

Dímero-D en perros con cáncer relacionado al grado, tipo de tumor y conteo plaquetario

D-dimer in dogs with cancer associated with grade, tumor type and platelet count

Angela Natalia Segovia-Gómez^{1*} , Edy Paul Castillo-Hidalgo²  y Darwin Rafael Villamarín-Barragan¹ 

¹Universidad Católica de Cuenca. Cuenca, Azuay, Ecuador.

²Universidad Católica de Cuenca, Posgrado, Health & Behavior HBr Group. Cuenca, Azuay, Ecuador.

*Correo electrónico: vetsanseb@outlook.es

RESUMEN

En la actualidad se han detectado varios trastornos clínicos relacionados con alteraciones hemostáticas en pacientes con Cáncer, reportados en humanos y perros. Ante esta realidad se proponen nuevos estudios diagnósticos como el Dímero-D (DD) aplicable a pacientes oncológicos. En Medicina Veterinaria, esta prueba es relativamente nueva y sirve para descartar posibles episodios tromboticos y ayuda al diagnóstico precoz de enfermedades relacionadas con la trombosis. El presente trabajo de investigación tuvo como objetivo medir valores de DD en nanogramos-mililitros⁻¹ (ng·mL⁻¹) en perros con cáncer, en los cuales se hizo un análisis multicéntrico de un total de 40 pacientes (n=40) en dos Hospitales Veterinarios de Quito y Guayaquil, en Ecuador. A los pacientes diagnosticados como oncológicos se les realizó una historia clínica detallada, posteriormente se les tomó una muestra de sangre en un tubo citratado, para después ser enviada al laboratorio donde se aplicaría la técnica de inmunofluorescencia para medir la cantidad de DD a través del equipo V-Check, V200 de Bionote, China, y una muestra en tubo con EDTA para hemograma en un equipo automatizado. Se analizaron además los resultados de las histopatologías, clasificándolos según su tipo y grado de tumor y se correlacionaron con los resultados del DD y conteo plaquetario. Entre los resultados se encontró correlación de DD con el tipo y grado de tumor, como también DD y el conteo de plaquetas; en este estudio, los tumores como hemangiosarcomas de bazo, los carcinomas y adenocarcinomas fueron los más comunes en presentar elevaciones de DD, y al igual que aquellos que presentaron una calificación más alta en la escala de grados histológicos.

Palabras clave: *Canis lupus familiaris*; cáncer; histopatología; Dímero-D; trombocitopenia

ABSTRACT

At present, clinical disorders related to hemostatic alterations have been detected in patients with human and canine Cancer. In view of this reality, new diagnostic studies have been proposed, such as the D-Dimer, applicable to oncological patients in Veterinary Medicine; this test is relatively new and is useful to rule out possible thrombotic episodes and helps in the early diagnosis of diseases related to thrombosis. The objective of the present investigation was to measure the value of D-Dimer on pre surgical Cancer dogs, in which a multicentric analysis was made on the total of 40 patients (n=40) in two Veterinary Hospitals in Quito and Guayaquil, Ecuador. For the patients diagnosed as oncological, it was created a detail clinical history, after that was taking a blood test in a treated tube with Sodium/Citrate to be sent to the lab which would apply the technique of immunofluorescence to measure the quantity of D-Dimer through the equipment V check v 200, Bionote, China, also sample in a tube with EDTA to check the blood count, also it was analyzed the histopathology of the 40 patients with their respective staging and it was correlated with the results of D-Dimer. Among the most relevant results of hemangiosarcoma tumors and the carcinoma, it was the most common in presenting elevations of D-Dimer as alterations on platelet count. Regarding to the results, D-Dimer correlation was found with the type and grade of tumor, as well as D-Dimer and platelet count; in this studio tumors such as hemangiosarcomas of the spleen, carcinomas and adenocarcinomas were the most common in presenting D-Dimer elevations, as well as those that presented high histological grade.

