

V HOSPITALES VETERINARIOS



REVISTA DE MEDICINA Y CIRUGÍA PARA ANIMALES MENORES Y EXÓTICOS

VOLUMEN 4 • NÚMERO 3 • SEPTIEMBRE • 2012



Revista

HOSPITALES VETERINARIOS

DESARROLLADA ÍNTEGRAMENTE POR PROFESIONALES DE LA ESPECIALIDAD.

Contenido

- 62** **Estudio preliminar cronofarmacocinético del fenobarbital en perros sanos.**
Germán Zurbriggen.
Diego Graiff.
María Dolores San Andrés Larrea.
MaríaVictoria Barahona Gomariz.
Marcelo Priotto.
Marcela Faya.
- 67** **Caso clínico: Artritis séptica neutrofílica producida por *Ehrlichia spp.* en un perro con enfermedad renal.**
Ignacio Troncoso T.
Romy Weinborn A.
Daniela Castillo V.
Macarena Zanelli G.
Claudia López A.
- 75** **Actualización de la Peritonitis Infecciosa Felina.**
Magdalena Prieto.
Alberto Acuña.
- 83** **Actualización de la terapia del paciente canino con linfoma.**
Soledad Flores.
Héctor del Riego.

Revista **HOSPITALES VETERINARIOS**

DESARROLLADA ÍNTEGRAMENTE POR PROFESIONALES DE LA ESPECIALIDAD.

Director

Revista Hospitales Veterinarios

Dr. Ramón Faúndez V.

COMITÉ EDITORIAL

Presidente

Dra. Lina Sanz Aguirre.

lina.sanzcat@gmail.com

Santiago, Chile.

Editores asociados

Dr. Rodrigo Humberto Tardón Brito.

rtardon@udec.cl

Concepción - Chile.

Dr. Alfonso Eduardo Sánchez Riquelme

profesanchez@gmail.com

Viña del Mar - Chile.

CONSULTORES

[Editorial Board]

Dr. Enzo Bosco Vidal, Chile

Dr. Daniel González Acuña, Chile

Dra. Loreto Muñoz Arenas, Chile

Dr. Fernando Pellegrino, Argentina

Dr. Rodolfo Paredes Esparza, Chile

Dra. Mónica Recabarren Alarcón, Chile

DISTRIBUCIÓN GRATUITA

Prohibida la reproducción parcial o total
sin permiso previo del director.

Volumen 4 Número 3 - 2012

Edición y Producción General

MULTIMAGEN EDITORA

Av. Antonio Varas 1472

Of. 103

Providencia

Teléfono (56-2) 341 25 39

multimagen.editora@gmail.com

Santiago - Chile

2012



“... Y él estará protegido por un año”

Nobivac KC

Primera y única vacuna en Chile contra la
Traqueobronquitis Infecciosa Canina



RÁPIDA ACCIÓN, INMUNIDAD DE LARGO PLAZO

Intervet Veterinaria Chile Ltda.
Mariano Sánchez Fontecilla 310, Piso 7
Las Condes, Santiago, Chile
T: 56 (2) 350 6201 / 56 (2) 231 2848



“Que tu alimento sea
tu primera medicina”



- ◆ En **Royal Canin** la investigación está enfocada exclusivamente hacia los **Perros y Gatos**, sin antropomorfismo
- ◆ En el núcleo del proceso innovador, la Investigación y Desarrollo de **Royal Canin** ha permitido mejorar el conocimiento mundial de la **Nutrición-Salud**
- ◆ Un objetivo importante de los investigadores que trabajan para **Royal Canin** es **compartir su conocimiento** con los demás veterinarios a través de **numerosos** artículos y publicaciones


ROYAL CANIN

JORNADAS CLÍNICAS INTERDISCIPLINARIAS

DE MEDICINA EN PEQUEÑOS ANIMALES.

19 AL 20
DE OCTUBRE



Jornada Inter-Clínicas

PROGRAMA

Jornada Inter-Clínicas

Viernes 19 de Octubre

Hora	Actividad
8:00 - 9:00	Acreditación
9:00 - 10:00	Dr. Mario Báez Reanimación cerebral en trauma encéfalo craneano. A propósito de un caso. Vet´s
10:00 - 11:00	Dra. Marcela Navas. HVS Abordaje del paciente felino con efusión pleural
11:00 - 11:30	Café
12:00 - 13:00	Dr. Jaime Vergara. Instituto Neurológico Importancia del tratamiento del paciente en status epiléptico
13:00 - 14:00	Almuerzo
14:15 - 15:15	Dr. Javier Green Caso clínico Neurológico
15:15 - 16:15	Dr. Rodrigo Cisneros. Instituto Neurológico Caso clínico: Piogranuloma aséptico epidural
16:15 - 16:45	Café.
16:45 - 17:30	Dra. Lina Sanz Aplicación del tratamiento con células madre para felinos con fallo renal crónico
17:30 - 19:00	MESA REDONDA. Discusión de casos clínicos

Sábado 20 de Octubre

Hora	Actividad
9:00 - 10:00	Dr. Juan Pedro Peña. VET`S ¿Como optimizar la insulino terapia en el diabético descompensado? A propósito de un caso
10:00 - 11:00	Dr. Iván Muñoz. Instituto Neurológico Estudio retrospectivo de pacientes caninos con síndrome convulsivo, descripción de casos clínicos
11:00 - 11:30	Café
12:00 - 13:00	Dr. Héctor del Riego. HVS Osteosarcoma osteoblástico. A propósito de un caso
13:00 - 14:00	Almuerzo
14:15 - 15:15	Dr. César Villalta. VET`S Ventilación mecánica en fístula broncopleural y distress respiratorio: Aumenta la presión positiva la fuga en la fístula? Reporte de un caso
15:15 - 16:15	Dr. Rodrigo Frávega. HVS Lupus eritematoso revisión de cinco casos
16:15 - 16:45	Café
16:45 - 17:30	Dra. Daniela Paz Aguilar Torres. VET`S Implementación de BLUE protocol como manejo de la insuficiencia respiratoria. A propósito de un caso
17:30 - 19:30	MESA REDONDA, discusión de casos clínicos
18:30 - 19:00	Ceremonia de clausura

María Angélica Guzmán
Fonos: 544 0996 / 9-7319523
mangelicaguzman@yahoo.com.ar

Previcox^{MR}



Contra el Dolor, supera todo lo conocido
en AINE COX2 Selectivos

ADVANTIX[®]

Antiparasitario externo spot-on para perros



PULGAS



GARRAPATAS



ZANCUDOS



www.bayer.cl
www.clubdemascotas.cl
www.tenenciaresponsable.cl



Bayer

Estudio cronofarmacocinético del fenobarbital en perros sanos.

Chronopharmacokinetic study of phenobarbital in dogs.

Germán Zurbriggen¹ MV; **Diego Graiff**¹ MV, MSc; **María Dolores San Andrés Larrea**² MV, PhD; **MaríaVictoria Barahona Gomariz**² MV, PhD; **Marcelo Priotto**¹ MV; **Marcela Faya**¹ MV, EMAP. PhD.

Recibido: Julio 2012

Aceptado: Agosto 2012

Resumen

El fenobarbital sódico es un barbitúrico utilizado como agente anticonvulsivante. Presenta ciertos efectos colaterales como sedación, ataxia, polidipsia, poliuria y polifagia, que tienden a desaparecer en pocos días. La cronofarmacocinética estudia las variaciones farmacocinéticas de los fármacos a lo largo de un ritmo biológico. El objetivo fue establecer las posibles influencias de los ritmos biológicos en el comportamiento farmacocinético del fenobarbital en perros. Se utilizaron 6 perros, adultos, mestizos, hembras, en anestro y en correcto estado sanitario. Fueron tratados con Fenobarbital sódico FADA (5%) a dosis de 5 mg/Kg vía endovenosa lenta. El régimen de luz fue natural propio de los meses abril y mayo, en Córdoba, Argentina. Tres animales fueron tratados a las 11:30 horas y los otros tres a las 00:00hr invirtiéndolos luego de cuatro semanas. La sangre se extrajo a tiempo prefijado durante diez días y fue cuantificada con el método de inmunoensayo de fluorescencia polarizada. El análisis farmacocinético se realizó con el programa de ajuste farmacocinético lineal (PKSOLUTION) y el análisis estadístico mediante un test t-student. Existieron diferencias significativas en el aclaramiento ($p=0,0244$). A futuro, sería necesario incrementar el "n" y disminuir el intervalo entre administraciones (cada 6 hr.) para definir más precisamente la curva de variación cronobiológica.

Palabras Claves: Cronofarmacología, Fenobarbital sódico.

Summary

Sodium phenobarbital is a barbituric used as an anticonvulsive agent. It presents several collateral effects such as sedation, ataxia, polydipsia, polyuria, polyphagia, which tend to disappear in a few days. Chronopharmacokinetic studies the pharmacokinetic variations of drugs, all along a biological rhythm.

Our objective is to establish the possible influence of the biological rhythms on the pharmacokinetic behavior of phenobarbital in dogs.

We used 6 dogs, adults, mixed, female, anoestrus and in proper sanitary conditions. They were treated with Phenobarbital sodium FADA (5%) at doses of 5 mg/kg intravenously, applied slowly. Light was natural, typical of the months of April and May in Cordoba.

Three animals were treated at 11:30 am and the other three at 24:00 pm. After four weeks this procedure was inverted.

Blood was collected at a prefixed hour during ten days and was quantified with the method of fluorescence polarization immunoassay.

The pharmacokinetic analysis was adjusted with the lineal pharmacokinetic program (PKSOLUTION) and the statistical analysis, using a test t-student. There were significant differences in clearance ($p=0.0244$). In the future it would be necessary to increase the "n" and reduce the interval between the administrations of the drug (every 6 hs), to define more precisely the variation in the chronobiology curve.

Keywords: Chronopharmacology, Phenobarbital sodium.

Introducción

El fenobarbital sódico es un barbitúrico de acción larga utilizado, fundamentalmente, como agente anticonvulsivante. Entre sus contraindicaciones se encuentran enfermedad hepática grave, nefritis o depresión respiratoria grave¹. A su vez, se pueden nombrar ciertos efectos colaterales, al inicio del tratamiento, entre los que destacan sedación, ataxia, polidipsia, poliuria, polifagia; signos clínicos que tienden a desaparecer a medida que la fármaco alcanza el estado estacionario (7 a 10 días de tratamiento). Tras la estabilización de los niveles plasmáticos comienzan a desaparecer la ataxia y sedación, pudiendo persistir los demás signos clínicos, principalmente la polifagia. Su uso sistemático produce inducción enzimática

hepática, con autoinducción, por lo que sus niveles séricos deben ser controlados periódicamente.²

La homeostasis fue definida por Claude Bernard en 1878 (del griego *homeo* que significa «similar», y *estasis*, «estabilidad») como la capacidad que tienen los organismos vivos de adaptarse a las características variables del medio ambiente, manteniendo prácticamente inalteradas sus constantes biológicas (temperatura corporal, niveles hormonales, frecuencia cardíaca, etc.).³ Esto supone la aparición de mecanismos endógenos capaces de modificar el llamado "medio interno", con la finalidad de adaptarse constantemente a las variaciones ambientales.⁴

¹ Hospital Veterinario, Universidad Católica de Córdoba, Av. Armada Argentina 3555, Córdoba, Argentina.

² Dpto. de Toxicología y Farmacología, Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense de Madrid, Av. Puerta de Hierro s/n, Madrid, España.

El avance en las técnicas analíticas, ha demostrado que las constantes biológicas manifiestan fluctuaciones, que se ajustan a una periodicidad cíclica. Estos ciclos se repiten a intervalos prácticamente regulares dando origen a un *ritmo biológico*, que atendiendo al intervalo de tiempo se pueden manifestar cada pocas horas generando los ciclos *ultradianos*, cada 24 horas dando lugar a los *ritmos circadianos*, cada semana, mes o estación del año siendo estos los ritmos *infradianos*. También existen *ritmos plurianuales*, en relación con el movimiento cíclico del cosmos.⁴ Desde un punto de vista clínico, el más importante es el ritmo circadiano, regulado por las horas de luz-oscuridad o, mejor dicho, por el ciclo vigilia-sueño. Se entiende como cronofarmacología la ciencia que estudia los conceptos o la influencia de los ritmos biológicos y los relaciona con los conocimientos propios de la farmacología. Son ramas de la cronofarmacología la cronocinética o cronofarmacocinética, que estudia las variaciones farmacocinéticas de los fármacos a lo largo de un ritmo biológico; la cronestesia, que estudia las variaciones cronobiológicas de los receptores o lugares de acción de los fármacos en función del momento del ritmo biológico; y la cronérgia, encargada de estudiar el efecto propio del fármaco producto de la interacción entre la cronocinética y la cronestesia.⁴ Basado, entre otros aspectos, en que el fenobarbital presenta una unión a proteínas plasmáticas (principalmente a la albúmina) del 45%,⁵ que existen variaciones circadianas en las concentraciones séricas de albúmina en perro⁶ o, que según algunos autores en seres humanos y ratas el nivel de proteínas plasmáticas decrece durante el período de descanso (nocturno), modificando la biodisponibilidad del fármaco, es que se plantea como hipótesis la posible variación cronofarmacocinética del fenobarbital sódico en caninos. Otro indicio que reafirma la necesidad de elaborar esta hipótesis se basa en que existen variaciones circadianas en los parámetros farmacocinéticos tras la administración oral de hexobarbital en esta especie.⁸

El objetivo general de este trabajo fue establecer las posibles influencias de los ritmos biológicos en la caracterización del comportamiento farmacocinético del fenobarbital en perros sanos. Teniendo como objetivos específicos el sentar las bases para posteriores estudios cronofarmacocinéticos del fenobarbital en animales en distintos estados fisiológicos y bajo distintas situaciones ambientales, así como el de valorar la posible utilización de los resultados obtenidos, para establecer regímenes terapéuticos en perros que presenten distintos síndromes epilépticos, optimizando su uso y disminuyendo la aparición de reacciones adversas.

