

# Explorando la Hemostasia Secundaria en Perros y Gatos: Factores Deficientes, ¿Raros o Pasados por Alto?

## *Exploring Secondary Hemostasis in Dogs and Cats: Deficient Factors, Rare or Overlooked?*

**Pablo-Moreno, Juan A. de<sup>1\*</sup>;**  
**Miguel-Batuecas, A.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Departamento de Genética, Fisiología y Microbiología, Facultad de Biología, Universidad Complutense, Madrid, España

\*Autor de correspondencia:

Juan A. de Pablo-Moreno; [jdepablo@ucm.es](mailto:jdepablo@ucm.es)

**Palabras clave:** Hemostasia secundaria, coagulación, deficiencia de factor, perro, gato, TP, TTPa.

**Keywords:** Secondary haemostasis, coagulation, factor deficiency, dog, cat, PT, aPTT.

## Resumen

La hemostasia es una respuesta fisiológica que es activada debido a un daño vascular. En particular, hemostasia secundaria es aquella en la que intervienen los factores de la coagulación que interactúan entre sí con otras proteínas hasta formar el coágulo de fibrina. Las deficiencias o defecto de estos factores dan como resultado situaciones de hipocoagulabilidad. En perros y gatos este tipo de patologías son muy poco comunes, asociado normalmente a causas genéticas y consecuentemente a la cría de estos animales. Las pruebas diagnósticas son fundamentales para diferenciar estas patologías, existiendo pruebas específicas de factor. Así mismo, una vez identificadas estas patologías, es muy importante la realización de pruebas genéticas para determinar mutaciones causantes de estas enfermedades. En muchos pacientes estas patologías son diagnosticadas tras un procedimiento quirúrgico y en otros se manifiesta por sangrados y hemorragias espontáneas o consecuentes a un traumatismo. Los tratamientos, a diferencia de medicina humana donde se han desarrollado tratamientos recombinantes, no han sido desarrollados en la medicina veterinaria. Las terapias frente a estas deficiencias se basan mayoritariamente en la administración de infusiones de plasma y fluidoterapia, apoyado a veces en fármacos procoagulantes. El objetivo de esta revisión es la recopilación de todas aquellas deficiencias de factores y moléculas que actúan en la hemostasia secundaria que afectan a perros y gatos para dar a conocer y entender el abordaje de estas patologías poco frecuentes.

## Abstract

*Hemostasis is a physiological response activated in response to vascular damage. Specifically, secondary hemostasis involves the interaction of coagulation factors with each other and with other proteins to form the fibrin clot. Deficiencies or defects in these factors result in situations of hypocoagulability. In dogs and cats, such pathologies are very uncommon, typically associated with genetic causes and consequently linked to the breeding of these animals. Diagnostic tests play a crucial role in distinguishing these pathologies, with specific factor tests available. Furthermore, once these pathologies are identified, genetic testing is essential to determine mutations causing these diseases. In many patients, these pathologies are diagnosed after a surgical procedure, while in others, they manifest through spontaneous bleeding or hemorrhages resulting from trauma. Unlike in human medicine, where recombinant treatments have been developed, veterinary medicine has not advanced in this regard. Therapies for these deficiencies primarily rely on the administration of plasma infusions and fluid therapy, sometimes supported by procoagulant drugs. The objective of this review is to compile information on deficiencies in factors and molecules involved in secondary hemostasis that affect dogs and cats. This aims to raise awareness and facilitate understanding of the approach to these rare pathologies in veterinary medicine.*

## Coagulación

El sistema de coagulación es un proceso fisiológico del organismo que se encuentra presente en todos los vertebrados y que actúa a modo de respuesta frente a una lesión o daño vascular. En este sistema se encuentran implicados multitud de agente entre los que destacan los factores de coagulación, el fibrinógeno, las proteínas asociadas como la proteína C, S y Z, las plaquetas y las células endoteliales que interactúan en una serie de reacciones en cadena para dar lugar al coágulo de fibrina<sup>1-3</sup>.

Existen diversos modelos propuestos para explicar esta coagulación, en un primer momento el modelo aceptado fue el de la cascada de coagulación y su activación tras el daño vascular. Gracias a los avances en la biología celular le siguió el modelo celular, el más aceptado, integrando a la cascada de la coagulación la coordinación celular y la interacción de los diferentes componentes con las membranas lipídicas de las células<sup>1,4,5</sup>.

Se pueden considerar en este proceso dos etapas. La hemostasia primaria es aquella en la que intervienen las plaquetas y en la que el objetivo es el de la formación del trombo blanco o primario<sup>1,6</sup>. Las plaquetas tras el daño vascular se adherirán a los componentes de la matriz extracelular formando este trombo, tras esto las plaquetas reclutarán a más plaquetas mediante interacciones plaqueta-plaqueta. Con todo ello se formará el trombo plaquetario que aportarán una gran estabilidad al coágulo de fibrina<sup>7,8</sup>.

Por otro lado, tenemos la hemostasia secundaria, también llamada cascada de coagulación (**Figura 1**). El objetivo de esta vía es la formación de la fibrina tras una serie de reacciones proenzimáticas formando el trombo rojo. A su vez todos estos procesos constan de varias ramas o vías, donde encontramos la vía del factor tisular (FT) o vía extrínseca, la vía de amplificación o intrínseca y la vía común<sup>1,9</sup>.

La vía extrínseca es la que primero reacciona y se desencadena tras el daño vascular, entrando los componentes de la sangre en contacto con las células endoteliales. Estas células endoteliales secretarán una glicoproteína integral de transmembrana, el FT, encargado de iniciar la cascada de la coagulación. Este FT entrará en

contacto con el factor VII activado (FVIIa) formando el llamado complejo iniciador. Este complejo transformará al factor IX (FIX) en activado<sup>10,11</sup>.

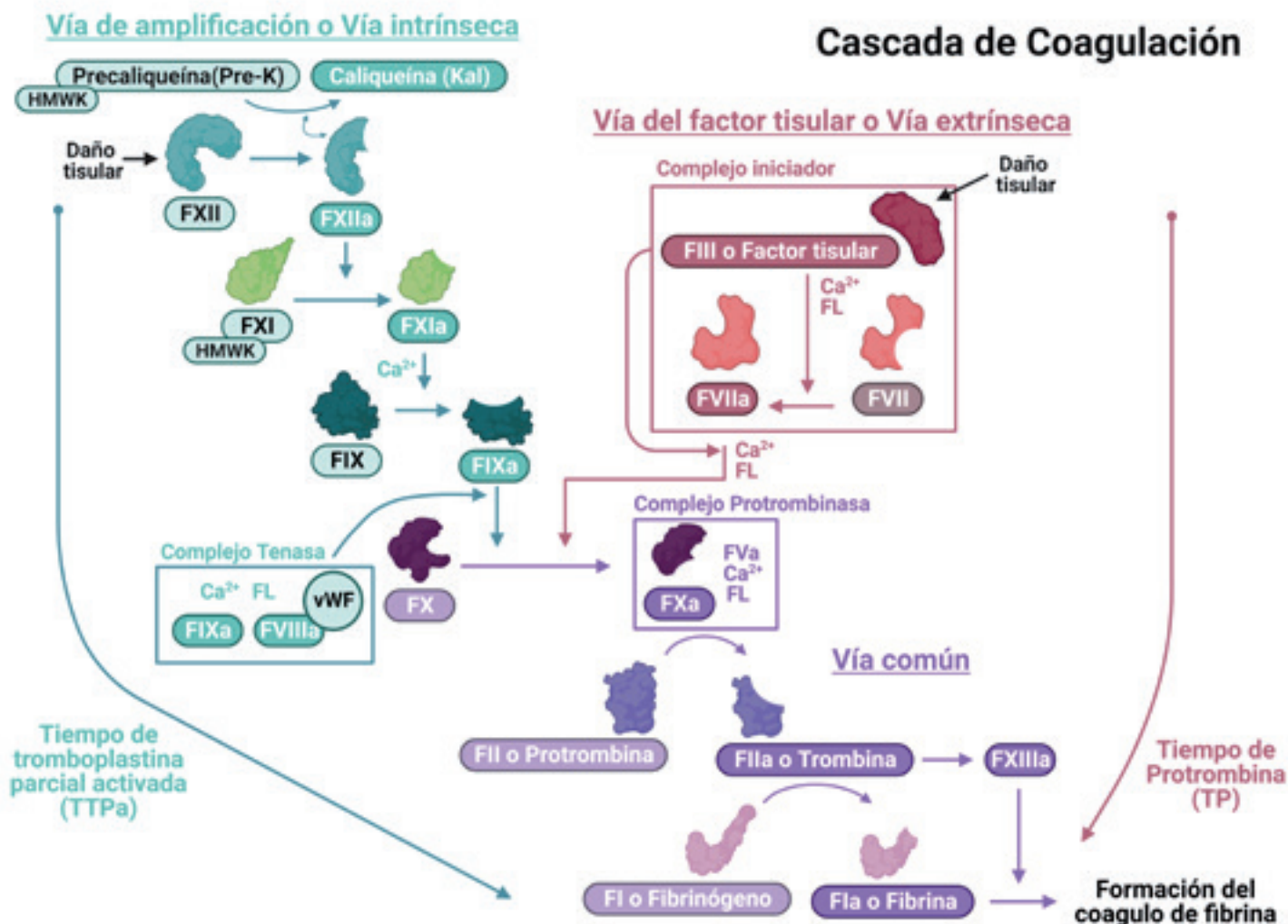
Por otro lado, tenemos la vía intrínseca, encargada de generar la trombina. Esta vía comienza con la activación del factor XII (FXII), que cuando se junta con una superficie cargada negativamente producto de un daño vascular hace que este factor se active. El FXIIa se encargará de transformar la precalicreína en calicreína, la cual también activará más FXII a FXIIa. Tras esto el FXIIa activará al factor XI (FXI) y este a su vez al factor IX (FIX), que se unirá al factor VIII activado (FVIIIa) el cual ha sido activado por la trombina para formar el complejo tenasa. Este complejo tenasa consiste en la unión del FIXa con el FVIIIa junto con calcio y fosfolípidos, que activarán al factor X (FX)<sup>6,12</sup>.