Key words: *Canis lupus familiaris*; cancer; histopathology; D-Dimer; thrombocytopenia

INTRODUCCION

El cáncer, en sus diferentes localizaciones y variantes es un importante problema de salud a nivel mundial, tanto en humanos como en animales. El término cáncer engloba un grupo numeroso de enfermedades que se caracterizan por el desarrollo de células anormales, que se dividen, crecen y se diseminan sin control en cualquier parte del cuerpo. Esto hace que al organismo le resulte difícil funcionar de la manera que debería hacerlo [4].

Se estima que el cáncer causa aproximadamente el 50 % de las muertes de las mascotas mayores de 8 años de edad (AdE). La expectativa de vida de las mascotas está creciendo debido a un mejor control de las enfermedades y con ello, crece la proporción de mascotas geriátricas, en quienes la incidencia de cáncer es más alta.

Hoy en día se sabe que hay una asociación entre el cáncer y el sistema hemostático y se ha determinado que existe un carácter de tipo dual, dado que, por un lado, las enfermedades neoplásicas contribuyen a la generación de un estado de hipercoagulabilidad por diversos mecanismos, por otro lado, el sistema hemostático parece desempeñar un papel determinante en puntos clave de los procesos de progresión tumoral [9].

Estudios en humanos revelan que, en el momento del diagnóstico, la mayoría de los pacientes con cáncer tienen pruebas de laboratorio de activación de la coagulación sistémica [7], por lo tanto, las alteraciones hemostáticas subclínicas se han asociado al cáncer y en pacientes caninos (*Canis lupus familiaris*) también parecen ser frecuentes y supone un peor pronóstico de la propia enfermedad neoplásica [1, 9]. Se sabe que el sistema hemostático actúa para mantener el delicado equilibrio entre el sangrado y la formación del coágulo, la formación inadecuada de trombos puede causar morbilidad y mortalidad significativas [12].

El Dímero-D (DD) es un marcador de generación y posterior degradación de fibrina, su vida media es de 6-8 horas(h), constituye el producto final de la degradación de un trombo rico en fibrina mediada por la acción secuencial de tres enzimas: trombina, factor XIII y plasmina [11] cuya principal aplicación en la práctica clínica habitual se enmarca en los algoritmos diagnósticos de la enfermedades y alteraciones del sistema hemostático como trombosis, tromboembolismo, y coagulación intravascular diseminada (CID) [9].

Las moléculas de DD son productos de la descomposición específicos asociados a la fibrinólisis fisiológica y patológica [16], por lo tanto, se considera una prueba de laboratorio útil y más sensible para la detección temprana y pronóstica del paciente oncológico con trastornos hemostáticos.

Reportes en humanos han informado que, existe una correlación entre la agresividad del tumor y el aumento de DD y sugieren su posible uso como marcador de pronóstico [17]. Por lo tanto, su elevación se asocia de forma única con enfermedades graves que incluyen principalmente tromboembolismo, sepsis y/o cáncer [15]. En otros estudios, se han observado niveles significativamente elevados de DD en pacientes caninos con metástasis a distancia [1], considerándose estos antecedentes, el incluir al DD en exámenes de rutina realizar mediciones frecuentes en el paciente oncológico servirá de apoyo al clínico al manejo, control y prevención de complicaciones hemostáticas del paciente con cáncer. Los valores normales permitidos de DD es hasta 250 nanogramos-mililitros⁻¹(ng·mL⁻¹), considerándose no alterado y mayor a este valor, alterado.

Otros elementos circulatorios lo constituyen las plaquetas, su función principal es activarse cuando pasan por un endotelio dañado y agregarse, para formar el tapón hemostático. Un desequilibrio en este sistema puede generar enfermedades o trastornos en la sangre que son clínicamente visibles, los conteos anormales han sido asociados a trastornos hemostáticos, valores inferiores a 150.000 microlitros (μL) (trombocitopenia), ya sea debido a su falta de producción, destrucción plaquetaria, secuestro plaquetario, infecciones o uso de ciertos antibióticos beta lactámicos que provocan conteos bajos de plaquetas y valores superiores a 500.000 μL (trombocitosis), debido a inflamaciones crónicas, endocrinopatías o tumores [5]. La disfunción de los componentes del sistema hemostático puede llevar al desarrollo de sangrados excesivos o coagulopatías, siendo estos trastornos bastante frecuentes en perros, en oncología se sospecha que está involucrada con la liberación de factores tumorales y citocinas, y que dependen de las diferentes etapas o naturaleza del tumor [18].