Materiales y métodos

Animales:

Se utilizaron 6 perros mestizos hembras, pertenecientes a los caniles de la Universidad Católica de Córdoba. Su edad osciló entre los 3 y 4 años de edad y con un peso de entre 14 y 19 Kg. Se aseguró el correcto estado sanitario de los animales estudiados corroborando la ausencia de signos clínicos de enfermedad infecciosa o parasitaria y realizando chequeos clínicos y análisis bioquímicos (hemograma completo, perfil renal de urea y creatinina, perfil hepático con GOT, GPT, FA, albúmina y bilirrubina (BD, BI, BT). Dicho control general se realizó 7 días antes de iniciar la experiencia. Los animales fueron alimentados con pienso comercial administrado dos veces al día (125 - 175 g) y agua *ad libitum*. El régimen de luz fue el natural y se correspondía con la distribución luz-oscuridad propia de los meses abril y mayo, en Córdoba, Argentina. Para dicho trabajo, se cumplió con todas las normas establecidas por el centro de Bioética de la Universidad Católica de Córdoba.

Fármaco y Dosis:

Fenobarbital sódico inyectable FADA (5%). La dosis seleccionada fue de 5 mg/Kg por vía IV lenta.

Diseño experimental

Se utilizó un diseño cruzado en el que los animales fueron enumerados y divididos aleatoriamente en dos grupos de 3 animales cada uno (A y B), a los cuales, previo ayuno de 12 horas, se les administró el fenobarbital a la dosis elegida en la vena yugular derecha, en horas contrapuestas: 11:30 horas para el grupo A y 00:00 horas para el grupo B. Tras un período de descanso de 4 semanas, se invirtieron los grupos designándole al grupo B el horario diurno (12:00 horas) y al grupo A el horario nocturno (00:00 horas).

Toma de muestras

Se extrajeron con jeringas desechables 5 ml de sangre de las venas cefálicas antebraquiales y, como última alternativa, de la vena yugular opuesta a la de la administración. Los tiempos de extracción post-administración fueron: 0; 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 8; 12; 24; 36; 48; 72; 96; 120; 168 y 240 horas. Inmediatamente después de la extracción, la sangre se traspasó a tubos de ensayo rotulados, se dejó coagular y luego se separó el suero mediante centrifugación. Dicho proceso fue realizado a 3500 rpm durante 10 min. Las muestras se dividieron en dos alícuotas en tubos eppendorf. Una de ellas se congeló a -20°C y la otra se mantuvo en refrigeración hasta su envío al laboratorio de análisis, manteniendo en

todo momento la cadena de frío.

Previamente a comenzar la segunda etapa del estudio, se realizó una nueva toma de muestra, para comprobar el nivel cero de fenobarbital en sangre de cada animal. Durante este período, por razones de bienestar animal, se tuvo que apartar un animal, lo que obligó a realizar el análisis estadístico con cinco animales (n=5) en vez de seis (n=6) como se había planteado inicialmente.

Método de cuantificación

Para la cuantificación del fármaco en sangre, se utilizó *inmunoensayo de fluorescencia polarizada* (FPIA) utilizando reactivos y autoanalizador TDx de la firma Abbott. Las muestras se procesaron por triplicado informándose el promedio de las tres lecturas. Los resultados fueron corroborados por cromatografía líquida de alta resolución con detección ultravioleta (HPLC-UV) (datos no publicados).

Procesamiento de datos

Análisis farmacocinético

Los valores de las concentraciones plasmáticas obtenidos de cada animal se ajustaron a un modelo no compartimental mediante el programa de ajuste farmacocinético lineal (PKSOLUTION).

Análisis estadístico

Las medias aritméticas de los valores de los parámetros farmacocinéticos principales, para cada grupo, se compararon mediante métodos paramétricos con un test *t-student*, con la ayuda del programa informático *Infostat*®.⁹

Resultados y discusión

Los parámetros farmacocinéticos obtenidos y la representación gráfica de las concentraciones plasmáticas frente al tiempo, mañana respecto a la noche, quedan reflejados en la tabla 1 y gráfico 1, respectivamente.

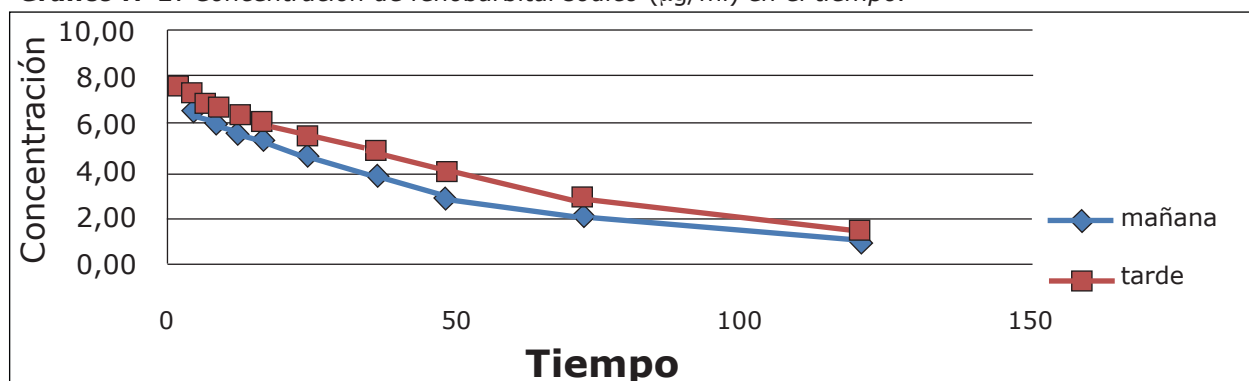
Para este trabajo se utilizó la vía de administración endovenosa, a tiempos que resultaron adecuados al fin previsto,¹⁰ con el objeto de analizar el comportamiento del fármaco sin las posibles interferencias que pudieran surgir tras su administración por otras vías, como consecuencia de los fenómenos de absorción, especialmente por la interacción del fármaco con la dieta. De esta manera, se podrían atribuir las posibles modificaciones en su comportamiento al factor "hora de administración" junto con las variaciones inter e intra individuales. Por esa razón, se utilizó un diseño cruzado, de forma que se redujeran al máximo esos factores. De otro modo, hubiera sido necesario un número más elevado de animales, que permitiera contrarrestar los efectos de variabilidad de otras vías de administración o un diseño en paralelo, efecto arrastre, etc. No obstante y a tenor de la variabilidad expresada en las desviaciones estándar (tabla 1) se *justificaría* la realización de nuevas experiencias con "n" mayores. El "n" estimado para variables cuantitativas es de once (n=11), para lo cual se calculó el "n" de cada parámetro farmacocinético y en cada horario (mañana y noche), luego se calculó el promedio entre los valores diurnos y nocturnos y se expresó en la Tabla 1, como "n" promedio.

Se puede observar que sólo existen diferencias significativas en el *aclaramiento* (Cl) ($p=0,0244$), no observándose en el resto de los parámetros farmacocinéticos, pudiéndose atribuir este hecho al bajo tamaño muestral (n=5), como se comentó, si bien éste es un estudio preliminar.

El volumen de distribución (Vd), a pesar de no mostrar diferencias significativas entre los grupos de mañana y noche, como consecuencia de la DS del grupo de mañana, se vio, levemente, aumentado tras la administración matinal. Los dos factores que podrían influir serían la unión a proteínas y el pH. La unión a proteínas plasmáticas es mayor por la mañana³, pero al ser

Tabla Nº1: Parámetros farmacocinéticos, "n" calculados y nivel de significancia ($p<0,05$)

	Mañana	Noche	"n" promedio	p-valor
Semivida (h)	40,60 ± 8,80	50,80 ± 22,10	10,65*	0,0696
ABC (µg-h/ml)	324,32 ± 95,75	463,5 ± 135,60	7,79*	0,0720
MRT (ml/h)	57,58 ± 11,85	72,26 ± 30,90	10,16*	0,2108
Vd (ml/kg)	700 ± 141,40	620 ± 44,70	2,10*	0,5864
Cl (ml/h/Kg)	12,8 ± 3,95	9,6 ± 3,25	9,46*	0,0244
*Los valores de "n" fueron calculados con la formula: $n = \frac{(2t_{(1-\alpha/2)} S)^2}{e^2}$				

Gráfico N°1: Concentración de fenobarbital sódico ($\mu\text{g/ml}$) en el tiempo.

relativamente baja su capacidad de unión (45%), la influencia no debería ser muy grande; por otro lado, el pH sanguíneo en perros es menor en las horas nocturnas y como el fenobarbital es un base débil ($pK_a=7,3$) cuyo grado de ionización se modifica por el pH del medio en el que se encuentre, los valores mayores de pH en las horas matutinas permitirían que un porcentaje más alto del fármaco se encuentre en forma no ionizada, facilitando una mayor distribución hacia los tejidos en ese horario y, consecuentemente, habría una menor concentración plasmática, que redundaría en un mayor Vd.

Los fármaco con un aclaramiento más intenso presentan un ABC menor,^{11,12} como consecuencia del mayor grado de eliminación. La diferencia en el aclaramiento (CI) coincide con los resultados publicados,⁴ en el que el CI es más intenso por la mañana, generando así un descenso diurno más pronunciado de los niveles plasmáticos del fármaco. Por vía renal se elimina hasta un 25% del fenobarbital, siendo este valor variable en función del pH urinario. Valores mayores de pH sanguíneo matinal⁸ inducirían una alcalinización de la orina lo que llevaría a un mayor aclaramiento renal del fármaco. Otro de los factores que afectan el aclaramiento renal es el flujo sanguíneo renal y hepático, que al encontrarse disminuidos en la horas de descanso (noche), podría explicar por qué este parámetro es menor por la noche,⁸ además de una actividad más reducida de la capacidad metabólica del citocromo P-450.

Por otro lado es conocida la capacidad de inducción enzimática del fenobarbital sobre las isoformas que lo metabolizan (CYP2C9 y CYP 2C19), pudiendo aumentar la velocidad de aclaramiento, así como acelerar su propia tasa metabólica, pero este proceso no puede ser considerado en este trabajo ya que se realizó el estudio en dosis única, no pudiendo generar esa inducción. Para profundizar en el comportamiento cronofarmacocinético del fenobarbital, es necesaria la realización de estudios con una posología de

dosis múltiples y, a más largo plazo, teniendo en cuenta que con este tipo de intervención farmacológica se podría lograr una concentración plasmática terapéutica, en el estado estacionario, deseada para la terapéutica anticonvulsivante.^{1,10} También y con objeto de aproximarse más a la realidad clínica se usaría la vía oral, cuyos procesos de absorción se pueden ver más influenciados por las variaciones circadianas.

Conclusiones

Existen diferencias en el aclaramiento ($p=0,0244$) en caninos sanos, tras la aplicación de fenobarbital sódico por vía IV, que justificarían la modificación posológica.

Debido a la gran variabilidad encontrada en los datos, es necesario incrementar el tamaño muestral.

De cara a futuros estudios, sería interesante conocer de forma mas precisa la curva de variación cronobiológica; el MESOR (Midline Estimating Statistic Of Rhythm), la amplitud y, sobre todo, la acrofase (momento de máximo valor del ritmo). Esto se logra disminuyendo el intervalo entre administraciones (por ejemplo: 6 horas) y estableciendo así el momento de máxima y mínima concentración en el organismo, pudiendo diseñar un régimen terapéutico más eficaz minimizando los efectos secundarios.

Agradecimientos

A la Universidad Católica de Córdoba, a la Universidad Complutense de Madrid, a los Drs. Cristian Hansen y Andrés Suárez del Laboratorio de Toxicología LACE - Centro de Tomografía Computada Oulton, Córdoba-Argentina y a Royal Canin Argentina.

Referencias Bibliográficas

1. Plumb D C. Manual de farmacología veterinaria (3ª ed.). Inter-medica. Argentina; 2006.
2. Pellegrino F. C. Suraniti A. Garibaldi L. El Libro de Neurología para la práctica clínica (1ª ed.). Buenos Aires: Inter-médica. Argentina; 2003.
3. Díaz D C. Cronofarmacocinética del meclofenamato sódico en bovinos. 3ª Reunión de comunicaciones científicas de la carrera de veterinaria Facultad de ciencias veterinarias UNL. Perú; 2001.
4. Betes de Toro M. Cronofarmacología Clínica: Principios y aplicaciones terapéuticas. Medicina Clínica; 1994, 102: 150-155.
5. Boothe D M. Farmacología y Terapéutica Veterinaria. 2º ed. Editorial ACRIBIA S.A. Zaragoza. España; 2001.
6. Widenhorn N I. Ritmos circadianos de la albúmina sanguínea en caninos. XXVII Jornadas de actualización en Ciencias Veterinarias 2007, Villa Giardino- Córdoba. Argentina.
7. Boggio, J.; Encinas, T.; Rodríguez, C.; San Andrés, M. Rhythmic variations of pharmacokinetics processes of cyproterone acetate in rabbits. Biological Rhythm Research; 2001 a, 32 (4):401 – 411.
8. Widenhorn, N I. Estudio cronofarmacocinético de gentamicina en caninos. Memoria de la Maestría en Ciencias Veterinarias .Universidad Nacional del Litoral. Facultad de Ciencias Agrarias y Ciencias Veterinarias. Argentina; 2002.
9. Balzarini M. González L. Tablada E. Casanoves F, Di Rienzo J. Robledo C. Infostat version 2004. Grupo Infostat, FCA, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.
10. Pedersoli W M. Wike J S. Ravis W R. Pharmacokinetics of single doses of phenobarbital given intravenously and orally to dogs. American Journal of Veterinary Research; 1987, 48(4): 679-683.
11. Boggio J. Sanchez S. Valtorta S. Mc Kellar Q. Cronobiological variation of indomethacin pharmacokinetics in sheep. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics; 2001 b, 24 (4): 261-226.
12. Adams H R. Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 8ª ed. Iowa. State University Press. USA; 2008.