Tras esto, el FXa se unirá al factor V activado (FVa) para formar el complejo protrombinasa, que transforma la protrombina en trombina en presencia de fosfolípidos y calcio. Tras esto, la trombina activará al fibrinógeno y formará polímeros de fibrina que serán estabilizados por el factor XIII activado (FXIIIa). Esta fibrina va a interactuar con el trombo plaquetario y formará el coágulo final que taponará donde se ha producido el daño vascular<sup>13,14</sup>.

Finalmente, y para dar por finalizado el proceso de coagulación encontramos la fibrinólisis, proceso mediante el cual la fibrina y el coágulo es degradado por la plasmina y genera componentes y productos de degradación como el dímero D que posteriormente son eliminados en el hígado<sup>15,16</sup>.

## Coagulopatías

Se entiende por coagulopatías aquellas enfermedades producidas por defecto y por exceso que repercuten en el sistema de coagulación sanguíneo. Pueden afectar tanto a las plaquetas (trombocitopenias o trombocitosis)<sup>17</sup>, como a los factores de coagulación y proteínas que intervienen en la hemostasia secundaria<sup>18</sup>. En el ser humano estas enfermedades se encuentran entre las llamadas enfermedades poco frecuentes, teniendo incluso prevalencias de hasta 1 por cada millón de nacidos vivos principalmente en aquellas que presentan una base genética<sup>18,19</sup>.



**Figura 1.** Cascada de la coagulación de la hemostasia secundaria. Abreviaturas: F, factor; HMWK, cininógeno de alto peso molecular; Ca, calcio; FL, fosfolípidos.

Esto hace que en perros y gatos la incidencia sea aún menor o que incluso no se llegue a reportar, falleciendo muchos de los animales que puedan presentar este tipo de enfermedades<sup>20,21</sup>. En concreto en esta revisión se abordarán los problemas asociados a deficiencias y situaciones de hipocoagulabilidad de los perros y gatos.

Las causas de las coagulopatías en pequeños animales pueden ser diversas, aunque menos comunes que otras patologías, se encuentran descritas en la bibliografía aquellas producidas por causas adquiridas<sup>22</sup> y por causas congénitas o hereditarias<sup>23</sup>.

La sintomatología es variada, pudiendo encontrarnos en nuestros pacientes hematomas, sangrados en articulaciones y músculos, hemorragias nasales, sangrados exacerbados por heridas, traumatismos o por cirugías<sup>24</sup>. En muchas ocasiones estas coagulopatías son hallazgos puntuales que se llegan a diagnosticar tras ci-

rugías rutinarias como las esterilizaciones, observando sangrados más profusos durante los procedimientos quirúrgicos<sup>25</sup>. La no realización de pruebas de coagulación en los prequirúrgicos como prueba rutinaria antes de una cirugía puede llevar a posibles riesgos para el paciente con coagulopatías<sup>26</sup>.

### Diagnóstico de las deficiencias de factores de la hemostasia secundaria

Las pruebas de coagulación son el principal método diagnóstico frente a estas coagulopatías puesto que nos hacen saber tanto el estado general coagulativo del paciente como si algún factor o componente de la coagulación está alterado. Las pruebas relacionadas con la coagulación se realizan sobre muestras de plasma citratada (con citrato sódico, quelante de Ca<sup>++</sup>).

Estas pruebas pueden valorar cada una de las 3 vías o la actividad de los factores de manera independiente<sup>14</sup>. Existen diversas metodologías para cuantificar o medir la coagulación y sus componentes, pasando desde técnicas más rudimentarias como los tiempos de sangría<sup>27</sup> hasta pruebas más modernas como pruebas genéticas o moleculares<sup>28</sup>. Las más frecuentes son aquellas que cuantifican la tasa de coagulación mediante ensayos de coagulometría por viscosidad, ensayos cromogénicos, ELISA o tromboelastometría<sup>14,29,30</sup>. En la práctica clínica, las pruebas más frecuentes son los tiempos de coagulación, siendo el tiempo de protrombina (TP) y tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) los más utilizados.

El TP se utiliza para medir el funcionamiento de la vía extrínseca (**Figura 1**). La reacción se inicia con un agente formado por tromboplastina (FT más fosfolípidos) y calcio. El TP para dos muestras iguales es variable entre laboratorios debido a las diferencias de los reactivos comerciales utilizados, y por eso su medición se asocia con un estándar de la Organización Mundial de la Salud (OMS) denominado Coeficiente Internacional Normalizado (INR: *international normalized ratio*), que indica el grado de anticoagulación que tiene un paciente en un momento dado<sup>14,31</sup>. El TP normal en perros se encuentre entre 6,3 y 13,3 segundos y en gatos entre 7 y 12,7<sup>32</sup>. Estos valores de referencia pueden variar según el método que se utilice y los rangos dados por el fabricante.

El TTPa se usa para medir el funcionamiento de la vía intrínseca. La reacción *in vitro* se inicia añadiendo al plasma fosfolípidos, un activador (como el caolín, que crea una película cargada negativamente) y calcio<sup>14,31</sup>. Los tiempos normales para perros se encuentran entre 10,6 y 16,8 segundos y de 10,1 y 28 segundos en gatos<sup>32</sup>. Estos valores de referencia pueden variar según el método que se utilice y los rangos dados por el fabricante.

Los factores de coagulación se cuantifican juntando diluciones de plasma del paciente con plasma deficiente en el factor que se quiere cuantificar, de tal forma que el plasma del paciente aporte el factor que falta. Para medir un factor de la vía intrínseca, se realiza un TTPa, y para un factor de la vía extrínseca, un TP. Por

último, el ensayo se calibra utilizando un plasma de referencia con una concentración conocida del factor que se está evaluando para poder trazar una curva estándar con las concentraciones del factor en el eje X y los tiempos de coagulación en el eje Y. De esta forma, los tiempos de coagulación del paciente en cuestión se interpolan en la gráfica para sacar la concentración del factor de estudio<sup>14</sup>. Los valores normales de los distintos factores de coagulación y moléculas asociadas presentan rangos de referencia en perros y gatos que tienden al 100%, debiendo cada laboratorio realizar curvas estándares con plasmas de cada especie de individuos sanos<sup>33</sup>.

Por otro lado, al igual que sucede en medicina humana, si encontramos una coagulopatía congénita se pueden realizar test genéticos por secuenciación masiva para comprobar si existe una mutación en el gen que produce la proteína afectada. Esto es un punto importante para los criadores, permitiendo realizar un screening de sus animales y establecer criaderos libres de este tipo de enfermedades hereditarias<sup>34,35</sup>.