Frente a estos hallazgos en la fisiopatología, se ha identificado el recuento de plaquetas como un fuerte predictor de la presencia del cáncer [10].

La histopatología y la citología se establecen como procedimientos diagnósticos complementarios que permiten conocer el tipo y grado del tumor, lo cual permite junto con la evaluación del paciente con cáncer, su estadificación [3], ello permite a su vez tomar decisiones en cuanto al tratamiento de elección y proporcionar un mejor pronóstico para el paciente [2].

Debido a estos reportes se planteó como objetivo de esta investigación determinar los niveles de DD; correlacionarlos con el conteo de plaquetas y analizar con el estudio histopatológico, los valores de DD con el tipo y grado de tumor en perros con cáncer.

MATERIALES Y METODOS

La población en estudio estuvo conformada por 40 perros domésticos, machos y hembras, adultos entre 3-7 AdE (20 %) y en su mayoría geriátricos entre 8 - 16 AdE (80 %), los cuales eran pacientes oncológicos de dos hospitales Veterinarios de las ciudades de Quito (Neo canina) y Guayaquil (Dr. Pet) en el Ecuador, los mismos que fueron atendidos en un periodo de 7 meses, (octubre 2021 y abril 2022). En cada uno de los pacientes se registró su historia clínica, se realizó la anamnesis, y se consideraron signos como pérdida de peso, presencia de masas, úlceras que no cicatrizan, dolor, cojera entre otros, posteriormente se les realizó un protocolo de exámenes de rutina que incluyó Hemograma, química sanguínea, uroanálisis, ecografía, radiografías en algunos casos test de *giardia* y 4Dx (hemoparásitos), pruebas que permitieron realizar el análisis clínico de los pacientes y ser pre-diagnosticados como oncológicos. Ningún paciente había recibido tratamientos oncológicos anteriores, como quimioterapia.

A cada paciente se le tomó una muestra de sangre en forma aséptica mediante venopunción yugular, se emplearon jeringas de 3 mililitros (mL) con agujas hipodérmicas 23 Gauss. La sangre recolectada se colocó en tubos para plasma citratado (trisodicodihidratado) que se usan para pruebas de coagulación sanguínea, en este caso para la medición de DD y tubos con EDTA (Ácido etilendiaminotetraacético). El EDTA es un anticoagulante para análisis de sangre, el cual quela el calcio y detiene el proceso de coagulación, es usado para recuentos celulares y morfología de células hemáticas para hemogramas [3]. Posterior a su recolección, los tubos se invirtieron cuidadosamente

para asegurar la mezcla y evitando la formación de coágulos, ambas muestras fueron enviadas al laboratorio para su análisis.

La determinación de DD se realizó mediante el método de Inmunofluorescencia, que utiliza el principio de reacción antígeno-anticuerpo mediante un equipo V-Check, V200 de Bionote, China. En el hemograma se determinó el recuento de plaquetas mediante un analizador hematológico automático (VetScan, HM5, Hungría) utilizando sangre completa. El diagnóstico definitivo de los tumores se determinó mediante histopatología en un laboratorio de servicios externos.

Para el análisis estadístico se estudió la correlación entre las variables: DD (DD), grado de tumor, conteo de plaquetas y el tipo de tumor mediante el Análisis de Correspondencia Múltiple (ACM). Las asociaciones entre variables se representaron gráficamente. Las variables cercanas están correlacionadas estadísticamente, se identifica aquellas dimensiones que contienen la mayor parte de la variabilidad de los datos.

Los factores producidos se interpretaron mediante tres coeficientes estadísticos: la inercia, el valor propio y las coordenadas de contribución factorial. La inercia corresponde a la varianza explicada de las dimensiones, el valor propio permite cuantificar la inercia que produce una variable específica y la contribución factorial considera el grado de influencia una variable en relación con el resto de las variables. En el ACM, la distancia entre dos o más variables se interpreta a través de las correlaciones entre éstas. En este estudio, el método ACM se realizó en el software R [14], mediante la biblioteca FactoMineR [13].