Caso clínico: Artritis séptica neutrofílica producida por *Ehrlichia spp.* en un perro con enfermedad renal.

Case report: Septic neutrophils arthritis caused by *Ehrlichia spp.* in a dog with renal failure.

Ignacio Troncoso T.¹ MV, PhD©; **Romy Weinborn A.**² MV, EMAP; **Daniela Castillo V.**³ MV, DMV©; **Macarena Zanelli G.**⁴ MV, MSc.; **Claudia López A.**⁵ MV, MSc.

Recibido: Abril 2012
Aceptado: Agosto 2012

Resumen

Se describe el caso de un paciente canino macho, entero, mestizo, de 2 años de edad, el cual ingresa al Hospital Clínico Veterinario Docente de la Universidad Santo Tomás de la ciudad de Talca, presentando una claudicación del miembro anterior derecho acompañada de un aumento de volumen de la zona carpal. La evolución favorable de la signología frente a la doxiciclina en conjunto con las alteraciones en los exámenes complementarios permitieron concluir que el cuadro era producido por *Ehrlichia spp.*

Palabras claves: Artritis, *Ehrlichia*, enfermedad renal.

Summary

A male mixed breed dog of 2 years old was presented at the Veterinary Teaching Hospital of University of Santo Tomás Talca with a right forelimb lameness accompanied with increased volume in the carpal joint. The favorable response to doxycycline and the alterations in the complementary exams lead us to concluded that the illness was produced by *Ehrlichia spp.*

Keywords: Arthritis, *Ehrlichia*, Kidney disease.

Introducción

Las artritis infecciosas engloban procesos inflamatorios articulares originados por una gran variedad de agentes entre los que se incluyen bacterias, hongos, micoplasmas, rickettsias, espiroquetas y virus. Las artritis y poliartritis rickettsiales se manifiestan clínicamente con la aparición de claudicación con marcha rígida y tumefacción articular producida por la hemartrosis o depósito de inmunocomplejos, que producen derrame neutrofílico de la articulación. Un ejemplo de éstas es la ehrlichiosis, enfermedad producida por las especies bacterianas incluidas en la familia *Anaplasmataceae*, la cual incluye los géneros *Ehrlichia*, *Anaplasma* y *Neorickettsia*, entre otros (Figura 1).^{1,2} Muchas de ellas consideradas

bacterias de características emergentes.³ Dentro del género *Ehrlichia*, se encuentran incluidas las especies *Ehrlichia canis*, *Ehrlichia ewingii*, *Ehrlichia chaffeensis*, *Ehrlichia ruminantium* y *Ehrlichia muris*, todas ellas capaces de infectar a caninos, a excepción de *E. muris*.⁴ Por otra parte, el género *Anaplasma* incluye a las especies *Anaplasma marginale*, *Anaplasma centrale*, *Anaplasma ovis*, *Anaplasma bovis*, *Anaplasma platys* y *Anaplasma phagocytophilum*, siendo sólo descritas en caninos infecciones por *A. platys* y *A. phagocytophilum*. Además, el género *Neorickettsia* incluye a las especies *N. hemninthoea*, *N. risticii* y *N. sennetsu*.^{1,4}

¹Docente área de Patología y Jefe de Carrera Universidad Santo Tomás Sede Concepción. ignaciotroncoso@santotomas.cl

²Docente área de Animales de compañía y Directora de Hospital Veterinario Docente Universidad Santo Tomás Sede Talca. rweinborn@santotomas.cl.

³Programa de Pasantía Hospital Clínico Veterinario Docente Universidad Santo Tomás Sede Talca. danycastillovet@gmail.com

⁴Docente área de Animales de compañía, Jefe de Carrera y Directora de Hospital Veterinario Universidad Santo Tomás Sede Puerto Montt. mzanelli@santotomas.cl

⁵Laboratorio de Patología Veterinaria Histo-Vet. informespatologia@gmail.com

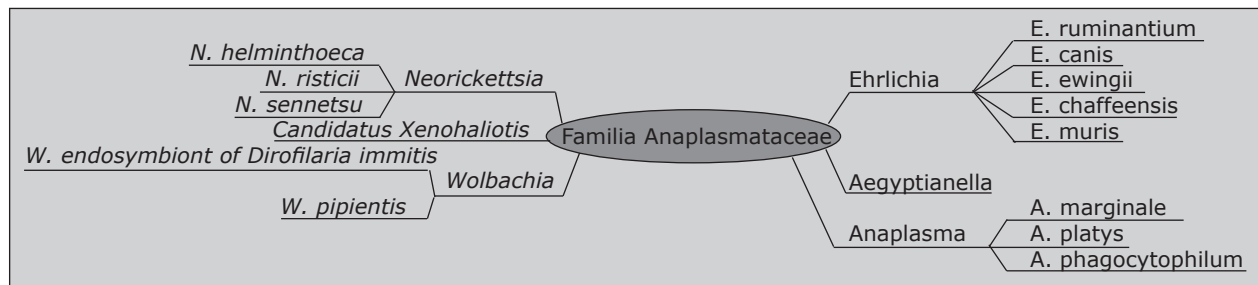


Figura 1. Familia Anaplasmataceae. (Fuente: <http://rikihelmin-lb1.vet.ohio-state.edu/background/phylogram.php>)

La ehrlichiosis es una enfermedad producida por bacterias Gram negativas, intracelulares obligadas y pleomórficas. Las células diana para el caso del género *Ehrlichia* son las células mononucleares como monocitos y macrófagos, mientras que para el género *Anaplasma* son los granulocitos, plaquetas y eritrocitos; y para el grupo *Neorickettsia* son las células mononucleares.^{5, 6}

Caso clínico

Antecedentes: Se presenta a consulta el paciente canino de nombre "Diego", macho, entero, de aproximadamente 2 años de edad, mestizo de 20 kg. (Figura 2-A).

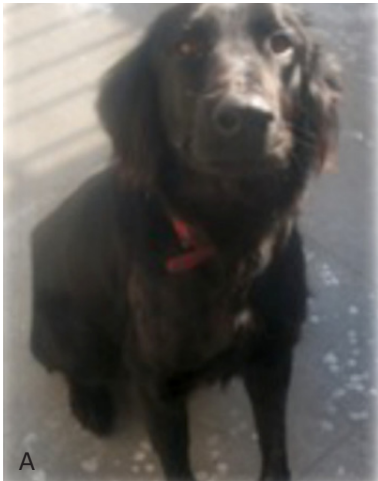


Figura 2: A.-Fisonomía del paciente al llegar por primera vez a la consulta.

B.-Fisonomía del paciente transcurrido un año del diagnóstico de Ehrlichiosis y enfermedad renal crónica.

Motivo de consulta: El paciente manifiesta claudicación evidente del miembro anterior derecho (MAD).

Anamnesis remota: El paciente es recogido de la calle presentando una infestación masiva con garrapatas. Es llevado al Hospital Clínico de la Universidad Santo Tomás de Talca producto de una claudicación leve del MAD; a nivel carpal presenta un aumento de volumen acompañado de múltiples erosiones, por lo que se sospecha de una herida penetrante infectada producida por mordedura. Por este motivo, es tratado con amoxicilina más ácido clavulánico (20 mg/kg PO BID) durante 10 días, sumado a la desinfección del área afectada con solución de clorhexidina 2% diluida al 0.2% cada 12 horas, hasta remitir la signología; además, se aplica fipronil 0.25% durante la consulta.

Anamnesis actual: Un mes posterior a la recuperación clínica y al término del tratamiento, el paciente regresa con un aumento de volumen marcado del MAD, manifestando una claudicación más evidente que la del primer episodio, pero sin soluciones de continuidad en los tegumentos.

Examen Clínico: Al examen clínico, el paciente se encuentra levemente deprimido, con las mucosas rosadas pálidas, tiempo de llene capilar de 2 segundos, condición corporal 3 en escala de 1 a 5, frecuencia cardíaca de 116 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 32 ciclos por minuto, temperatura rectal de 38.1°C, linfonódulos submandibulares y preescapulares aumentados de tamaño y estimó un estado de deshidratación del 5%. Auscultación cardiopulmonar sin alteraciones, palpación abdominal blanda e indolora, aumento de volumen en el MAD (articulación carporadial) de consistencia blanda, sin aumento de temperatura local acompañado de componente doloroso.

Prediagnósticos: Trauma y/o absceso, artritis bacteriana (ehrlichiosis o brucelosis) o artritis inmunomediada.

Luego de descartar al examen clínico un problema osteomuscular e instaurar tratamiento

con antibióticos ante la posibilidad de un cuadro purulento recidivante, se sospecha como posible etiología una artritis bacteriana asociado a ehrlichiosis, ya que el paciente presentaba antecedentes de infestación por garrapatas, a pesar de no presentar petequias, ni trombocitopenia que son alteraciones constantes para esta enfermedad cuando participan los agentes del género *Anaplasma*,⁵ prevalente en el país⁷; también existía la alternativa de brucelosis, aunque no se contaba con antecedentes como presencia de epididimitis/orquitis o dolor vertebral. Como último prediagnóstico se consideró la poliartritis inmunomediada asociada a lupus,⁸ pero sería descartado en una segunda etapa al faltar signología descrita para la enfermedad; no se realizaron pruebas de laboratorio para lupus. Ante los antecedentes descritos se recurre a realizar un hemograma, perfil bioquímico y análisis de líquido articular.

Exámenes solicitados: Se procede a realizar un hemograma en el que se establece la presencia de una anemia regenerativa. Los leucocitos se encuentran dentro de los parámetros esperados, con presencia de desviación a la izquierda por la presencia de baciliformes. Las plaquetas se encontraban dentro de parámetros normales. El perfil bioquímico revela una hipoproteinemia por hipoalbuminemia, hiperfosfatemia, aumento de FA, ALT, AST, NUS y creatinina (Tabla 1). Ante estos resultados que indican enfermedad hepática y renal asociados a la anemia y claudicación, se realiza un test serológico para leptospirosis, siendo éste negativo. En consecuencia a los antecedentes recabados, se determina la presencia de enfermedad renal crónica (ERC). Ante la sospecha de infección por *Ehrlichia spp*, se realiza un conteo de plaquetas incluido en el panel de coagulación (Tabla 2) y la búsqueda de hemoparásitos al frotis sanguíneo, resultando ambos negativos.

No obstante, al obtener líquido articular mediante artrocentesis de la articulación carpal derecha, se observa un líquido de consistencia

Tabla 1: Perfil bioquímico y hemograma del paciente.

Parámetro	Paciente	Valores de referencia
Hematocrito	21,3%	37-55
Hemoglobina	6,2 gr/dl	11.5-18.0
V. C. M	71.0 fL	60-77
C. H. C. M	29,1 gr/dl	28.5-36.5
Reticulocitos	84 x103/μL	30, 0 – 60,0
Rcto. Plaquetas	187.000 / μL	140.000-550.000
Rcto. Leucocitos	8.570 / μL	5.500 – 13.500
Rcto. Eritrocitos	3,0 X 106 / μL	5.5-8.5
Segmentados	4.371/ μL	4.100 – 9.300
Linfocitos	2.914/ μL	1.300 – 3.900
Baciliformes	1.028/ μL	0,0 – 500
Monocitos	257/ μL	80 – 850
Proteínas totales	4,9 gr/dL	6,1 – 7,3
Albumina	1,9 gr/dL	2,8 – 3,6
NUS	67,9 mg/ dL	12 – 28
Creatinina	2,0 mg/ dL	0,4 – 1,8
Calcio	9,7 mg/ dL	8,4 – 11,2
Fósforo	5,5 mg/ dL	3,6 – 5,3
ALT	127,6 IU / L	22 – 35
AST	205,9 IU / L	10 – 70
FA	617,4 IU / L	126 – 210

(TM. Alejandro Flores, VetLab, Laboratorio Veterinario Especializado)

Tabla 2: Panel de coagulación del paciente.