## Deficiencias de los factores de coagulación en perro y gato

### Factor I (fibrinógeno)

La deficiencia de fibrinógeno en humanos es una enfermedad poco común pero crítica que puede provocar sangrados graves y afectar la cicatrización de heridas además de producir



episodios trombóticos espontáneos. Esta condición, generalmente hereditaria, se manifiesta por niveles reducidos de fibrinógeno, ausencia de fibrinógeno o un funcionamiento anormal<sup>36</sup>. En perros, en la década de los años 80 se documentaron casos de deficiencia hereditaria de fibrinógeno en razas como San Bernardo, Collie y Borzoi, demostrando tendencias a sangrados graves y persistentes, confirmados por pruebas familiares<sup>24</sup>. Más recientemente se han ido reportando casos en la bibliografía sobre esta patología. En un Bichón Frisé, se reportó una ausencia de fibrinógeno posquirúrgicamente, con prolongación de los tiempos de coagulación (TP y TTPa) y siendo tratado con múltiples transfusiones de sangre<sup>37</sup>. En un Chihuahua donde se detectaron hematomas en extremidades y en la cabeza, se detectaron prolongación de los tiempos de coagulación (TP y TTPa) mostrando en pruebas específicas de detección de fibrinógeno ausencia de este factor. Se lograron estabilizar las hemorragias tras la administración durante dos meses de plasma a 54 ml/kg hasta normalizar los tiempos de coagulación<sup>38</sup>. En un Pointer Alemán, se detectó de forma casual una deficiencia primaria de fibrinógeno después de un trauma craneal que causó un hematoma retrobulbar, evidenciando una reducción significativa de los niveles de fibrinógeno. El tratamiento se enfocó en corticosteroides, antibióticos y transfusiones de plasma a 20 mL/kg, aunque el fibrinógeno permaneció bajo<sup>39</sup>. Recientemente, y gracias a las técnicas de secuenciación molecular, en perros Dachshund, se descubrió una mutación genética en casos de afibrinogenemia en el cromosoma 15, pudiendo servir para evitar casos futuros en la cría selectiva<sup>40</sup>.

En gatos, no se han informado deficiencias congénitas de fibrinógeno, pero se ha observado una disminución del fibrinógeno en gatos infectados con *Aelurostrongylus abstrusus*<sup>41</sup>. Estudios en perros infectados con *Angiostrongylus vasorum* también revelaron asociaciones entre hiperfibrinólisis y niveles bajos de fibrinógeno<sup>42</sup>.

### Factor II (protrombina)

En el ser humano la deficiencia congénita de protrombina o factor II es un trastorno hemorrágico autosómico recesivo extremadamente raro con una prevalencia de 1 en 2 millones de personas,

producida por mutaciones en el gen *F2*. Los pacientes presentan eventos hemorrágicos y valores de TP y TTPa alargados. Generalmente se realiza una terapia a demanda con la administración de concentrados de complejo de protrombina (PCC) o plasma fresco congelado (PFC)<sup>43,44</sup>.

En pequeños animales los trastornos hereditarios asociados a la protrombina son muy raros. En perros lleva sin publicarse en la literatura ningún caso desde los años 80, siendo únicamente descrito en las razas Bóxer y Cocker Spaniel<sup>24,45</sup>. En el caso del Bóxer se trataba de un caso de disprotrombinemia (protombina no funcional), ya que las concentraciones de protombina en los inmunoensayos eran normales. En el caso de los Cocker Spaniels no se determinó si era debido a la falta de protrombina o esta era disfuncional. Los cachorros presentaron signos de epistaxis y sangrado gingival, mientras que los adultos tenían tendencia a presentar hematomas y dermatitis. Se encontraron tiempo de coagulación (TP y TTPa) prolongados. Para su tratamiento está indicada la transfusión de sangre entera fresca o transfusiones de PFC si el paciente no requiere glóbulos rojos, aunque dichas publicaciones no describieron este tratamiento. No se encuentra descrito dicho trastorno en la especie felina.

### Factor III (factor tisular)

El factor III o FT activa la vía extrínseca uniéndose al FVII. La deficiencia congénita de FT a día de hoy no se ha reportado en seres humanos<sup>10</sup>. En la bibliografía en perros y gatos esta deficiencia congénita tampoco se ha reportado. Se ha descrito que un aumento de este FT puede estar asociado al desarrollo tumoral en estudios *in vitro* de células cancerígenas caninas<sup>46,47</sup>. Sí se han desarrollado modelos animales en ratón de esta deficiencia congénita, presentando depósitos de hemosiderina y fibrosis en el corazón causada por hemorragias en los vasos sanguíneos<sup>48</sup>.

### Factor V

El FV actúa en la ruta común, su deficiencia provoca una enfermedad ultra rara llamada déficit de factor V o enfermedad de Owren en el ser humano. Es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva que afecta a 1 de cada millón de

nacidos vivos<sup>2</sup>. En el caso de los pequeños animales, existe un caso descrito en la literatura de deficiencia de FV junto con trombocitopenia en un perro Beagle de 9 años hembra que estaba esterilizada, que presentaba un adenocarcinoma en el epitelio nasal. Se encontraron hemorragias (epistaxis, melena, hemoptisis) y los tiempos de coagulación se encontraban alargados tanto TP como TTPa. Además, se comprobaron los bajos niveles de FV, pudiéndose explicar debido a que el FV es producido en parte en las plaquetas<sup>49,50</sup>. Existe otro reporte de un perro de raza Pastor de Brie de 8 años castrado que se sometió a un trasplante de células madre hematopoyéticas para el tratamiento de un linfoma de células B y desarrolló inhibidores adquiridos del FV circulante. Dicho paciente fue tratado con múltiples transfusiones de plaquetas (5,6 mL/kg), PFC (32 mL/kg) y glóbulos rojos (57 mL/kg) y fue sometido a inmunosupresión<sup>51</sup>. No se han encontrado reportes de esta deficiencia de factor V en gatos.

## Factor VII

La deficiencia de factor FVII afecta a 1 por cada 500000 personas, siendo el trastorno de coagulación congénito más común en el ser humano. La sospecha de esta enfermedad se da en pacientes que presentan valores de TP alargados y TTPa normales<sup>52</sup>.

La deficiencia del FVII se ha observado en perros, principalmente en la raza Beagle siendo el primer reporte en 1962. Inicialmente, estos animales no mostraban síntomas clínicos evidentes, aunque sí presentaban valores de TP alargados y niveles de FVII reducidos, lo que llevó a su uso en pruebas diagnósticas humanas<sup>53-55</sup>. Sin embargo, casos posteriores en otras razas como Alaskan malamute<sup>56</sup>, Klee Kai de Alaska<sup>57</sup> y perros de raza mestiza<sup>58</sup> revelaron síntomas como hemorragias y hematomas, sangrado de encías o complicaciones quirúrgicas. El tratamiento reportado consistió en administraciones de transfusiones de plasma (10 ml/kg) además de la administración de desmopresina (1 µg/kg, IV)<sup>59</sup>. Además, se han desarrollado estudios preclínicos en perros deficientes en FVII mediante el empleo de vectores adenoasociados portadores del transgén de FVII revirtiendo la enfermedad y consiguiendo expresión terapéutica y estable durante un año<sup>60</sup>.

Investigaciones moleculares identificaron una mutación específica en el gen *F7* consistente en una sustitución del aminoácido G por el A en el exón 5 del gen<sup>61</sup>. Recientemente en 2023<sup>28</sup>, un estudio reveló que hasta 25 razas caninas pueden llevar alteraciones genéticas en el gen *F7*, demostrando una leve propensión al sangrado subclínico en perros genéticamente en riesgo, independientemente de su ascendencia.

En contraste, no hay casos documentados de deficiencia congénita de FVII en gatos, pero se ha observado una baja actividad de FVII en gatos con enfermedades hepáticas, lo que sugiere su asociación con trastornos hepáticos<sup>62</sup>. Además, se ha reportado la deficiencia de vitamina K en la raza de gatos Devon Rex<sup>63,64</sup>, afectando factores de coagulación como II, VII, IX y X, siendo tratada con éxito con vitamina K oral a dosis de 2-5 mg/kg e infusiones de plasma intravenoso a 8mL/kg junto con antihistamínicos para revertir los sangrados.

