV	
Warfarina	0,75 mg/Kg	PO	24
Fenprocoumon	0,08-0,16 mg/Kg	PO	24
Plasma fresco	5 a 10 l/450 Kg	IV	

Tabla 2. Fármacos comúnmente utilizados en el tratamiento de CID en équidos.

BIBLIOGRAFÍA

- Cotovio M, Monreal L, Navarro M, Segura D, Prada J and Alves A. Detection of fibrin deposits in tissues from horses with severe gastrointestinal disorders. *J Vet Intern Med*, 21(2): 308-313, 2007.
- Cotovio M, Monreal L, Navarro M, Segura D, Prada J and Alves A. Detection of fibrin deposits in horse tissues by immunohistochemistry. *J Vet Intern Med*, 21(5): 1083-1089, 2007.
- Dallap BL. Coagulopathy in the equine critical care patient. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 20(1): 231-251, 2004.
- Dallap BL and Epstein K. Coagulopathy of the critically ill equine patient. *J Vet Emerg Crit Care*, 19(1): 53-65, 2009.
- Dolente BA, Wilkins PA and Boston RC. Clinicopathologic evidence of disseminated intravascular coagulation in horses with acute colitis. *J Am Vet Med Assoc*, 220(7): 1034-1038, 2002.
- Epstein KL, Brainard BM, Lopes MAF, Barton MH and Moore JN. Thrombelastography in 26 healthy horses with and without activation by recombinant human tissue factor. *J Vet Emerg Crit Care*, 19(1): 96-101, 2009.
- Feige K, Kästner SBR, Dempfle CE and Balestra E. Changes in coagulation and markers of fibrinolysis in horses undergoing colic surgery. *J Am Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*, 50(1): 30-36, 2003.
- Feige K, Schwarzwald CC and Bombeli T. Comparison of unfractionated and low molecular weight heparin for prophylaxis of coagulopathies in 52 horses with colic: a randomized double-blind clinical trial. *Equine Vet J*, 35(5): 506-513, 2003.
- Gentry PA: Blood coagulation and hemostasis, in Reece WO (ed): *Physiology of Domestic Animals*, ed 12. Cornell University Press, 2004, pp 61- 73.
- Guyton AC and Hall JE: Hemostasis and blood clotting, in Guyton and Hall (eds): *Textbook of Medical Physiology*, ed 12, Saunders Company, 2010, pp 509-515.
- Mischke R, Junker J and Deegen E. Sensitivity of commercial prothrombin time reagents to detect coagulation factor deficiencies in equine plasma. *Vet J*, 171(1): 114-119, 2006.
- Monreal L, Villatoro AJ, Monreal M, Espada Y, Angles AM and Ruiz-Gopegui R. Comparison of the effects of low-molecular-weight and unfractionated heparin in horses. *Am J Vet Res*, 56(10): 1281-1285, 1995.
- Monreal L, Angles A, Espada A, Monasterio J and Monreal M. Hypercoagulation and hypofibrinolysis in horses with colic and DIC. *Equine Vet J Suppl*, 32:19-25, 2000.
- Monreal L: Monitoring and treating the coagulation system, in Corley K and Stephen J (eds): *The Equine Hospital Manual*, ed 1. Oxford, Blackwell Publishing, 2008, pp 401-409.
- Monreal L and Cesarini C. Coagulopathies in horses with colic. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 25(2): 247-258, 2009.
- Morris DD and Beech J. Disseminated intravascular coagulation in six horses. *J Am Vet Med Assoc*, 183(10): 1067-1072, 1983.
- Morris DD. Recognition and management of disseminated intravascular coagulation in horses. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 4(1): 115-143, 1988.
- Porter MB and Green E: Blood and blood component therapy, in Robinson NE (ed): *Current Therapy in Equine Medicine*, ed 5. Philadelphia, WB Saunders, 2003, pp 355-357.
- Segura D, Monreal L, Perez-Pujol S, Pino M, Ordinas A, Brugues R, White JG and Escolar G. Assessment of platelet function in horses: ultrastructure, flow cytometry and perfusion techniques. *J Vet Intern Med*, 20(3): 581-588, 2006.
- Sellon D: Disorders of the hematopoietic system, in Reed SM, Bayly WM and Sellon D (eds): *Equine Internal Medicine*, ed 2. St. Louis, WB Saunders, 2004, pp 797-850

- Stokol T, Erb HN, de Wilde L, Tomquist SJ and Brooks M. Evaluation of latex agglutination kits for detection of fibrinogen degradation products and D-dimer in healthy horses and horses with severe colic. *Vet Clin Pathol*, 34(4): 375-382, 2005.
- Weiss DJ, Monreal L, Angles AM and Monasterio J. Evaluation of thrombin-antithrombin complexes and fibrin fragment D in carbohydrate-induced acute laminitis. *Res Vet Sci*, 61(2): 157-159, 1996.
- Welch RD, Watkins JP, Taylor TS, Cohen ND and Carter GK. Disseminated intravascular coagulation associated with colic in 23 horses (1984-1989). *J Vet Inter Med*, 6(1): 29-35, 1992.