Análisis	Paciente	Referencia
Tiempo de protrombina	10,5 seg	6,0 – 14 seg
Actividad de protrombina	84%	70 – 120 %
TTPK	19 seg	10 – 25 seg
Recuento de plaquetas	187.000 / μL	140.000 – 500.000
Fibrinógeno	-	150 – 400
Factor Von Willebrand	-	20 – 150

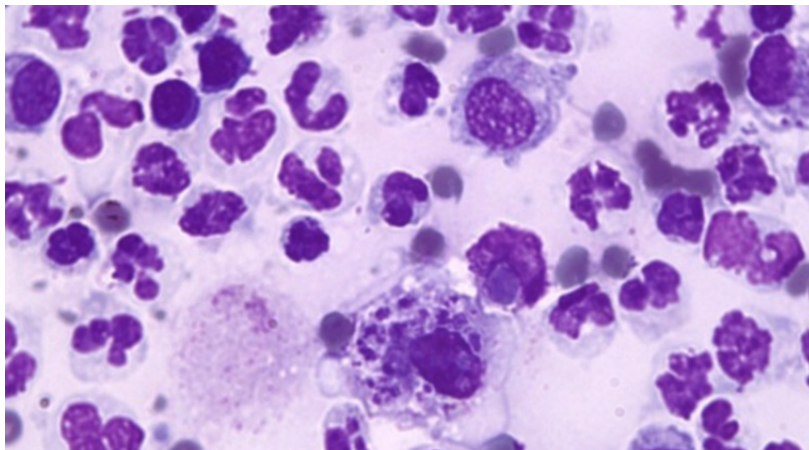
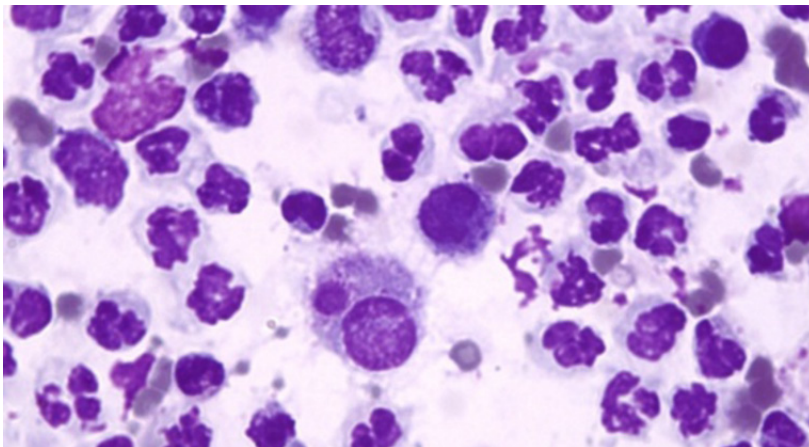
(TM. Alejandro Flores, VetLab, Laboratorio Veterinario Especializado)

viscosa y con características de exudado (Tabla3); microscópicamente, presenta una población mixta de células inflamatorias con predominio de neutrófilos (90%) que evidenciaban cambios carioplásticos y degenerativos, acompañados de macrófagos (10%). En el interior de estos últimos se observaron estructuras esféricas basófilas intracitoplasmáticamente de distintos tamaños, caracterizadas como mórulas (Figuras 3 y 4), compatibles con un cuadro de artritis séptica por *Ehrlichia spp*.

Tabla 3: Citoquímico de líquido articular.

Análisis	Paciente	Método
Aspecto	Turbio-purulento	Visual
Color	Marrón	Visual
Densidad	1020	Química seca
pH	6.5	Química seca
Proteínas	1.6 g/dL	Espectrofotometría
Reacción rivalta	Positivo	Floculación en fenol
Recuento de eritrocitos	60.200/ μ L	Impedanciometría
Recuento de células nucleadas	118.000/ μ L	Impedanciometría
Leucocitos PMN	94.000/ μ L	Microscopía
Linfocitos	11.200/ μ L	Microscopía
Macrófagos	12.800/ μ L	Microscopía
Bacterias	Escasa cantidad	Microscopía
Conclusión	Exudado séptico bacteriano	

(TM. Alejandro Flores, VetLab, Laboratorio Veterinario Especializado)

**Figura 3.** Frotis de efusión articular con tinción H-E objetivo 100X. Abundantes neutrófilos degenerados y escasos macrófagos con inclusiones intracitoplasmáticas (Flecha roja). (Dra. MV. Claudia López, Laboratorio de Patología Veterinaria Histo-Vet)

Tratamiento: Ante los resultados expuestos, el paciente es tratado con doxiciclina en dosis de 10 mg/Kg. vía oral cada 24 horas, durante 28 días. Con este tratamiento desaparece la claudicación; además, se implementa una dieta comercial para paciente renal.

Evolución Clínica: Luego de un año post-tratamiento (Fig. 1-B), el paciente vuelve muy deprimido con las mucosas pálidas, tiempo de llene capilar mayor a 2 segundos, condición corporal 2 de 5, frecuencia cardíaca de 80 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 15 ciclos por minuto, auscultación cardiopulmonar sin alteraciones, palpación abdominal dolorosa y, además, presenta vómitos. Por esto se procede a realizar un hemograma que demuestra una anemia normocítica normocrómica aregenerativa, leucocitos cercanos al límite inferior, con neutrofilia y leve monocitosis. El perfil bioquímico muestra una hipoproteinemia con hipoalbuminemia, hiperfosfatemia y azotemia. Debido al dolor abdominal y resultados de exámenes de laboratorio, se efectúa una ecotomografía abdominal (Tabla 4).

Se instauró fluidoterapia agresiva, sin embargo, el paciente no respondió al tratamiento y comenzó a presentar vómitos frecuentes, por lo que decae rápidamente, incluso llegando a presentar signología neurológica. Producto del avanzado cuadro de ERC, se procede a realizar la eutanasia del paciente.

Figura 4. Frotis de efusión articular con tinción H-E objetivo 100X. Presencia de neutrófilos degenerados y macrófago con inclusión intracitoplasmática o mórula (Flecha roja). (MV. Claudia López, Laboratorio de Patología Veterinaria Histo-Vet)

Tabla 4: Informe ecográfico.

Descripción: Imagen vesical distendida, de pared normal y contenido anecoico. Ambas imágenes renales se observan disminuidas de tamaño, contornos lobulados, límite córtico-medular ausente, relación córtico-medular aumentada y arquitectura hiperecoica, pelvis renal derecha levemente dilatada. Imagen esplénica de tamaño y forma normal y arquitectura conservada. Imagen gástrica semi-distendida por gas con pared conservada. Imagen hepática de tamaño y forma normal y arquitectura conservada. Vesícula biliar semi-distendida, de pared conservada y contenido anecoico. Patrón venoso y portal normal. Imagen duodenal y yeyunal en patrón mucoso con pared severamente engrosada (5,9 y 5 mm respectivamente) por componente mucoso. Páncreas conservado. Linfonódulos yeyunales aumentados de tamaño (3 cm), de contornos lobulados y arquitectura hipoeicoica. No se observa líquido libre en la cavidad.
Conclusiones: nefropatía bilateral de aspecto inflamatorio severo, enteritis de aspecto inflamatorio y linfadenomegalia yeyunal de aspecto reactivo.

(Dra. MV. Carolina Arancibia, Imagenología)

Discusión

Las especies del tipo *Ehrlichia spp.* generan en el interior de sus células diana su ciclo vital, a partir de formas cocoides o elipsoides de un diámetro aproximado entre 0,5 y 0,9 μm , que reciben el nombre de cuerpos elementales,⁹ que luego de 7 a 12 días de replicación dan lugar a las mórulas (mayores de 2 μm), inclusiones intracelulares compuestas por racimos del microorganismo, las que se aprecian en frotis sanguíneos durante el estadio inicial de la infección.¹⁰ La identificación de estas mórulas en los extendidos sanguíneos es considerada como prueba suficiente para un diagnóstico definitivo, no requiriendo confirmación por prueba serológica; sin embargo, la no observación del parásito en el frotis no descarta la presencia de la enfermedad, ya que sólo se detecta en el 1 a 4% de las infecciones,^{5,11,12} por lo cual la serología no puede ser utilizada como único medio de diagnóstico, utilizándose como una prueba de tamizaje.^{11,12} Además, se debe considerar que la observación de mórulas, si bien indica infección, no identifica el tipo de agente responsable de la misma.^{5,13} Se ha demostrado la presencia de mórulas en células mononucleares en infecciones por *E. canis*, aunque actualmente han sido reportadas para otros microorganismos pertenecientes a la familia Anaplasmatacea, como son *E. chaffensis*, *N. risticii* y *E. ruminantium*.¹⁴

La sintomatología asociada a la ehrlichiosis canina incluyendo a todas las especies involucradas es muy inespecífica, describiéndose más de 50 signos clínicos diferentes asociados a esta patología. La enfermedad presenta un período de incubación que va desde 9 a 14 días, distinguiéndose tres fases en esta enfermedad: aguda, subclínica y crónica, las cuales no siempre es posible diferenciar, debido a la superposición de la sintomatología.^{13, 15} El cuadro clínico de la fase aguda se caracteriza por la presencia

de sintomatología inespecífica como fiebre, apatía, decaimiento, anorexia, pérdida de peso y linfadenomegalia. Uno de los hallazgos más constantes en esta fase y, principalmente si participa el género *Anaplasma*, es la trombocitopenia, presentándose en un 50 a 70% de los caninos, sin embargo, existen reportes de la enfermedad sin tener bajo el recuento de plaquetas, lo que es compatible con este paciente.^{1,5,13} En un 25% de los casos, se presentan cuadros clínicos digestivos y locomotores,¹⁶ estos últimos asociados a la aparición de cojeras intermitentes con marcha rígida debido a poliartitis y/o polimiositis,^{9,10} tumefacción articular producida por hemartrosis o depósito de inmunocomplejos que producen artritis. Esta claudicación se describe principalmente en pacientes que se encuentran en la fase crónica y principalmente se han relacionado a la infección de *E. ewingii*, sin embargo, no se descartan las otras especies.^{5,11}

El líquido articular corresponde a un derrame de color amarillento, con una alta concentración de proteínas, además de un elevado recuento de neutrófilos maduros (>75%), acompañados de algunos macrófagos y linfocitos. Al mismo tiempo, se pueden encontrar mórulas intracitoplasmáticas en un bajo porcentaje dentro de los neutrófilos del líquido sinovial.⁷

En el caso de pacientes con ehrlichiosis, se describe que en fases crónicas pueden desarrollar una glomerulopatía inmunomediada que produce un fallo renal,¹⁷ el cual tiende a no remitir con tratamiento, cuya sintomatología se asocia a una ERC con poliuria, polidipsia, anorexia, vómitos o úlceras orales, lo cual puede ser causal de fallecimiento del paciente.^{7,10} Para el caso del fallo renal que presentó este paciente, al analizar el hemograma se puede establecer la

presencia de una anemia aregenerativa con índice de maduración (IM) menor a 1, por lo que no existe regeneración adecuada en este paciente, concordando con lo esperado para una ERC.¹⁸ Por otra parte, para una anemia regenerativa es esperable la presencia de policromasia que en este paciente no se describe, siendo esta última un hallazgo de mayor precisión que los índices de Wintrobe para determinar la regeneración eritrocitaria.¹⁹ Asimismo, la fase aguda de la ehrlichiosis puede cursar con anemia producida por la destrucción acelerada de eritrocitos por mecanismos inmunológicos. En esta fase, la anemia normalmente es regenerativa, ya que la médula ósea suele ser hiper celular.¹ En el caso de este paciente, la anemia no regenerativa presente, podría imputarse a la misma bacteria; por la afección de la médula ósea, o como consecuencia de mecanismos inmunomediados, sin embargo, no coincide con el tipo de anemia que presenta el canino, ya que debería ser regenerativa y, en el caso de ser consecuencia de la afección medular, ésta debería acompañarse de otras penias, situación que tampoco se presenta, por lo que podría atribuirse a una ERC y no con ERA.²⁰ Sin embargo, es necesario establecer que lo más indicado para diferenciar ERA y ERC hubiese sido adicionar un urianálisis, en el cual se analice cantidad de proteínas (por medio de refractometría) y densidad,²¹ situación que en este paciente no fue realizada.

En cuanto al diagnóstico, las técnicas serológicas son las pruebas más utilizadas. Éstas no detectan el organismo causal, sino anticuerpos producidos frente a éste, es por esto que son llamados indirectos: inmunofluorescencia indirecta (IFI) y las técnicas de enzima inmunoensayo (ELISA).²²

La inmunofluorescencia indirecta es la técnica más empleada por presentar una alta especificidad (cercana al 100%) y una sensibilidad un poco más baja (79,2%) para el diagnóstico de *E. canis*.²³ Esta prueba utiliza como antígeno cultivos celulares infectados, en relación con su especificidad, se ha comprobado la ausencia de reacciones cruzadas con un gran número de agentes y especialmente diversas *Rickettsias*, en contraste se ha señalado la existencia de reacciones cruzadas entre diferentes especies de la familia *Ehrlichia*, siendo éstas más intensas entre las especies del mismo género como *Ehrlichia chaffensis* y *Ehrlichia ewingii*, aunque los títulos son siempre más elevados para el agente que está causando la infección.^{13, 24}

Recientemente, se han comercializado pruebas serológicas de muestreo que emplean la tecnología ELISA para su uso rápido en la propia clínica veterinaria, con un valor cualitativo y no cuantitativo. Se ha observado una buena

correlación entre los resultados de estas técnicas de ELISA y la inmunofluorescencia indirecta con una sensibilidad igual o superior al 71% y una especificidad que puede llegar al 100%. Incluso, se encuentra demostrada la alta correlación (94%) de los resultados de la prueba de serología Immunocomb™ de laboratorios Biogal con IFI.²⁵ Sin embargo, también se describe en la literatura que la mayoría de los test ELISA tienen reacción cruzada con los diversos patógenos ehrlichiales.²⁶

Para estas pruebas, un título alto puede deberse a exposición constante a la enfermedad, a una alta concentración de microorganismos o a una mejor respuesta del sistema inmune del canino. En su contraparte, el test puede ser negativo durante las primeras o últimas fases de la enfermedad, debido a una baja concentración de anticuerpos circulantes.²⁵ Por lo cual, si se obtiene un resultado negativo, se recomienda repetir la prueba en una o dos semanas, para dar tiempo a un aumento significativo del título de anticuerpos en el caso de infecciones agudas. Estas pruebas rápidas pretenden, ante todo, tener un valor orientativo, siendo la especificidad y sensibilidad superior en el caso de la IFI.^{25, 26}

En cuanto al diagnóstico, se ha descrito que la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es una técnica molecular que puede utilizar *primers* de tipo genérico o especie específico.^{5, 27} Si bien en principio, el diagnóstico molecular parece el más específico y fiable en cuanto a la detección de organismos, tiene también sus limitaciones. Así, la extremada sensibilidad de estas pruebas, puede conducir con facilidad a resultados falsos positivos por contaminación o por permanencia de los ácidos nucleicos en el individuo una vez muerto el microorganismo investigado, período de permanencia actualmente desconocido.^{5, 27}

Al comparar el PCR con otras técnicas diagnósticas, se observa que la sensibilidad para la detección de *E. canis* tanto en sangre como en otros tejidos, parece ser similar o ligeramente inferior a la de otras técnicas de uso habitual como IFI o ELISA, por lo que las pruebas de diagnóstico molecular no deben suplir a las pruebas serológicas en el diagnóstico de la Ehrlichiosis y deben considerarse como pruebas complementarias a las que se emplean normalmente.^{24, 25} Sin embargo, el tipo de PCR incide en los resultados, siendo el PCR con primer biotinilado, a diferencia del PCR tradicional, el que tiene una sensibilidad mayor y los resultados se obtienen en forma más rápida.^{26, 27}

En Chile, esta enfermedad se encuentra subdiagnosticada, a pesar que el vector, *Rhipicephalus sanguineus*, se conoce desde

1974, no obstante, en 1998 se detectaron serológicamente los primeros casos.^{8, 28}

Conclusión

Se establece que en casos de artritis crónicas acompañadas de signología renal, se debe considerar como diagnóstico diferencial la infección por *Ehrlichia spp*, siendo posible en etapas iniciales controlar el agente mediante el uso de doxiciclina. Esta patología es una enfermedad emergente que se encuentra subdiagnosticada, debido a que no presenta signos patognomónicos, por lo que se hace necesario realizar un buen diagnóstico clínico, tomando en cuenta el antecedente de infestación por garrapatas, sumado a una prueba diagnóstica del tipo ELISA o IFI, idealmente.