## Factor VIII

El FVIII es una proteína de la vía intrínseca al que se le une el factor von Willebrand (FvW) y que junto con el FIX forma el complejo tenasa. Su disfunción provoca una enfermedad llamada hemofilia A, producida por mutaciones en el gen *F8*, el cual se encuentra en el cromosoma X, teniendo una herencia ligada al sexo<sup>65</sup>.

En 1947 se estableció una colonia de perros de raza Setter irlandés portadores de hemofilia A en Chapel Hill, siendo la primera enfermedad genética mantenida en perros. Los animales presentan una mutación aberrante de inversión en el exón 22 del gen *F8*<sup>66</sup>. Estos perros tienden a generar anticuerpos frente a los tratamientos administrados por lo que han sido muy importantes en el estudio de los inhibidores. Más tarde, en el año 2002 se generó una nueva colonia de Schnauzers miniatura que portaban una mutación similar a la colonia de Chapel Hill en la Universidad de Queens. Con esta línea se ha avanzado en las investigaciones de la producción del FVIII canino recombinante<sup>67</sup>. Ambas líneas presentan una enfermedad grave ya que tienen niveles de FVIII <1%. Su disponibilidad desempeñó un papel clave en el desarrollo de la comprensión del defecto de coagulación hemofílica, lo que llevó al establecimiento de métodos modernos para el diagnóstico y tratamiento, incluyendo el tiempo

de tromboplastina parcial y el sistema de ensayo de factor de coagulación en un solo paso para FVIII, así como la terapia génica.

A pesar de que la mayoría de la literatura se centra en ensayos preclínicos de estas colonias de perros, también existen casos reportados de hemofilia A en práctica clínica. Se ha descrito esta enfermedad en razas de Collies, Caniches, Pastores alemanes, Pointer alemán, o Labrador retriever entre otros<sup>68-72</sup>. Estos animales presentan niveles de FVIII reducido, así como TTPa alargados. Los tratamientos se basan en terapias de reemplazo mediante la administración de crioprecipitados de plasma así como PFF<sup>73</sup>.

En gatos existen pocos reportes sobre la hemofilia A, la primera vez que fue reportado fue en 1978, donde se identificó hemofilia A en tres gatos domésticos machos no emparentados, presentando hemorragias graves y prolongadas tras procedimientos quirúrgicos y siendo tratados mediante transfusiones de sangre entera fresca<sup>74</sup>. En otro caso (1986), un gato experimentó sangrado persistente en las encías desde los 6 meses, siendo diagnosticado con hemofilia A severa después de varios episodios hemorrágicos (hematomas) y cojeras y tratado de igual forma con sangre entera<sup>75</sup>. Un tercer caso (1987) relata la experiencia de un gato con cojera intermitente, que presentaba hemofilia A y TTPa alargados, el gato requirió una transfusión de sangre (20 mL) después de una cirugía de castración<sup>76</sup>. El último informe (1990) describe una familia de gatos con hemofilia A, evidenciando la herencia ligada al cromosoma X y la identificación de diferentes factores responsables en gatitos afectados. Se reportaron tiempos de coagulación alargados (TTPa) así como niveles de FVIII reducidos. Los animales fueron tratados con transfusiones de plasma<sup>77</sup>.

### Factor IX

La hemofilia B es una coagulopatía hereditaria en el ser humano caracterizada por la ausencia o disfunción del FIX. Junto con la hemofilia A, la hemofilia B es una de las enfermedades raras que mayor abanico y desarrollo de tratamientos presenta actualmente, incluyendo la terapia génica<sup>65</sup>.



Al igual que ocurrió con la hemofilia A, en 1966 se estableció una colonia de perros procedentes de cruces de Cairn terrier y Beagle que portaban una mutación missense que sustituía un ácido glutámico por una glicina (G379E)<sup>78</sup>. Más tarde se generó otra colonia de perros Lhasa Apso debido a una delección en el gen *F9* que eran propensos a generar inhibidores. Ambas colonias presentaban animales con niveles bajos de FIX y tendencia a sangrados espontáneos<sup>79</sup>. Estas colonias de animales han servido para la realización de estudios preclínicos de terapia génica y nuevas estrategias de administración de moléculas de FIX recombinante.

A pesar del uso de estas colonias de animales únicamente para ensayos preclínicos, también encontramos reportes de perros que presentaban la enfermedad de forma natural. Se ha descrito la enfermedad en Bulldog francés, Bobtail, Scottish terrier, Labrador retriever, Pastor alemán o Caniche entre otros<sup>73,80-84</sup>. Todos los individuos presentan síntomas hemorrágicos espontáneos produciendo hematomas externos o internos. Los niveles de FIX se encuentran disminuidos, así como el TTPa alargado. El tratamiento adecuado es la administración de infusiones de PFC debido a que presenta proteínas más pequeñas o sangre entera en caso de no tener disponibilidad de plasma<sup>73</sup>.

En gatos el primer reporte se describe un caso en un gato British Shorthair con hemofilia, sin



detallar información adicional<sup>24</sup>. El segundo reporte de la enfermedad se dio en una familia de gatos Siameses con deficiencias combinadas de factor IX y factor XI, y TTPa alargado, siendo tratados con danazol a 1,5-3 mg/kg<sup>85</sup>, aunque posteriormente se ha evidenciado que este tratamiento no es eficaz frente a esta enfermedad. Se dio otro caso de hemofilia B en un gato British Shorthair, con sangrados gingivales persistentes. Se observaron niveles reducidos de FIX y TTPa alargado, siendo tratado con una transfusión de sangre<sup>86</sup>. Más recientemente se describió un caso grave de hemofilia B en un gato macho, que presentaba anemia severa y niveles bajos de FIX. Se demostró que este individuo presentaba una mutación en el exón 8 del gen *F9* producida por una mutación missense<sup>87</sup>. En el año 2005 se identificó la secuencia del gen que codifica el FIX en gatos codificando una proteína de alrededor de 400 aminoácidos<sup>88</sup>.

## Factor X

La deficiencia de FX es un trastorno de la coagulación poco común que afecta a 1 de cada 1.000.000 de personas. Los pacientes presentan hemartrosis, hematomas y hemorragias de distintos grados de severidad. Para su diagnóstico la realización de TP y TTPa muestran valores alargados, así como niveles de FX reducidos además del apoyo de pruebas moleculares dan el diagnóstico de la enfermedad<sup>89</sup>.

La enfermedad en perros se documentó por primera vez en Cocker Spaniels<sup>21</sup>, afectando a cachorros recién nacidos y pequeños, con similitudes al "síndrome del cachorro que se desvanece" o "Fading Puppy Syndrome". El origen de la enfermedad se remonta a las líneas de fundación de cría, pero en la actualidad, los perros Cocker Spaniel utilizados para la reproducción son testados y declarados libres de la deficiencia de FX por los criadores.

Un caso particular en una perra chihuahua joven reveló la presencia de un hemoperitoneo después de una ovariectomía. El TP y el TTPa se encontraron muy alargados, así como unos niveles disminuidos de FX confirmando la deficiencia de FX. El tratamiento incluyó transfusiones de PFC (20 mL/kg), cristaloides con cloruro de potasio suplementado y ácido aminocaproico (50 mg/kg q 8h)<sup>90</sup>.

En gatos, en la bibliografía solo se ha reportado una deficiencia congénita grave de FX en un macho castrado mestizo, asociada con convulsiones y sangrado prolongado después de una punción venosa. Se realizó la prueba de exposición al veneno de víbora de Russell en la madre y en un hermano así como pruebas específicas de niveles de FX confirmando la enfermedad<sup>91</sup>. Al igual que en la deficiencia de FVII se han encontrado niveles reducidos de FX en los gatos Devon Rex con deficiencia de vitamina K<sup>63,64</sup>.

## Factor XI

La deficiencia de FXI es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada en el ser humano por episodios leves de sangrado. Los pacientes presentan unos tiempos elevados de TTPa, además de niveles bajos de FXI, siendo tratados con infusiones de PFC o concentrados de FXI<sup>92</sup>.

La deficiencia de FXI ha sido observada en razas como el English Springer Spaniel, Great Pyrenees y el Kerry Blue Terrier y clasificada como autosómica recesiva<sup>24,93,94</sup>. Los perros afectados presentan antecedentes de epistaxis, hematuria y formación y resolución espontánea de hematomas. En el caso de un Kerry Blue Terrier<sup>94</sup>, se confirmó la deficiencia mediante análisis específicos de FXI y tiempos de coagulación y se trató con transfusiones de PFC durante 4 días, controlando las hemorragias del paciente. En general, la deficiencia de FXI en perros se asocia con una tendencia leve a la hemorragia postraumática o posoperatoria.