RESULTADOS Y DISCUSION

El DD constituye el producto final de degradación de fibrina formada en los procesos de coagulación, por lo tanto, sus valores se ven aumentados en trastornos hemostáticos especialmente en el síndrome de CID y su presencia se considera como un valor pronóstico para el paciente oncológico.

Con fines de control, las muestras recolectadas en cinco pacientes al azar se les realizó el conteo manual de plaquetas, no observándose cambios significativos en sus resultados, y previo descarte de enfermedades infecciosas que den la sospecha de alteraciones en el control plaquetario.

Los resultados se agruparon de la siguiente manera para su evaluación: según los tipos de tumor en: hemangiosarcoma cutáneo (8); hemangiosarcoma de bazo (7) carcinomas mamarios (11); carcinoma escamoso cutáneo (1); adenocarcinoma intestinal (1); adenocarcinoma renal (1); carcinoma de células escamosas rectal (1); mastocitoma (3); sarcoma (1); Osteosarcoma (1); tumor pared vascular (1); neoplasia mesenquimatosa (1) tumor mixto benigno (3). Según los reportes de las histopatologías se clasificaron los grados de tumor en 0; 1; 2; 3; 4, a los resultados de DD se les clasificó en menor a 250 ng·mL⁻¹ como no alterado, y mayor a 250 ng·mL⁻¹ como alterado, y el conteo de plaquetas en normal, trombocitosis; mas de 500.000 plaquetas por microlitros (uL) y trombocitopenia; menor a 150.000 plaquetas·μL⁻¹. De esta manera se realizó la correlación entre los tumores con DD alterado (DDA) con el tipo de tumor, grado, y conteo plaquetario, y por otra parte se analizó los tumores con DD no alterado (DDnA) y los tumores que se reportaron como benignos.

En la FIG. 1 se observa una representación gráfica de los datos obtenidos del estudio. En forma generalizada, los tumores más frecuentes en este estudio fueron los carcinomas, seguidos por el hemangiosarcoma cutáneo y de bazo, los niveles de DD en su mayoría se encontraron valores menores a 250ng/mL, el grado histológico 2 y 3 fue el más frecuente, el conteo plaquetario en su totalidad fue normal encontrándose también valores de trombocitopenia y trombocitosis.

Análisis de correspondencia múltiple

Se utiliza este análisis para interpretar, desde un punto de vista gráfico, las relaciones de dependencia e independencia de un conjunto de variables categóricas a partir de los datos obtenidos.