Referencias bibliográficas:

1. Lorente C. Evaluación hematológica e inmunofenotípica de la ehrlichiosis canina: evolución tras la administración de dipropionato de imidocarb. Tesis doctoral. 2006. [en línea]. Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Veterinaria. Madrid, España. Disponible en: <http://eprints.ucm.es/tesis/vet/ucm-t28229.pdf>. Consultado: Febrero 6, 2012.
2. Texeira B M. Duarte L S. Rabelo G N. Crissiuma A L. Herdy MA. Vasconcelos T C. Frecuencia de mórulas de Ehrlichia canis en frotis Sanguíneo de 1394 perros (Canis familiares) atendidos en el Hospital de la Escuela de Medicina Veterinaria de Unigranrio, Río de Janeiro, Brasil y Demás Alteraciones Hematológicas. Memorias del Latin American Veterinary Conference Lima; 2009 Octubre 16-19; Lima, Perú.
3. Góngora-Biachi R. Enfermedades emergentes y reemergentes en Yucatán a finales del siglo XX. Rev Biomed; 1997, 8: 247-65.
4. Rikihisa Y. Anaplasma phagocytophilum and Ehrlichia chaffeensis, subversive manipulators of host cells. Nat. Rev. Microbiol; 2010, 8:328-339.
5. Hoyos L. Evaluación del Examen Hematológico y la Técnica Indirecta de Elisa en el Diagnóstico Clínico-Laboratorial de Ehrlichiosis Canina. Tesis (Médico Veterinario). 2005. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina Veterinaria. [en línea]. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1609-91172007000200007&script=sci_arttext Consultado Febrero 8, 2012.
6. Meneses A. Jiménez M. Naranjo C. Hallazgos clínicos y sanguíneos de 140 caninos positivos a Ehrlichia canis. X Congreso Nacional de Medicina Veterinaria; 1997; San José; Costa Rica.
7. López del P J. Abarca V K. Azócar A T. Evidencia Clínica y Serológica de Rickettsiosis Canina en Chile. Rev. Chil. Infectol; 2007. 24(3): 189-193.
8. Davies C. Shell L. Diagnósticos frecuentes en pequeños animales. Un método algorítmico. 1ª Edición. McGraw-Hill Interamericana Madrid. 2003: 80-98.
9. Sánchez Carmona A., Sainz Rodríguez A. Tesouro M. Ehrlichiosis. Canis et Felis. Madrid; 2001, 51: 8-48.
10. Ettinger S. Feldman E. Tratado de Medicina Interna Veterinaria. Enfermedades del Perro y el Gato. 4ª. Edición. Intermédica. Buenos Aires. Argentina; 1997: 461-66.
11. Parrado M. Vargas F. Hernández G. Vergara H. Asociación de los resultados de una prueba serológica (ELISA) y frotis sanguíneo en caninos con sintomatología compatible de Ehrlichiosis. Revista Orinoquia; 2003, 7 (1-2): 6-11.
12. Gómez F. Comparación de las técnicas IFA y frotis sanguíneo para el diagnóstico de Ehrlichiosis canina. Informe Final de Práctica Profesional (Médico Veterinario y Zootecnista). Universidad Cooperativa de Colombia Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia Centro de Investigaciones en Ciencias Animales Bucaramanga. [en línea] 2002. Disponible en: <http://bucaramanga.ucc.edu.co/Biblioteca/archivos/Veterinaria/vet%20012.pdf>
13. Greene C. Enfermedades Infecciosas del Perro y el Gato. 3ª. Edición. Intermédica. Buenos Aires. Argentina; 2008: 227-59.
14. Harrus S. Waner T. Diagnosis of canine monocytotropic ehrlichiosis (Ehrlichia canis): an overview. Veterinary Journal; 2011, 187: 292-296.
15. Waner T. Harrus S. Canine Monocytic Ehrlichiosis. 2000. In: Recent Advances in Canine Infectious Diseases. Carmichael L. [en línea]. International Veterinary Information Service. New York, USA. http://www.ivis.org/advances/Infect_Dis_Carmichael/waner_es/ivis.pdf. Consultado Noviembre 24, 2010.
16. Sainz A. Amustegui I, Rodríguez F y Tesouro MA. Cuadro clínico de la Ehrlichiosis canina en España: estudio de 171 casos. XXXIII Congreso Nacional A.V.E.P.A.; 1998 Nov 26-29; Santiago de Compostela, España.
17. Woody BJ. Hoskins JD. Ehrlichial diseases of dogs. Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice; 1991, 21 (1): 75-98.
18. Montes G. Ramírez A. Villouta G. Rudolph W. Técnicas e interpretación en Patología Clínica de Animales Pequeños. Universidad de Chile. Santiago, Chile. 2003: 16-17.
19. Hodges C. Diagnostic accuracy of using erythrocyte indices and polychromasia to identify regenerative anemia in dogs. JAVMA; 2011, 11:1452-58.
20. Barger A. The complete blood cell count: a powerful diagnostic tool. Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice; 2003, 33:1207-1222.

21. Grauer G. Measurement, interpretation, and implications of proteinuria and albuminuria. *Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*; 2007, 37:283-295.
22. Contreras A. Estudio retrospectivo de caso control de Ehrlichiosis canina en la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Mayor de San Marcos: periodo 2002-2005. Tesis (Médico Veterinario). Universidad Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina Veterinaria. [En línea]. Disponible en: http://www.cybertesis.edu.pe/sisbib/2006/contreras_sa/pdf/contreras_sa.pdf. Consultado Febrero 13, 2012.
23. Cohn L. Ehrlichiosis and related infections. *Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*; 2003, 33:863- 884.
24. Harrus S. Alleman R. Bark H. Mahan S. Warner T. Comparison of three enzyme-linked immunosorbant assays with the indirect immunofluorescent antibody test for the diagnosis of canine infection with *Ehrlichia canis*. *Veterinary Microbiology*; 2012, 86: 361-168.
25. Waner T. Harrus S. Jongejan B H. Keysary A. Cornelissen A. Review: significance of serological testing for ehrlichial diseases in dogs with special emphasis on the diagnosis of canine monocytic ehrlichiosis caused by *Ehrlichia canis*. *Veterinary Parasitology*; 2001, 95: 1-15.
26. Waner T. Strenger C. Keysary A. Comparison of a clinic-based ELISA test kit with the immunofluorescence test for the assay of *Ehrlichia canis* antibodies in dogs. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*; 2000, 12: 240-244.
27. Mathew J. Ewing S. Malayer, J. Fox J. Kocan K. Efficacy of modified polymerase chain reaction assay for detection of *Ehrlichia canis* infection. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*; 2000, 12: 456-459.
28. López J. Castillo A. Muñoz M. Hildebrandt S. Hallazgo de *Ehrlichia canis* en Chile. Informe preliminar. *Archivos de Medicina Veterinaria*; 1999, 31(2): 211-214.

Actualización de la Peritonitis Infecciosa Felina.

Update of Feline Infectious Peritonitis disease.

Magdalena Prieto¹ MV; Alberto Acuña² MV.

Recibido: Agosto 2012

Aceptado: Septiembre 2012

Resumen

La Peritonitis Infecciosa Felina es una enfermedad fatal, inmunomediada, provocada por la infección producida por el coronavirus entérico felino (CoVF). Es una enfermedad de diagnóstico creciente, progresiva, de carácter agudo o crónico, caracterizada por un severo daño inflamatorio de las membranas serosas y una lesión piogranulomatosa generalizada, que ocurre en pulmones, hígado, tejido linfático y cerebro. El coronavirus felino (CoVF) es un virus envuelto, hebra RNA positivo, perteneciente a la familia coronaviridae (CoVFs).

En la siguiente revisión se destacan las generalidades de la enfermedad, métodos diagnósticos, alternativas terapéuticas y manejo de la enfermedad.

Palabras claves: PIF, virus, diagnóstico.

Abstract

The Feline Infectious Peritonitis (FIP) is a fatal and immune-augmented disease caused by feline coronavirus (FCoV) infection. The FIP is a progressive diagnostic disease, characterized typically by severe systemic inflammatory damage of serosal membranes and widespread pyogranulomatous lesions; which occurs in the lung, liver, lymph tissue, and brain. The coronavirus feline (FCoV) is an enveloped, positive-sense single-stranded RNA viruses, and belongs to the family Coronaviridae (FCoVs).

This review highlights the generalities of the disease, diagnostics methods, therapeutic alternatives and management of the disease.

Key words: FIP, virus, diagnosis

Introducción

La peritonitis infecciosa felina (PIF) es una enfermedad que por años ha causado desazones, tanto en lo afectivo como en lo clínico, debido a su desenlace invariablemente fatal independiente de los esfuerzos médicos.

La infección con Coronavirus Felino (CoVF), produce dos formas clínicas de enfermedad; una leve enteritis y la peritonitis infecciosa felina, enfermedad multisistémica y fatal que genera sintomatología grave.

Los animales que cursan clínicamente con la peritonitis infecciosa felina, dependiendo en gran parte de su inmunidad particular, pueden desarrollarla de tres maneras: seca, húmeda y mixta. El PIF seco se caracteriza por lesiones piogranulomatosas de carácter multiorgánico. El PIF húmedo se manifiesta mayormente con efusiones en abdomen o tórax. La presentación mixta es aquella que produce signos húmedos y secos a la vez.

Etiología

El Coronavirus felino (CoVF) pertenece a la familia Coronaviridae. Debe su nombre a la apariencia física que se pudo ver bajo microscopía electrónica, la cual asemeja una corona por la forma casi esférica y las múltiples proteínas de su membrana.

Es un virus ARN de hebra positiva, esférico, envuelto, de aproximadamente 80-220 nm. de tamaño. Su genoma consiste de una cadena simple de entre 27 a 31 Kb (Kilobases), siendo el ARN viral más largo conocido hasta la fecha.¹

El Coronavirus felino posee 4 proteínas estructurales:²

- S ("Spike" o Espícula): Glicoproteína de membrana (la cual le da el aspecto de corona y por ende el nombre). Su función es de unión a receptores del huésped y media la fusión de membranas. Determinante en la especificidad, tropismo celular y virulencia.

¹Médico Veterinario, Universidad Mayor.

²Médico Veterinario, Universidad Mayor.

- M (Membrana): Glicoproteína de membrana.
- N (Nucleocápside): Envuelve al genoma ARN viral en una nucleocápside.
- E (Envoltura): Envoltura proteica con funciones de canal de iones.

La estructura genética de todos los coronavirus felinos es similar, constando de un genoma de cerca de 29.000 nucleótidos.³

Epidemiología

Los coronavirus felinos son muy comunes, especialmente en lugares de altas densidades, como gateras o criaderos, donde llegan a ser endémicos. Se encuentran en todo el mundo y se transmiten primariamente por heces y raramente por saliva.⁴ La prevalencia en mascotas solitarias es más baja.³

Existen factores importantes al momento del desarrollo del PIF, como la raza y la edad. Algunas razas puras como la Bengala tienen mayor susceptibilidad a desarrollarlo. La edad también es un factor a considerar, ya que cerca del 70% de los gatos afectados por PIF son menores a 1 año de vida.³

Las heces son la principal fuente de contagio y el virus puede sobrevivir por hasta dos semanas en las cajas de arena.

Luego del contagio oro-fecal, los animales comienzan a diseminar el virus por las heces a partir de una semana³ y pueden permanecer crónicamente infectados, eliminando el virus continua o intermitentemente por largos períodos.⁵ De estos, se estima que sólo un 5% a 10% desarrollan el PIF.³

Patogenia

La patogenia del PIF es compleja y aun no se comprende totalmente.^{6,7}

El hecho de que CoVF genera una infección por coronavirus común en gatos y que se encuentra en las heces de un 40-80% de ellos⁶ nos da una imagen de lo fácil que puede ser la transmisión.