En gatos, se ha diagnosticado deficiencia congénita de factor XI en mestizos y en una familia de gatos Maine Coon<sup>23,95,96</sup>. Los síntomas abarcan desde epistaxis a formación de hematomas, sangrado gingival, sangrado con pérdida de dientes temporales, hematomas subcutáneos y auditivos y sangrado postoperatorio tardío. Los análisis revelaron un defecto de coagulación intrínseco caracterizado por TTPa prolongado y niveles de FXI reducidos. El tratamiento aplicado en estos gatos se basó en la administración de fluidos intravenosos (solución de Ringer 7mL/h) suplementado con cloruro potásico. El tratamiento en gatos se limita a la transfusión de sangre o plasma debido a su tamaño reducido. Además, se ha identificado la deficiencia

hereditaria de FXI en gatos Maine Coon, con la variante FXI-V516M asociada con tendencias hemorrágicas leves a moderadas. Además, se han observado niveles reducidos de FXI relacionado con la infección por *Cytauxzoon felis*<sup>22</sup>.

## Factor XII

La deficiencia del factor XII (FXII) es un trastorno poco común que afecta a varias especies, incluyendo perros y gatos, y puede tener consecuencias clínicas diversas. En un estudio realizado en 1991 con un Shar Pei chino de un año de edad, se diagnosticó deficiencia de FXII y alteración en la actividad de la precalicreína. Este perro experimentó episodios recurrentes de hemorragia intestinal y diarrea, y aunque se encontraron hallazgos compatibles con pérdidas sanguíneas, como anemia ferropénica e hipoproteinemia, no se halló una explicación para la hemorragia gastrointestinal grave<sup>97</sup>.

En otro estudio realizado en 1986 en Caniches miniatura afectados con anemia hemolítica no esferocítica, se observó la aparición simultánea de deficiencia de FXII y enfermedad de von Willebrand, observándose TTPa alargados<sup>98</sup>. Aunque la deficiencia de FXII se manifestó con una reducción significativa en los niveles de FXII, no se observaron tendencias hemorrágicas en los perros afectados. Además, se observaron otros cambios en los parámetros de coagulación, como un aumento en el TTPa y una reducción en el factor VIII.

En cuanto a los felinos, la deficiencia de FXII felino (Hageman) es el defecto más común en las vías de coagulación de los gatos. Se ha reportado su asociación con hemorragias, así como con la hemofilia A y B. En un estudio de 1977, se encontró un defecto de coagulación intrínseco en una gata clínicamente normal, caracterizado por un TTPa prolongado<sup>99</sup>.

En 1990, se describieron los parámetros de coagulación en una camada de gatitos nacidos de un portador obligado de hemofilia A, encontrando que tres de cada cuatro gatitos tenían deficiencia de FXII<sup>77</sup>. Un caso más reciente en 2005 describe a un gato macho con hemofilia B y deficiencia moderada de FXII, cuya mutación en el gen *F9* se identificó como la causa de la deficiencia<sup>87</sup>.

Un estudio de 2015 identificó una mutación natural en el gen FXII felino que resulta en una proteína mutante y pérdida de actividad enzimática. Esta fue la primera caracterización molecular del gen FXII felino y la primera identificación de una mutación del FXII en el gato doméstico, proporcionando información sobre el origen y la naturaleza de la deficiencia de FXII felino<sup>100</sup>.

En 2017, se identificó una mutación asociada con la deficiencia de FXII en gatos, y se encontró una secreción reducida de la proteína FXII mutante, explicando la baja actividad de FXII en gatos homocigotos<sup>101</sup>. En 2019, se realizaron análisis fenotípicos y genotípicos de gatos con deficiencia de FXII, revelando la presencia común de la deficiencia en gatos domésticos, con mutaciones específicas asociadas a la actividad residual de FXII. Esto reveló que la deficiencia de FXII es común en los gatos domésticos y también está presente en muchas razas diferentes, sin embargo rara vez estos animales presentan signos clínicos a pesar de los TTPa alargados, por lo que aunque se encuentre este parámetro alterado, no se recomienda realizar transfusiones de plasma si no hay signos de enfermedad<sup>102</sup>.

## Factor XIII

El FXIII es una proteína crucial en la formación y estabilización de coágulos sanguíneos. La deficiencia de FXIII en humanos es una afección rara hereditaria autosómica recesiva que puede llevar a sangrados graves y recurrentes, así como a complicaciones durante la cicatrización de heridas<sup>103</sup>. En perros, se ha informado un caso de deficiencia congénita de FXIII en un Caniche toy, presentando sangrado excesivo tras traumas y debido a una cirugía. Los análisis convencionales de coagulación fueron normales (TP, TTPa y tromboelastrometría), confirmando el diagnóstico con el ensayo específico para FXIII y revelando una ecografía un hematoma cerca de la vejiga. Fluidoterapia intravenosa basada en una solución de electrolitos isotónicos suplementada con 20 mEq de KCl/L (26 ml/h) desde el día del ingreso hasta el alta mejoraron al paciente<sup>25</sup>. Se han reportado niveles disminuidos de este factor en perros infectados por *Angiostrongylus vasorum*<sup>104</sup>. En gatos, la deficiencia de FXIII no ha sido reportada, ya sea congénita o adquirida.

## Otras proteínas asociadas

En la hemostasia secundaria no solo intervienen factores de coagulación, sino también ciertas proteínas asociadas que interactúan con los distintos factores activándolos o inactivándolos. Entre estas moléculas destacamos la proteína C (PC) y la precalicreína (PK), que presentan alteraciones descritas en pequeños animales. Otras moléculas como las proteínas S y Z y el cininógeno de alto peso molecular (HMWK) no han dado a lugar a reportes en patologías en perros y gatos.

Respecto a la PC en perros, un estudio del año 2015<sup>105</sup> investigó perros con hemoperitoneo espontáneo y correlacionó alteraciones en la coagulación y fibrinólisis con la gravedad del shock, mostrando hiperfibrinólisis e hipocoagulabilidad, siendo ésta asociada a niveles elevados de actividad de la PC. Otro estudio del año 2020<sup>106</sup> describió un caso de deficiencia congénita de PC en un perro Vizsla húngaro con trombosis en el ventrículo derecho, mostrando niveles muy reducidos de PC. Se le administró clopidogrel a 4 mg/kg vía oral q24 horas y tras la recuperación se le administró rivaroxabam 1mg/kg vía oral q24 horas de forma indefinida.

Respecto a la PK, en perros diversos estudios de las décadas de 1980 y 1990 revelaron la asociación entre la disminución de la PK y la coagulación especialmente en casos de insuficiencia pulmonar y anemia hemolítica autoinmune<sup>107,108</sup>. Posteriormente se han publicado casos clínicos de esta deficiencia de PK observando tendencias hemorrágicas (hematuria, hemorragias intestinales, presencia de hematomas). Esta deficiencia se ha descrito en perros mestizo, pointer alemán, SharPei chino y Shih Tzu<sup>97,109-111</sup>. Así mismo se observaron tiempo de coagulación de TP normales y TTPa alargados, siendo el diagnóstico definitivo dado por el análisis de la PK. Los tratamientos administrados en los distintos casos consistieron en la administración de vitamina K 1 mg/kg. En el año 2011 se determinó una mutación puntual en el exón 8 dando lugar a la deficiencia de esta proteína en un Shih Tzu<sup>111</sup>.