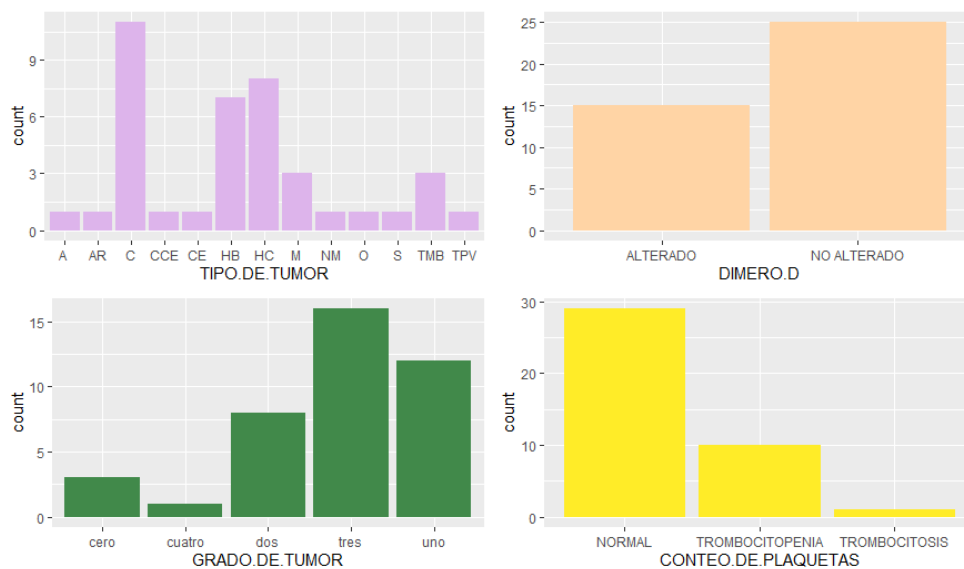


FIGURA 1. Dispersión de los individuos en análisis en cada categoría de las variables analizadas: DD, Grado de Tumor, Conteo de Plaquetas, tipo de tumor, representados de la siguiente forma: adenocarcinoma (A), adenocarcinoma renal (AR), carcinoma (C), carcinoma de células escamosas (CCE), carcinoma escamoso (CE), hemangiosarcoma bazo (HB), hemangiosarcoma cutáneo (HC), mastocitoma (M), neoplasia mesenquimatosa (NM), osteosarcoma (O), sarcoma (S), tumor mixto benigno (TMB), tumor pared vascular (TPV)

En la FIG. 2, el porcentaje de la varianza explica lo siguiente: el DD, conteo de plaquetas, grado y tipo de tumor fue del 14 % (valor propio: 0,66) para la dimensión 1 (eje x) y del 10,3 % (valor propio: 0,48) para la segunda (eje y). La inercia (suma de las varianzas) de estas dos dimensiones fue del 24,3 %.

Esto quiere decir que existe un valor significativo aceptable al objeto de estudio con las variables usadas.

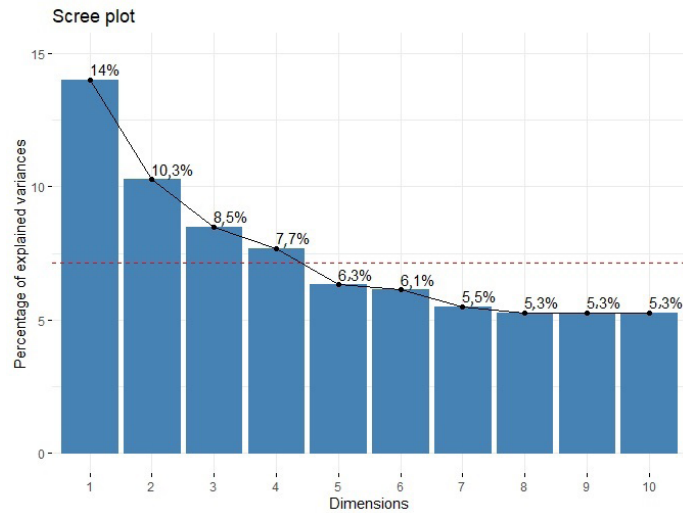


FIGURA 2. Porcentaje de variaciones explicadas de las dimensiones globales

En la FIG. 3 se muestran las primeras correlaciones, el Tumor Mixto Benigno (TMB)(20 %) y el Grado de Tumor (GTC) cero (20 %), seguidos del Grado de Tumor tres (GTC)(8 %), la Trombocitopenia (7,5 %), el Grado de Tumor uno (7 %) y el DD Alterado (DDA)(6,5 %) en las dimensiones 1 (eje x) y 2 (eje y), respectivamente. Las variables que contribuyen en menos proporción a la varianza presente correspondieron a las siguientes neoplasias: tumor en la pared vascular, sarcoma, y hemangiosarcoma cutáneo.

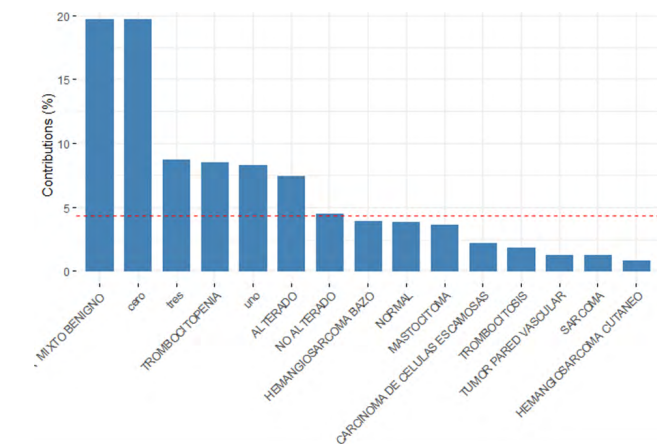


FIGURA 3. Porcentaje de las contribuciones de las variables para las dimensiones 1-2