Una vez que el CoVF es ingerido vía oro-fecal, éste pasa por el sistema gastrointestinal y desde el lumen entra al epitelio intestinal, donde se replica, causando daño al mismo.⁵

Al parecer, el CoVF posee gran tropismo por el epitelio apical intestinal maduro.⁸

El período de incubación del PIF efusivo es de 2 a 14 días bajo condiciones experimentales, mientras que el del PIF seco es de varias semanas más.⁸

La hipótesis inicial era que las cepas de CoVF causantes de PIF eran distintas a aquellas que causaban la enfermedad avirulenta entérica y es por esto que llegó a subdividirse en dos "biotipos distintos" CVEF y VPIF. Sin embargo, hoy se sabe que todos los Coronavirus felinos pueden inducir infección sistémica. Hasta la fecha, la comunidad científica se encuentra dividida en base a dos teorías principales que postulan la mutación de un CoVF avirulento a la forma virulenta.^{3,6}

La primera hipótesis postula que se necesita una mutación interna del virus, para permitir la propagación del virus a través de los monocitos/macrófagos, saliendo del sistema gastrointestinal y, de esta forma, produciendo los daños multisistémicos.^{6,9}

La segunda corriente teórica, es la hipótesis de la carga viral individual del huésped, además de la propia inmunidad presente en el momento de la primo infección con CVEF.^{9,10,11,12}

En ambas teorías, el punto clave es el momento en que el virus deja de ser exclusivo del sistema gastrointestinal y comienza a replicarse en macrófagos y monocitos, diseminándose por el organismo del huésped y tornándose en una afección multiorgánica.^{3,6}

Independiente del origen del cambio en la patogenia del virus, la peritonitis infecciosa felina una vez instaurada se caracteriza por generar un tropismo hacia los monocitos. Este monocito infectado libera citoquinas como TNF- α y IL-1. Estas citoquinas sobre-estimulan la expresión de adhesinas endoteliales y, cuando el monocito infectado toma contacto con estas adhesinas, se comienza a adherir al endotelio.³

El monocito ya detenido libera metaloproteasas, las cuales debilitan las uniones entre las células de endotelio, permitiendo la diapédesis y filtrado de plasma fuera del vascular.³

Aquí, el monocito fuera del vaso, se diferencia en un macrófago activado, el cual secreta citoquinas pro inflamatorias, causando que se expresen más adhesinas endoteliales, atrayendo más monocitos y neutrófilos al área. Luego, llegan algunos linfocitos. Estas células se acumulan y se empaquetan, determinando la inflamación granulomatosa y formando el piogranuloma perivascular, que es la lesión característica del PIF.³

Inmunidad

Pasiva

Los anticuerpos maternos generalmente proveen protección hasta las 5 a 6 semanas de vida. A las 8 semanas, los títulos se tornan indetectables.³

Activa Celular

Los gatos que se han mantenido sanos luego de una infección experimental con CoVF, han mostrado tener una mejor respuesta inmune celular que aquellos que progresaron a PIF.³

Activa Humoral

Los gatos se pueden re infectar sólo semanas después de que hayan superado un primer episodio de coronavirus felino, debido a que la inmunidad natural es de corta vida.³

El rol de la inmunidad humoral contra el PIF es ambiguo. Se han observado cursos más cortos y muertes más tempranas en gatos con anticuerpos pre-existentes.³

En cuanto a la respuesta de anticuerpos frente al virus, se sabe que estos son neutralizantes in vitro, pero in vivo parecen ocasionar lo contrario y tienen un efecto facilitante a la enfermedad. Cuando se realiza con éxito la unión anticuerpo-virus, se previene efectivamente la unión virus-célula, pero se produce secundariamente un aumento de la ingesta viral por parte de los macrófagos, mediante los receptores del complemento. A este efecto se le llama "Ampliación dependiente de anticuerpos" (A.D.E. por sus siglas en inglés).⁶

Cuadro Clínico

La visión clínica del PIF es altamente variable, reflejando la variabilidad de la distribución de las lesiones piogranulomatosas³; sin embargo, los primeros signos suelen ser debilidad generalizada, dolor muscular, fiebre fluctuante y refractaria a antibióticos, inapetencia y pérdida de peso.⁶

Dependiendo de la extensión del daño producido por los piogranulomas y mediado en cierta forma por la inmunidad del huésped, podremos ver dos formas clínicas clásicas del PIF; "seca" y "húmeda". También se describe la forma "mixta" en la cual veremos ambas presentaciones a la vez y una última forma "nodular entérica", que es de presentación más rara y se describe en gatos jóvenes con vómitos y diarreas de carácter violento.³

El PIF no efusivo, o seco, es usualmente más difícil de diagnosticar.³ Estos animales generalmente son menores a 5 años y se presentan con signos inespecíficos como malestar general, fiebre, anorexia y pérdida de peso.

El compromiso renal puede llevar a renomegalia, detectable a la palpación; lesiones murales en el colon pueden expresarse como diarreas crónicas y vómitos.³

Respecto a la signología neurológica, casi un 50% de los gatos con enfermedad inflamatoria del sistema nervioso central (SNC) tienen PIF, al igual que un sexto del total de casos de gatos que muestran cualquier signo de SNC.³ Addie y colaboradores reportan una incidencia neurológica del 10%. La signología neurológica depende mucho de la localización de las lesiones; signos sugerentes de enfermedad espinal como paresia posterior, ataxia, hiperestesia y convulsiones han sido reportados.^{6,14}

El compromiso ocular, tal como la enfermedad del SNC, es mucho más probable que ocurra en los gatos con PIF seco que efusivo. PIF es también la causa más frecuente de uveítis / corioretinitis en los gatos, después de las causas menos comunes como linfoma asociado al virus de leucemia felino; trauma y la uveítis inducida por el cristalino.¹⁵

Por otro lado, cuando las lesiones piogranulomatosas producto de la reacción inmunomediada inducen un cambio en la permeabilidad vascular extenso (serositis), permiten la salida de líquido a los espacios perivasculares, llevando a efusiones en abdomen y/o tórax. Esto lleva a la signología clásica de la forma "húmeda" del PIF, supuestamente agravada por una respuesta inmune pobre por parte del huésped. Esta forma efusiva es la más común.⁷

La distensión abdominal producto de la efusión es el hallazgo físico más comúnmente encontrado en PIF húmedo y encabeza la lista frente a enfermedad cardiovascular, neoplasia, enfermedad hepática y enfermedad renal como causas de su origen.¹⁶

Una vez abordado el abdomen en cirugía o necropsia, uno se puede encontrar hasta un litro de contenido amarillento y turbio.⁶

El período de incubación experimental de esta forma efusiva va de 2 a 14 días, sin embargo, en condiciones naturales, este período es desconocido, pudiendo ir de meses a años antes de mostrar signología.⁶

Tabla Nº1. Variabilidad en signos clínicos de PIF efusivo.²⁶

Compromiso de:	Porcentaje de gatos afectados (%)
Cavidad Peritoneal	58%
Cavidad Peritoneal y Pleural	22%
Cavidad Pleural	11%
Cavidad Peritoneal y ojos	2.8%
Cavidad Peritoneal y SNC	1.9%
Cavidad Peritoneal y Pleural, SNC	0,9%
Cavidad Peritoneal y Pleural, ojos	0,9%
Cavidad Pleural, SNC y ojos	0.9%
Cavidad Peritoneal, SNC y ojos	0.9%

Diagnóstico

Clínico

El diagnóstico de PIF debiese ser relativamente simple, dada su afinidad por gatos jóvenes, su fuerte tendencia en albergues o gaterías, los hallazgos físicos e históricos típicos y las numerosas anomalías características de laboratorio; sin embargo, continúa siendo una de los diagnósticos más difíciles para muchos médicos veterinarios⁶ debido a la invasividad que implica tomar muestras para biopsia de gatos enfermos.³

Laboratorio

Una anemia moderada, sin respuesta, es usualmente un hallazgo en esta enfermedad⁷ pero puede verse en virtualmente todas las enfermedades crónicas felinas.³

El recuento de células blancas puede estar elevado o disminuido, sin embargo, encontrar una linfopenia es común, debido a una apoptosis de células blancas no infectadas producto de la liberación de TNF- α por parte de los macrófagos infectados.³

La anomalía más común encontrada en los perfiles bioquímicos de gatos que padecen PIF es una hiperproteinemia total sérica, producto de un alza en las gamma globulinas.^{3,7} Las γ -globulinas en concentraciones mayores a un 32% son características de PIF.¹⁷ Sin embargo, la proporción albumina/globulina tiene un valor diagnóstico mucho más alto que la medición individual de proteínas plasmáticas totales o γ -globulinas.⁷

Esta proporción albumina/globulina menor de 0.8 posee un mejor valor diagnóstico al diferenciar PIF de otras condiciones.¹⁸

Una hiperbilirrubinemia en ausencia de ictericia, hemólisis, daño hepático y/o colestasis es un hallazgo común en gatos con PIF, especialmente en la forma efusiva.

Examen de Efusiones

Si existen efusiones, su análisis debe ser siempre obtenido, debido a que las pruebas diagnósticas de ellas tienen un valor diagnóstico más alto que los realizados en sangre³; además, la obtención de estas efusiones no es invasiva y puede tomarse fácilmente mediante aspiración, guiada o no por ultrasonografía.⁷

Lamentablemente, sólo un 50% de los gatos que se presentan con efusiones tienen PIF.¹⁷ Las efusiones son usualmente amarillas, que pueden ir de claro a oscuro, y de un carácter "mucoso" o "viscoso" que deja una línea al separar con los dedos.⁶ Sin embargo, a veces el fluido encontrado en gatos positivos PIF tiene un aspecto totalmente distinto, incluso en algunos casos se ha reportado sólo una efusión quílosa.⁷ Usualmente tienen un contenido proteico bastante alto (> 3.5 gr/dL) consistente con las de un exudado, con un contenido celular que puede variar desde 1600 hasta 25000 por μ L, predominando macrófagos, neutrófilos no tóxicos y linfocitos⁶ pareciéndose más a un transudado. Son efusiones positivas al "Test de Rivalta".³

Serología

La medición de títulos de anticuerpos es una herramienta extensamente utilizada como herramienta diagnóstica⁷ pero, lamentablemente, los anticuerpos de coronavirus no diferencian gatos infectados con CVEF o VPIF y aunque títulos muy altos (>1:1600) son altamente sugerentes a PIF y títulos negativos tienden a descartar PIF^{18,19}, la variabilidad de títulos en animales sanos

expuestos y enfermos es tan alta, que tiene en definitiva poco valor diagnóstico.^{17,20,21,22} Un gran porcentaje de gatos sanos son CoVF positivos con serología, pero la mayoría de ellos nunca desarrollará PIF.⁷

Se ha demostrado que en gatos con PIF fulminante, los títulos disminuyen terminalmente⁶, y aproximadamente 10% de los gatos con PIF clínicamente manifiesto dan resultados negativos.²³ Esto puede ser tanto porque grandes cantidades del virus están unidas a anticuerpos, dejando poco para la unión con el antígeno en el test o porque se pierden en la efusión cuando las proteínas son translocadas durante la vasculitis.⁷ Sin embargo, la serología sigue siendo una ayuda para descartar o aumentar las posibilidades de que un animal específico tenga PIF; en ningún caso para confirmar la enfermedad.⁶

Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR)

En 1983, el Dr. Kary Mullis ideó un método para amplificar de forma artificial un segmento específico de una hebra de ADN, utilizando una muestra del ADN original, un marcador o "primer", una solución que contenía los nucleótidos esenciales y la enzima polimerasa.²⁴

De esta forma y mediante múltiples ciclos de calentamiento y enfriamiento, logró billones de copias de un segmento en particular. Esto, en términos de diagnóstico genético, fue un descubrimiento importantísimo que lo llevó a ganar el premio Nobel.²⁴

Cabe destacar que el PCR por sí sólo no constituye una técnica diagnóstica, ya que sólo amplifica un segmento genético. La detección específica del producto amplificado se realiza con otros métodos, como la electroforesis, que separa los segmentos por tamaños y luego la secuenciación genética.²⁵

Sin embargo, de acuerdo a la teoría de mutación intestinal, son variantes mutantes las que producen el cambio de patogenicidad del inocuo CoVF, otorgándole la capacidad de replicarse en macrófagos. Estos diminutos cambios genéticos pueden darse en numerosos sitios, borrando o agregando segmentos; a veces sólo cambiando una base. Es por esto que primers de PCR para discriminar entre cepas inocuas y causantes de PIF no podrían ser diseñadas y no sería posible distinguir entre un virus mutado y uno no mutado por esta técnica.²⁶

Otro aspecto negativo del uso del PCR como técnica diagnóstica es la dificultad que implica interpretar el resultado por parte del laboratorio;

es decir, la incidencia de falsos negativos (degradación de ARN a ADN provoca problemas, por lo ubicuo de las ribonucleasas) y falsos positivos (no distingue entre "virulentos" y "no virulentos", tampoco entre coronavirus de otras especies).⁷

Proteínas de Fase Aguda

Las proteínas de fase aguda son un largo y variado grupo de glicoproteínas en el suero, las cuales incrementan o disminuyen su concentración durante ciertos desórdenes inflamatorios.²⁵

La medición de estas proteínas ha sido usada para detectar condiciones inflamatorias en PIF, sobre todo la Alfa-1-Acido Glicoproteína (AGP) y el suero amiloide A (SAA), los cuales aumentan su concentración en condiciones infecciosas e inflamatorias y pueden ser medidas para facilitar el diagnóstico.