## Tratamiento y abordaje

Uno de los principales problemas que surge a la hora de plantear el tratamiento de estos pacientes es la estabilización de los mismos cuando encontramos el problema asociado. En medicina humana, muchas de las deficiencias de factor como la hemofilia A o la hemofilia B son tratadas en sus pacientes con factores recombinantes del factor en defecto y a profilaxis<sup>112</sup>. Esto no es posible en pequeños animales porque no encontramos fármacos de factores recombinantes. Uno de los tratamientos más extendidos es el uso de infusiones de plasma para reponer las deficiencias derivadas del factor en cuestión apoyadas con la administración de fluidoterapia<sup>113</sup>. En el caso de la enfermedad de von Willebrand el abordaje es distinto, puesto que el FvW, que actúa como estabilizador del FVIII, puede estimularse su producción y secreción mediante la inyección de desmopresina. La razón de esto es que el FvW es producido y secretado en parte por las células endoteliales, y esta desmopresina actúa sobre ellas obligando a la secreción a la sangre de este factor<sup>114</sup>. En coagulopatías producidas por la deficiencia de la vitamina K o alguno de los factores vitamina K dependiente se encuentre disminuido (FII, FVII, FIX y FX), podemos estimular su producción mediante la administración de vitamina K<sup>63</sup>. Para las coagulopatías adquiridas, deberemos tratar la causa subyacente del problema que lo produce. En el caso de que los pacientes presenten anticuerpos frente a los factores podríamos intentar poner inmunosupresores y aplicar transfusiones de plasma.



Las nuevas terapias son aquellos tratamientos novedosos que pueden abarcar la terapia génica, la terapia celular y la terapia inmunomoduladora. En medicina humana estas terapias se encuentran a la orden del día, habiendo conseguido no solo plantear ensayos clínicos para diferentes terapias sino llegar a tratar muchas enfermedades raras<sup>115</sup>. En el caso de los pequeños animales dichas terapias solo se han empleado o utilizado a nivel experimental y enfocados a ensayos preclínicos para fármacos para el ser humano. Sin embargo, en el caso de la hemofilia A y la hemofilia B en las distintas poblaciones de perros con estas enfermedades se han empleado vectores adenoasociados obteniendo niveles terapéuticos de FVIII y FIX, respectivamente<sup>116,117</sup>. Estos tratamientos, aunque no son extrapolables ni aplicables a la clínica diaria, pueden ayudar al futuro desarrollo e interés en las terapias avanzadas para pequeños animales.

## Conclusión

El manejo de las coagulopatías en perros y gatos y concretamente las deficiencias de factores de la coagulación suele resultar complicado y desconocido para la mayoría de los profesionales clínicos veterinarios. Esta complejidad se atribuye a la infrecuente aparición de estas condiciones en la práctica diaria, ya que suelen ser enfermedades genéticas asociadas a determinadas razas y, por lo tanto, suelen limitarse a criadores específicos, no perpetuándose en la cría general. A pesar de su rareza, es crucial que los clínicos estén familiarizados con estas patologías, sepan interpretar los signos clínicos, comprendan los distintos métodos y pruebas diagnósticas (TP, TTPa y mediciones de factores) y las diversas opciones terapéuticas disponibles, muchas de las cuales se centran en tratamientos paliativos o terapias de reemplazo como el empleo de transfusiones de plasma y aporte de fluidoterapia.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a los profesores Antonio Liras y Luis Revuelta y a la Asociación para la Investigación y Cura del Déficit de Factor V Una Esperanza para Celia (ASDEFV) el apoyo otorgado para la escritura de este artículo. Las figuras fueron creadas con Biorender.com.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Versteeg HH, Heemskerk JWM, Levi M, Reitsma PH. New fundamentals in hemostasis. *Physiol Rev* 2013;93:327-358.
2. De Pablo-Moreno JAD, Serrano LJ, Revuelta L, Sánchez MJ, Liras A. The Vascular Endothelium and Coagulation: Homeostasis, Disease, and Treatment, with a Focus on the Von Willebrand Factor and Factors VIII and V. *IJMS* 2022;23:8283.
3. Tanaka KA, Key NS, Levy JH. Blood Coagulation: Hemostasis and Thrombin Regulation. *Anesth Analg* 2009;108:1433-1446.
4. Smith SA. The cell-based model of coagulation. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 2009;19:3-10.
5. Yong J, Toh CH. Rethinking coagulation: from enzymatic cascade and cell-based reactions to a convergent model involving innate immune activation. *Blood* 2023;142:2133-2145.
6. Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. *Indian J Anaesth* 2014;58:515.
7. Broos K, Feys HB, De Meyer SF, Vanhoorelbeke K, Deckmyn H. Platelets at work in primary hemostasis. *Blood Rev* 2011;25:155-167.
8. Periyah MH, Halim AS, Mat Saad AZ. Mechanism Action of Platelets and Crucial Blood Coagulation Pathways in Hemostasis. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* 2017;11:319-327.
9. Monagle P, Massicotte P. Developmental haemostasis: Secondary haemostasis. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011;16:294-300.
10. Grover SP, Mackman N. Tissue Factor: An Essential Mediator of Hemostasis and Trigger of Thrombosis. *ATVB* 2018;38:709-725.
11. Grover SP, Mackman N. Intrinsic Pathway of Coagulation and Thrombosis: Insights From Animal Models. *ATVB* 2019;39:331-338.
12. Mackman N, Tilley RE, Key NS. Role of the extrinsic pathway of blood coagulation in hemostasis and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1687-1693.
13. De Pablo-Moreno JA, Miguel-Batuecas A, De Sancha M, Liras A. The Magic of Proteases: From a Procoagulant and Anticoagulant Factor V to an Equitable Treatment of Its Inherited Deficiency. *IJMS* 2023;24:6243.
14. Winter WE, Flax SD, Harris NS. Coagulation Testing in the Core Laboratory. *Lab Med* 2017;48:295-313.
15. Brodsky SV. Coagulation, Fibrinolysis and Angiogenesis: New Insights from Knockout Mice. *Nephron Exp Nephrol* 2002;10:299-306.
16. Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Rev* 2015;29:17-24.