Del mismo modo, las correlaciones entre cada categoría de las variables se muestran en la FIG. 4, la correlación se encuentra entre el TMB y el GTC cero de tumor. A continuación, se observó correlación entre los tipos y grado de tumor adenocarcinoma intestinal (0,72), adenocarcinoma renal (0,89), neoplasia mesenquimatoso (0,89), y hemangiosarcoma de bazo (6,56) con el DDA (0,62) y con el CP trombocitopenia, (6,8). Y, por último, se encuentra entre el conteo de plaquetas normal (CPN) y el DDnA.

El análisis arrojó, por lo tanto, por un lado, correlación entre el DD con el grado y el tipo de tumor, y la otra correlación entre el CP y el DD.

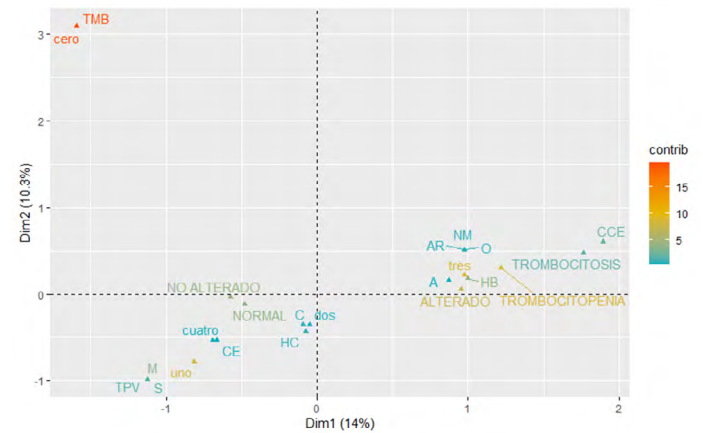


FIGURA 4. Gráfico de ACM bidimensional. Correlaciones entre las variables

En el estudio realizado se observaron niveles altos de DD en 15 perros (37,5 %) del total de estudio (n=40). El hemangiosarcoma fue el tumor más común, con niveles alterados de DD, con un total de 9 perros (22,5 %), de los cuales 5 fueron en bazo y de grado histológico 3, que reportaron trombocitopenia; 4 fueron cutáneos de grado histológico 2 y 3; entre éstos solo 1 fue de grado histológico 4, y reportó metástasis a distancia y CPN; estos tipos de tumores son procedentes del endotelio vascular y se originan a partir de células pluripotenciales de la medula ósea que circulan en la sangre [2], por eso su estrecha relación con el sistema hemostático. Los tumores como los carcinomas, en un total de 4 perros (10 %) presentaron mayor relación entre DDA junto con cambios en el CP presentando así trombocitopenia y de grado tumoral 2 y 3. Se registraron 2 perros (5 %) con tumores intestinales, que presentaron cambios en todas las variables estudiadas, uno se trataba de Adenocarcinoma intestinal, el cual presentó elevaciones de DD de grado histológico 3, y CPN, el otro tumor intestinal se trató de un Carcinoma de células escamosas en recto con DDA de grado histológico 3 y trombocitopenia, la literatura describe a los tumores intestinales poco frecuentes en perros, pero su incidencia es mayor a otras especies, sin embargo, en su presencia suelen ser muy agresivos. Estudios en humanos revelan que los tumores intestinales, especialmente el adenocarcinoma, provocaban trombosis venosas y CID, y éstos a su vez presentaron DD, tiempo de protrombina elevados, y trombocitopenia, determinando que la coagulopatía asociada al adenocarcinoma debe considerarse la causa subyacente [8].

Los tumores benignos no presentaron elevaciones de DD, en este caso se trataba de tumores mixtos benignos de un total de 3 (7,5 %).