Inmunotinción

Es la prueba "estándar de oro" para el diagnóstico de PIF y consiste en detectar la presencia de antígenos de CoVF en macrófagos usando inmunofluorescencia (en macrófagos de efusiones) o inmunohistoquímica (en macrófagos de tejidos). La técnica, si bien no distingue entre el CoVF "inocuo" y el causante de PIF, funciona sólo cuando grandes cantidades de macrófagos son afectados, lo cual es característico del PIF. En un estudio de inmunofluorescencia de macrófagos de efusiones, se determinó un valor 100% predictivo de PIF³; sin embargo, tiene un valor predictivo negativo bajo de 57%. En el caso de inmunohistoquímica de tejidos, usualmente se requieren de métodos invasivos para la obtención de muestras de tejidos.³

Tratamiento

Hasta la fecha, el tratamiento de gatos con PIF continúa siendo frustrante y debe ser limitado sólo a aquellos pocos pacientes que responden favorablemente dentro de los primeros días.⁷

Inmunosupresores

Ya que la enfermedad es secundaria a reacciones inmunomediadas contra el virus, modular la reacción inflamatoria es una parte primordial en el tratamiento del gato con PIF. Sin embargo, no hay estudios controlados que indiquen un efecto benéfico real de los corticoesteroides³. Dosis bajas de prednisolona (1 a 2 mg/kg SID) pueden ser efectivas disminuyendo las manifestaciones clínicas de PIF Seco. Se recomienda administrarlo junto con antibióticos para prevenir infecciones oportunistas.²⁷

Interferón

Interferón es una glicoproteína, producida por los linfocitos e induce una respuesta frente a un agente extraño, "interfiriendo" su replicación.²⁸

Algunos autores indican su uso, ya que inhibiría la replicación *in vitro* del virus, pero estudios *in vivo* no han mostrado efectos positivos en el tiempo de sobrevida.²⁹ Más aún, una estimulación no específica de sistema inmune suena contraproducente tratándose de una enfermedad que se gatilla por una respuesta inmune sin control.⁷

Antimicrobianos

Al inmunosuprimir a un animal, se torna esencial la vigilancia infecciosa oportunista, por lo cual la administración de antimicrobianos se hace necesaria en el tratamiento del PIF. Algunos autores recomiendan el uso de ampicilina en dosis de 50 mg/gato cada 12 horas.²⁹ Una terapia de soporte puede necesitarse según los órganos afectados, como protectores gástricos, protectores hepáticos, entre otros.⁷

Antivirales

La terapia con drogas antivirales se ha convertido cada vez más importante en una serie de enfermedades virales como el VIH y el virus de la influenza humana. La ribavirina, que previene la formación de proteínas virales, probablemente interfiriendo con el proceso de terminación del ARNm, es un fuerte inhibidor del PIF *in vitro*³⁰, no es eficaz *in vivo*.³¹

Citostáticos

En adición a los glucocorticoides, se han usado drogas citostáticas como la ciclofosfamida para suprimir al sistema inmune.³

Prevención y Manejo

El coronavirus felino se encuentran en todo el mundo y la facilidad de transmisión hace de la prevención de esta enfermedad un desafío para el médico veterinario, sobre todo en situaciones de múltiples animales conviviendo juntos.³

Ya que la principal ruta de contagio es la oro-fecal, la higiene es el factor más importante en la prevención del PIF.³

El desarrollo de vacunas efectivas ha sido tan ineficiente como un tratamiento efectivo y hasta el momento, no se ha creado una vacuna efectiva contra el PIF.⁶

En 1990, Christianson y colaboradores crearon una vacuna intranasal de una variante mutante del PIF que supuestamente conferiría una respuesta local de IgA y una respuesta sistémica. 500 gatos FIV / ViLef / Coronavirus negativos se dividieron en dos grupos. La mitad recibió la vacuna viva intranasal y la otra mitad fue vacunada con una vacuna falsa. Los gatos fueron seguidos durante 16 meses. En general, las muertes en ambos grupos fueron las mismas. Sin embargo, dos gatos en el grupo vacunado desarrollaron PIF durante los 16 meses y 8 gatos no vacunados sucumbieron a la enfermedad.³²

El CoVF se mantiene en una casa o criadero mediante ciclos continuos de infección y reinfección, siendo la fuente de todo la caja de arena sanitaria. El PIF es raramente encontrado en animales que tienen un estilo de vida "indoor - outdoor" (callejeros esporádicos).³

Los criaderos de gatos son ambientes de altísimo riesgo de infección; en Europa, existen pocos criaderos donde el CoVF no es endémico.³

La incidencia de PIF en estos criaderos puede disminuirse mediante un manejo adecuado.⁶ La mortalidad tiende a aumentar a medida que la cantidad de animales, especialmente gatitos, aumenta. Este efecto de "sobrepoblación" ha sido particularmente evidente en albergues animales.

Otra medida ampliamente utilizada como prevención es el aislamiento de hembras gestantes y de sus camadas de gatitos.³ Estos gatitos no se infectarán con CoVF hasta las 9 a 10 semanas de edad⁵; por lo tanto, si se aísla a la hembra gestante antes del parto manteniéndola en estricta cuarentena y removiendo a los gatitos lo antes posible, sería posible evitar que se infecten con CoVF a edades tempranas y, por lo tanto, bajar la incidencia de PIF.³

Estas medidas requieren grandes manejos en aislamiento, equipamiento, manejo de aires, ropas, arenas sanitarias y muchas precauciones extremas debido a la alta transmisibilidad del virus; lo que lo hace sólo factible para casos específicos o criaderos pequeños.³³

Las maneras más eficientes, en términos de costo/efecto, de controlar pérdidas por PIF son:⁶

- Eliminar la sobrepoblación y en lo posible, no mantener más de seis reproductoras.
- Mantener una mayor población de gatos adultos (3 años en adelante)
- Manejar la transmisión oral-fecal manteniendo

correctamente las cajas de arena.

- Ser altamente selectivo en el programa de reproducción.
- Controlar genética, al no usar un macho que haya producido gatitos que hayan desarrollado PIF.

Referencias Bibliográficas

1. Brown TDK, Brierly. The coronaviral non-structural proteins. In: S.G.Siddell (ed.), The Coronaviridae. Plenum Press, New York, USA; 1995: 191-217.
2. Thiel V. Coronaviruses. Molecular and Cellular Biology. 2007.
3. Addie D, Belak S, Boucraut-Baralon, C, Egberink, H, Frymus, T, Gruffydd-Jones T, Hartmann K, Hosie M J, Lloret A, Lutz H, Marsilio F, Pennisi MG, Radford A D, Thiry E, Truyen U, Horzinek MC. Feline infectious peritonitis. ABCD guidelines on prevention and management. J Feline Med Surg ; 2009, 11(7): 594-604.
4. Addie D, Jarrett O. Use of a reverse-transcriptase polymerase chain reaction for monitoring the shedding of feline coronavirus by healthy cats. Vet Rec; 2001, 148(21): 649-53.
5. Pedersen NC, Allen CE, Lyons LA. Pathogenesis of feline enteric coronavirus infection. J Feline Med Surg; 2008, 10(6): 529-41.
6. Pedersen NC. A review of feline infectious peritonitis virus infection: 1963-2008. J Feline Med Surg; 2009, 11(4): 225-58.
7. Hartmann K. Diagnostis and Treatment of Feline infectious Peritonitis, Consultations in Feline Internal Medicine; 2010, 6: 62-76.
8. Pedersen NC, Boyle JF, Floyd, K, Fudge A, Barker J. An enteric coronavirus infection of cats and its relationship to feline infectious peritonitis. Am J Vet Res; 1981, 42(3): 368-77.
9. Poland AM, Vennema H, Foley JE, Pedersen NC. Two related strains of feline infectious peritonitis virus isolated from immunocompromised cats infected with a feline enteric coronavirus. J Clin Microbiol; 1996, 34(12): 3180-4.
10. Dewerchin HL, Cornelissen E, Nauwynck HJ. Replication of feline coronaviruses in peripheral blood monocytes. Arch Virol; 1995, 150(12): 2483-500.
11. Dye C, Siddell SG. Genomic ARN sequence of Feline coronavirus strain PIFV WSU-79/1146. J Gen Virol; 2005, 86(Pt 8): 2249-53.
12. Rottier PJ, Nakamura K, Schellen P, Volders H, Haijema BJ. Acquisition of macrophage tropism during the pathogenesis of feline infectious peritonitis is determined by mutations in the feline coronavirus spike protein. J Virol; 2005, 79(22): 14122-30.
13. Bradshaw JM, Pearson GR, Gruffydd-Jones T J. A retrospective study of 286 cases of neurological disorders of the cat. J Comp Pathol; 2004, 131(2-3): 112-20.
14. Timmann D, Cizinauskas S., Tomek A, Doherr M, Vandevelde M, Jaggy A. Retrospective analysis of seizures associated with feline infectious peritonitis in cats. J Feline Med Surg; 2008, 10(1): 9-15.
15. Goodhead AD. Uveitis in dogs and cats: guidelines for the practitioner. J S Afr Vet Assoc; 1996, 67(1): 12-9.
16. Wright KN, Gompf RE, DeNovo RC. Peritoneal effusion in cats: 65 cases (1981-1997). J Am Vet Med Assoc; 1999, 214(3): 375-81.
17. Sparkes AH, Gruffydd-Jones TJ, Harbour DA. An appraisal of the value of laboratory tests in the diagnosis of feline infectious peritonitis. J Am Anim Hosp Assoc; 1994, 30:345.
18. Hirschberger J, Hartmann K, Wilhelm N, Frost J, Lutz H, Kraft W. Clinical symptoms and diagnosis of feline infectious peritonitis. Tierarztl Prax;1995, 23(1): 92-9.
19. Pedersen NC. Serologic studies of naturally occurring feline infectious peritonitis. Am J Vet Res; 1976, 37(12): 1449-53.
20. Pedersen NC, Black JW. Attempted immunization of cats against feline infectious peritonitis, using avirulent live virus or sublethal amounts of virulent virus. Am J Vet Res; 1983, 44(2): 229-34.
21. Paltrinieri S, Ponti W, Comazzi S, Giordano A, Poli G. Shifts in circulating lymphocyte subsets in cats with feline infectious peritonitis (PIF): pathogenic role and diagnostic relevance. Vet Immunol Immunopathol; 2003, 96(3-4): 141-8.
22. Sharif S, Arshad SS, Hair-Bejo M, Omar AR, Zeenathul NA, Alazawy A. Diagnostic methods for feline coronavirus: a review. Vet Med Int; 2010.
23. Hartmann K, Binder C, Hirschberger J, Cole D, Reinacher M, Schroo S, Frost J, Egberink H, Lutz H, Hermanns W. Comparison of different tests to diagnose feline infectious peritonitis. J Vet Intern Med; 2003, 17(6): 781-90.
24. Pestana. "Early, rapid and sensitive veterinary molecular diagnostics - real time pcr applications." 1st ed. Springer, New York. USA; 2009.
25. Murphy F. Veterinary Virology. 3ª Ed. Elsevier. California, USA; 1999: 495-508.

26. Fehr D, Bolla S, Herrewegh A, Horzinek MC, Lutz H. Detection of feline coronavirus using RT-PCR: basis for the study of the pathogenesis of feline infectious peritonitis (PIF). Schweiz Arch Tierheilkd; 1996, 138(2): 74-9.
27. Lappin M. In: Nelson R, Couto N. Small Animal Internal Medicine. 4th ed, Missouri; 2009: 1338.
28. Boden E. Black's Veterinary Dictionary. 21th ed. USA; 2005: 365.
29. Hartmann K. Feline infectious peritonitis. Vet Clin North Am Small Anim Pract; 2005, 35(1): 39-79.
30. Barlough JE, Scott FW. Effectiveness of three antiviral agents against PIF virus in vitro. Vet Rec; 1990, 126(22): 556-8.
31. Weiss RC, Cox NR, Martinez ML. Evaluation of free or liposome-encapsulated ribavirin for antiviral therapy of experimentally induced feline infectious peritonitis. Res Vet Sci; 1993, 55(2): 162-72.
32. Christianson K, Ingersoll J D, Landon, RM, Pfeiffer NE, Gerber JD. Characterization of a temperature sensitive feline infectious peritonitis coronavirus. Arch Virol; 1989, 109(3-4): 185-96.
33. Hickman MA, Morris JG, Rogers QR, Pedersen NC. Elimination of feline coronavirus infection from a large experimental specific pathogen-free cat breeding colony by serologic testing and isolation. Feline Practice; 1995, 23: 96-102.

Actualización de la terapia del paciente canino con linfoma.

Update of the therapy of the canine patient with linfoma.

Soledad Flores¹ MV; Héctor del Riego² MV.

Recibido: Julio 2012
Aceptado: Agosto 2012

Resumen: El linfoma es uno de los tumores malignos más comunes en el perro y corresponde a una proliferación de células linfoides malignas que afectan principalmente a los linfonodos o a órganos sólidos. En general, el linfoma es un proceso sistémico que requiere una terapia sistémica como la quimioterapia, exceptuando localizaciones solitarias o linfomas extranodulares, para los que pueden estar indicados tratamientos locales con cirugía o radioterapia. La quimioterapia sistémica continúa siendo la terapia de elección, generando en la mayoría de los casos, resolución de los signos clínicos y de las anomalías en los exámenes de laboratorio por varios meses sin el compromiso de la calidad de vida, sin embargo, la mayoría de los pacientes sufre una recidiva debido a resistencias farmacológicas, como promedio, 1 año después del diagnóstico. En la mayoría de los casos, la remisión puede ser alcanzada nuevamente en una o más ocasiones cuando son utilizados protocolos de rescate, pero el porcentaje de pacientes que alcanzan una nueva remisión disminuye con cada ciclo consecutivo. A pesar de la gran variedad de protocolos quimioterápicos desarrollados, no se han obtenido mejoras significativas con respecto a la supervivencia, al igual que con otras modalidades que justifiquen su uso. Esta revisión destaca las opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento del paciente canino con linfoma y los tiempos de remisión y supervivencia que estos ofrecen. Además se hará una mención corta acerca del diagnóstico, clasificación y estadificación, debido a su importancia en la terapéutica del linfoma

Palabras clave: Linfoma, canino, terapia.

Summary: The lymphoma is one of the most common cancer in dogs and correspond to a cellular proliferation of malignant lymphoid cells that may affect mainly the lymph nodes or solid organs. In general, the lymphoma is a systemic process that may require a systemic therapy as chemotherapy, except the lonely ones, like extranodal lymphoma, for which may be better a local treatment like surgery or radiotherapy. The systemic chemotherapy keep up as the mainly therapy choice, creating in the most of the cases, resolution of the clinical sings and the abnormalities in the blood works, for many months without compromise the quality of life of the patient, yet, the most of the patients will have a recurrence of the cancer for the pharmacology resistance, as a media, 1 year after the diagnosis. In the most of the cases, the remission can be achieved again in one or two occasions when the rescue protocol are used, but the chance of a final remission is very low. Despite the large chemotherapy options there is no improvement in the survival time as well as with others therapies. This review highlights the therapeutics options available for the treatment of the canine patient with lymphoma and the remission time and survival of this protocols. Besides it will be mentioned in a short way about the diagnosis, classification and stage due to its importance in the lymphoma therapy.