17. Palma-Barqueros V, Revilla N, Sánchez A, *et al.* Inherited Platelet Disorders: An Updated Overview. *IJMS* 2021;22:4521.
18. Jain S, Acharya SS. Management of rare coagulation disorders in 2018. *Transfus Apher Sci* 2018;57:705-712.
19. Corry PC. Consanguinity and Prevalence Patterns of Inherited Disease in the UK Pakistani Community. *Hum Hered* 2014;77:207-216.
20. Paidas M, Hossain N. Unexpected Postpartum Hemorrhage Due to an Acquired Factor VIII Inhibitor. *Amer J Perinatol* 2013;31:645-654.
21. Dodds WJ. Canine factor X (Stuart-Prower factor) deficiency. *J Lab Clin Med* 1973;82:560-566.
22. Conner BJ, Hanel RM, Brooks MB, Cohn LA, Birkenheuer AJ. Coagulation abnormalities in 5 cats with naturally occurring cytauxzoonosis. *J Vet Emergen Crit Care* 2015;25:538-545.
23. Troxel MT, Brooks MB, Esterline ML. Congenital Factor XI Deficiency in a Domestic Shorthair Cat. *J Am Anim Hosp Assoc* 2002;38:549-553.
24. Fogh JM, Fogh IT. Inherited Coagulation Disorders. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1988;18:231-243.
25. Kong LR, Snead ECR, Burgess H, Dhumeaux MP. Recurrent episodes of severe bleeding caused by congenital factor XIII deficiency in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 2014;245:1147-1152.
26. Fenger-Eriksen C. Perioperative Coagulation Monitoring. *Anesthesiol Clin* 2021;39:525-535.
27. Brassard JA, Meyers KM. Evaluation of the buccal bleeding time and platelet glass bead retention as assays of hemostasis in the dog: the effects of acetylsalicylic acid, warfarin and von Willebrand factor deficiency. *Thromb Haemost* 1991;65:191-195.
28. Donner J, Freyer J, Davison S, Anderson H, Blades M, Honkanen L, *et al.* Genetic prevalence and clinical relevance of canine Mendelian disease variants in over one million dogs. *PLoS Genet* 2023;19:e1010651.
29. Pogue RE, Cavalcanti DP, Shanker S, *et al.* Rare genetic diseases: update on diagnosis, treatment and online resources. *Drug Discov Today* 2018;23:187-195.
30. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet* 2016;388:187-197.
31. Chee Y. Coagulation. *J R Coll Physicians Edinb* 2014;44:42-45.
32. Gottlieb DL, Prittie J, Buriko Y, Lamb KE. Evaluation of acute traumatic coagulopathy in dogs and cats following blunt force trauma. *J Vet Emergen Crit Care* 2017;27:35-43.
33. De Pablo-Moreno JA, Liras A, Revuelta L. Standardization of Coagulation Factor V Reference Intervals, Prothrombin Time, and Activated Partial Thromboplastin Time in Mice for Use in Factor V Deficiency Pathological Models. *Front Vet Sci* 2022;9:846216.
34. Palanova A. The genetics of inherited retinal disorders in dogs: implications for diagnosis and management. *VMRR* 2016;7:41-51.
35. Mellersh C. DNA testing and domestic dogs. *Mamm Genome* 2012;23:109123.
36. John MJ, Byreddy P, Modak K, Makkar M. Congenital Fibrinogen Deficiency in India and Role of Human Fibrinogen Concentrate. *Acta Haematol* 2021;144:595-602.
37. Wilkerson, MJ, Johnson, GS, Stockham, S, Riley L. Afibrinogenemia and a circulating antibody against fibrinogen in a Bichon Frise dog. *Vet Clin Pathol* 2005;34:148-155.
38. Chambers G. Treatment of Afibrinogenemia in a Chihuahua. *J Am Anim Hosp Assoc* 2013;49:70-74.
39. Jolivet F, Diquélou A, Trumel C, Privat S, Dossin O. Fibrinogen deficiency in a dog - a case report. *BMC Vet Res* 2017;13:183.
40. Mischke R, Metzger J, Distl O. An FGA Frameshift Variant Associated with Afibrinogenemia in Dachshunds. *Genes* 2021;12:1065.
41. Schnyder M, Di Cesare A, Basso W, *et al.* Clinical, laboratory and pathological findings in cats experimentally infected with *Aelurostrongylus abstrusus*. *Parasitol Res* 2014;113:14251433.
42. Sigrist NE, Hofer-Inteeworn N, Jud Schefer R, Kuemmerle-Fraune C, Schnyder M, Kutter APN. Hyperfibrinolysis and Hypofibrinogenemia Diagnosed With Rotational Thromboelastometry in Dogs Naturally Infected With *Angiostrongylus vasorum*. *J Vet Intern Med* 2017;31:1091-1099.
43. Mansory EM, Bhai P, Stuart A, Laudenbach L, Sadiqovic B, Lazo-Langner A. A case of congenital prothrombin deficiency with two concurrent mutations in the prothrombin gene. *Res Pract Thromb Haemost* 2021;5:e12510.
44. Seki M, Koh K, Inoue T, Tomita Y, Kato M, Shimizu M, *et al.* Prophylactic administration of prothrombin complex concentrates for congenital prothrombin deficiency with a novel frameshift mutation, prothrombin saitama. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:503-505.
45. Hill BL, Zenoble RD, Dodds WJ. Prothrombin deficiency in a cocker spaniel. *J Am Vet Med Assoc* 1982;181:262-263.
46. Gruber EJ, Catalfamo JL, Stokol T. Role of tissue factor expression in thrombin generation by canine tumor cells. *Am J Vet Res* 2016;77:404-412.
47. Witter LE, Gruber EJ, Lean FZX, Stokol T. Evaluation of procoagulant tissue factor expression in canine hemangiosarcoma cell lines. *Am J Vet Res* 2017;78:69-79.
48. Pawlinski R, Fernandes A, Kehrlé B, *et al.* Tissue factor deficiency causes cardiac fibrosis and left ventricular dysfunction. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:15333-15338.
49. Prasse KW, Hoskins JD, Glock RD, Kelso GA. Factor V deficiency and thrombocytopenia in a dog with adenocarcinoma. *J Am Vet Med Assoc* 1972;160:204-207.
50. Duckers C, Simioni P, Spiezia L, *et al.* Residual platelet factor V ensures thrombin generation in patients with severe congenital factor V deficiency and mild bleeding symptoms. *Blood* 2010;115:879-886.

51. Masciana J, Peterson N, Chretien J. Acquired factor V inhibitors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in a dog. *J Vet Intern Med* 2020;34:2096-2100.
52. Sevenet PO, Kaczor DA, Depasse F. Factor VII Deficiency: From Basics to Clinical Laboratory Diagnosis and Patient Management. *Clin Appl Thromb Hemost* 2017;23:703-710.
53. Mustard JF, Secord D, Hoeksema TD, Downie HG, Rowsell HC. Canine Factor-VII Deficiency. *Br J Haematol* 1962;8:43-47.
54. Spurling NW, Burton LK, Peacock R, Pilling T. Hereditary Factor-VII Deficiency in the Beagle. *Br J Haematol* 1972;23:59-67.
55. Spurling NW, Burton LK, Pilling T. Canine factor-VII deficiency: experience with a modified thrombotest method in distinguishing between the genotypes. *Res Vet Sci* 1974;16:228-239.
56. Mills J, Labuc R, Lawley M. Factor VII deficiency in an Alaskan Malamute. *Aust Vet J* 1997;75:320-322.
57. Kaae JA, Callan MB, Brooks MB. Hereditary Factor VII Deficiency in the Alaskan Klee Kai Dog. *J Vet Intern Med* 2007;21:976-981.
58. Macpherson R, Scherer J, Ross ML, Gentry PA. Factor VII deficiency in a mixed breed dog. *Can Vet J* 1999;40:503-505.
59. Keeshen TP, Case JB, Runge JJ, *et al.* Outcome of laparoscopic ovariectomy or ovariectomy in dogs with von Willebrand disease or factor VII deficiency: 20 cases (2012–2014). *J Am Vet Med Assoc* 2017;251:1053-1058.
60. Marcos-Contreras OA, Smith SM, Bellinger DA, Raymer RA, Merricks E, Faella A, *et al.* Sustained correction of FVII deficiency in dogs using AAV-mediated expression of zymogen FVII. *Blood* 2016;127:565-571.
61. Callan MB, Aljamali MN, Margaritis P, Griot-Wenk ME, Pollak ES, Werner P, *et al.* A novel missense mutation responsible for factor VII deficiency in research Beagle colonies. *J Thromb Haemost* 2006;4:2616-2622.
62. Lisciandro SC, Hohenhaus A, Brooks M. Coagulation Abnormalities in 22 Cats with Naturally Occurring Liver Disease. *J Vet Intern Med* 1998;12:71-75.
63. Maddison JE, Watson AD, Eade IG, Exner T. Vitamin K-dependent multifactor coagulopathy in Devon Rex cats. *J Am Vet Med Assoc* 1990;197:1495-1497.
64. Littlewood JD, Shaw SC, Coombes LM. Vitamin Independent coagulopathy in a British Devon rex cat. *J Small Anim Pract* 1995;36:115-118.
65. Castaman G, Matino D. Hemophilia A and B: molecular and clinical similarities and differences. *Haematologica* 2019;104:1702-1709.
66. Graham JB, Buckwalter JA, Hartley LJ, Brinkhous KM. CANINE HEMOPHILIA. *J Exp Med* 1949;90:97-111.
67. Hough C, Kamisue S, Cameron C, *et al.* Aberrant Splicing and Premature Termination of Transcription of the FVIII Gene as a Cause of Severe Canine Hemophilia A: Similarities with the Intron 22 Inversion Mutation in Human Hemophilia. *Thromb Haemost* 2002;87:659-665.
68. Gentry PA, Johnstone IB, Sanford SE. Diagnosis of classic hemophilia (hemophilia A) in a standard poodle. *Can Vet J* 1977;18:79-81.
69. Fogh JM, Nygaard L, Andresen E, Nilsson IM. Hemophilia in dogs, with special reference to hemophilia A among German shepherd dogs in Denmark. I: Pathophysiology, laboratory tests and genetics. *Nord Vet Med* 1984;36:235-240.
70. Joseph SA, Brooks MB, Coccari PJ, Riback SC. Hemophilia A in a German shorthaired pointer: clinical presentations and diagnosis. *J Am Anim Hosp Assoc* 1996;32:25-28.
71. Brockmann M, Mensing N, von Luckner J, Müller E, Kehl A. Hemophilia A in a litter of Border Collies caused by a one base pair deletion in the F8 gene. *Vet Clin Pathol* 2023;52:607-612.
72. Hytönen MK, Viitanen S, Hundi S, Donner J, Lohi H, Kaukonen M. A frameshift deletion in F8 associated with hemophilia A in Labrador Retriever dogs. *Anim Genet* 2023;54:606-612.
73. Kuder H, Sandzhieva-Vuzzo L, Kehl A, Rappaport JM, Müller E, Giger U. A Single Base Insertion in F9 Causing Hemophilia B in a Family of Newfoundland–Parti Standard Poodle Hybrid Dogs. *Genes* 2021;12:1491.
74. Cotter SM, Brenner RM, Dodds WJ. Hemophilia A in three unrelated cats. *J Am Vet Med Assoc* 1978;172:166-168.
75. Littlewood JD. Haemophilia A (Factor VIII deficiency) in the cat. *J Small Anim Pract* 1986;27:541-546.
76. Johnstone IB, Morton JC, Allen DG. Factor VIII Deficiency in a Cat. *Can Vet J* 1987;28:671-673.
77. Littlewood JD, Evans RJ. A combined deficiency of factor VIII and contact activation defect in a family of cats. *Br Vet J* 1990;146:30-35.
78. Evans JP, Brinkhous KM, Brayer GD, Reisner HM, High KA. Canine hemophilia B resulting from a point mutation with unusual consequences. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:10095-10099.
79. Mauser AE, Whitlark J, Whitney KM, Lothrop CD. A deletion mutation causes hemophilia B in Lhasa Apso dogs. *Blood* 1996;88:3451-3455.
80. Slappendel RJ. Hemophilia A and hemophilia B in a family of French bulldogs. *Tijdschr Diergeneesk* 1975;100:1075-1088.
81. Sherding RG, DiBartola SP. Hemophilia B (factor IX deficiency) in an Old English Sheepdog. *J Am Vet Med Assoc* 1980;176:141-142.
82. Campbell KL, Greene CE, Dodds WJ. Factor IX deficiency (hemophilia B) in a Scottish terrier. *J Am Vet Med Assoc* 1983;182:170-171.
83. Verlander JW, Gorman NT, Dodds WJ. Factor IX deficiency (hemophilia B) in a litter of Labrador retrievers. *J Am Vet Med Assoc* 1984;185:83-84.
84. Feldman DG, Brooks MB, Dodds WJ. Hemophilia B (factor IX deficiency) in a family of German shepherd dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1995;206:1901-1905.