El resto de los tumores malignos en 22 perros a (55 %), entre los grados 1 y 2 presentaron CPN y DDnA.

Dentro del estudio, 3 perros (7,5 %) en su panel de exámenes se les realizó test de *Giardia* spp. dando resultados negativos, dichos pacientes oncológicos reportaron DDA y se trataban, respectivamente, de aquellos que presentaron carcinoma rectal, adenocarcinoma intestinal y mastocitoma; se mencionan estos análisis ya que estudios realizados en perros con *Giardia* spp. indican elevaciones de DD como un probable vínculo entre la condición protrombótica e inflamatoria de la propia enfermedad [6], es importante recalcar que el resto de los pacientes no se les realizó el test ya que no presentaron signología clínica de sospecha de dicha infección.

Se observaron también otros hallazgos: 39 perros (97,5 %) mostraron alteraciones en el hemograma como leucocitosis, principalmente neutrofilia y linfocitosis, conocidos como signos de inflamación, solo 1 perro (2,5 %) no mostró alteración, por otra parte 9 perros (22,5 %) presentaron también diferentes tipos de anemia. Además, se determinó que 32 perros (80 %) fueron geriátricos.

CONCLUSIONES

Como se aprecia en los resultados y los análisis estadísticos, los niveles de DD fueron más elevados en los pacientes con tumores malignos, observándose relación con los que presentaron alto grado histológico. El tipo de tumor, como fue en el caso de los carcinomas, adenocarcinomas y hemangiosarcomas, estaba relacionado con resultados de DDA, en comparación a los otros tumores presentes en este estudio.

El conteo de plaquetas no es un valor que se asocie directamente con el DDA, el estudio demostró que los pacientes con DDA solo la mitad reportó trombocitopenia mientras que la otra mitad CPN.

La medición de DD demuestra un valor pronóstico de los pacientes con enfermedades crónicas en este caso los oncológicos.

La progresión de la enfermedad es un factor muy importante que también se debe considerar, ya que las variables estudiadas pueden variar en la etapa del paciente oncológico por lo que el DD debe ser una prueba rutinaria en todo el proceso del tratamiento del paciente con cáncer.

Los hallazgos de estos resultados también radican en aumentar la conciencia de los Médicos Veterinarios en incluir el análisis de DD en pacientes oncológicos, como un predictor precoz de complicaciones hemostáticas como trombosis, y el riesgo de coagulación intravascular diseminada, lo que permitirá la toma de mejores decisiones terapéuticas.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece la colaboración del Centro Oncológico Veterinario Neocanina de la Ciudad de Quito y al Hospital Veterinario Dr. Pet de la Ciudad de Guayaquil.