85. Dillon AR, Boudreaux MK. Combined factors IX and XII deficiencies in a family of cats. *J Am Vet Med Assoc* 1988;193:833-834.
86. Maggio-Price L, Dodds WJ. Factor IX deficiency (hemophilia B) in a family of British shorthair cats. *J Am Vet Med Assoc* 1993;203:1702-1704.
87. Lutze G, Kutschmann K, Fürst K, Schneppenheim R. [Hemophilia B (factor IX deficiency) with concomitant factor XII degradation in a male crossbreed cat]. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 2005;118:255-260.
88. Goree M, Catalfamo JL, Aber S, Boudreaux MK. Characterization of the Mutations Causing Hemophilia B in 2 Domestic Cats. *J Vet Intern Med* 2005;19:200-204.
89. Menegatti M, Peyvandi F. Factor X Deficiency. *Semin Thromb Hemost* 2009;35:407-415.
90. Heuss J, Weatherton L. A case of factor X deficiency in a Chihuahua dog. *Can Vet J* 2016;57:865-868.
91. Gookin JL, Brooks MB, Catalfamo JL, Bunch SE, Muñana KR. Factor X deficiency in a cat. *J Am Vet Med Assoc* 1997;21:576-579.
92. Lewandowska MD, Connors JM. Factor XI Deficiency. *Hematol Oncol Clin North Am* 2021;35:1157-1169.
93. Dodds WJ, Kull JE. Canine factor XI (plasma thromboplastin antecedent) deficiency. *J Lab Clin Med* 1971;78:746-752.
94. Knowler C, Giger U, Dodds WJ, Brooks M. Factor XI deficiency in Kerry Blue Terriers. *J Am Vet Med Assoc* 1994;205:1557-1561.
95. Feldman BF, Soares CJ, Kitchell BE, Brown CC, O'Neill S. Hemorrhage in a cat caused by inhibition of factor XI (plasma thromboplastin antecedent). *J Am Vet Med Assoc* 1983;182:589-591.
96. Kuder H, Dickeson SK, Brooks MB, *et al.* A Common Missense Variant Causing Factor XI Deficiency and Increased Bleeding Tendency in Maine Coon Cats. *Genes* 2022;13:792.
97. Otto CM, Dodds WJ, Greene CE. Factor XII and partial prekallikrein deficiencies in a dog with recurrent gastrointestinal hemorrhage. *J Am Vet Med Assoc* 1991;198:129-131.
98. Randolph JF, Center SA, Dodds WJ. Factor XII deficiency and von Willebrand's disease in a family of miniature poodle dogs. *Cornell Vet* 1986;76:3-10.
99. Green RA, White F. Feline factor XII (Hageman) deficiency. *Am J Vet Res* 1977;38:893-895.
100. Bender DE, Kloos MT, Pontius JU, Hinsdale ME, Bellingier DA. Molecular characterization of cat factor XII gene and identification of a mutation causing factor XII deficiency in a domestic shorthair cat colony. *Vet Pathol* 2015;52:312-320.
101. Maruyama H, Hosoe H, Nagamatsu K, Kano R, Kamata H. A novel missense mutation in the factor XII gene in a litter of cats with factor XII deficiency. *J Vet Med Sci* 2017;79:822-826.
102. Maruyama H, Brooks MB, Stablein A, Frye A. Factor XII deficiency is common in domestic cats and associated with two high frequency F12 mutations. *Gene* 2019;706:6-12.
103. Pelcovits A, Schiffman F, Niroula R. Factor XIII Deficiency: A Review of Clinical Presentation and Management. *Hematol Oncol Clin North Am* 2021;35:1171-1180.
104. Tritten L, Gillis-Germitsch N, Kockmann T, Schnyder M. Quantitative proteomics analysis of Angiostrongylus vasorum-induced alterations in dog serum sheds light on the pathogenesis of canine angiostrongylosis. *Sci Rep* 2021;11:283.
105. Fletcher DJ, Rozanski EA, Brainard BM, De Laforcade AM, Brooks MB. Assessment of the relationships among coagulopathy, hyperfibrinolysis, plasma lactate, and protein C in dogs with spontaneous hemoperitoneum. *J Vet Emergen Crit Care* 2016;26:41-51.
106. Kelly D, Juvet F, Moore G. Congenital protein C deficiency and thrombosis in a dog. *J Vet Intern Med* 2020;34:1300-1303.
107. Mischke R. [Hemostatic disorders as a complication of autoimmune hemolytic anemia in dogs]. *Dtsch Tierarztl Wochenschr* 1998;105:13-16.
108. Saugstad OD, Aasen AO, Guldvog I, Lium B, Lyngaas K, Amundsen E. Changes of components of the plasma kallikrein-kinin system during experimental lung insufficiency in dogs. *Acta Chir Scand Suppl* 1982;509:61-67.
109. Chinn DR, Dodds WJ, Selcer BA. Prekallikrein deficiency in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 1986;188:69-71.
110. Lisciandro GR, Brooks M, Catalfamo JL. Contact factor deficiency in a German Shorthaired Pointer without clinical evidence of coagulopathy. *J Vet Intern Med* 2000;14:308-310.
111. Okawa T, Yanase T, Shimokawa Miyama T, *et al.* Prekallikrein Deficiency in a Dog. *J Vet Med Sci* 2011;73:107-111.
112. Franchini M, Mannucci P. Past, present and future of hemophilia: a narrative review. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:24.
113. Lane WG, Sinnott-Stutzman VB. Retrospective evaluation of fresh frozen plasma use in 121 cats: 2009–2016. *J Vet Emergen Crit Care* 2020;30:558-566.
114. Barbry J, Poinard A, Bouzouraa T, Durand A, Balland O. Case report of unilateral retrobulbar hematoma associated with von Willebrand disease in a Doberman Pinscher dog. *Clin Case Rep* 2021;9:1235-1240.
115. De Pablo-Moreno JA, Miguel-Batuecas A, Rodríguez-Merchán EC, Liras A. Treatment of congenital coagulopathies, from biologic to biotechnological drugs: The relevance of gene editing (CRISPR/Cas). *Thromb Res* 2023;231:99-111.
116. Manno CS, Pierce GF, Arruda VR, *et al.* Successful transduction of liver in hemophilia by AAV-Factor IX and limitations imposed by the host immune response. *Nat Med* 2006;12:342-347.
117. Nguyen GN, Everett JK, Kafle S, *et al.* A long-term study of AAV gene therapy in dogs with hemophilia A identifies clonal expansions of transduced liver cells. *Nat Biotechnol* 2021;39:47-55.