Conflictos de intereses

Los autores certifican que no existen conflictos de interés en la presente investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- [1] ANDREASEN, E.B.; TRANHOLM, M.; WIINBERG, B.; MARKUSSEN, B.; KRISTENSEN, A.T. Haemostatic alterations in a group of canine cancer patients are associated with cancer type and disease progression. **Acta Vet. Scandinav.** 54 (1): 1-8. 2012. <https://doi.org/fzgxgq>.
- [2] COUTO, G.; MORENO, N. Biopsia. En: **Oncología Canina y Felina**. Servet Editorial Grupo Asis Biomedica S.L. Zaragoza - España. Pp 21-22. 2013.
- [3] COWELL, R.L.; TYLER, R.D.; MEINKOTH, J.H.; DENICOLA, D.B. Recogida y preparación de muestras En: **Diagnóstico Citológico y Hematológico**. Elsevier.España. Pp 492. 2009.
- [4] CUNNINGHAM, J.; KLEIN, B. Control del ciclo celular. En: **Fisiología Veterinaria**. Elsevier Saunders, Barcelona - España. Pp 718. 2009.
- [5] CERON, J. Pruebas Analíticas. En: **Análisis clínicos en pequeños animales**. 1era. Ed. Inter-Medica Editorial Buenos Aires-Argentina. Pp 74-76. 2014.
- [6] HAYDARDEDEOGLU, A.E.; URAL, K.; ORMAN, A.; URAL, D.A. Dimer como marcador procoagulante en asociación con el progreso de la enfermedad durante la giardiasis en perros. **Rev. MVZ. Córdoba**. 23(2): 6727-6733 2018. <https://doi.org/jmvh>.
- [7] KHANGAROT, S.S.; GUPTA, N.; GOSWAMI, B.; HADKE, N.S.; LAL, P.; GUPTA, N.; KHURANA, N. Correlation of D dimer and factor VIII levels with histopathology in patients with breast carcinoma. **Cancer Biomarkers**. 7(6): 305-314. 2011. <https://doi.org/jmvj>.
- [8] KLENNER, A.F.; GREINACHER, A.; KUVIKOVA, A.; DÖLKEN, G.; BUSEMANN, C. Severe Disseminated Coagulopathy Caused by Adenocarcinoma with Bone Marrow Metastasis. **Oncol. Res. Treatm.** 36(5): 292-294. 2013. <https://doi.org/gbc67c>.
- [9] LECUMBERRI, R.; PEGENAUTE, C.; PARAMO, J. A. Aplicabilidad clínica de la determinación de dímero-D en pacientes con cáncer. **Med. Clin.** 137(10): 453-458. 2011. <https://doi.org/c229h2>.
- [10] LÓPEZ, J.I.; CAICEDO, G.M.; CÁRDENAS, L.F.; HERRERA, J.M., RAMÍREZ, L.P.; OCAMPO-TORO, E.; VELASCO, M.; GUERRERO, Á.J. Trombocitosis en tumores sólidos: **Rev. Colomb. Hematol. Oncol.** 7(1): 51-58. 2020. <https://doi.org/jmvk>.
- [11] MORALES, M.; AGRAMONTE, O.; TAMAYO, Y. Utilidad Diagnóstica del dímero D cuantitativo. **Rev. Cubana Hematol. Inmunol. Hemoterapia**. 36(4): e1144. 2020. En línea: <https://bit.ly/3Vd1A1D>. 07/06/2022.
- [12] RILEY, R.S.; GILBERT, A.R.; DALTON, J.B.; PAI, S.; MCPHERSON, R.A. Widely used types and clinical applications of D-dimer assay. **Lab. Med.** 47(2): 90-102. 2016. <https://doi.org/f8ph89>.
- [13] R CORE TEAM. Language and Environment for Statistical Computing. 2019. Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. En línea: <https://www.r-project.org/>. 08/06/2022.
- [14] LE, S.; JOSSE, J.; HUSSON, F. FactoMineR: An R package for multivariate analysis. **J. Statist. Softw.** 25(1): 1-18. 2008.
- [15] SCHUTTE, T.; THIJIS, A.; SMULDERS, Y.M. Never ignore extremely elevated D-dimer levels: they are specific for serious illness. **The Netherlands J. Med.** 74(10): 443-448. 2016. <https://bit.ly/30mGo7c>. En línea: 06/06/2022.

- [16] SONG, J.; DROBATZ, K.J.; SILVERSTEIN, D.C. Retrospective evaluation of shortened prothrombin time or activated partial thromboplastin time for the diagnosis of hypercoagulability in dogs: 25 cases (2006–2011). **J. Vet. Emerg. Critic. Care.** 26(3): 398–405. 2016. <https://doi.org/jmvm>.
- [17] TÖRÖK-NAGY, B.; VAJDOVICH, P.; BALOGH, L.; THURÓCZY, J.; DÉNES, B. Evaluation of the performance of a human D-dimer test in dogs with neoplasia. **Acta Vet. Hungarica.** 68(3): 242–250. 2020. <https://doi.org/jmvn>.
- [18] VILAR-SAAVEDRA, P.; LARA-GARCÍA, A.; ZALDÍVAR-LÓPEZ, S.; COUTO, G. Hemostatic abnormalities in dogs with carcinoma: A thromboelastographic characterization of hypercoagulability. **The Vet. J.** 190(2): e78–e83. 2011. <https://doi.org/dkm5f8>.