Key words: Lymphoma, Canine, Therapy

Introducción

La aparición de neoplasias en los animales domésticos es un problema común en la práctica veterinaria. El linfoma canino es uno de los principales representantes en el perro y su causa se considera multifactorial, ya que no se ha identificado un agente etiológico aislado.¹ Su incidencia aumenta con la edad, nivelándose algo después de los 6 años, sin embargo, este puede aparecer en cualquier edad, raza, o sexo, aunque

ciertas razas y las hembras enteras parecen tener una menor incidencia de la enfermedad.^{2,3} La probabilidad de alcanzar una cura para el linfoma es remota, pero sin tratamiento la mayoría de los pacientes mueren por la enfermedad. Existen numerosos protocolos quimioterápicos conformados por distintas drogas o por un agente único, como también otros métodos entre los que se incluyen la cirugía, radioterapia, inmunoterapia, entre otras, todas con el fin de alcanzar tiempos de remisión y supervivencia

¹ Médico Veterinario y Residente de primer año del Hospital Veterinario de Santiago.

² Médico Veterinario Internista y Responsable del Área de Medicina Interna, Nefrourología y Oncología del Hospital Veterinario de Santiago.

mayores, sin embargo, la expectativa de vida en caninos no supera los 12 a 18 meses y solo un 20% se encuentra vivo luego del diagnóstico.⁴ En esta revisión, se describen las principales opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento del paciente canino con linfoma y su relación con los tiempos de remisión y supervivencia obtenidos por cada uno de ellos, con el fin de determinar cuáles ofrecen las mejores respuestas; además, se hará mención corta acerca del diagnóstico, clasificación y estadificación, ya que tienen un rol directo sobre la terapéutica del linfoma.

Formas anatómicas de presentación

Se reconocen cinco formas de presentación anatómica del linfoma en el perro. El 80% de los pacientes caninos con linfoma desarrollan la forma multicéntrica.⁵ Las localizaciones digestiva (aproximadamente 7%), cutánea (6%), mediastínica (3%) y diversas extranodulares (Sistema nervioso central [SNC], hueso, corazón, cavidad nasal y ocular primaria) se describen con mucha menos frecuencia.^{5,6}

Diagnóstico

La evaluación diagnóstica debería incluir el examen físico, hemograma completo con conteo diferencial de células, incluyendo el conteo de plaquetas; perfil bioquímico; urianálisis; siendo esenciales la confirmación microscópica con citología y biopsia.^{5,6}

Una vez que el diagnóstico definitivo se ha hecho, se puede realizar la clasificación clínica e histológica que permita entregar un pronóstico más exacto al paciente.⁷

Clasificación histopatológica e inmunofenotípica. Además de la clasificación anatómica antes mencionada, existe una clasificación histopatológica e inmunofenotípica para el linfoma, ya que se originan de una expansión clonal de células linfoides con características morfológicas e inmunofenotípicas distintivas. El sistema de clasificación histológica de la organización mundial de la salud (OMS) es el más actualizado para ser utilizado en el perro. En este sistema, los tumores son categorizados como de bajo, intermedio o alto grado. Los linfomas de bajo grado, generalmente progresan lento; aunque estos tienden a responder menos a la quimioterapia en comparación a los tumores de alto grado, asociándose a mayores tiempos de supervivencia. En contraste, los linfomas de grado alto e intermedio, progresan rápidamente pero tienen más probabilidades de responder a la quimioterapia.⁸ El inmunofenotipo es usado para determinar el tipo de células responsables

de la enfermedad, el cual se correlaciona con la malignidad del tumor, reconociéndose con peor pronóstico aquellos con origen en células T.³

Estadificación

El sistema de estadificación de la OMS, es rutinariamente utilizado para estadificar perros con linfoma y se basa en los resultados del examen físico, pruebas de laboratorio, estudios imagenológicos, evaluación citológica de aspirados con aguja fina de tejidos linfoides y medula ósea afectados, evaluación histológica de tejidos linfoides afectados, biopsia de medula ósea y evaluación oftalmológica.^{6,8} Si se encuentran signos del SNC se debe realizar examen del líquido cefalorraquídeo (LCR). La mayoría de los perros (más del 80%) se presentan en estadios avanzados de la enfermedad (III y IV de la OMS).⁴

Opciones Terapéuticas

La terapia del paciente con linfoma es determinada según el estado de la enfermedad, presencia o ausencia de enfermedad paraneoplásica, estatus fisiológico general del paciente, tiempo disponible, capacidad financiera del propietario, y disposición de este para aceptar los posibles efectos secundarios relacionados al tratamiento.⁵ Además, es importante que el propietario esté al tanto del pronóstico, probabilidades de remisión y supervivencia, y duración de estas.⁴

Quimioterapia

En general, los quimioterápicos son más activos frente a células que se están dividiendo activamente.⁹ La proporción de células en fase G1, G2, S y M (las fases activas del ciclo celular) en comparación con aquellas en G0 se conoce como *fracción de crecimiento*. La utilidad de la quimioterapia será máxima cuando los tumores tengan una fracción de crecimiento relativamente alta.¹⁰ Cuando el tumor comienza a ser de mayor volumen, su tamaño se incrementa más lentamente tendiendo a un *plateau*, lo que se conoce como *crecimiento gompertziano*.^{9,11} Los fenómenos que explican este tipo de crecimiento se relacionan con la progresiva hipoxia intratumoral, menor disponibilidad de nutrientes y hormonas, acumulación de desechos metabólicos tóxicos, inhibición por contacto por disminución del espacio físico, angiogénesis insuficiente y control inmune (infiltración linfocitaria). De acuerdo a lo anterior, los tumores más grandes pueden no responder espectacularmente a la quimioterapia.¹¹ Además, la quimioterapia sigue una cinética de destrucción fraccional, por lo que es más ventajoso comenzar el tratamiento quimioterápico cuando el tumor es

de menor tamaño.^{10,11,12} Por otra parte, la muerte de las células cancerosas sigue también un modelo descrito como cinética de primer orden, es decir, el aumento de la dosis de un quimioterápico implica un proporcional aumento en las células muertas, esto para el caso de las drogas que actúan no específicamente en algunas fases del ciclo celular como doxorubicina y ciclofosfamida. Para el caso de las drogas específicas por alguna fase del ciclo celular como vincristina y citarabina, el incremento de la dosis no provoca una muerte exponencialmente relacionada con una mayor dosis.¹¹

El objetivo de esta terapia es darle al paciente una buena calidad de vida llevando al linfoma a remisión por el mayor tiempo posible.⁷ Los protocolos en su mayoría están compuestos de una fase inicial (*inducción de remisión*), en la que las drogas se administran semanalmente, seguida de una fase de *mantención de la remisión*, durante la cual se van espaciando lentamente los intervalos entre tratamientos, administrándolos menos frecuentemente pero por un tiempo prolongado, sujeto a vigilancia de la recurrencia potencial del tumor. Si durante la fase de inducción la respuesta es incompleta pero aun favorable, es posible agregar drogas al protocolo inicial, lo que se conoce como *intensificación de la remisión*. Si en la fase de mantención se produce recurrencia del tumor, es posible aplicar el mismo esquema utilizado en la fase de inducción. Finalmente, el tratamiento de *rescate* es el que se administra cuando los fármacos utilizados antes no han conseguido la remisión.^{6,9,10}

La selección del protocolo más apto para cada paciente depende de numerosos factores, dentro de los cuales se incluye al paciente, la preocupación del propietario por su mascota y la experiencia del veterinario tratante.¹² El protocolo ideal debe estar dentro del presupuesto del cliente y tener un perfil de toxicidad que el cliente esté dispuesto a asumir. Se deben evitar las drogas con perfiles de toxicidad que puedan generar una debilidad particular en el paciente en cuestión, y debe resultar en remisión para este.³

Mientras algunas drogas utilizadas como agentes únicos son efectivas, la mayoría de los protocolos emplean múltiples drogas. El uso simultáneo de drogas con mecanismos de acción diferentes desde el inicio de la quimioterapia, permiten una muerte celular más eficiente y desarrollan menor resistencia farmacológica, ya que según la hipótesis de Goldie-Coldman, estas células resistentes a las drogas aparecen en las fases tempranas de crecimiento tumoral.^{10,13} Las drogas utilizadas en protocolos combinados deben ser efectivas como agentes únicos contra

el tumor, deben ser usadas en un orden correcto y compatible, tener distintos mecanismos de acción y la toxicidad de cada una de ellas no deben superponerse.¹³

Se ha establecido claramente que los mejores protocolos son aquellos que incluyen doxorubicina como el protocolo CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona), los cuales producen una respuesta completa en más del 80%, remisión de aproximadamente 9 meses, y tiempo de supervivencia aproximado de 1 año cuando se continúa con una terapia de rescate.^{3,7,14,15} Hay muchas variaciones de esta particular combinación de drogas, y todas tienen intervalos libres de enfermedad y tiempos de supervivencia similares. En cuanto a la adición o no de otras drogas al protocolo tipo CHOP, la omisión de L-asparaginasa (L-ASP) actualmente no hace una diferencia aparente en la eficacia del protocolo, lo que permitiría reservarla como droga de rescate.^{16,17}

La combinación de ciclofosfamida, vincristina y prednisona (COP) es una manera efectiva de tratar el linfoma. Las ventajas incluyen el relativo bajo costo asociado al tratamiento y las pocas drogas utilizadas en el protocolo. Las desventajas incluyen los potenciales efectos secundarios específicos como cistitis hemorrágica estéril producida por ciclofosfamida e irritación perivascular asociada a extravasación de vincristina.¹⁸ El protocolo COP es eficaz para inducir una remisión en 75% de los perros con linfoma. Aproximadamente el 20% de los perros tratados con este régimen entran en remisión en el transcurso de 1 año, y esta alcanza una duración media de 6 meses.¹⁹

En los casos de linfoma neural como parte de un proceso generalizado, se recomienda el empleo de arabinósido de citosina en protocolos como COAP (ciclofosfamida, vincristina, citarabina y prednisona), dado que la citarabina alcanza concentraciones terapéuticas en el LCR.⁶

Cuando factores económicos o de otro tipo por parte del cliente impiden el uso de una quimioterapia sistémica más agresiva, la monoterapia se convierte en una opción válida, sin embargo, a excepción de la doxorubicina, la inducción mediante quimioterapia con agentes únicos no resulta en una remisión duradera comparado con los protocolos combinados estándar.^{5,18} La ventaja de este protocolo de monoterapia es que requiere menos tiempo, es más barato y se necesitan menos visitas al hospital.⁶ Las desventajas incluyen efectos secundarios comúnmente producidos por la quimioterapia como la mielosupresión y/o trastornos gastrointestinales, efectos secundarios específicos de la doxorubicina como

el daño por extravasación y reacción anafiláctica durante o poco después de la administración, además de cardiotoxicidad, presentando una dosis máxima acumulativa de 180 a 240 mg/m², contraindicada en perros que presentan previamente cardiomiopatía dilatada.^{4,18} La doxorubicina se administra cada 21 días como infusión endovenosa lenta. Generalmente se dan 5 dosis en el transcurso de 15 semanas. La tasa de remisión completa se encuentra entre 70% y 85% de los casos y el tiempo medio de supervivencia entre los 8 y 10 meses.⁷ La reacción anafiláctica es raramente asociada al primer tratamiento, sin embargo se debe supervisar al paciente.¹³

La monoterapia con prednisona a 2 mg/kg PO diariamente por 7 días, a menudo permite remisiones cortas de aproximadamente 2 a 4 meses. Este protocolo es paliativo, con poca o nula respuesta a la terapia y los propietarios deben ser advertidos de esta situación.⁷ Las ventajas de este protocolo incluyen el bajo costo y la ausencia de mielosupresión. Las desventajas de la terapia con prednisona incluyen la inducción de un fenotipo resistente a la quimioterapia, de tal manera, que si el cliente decidiera en el futuro utilizar un protocolo más agresivo cuando el tumor regrese, esta no será satisfactoria presentando tiempos de remisión y supervivencia más cortos.^{11,18,19}

El protocolo con lomustina (CCNU) como agente único, no se recomienda como primera línea terapéutica para perros con linfoma debido a pobre control del tumor (40 días) y corta supervivencia general (110 días), además de su toxicidad potencialmente significativa. Por lo tanto, es una mejor opción reservarlo como droga de rescate, combinado con L-ASP y prednisona en perros con linfoma que hayan recaído.¹⁸ En un estudio de 36 perros, CCNU a una dosis de 70mg/m² administrada cada 3 semanas resultó en un 78% de respuesta general (17% respuesta completa) con una supervivencia media de 3 meses.²⁰ CCNU también puede ser utilizada en combinación con prednisona, para el tratamiento del linfoma epiteliotrópico cutáneo.⁴

El rol de una terapia de mantención sostenida en el manejo del linfoma canino se ha comenzado a discutir recientemente. Se ha descrito que el protocolo CHOP de 25 semanas [por ejemplo: el protocolo corto de la Universidad de Wisconsin-Madison (UW-M25)] seguido de una reevaluación rutinaria y reiniciación de la quimioterapia en el momento de pérdida de la remisión, entrega resultados similares a los obtenidos por el protocolo CHOP con tratamiento de mantención. Se evalúo como tratamiento para perros con linfoma un protocolo de 12 semanas consistente en L-ASP, ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina

y prednisolona sin una terapia de mantención, el cual fue bien tolerado y obtuvo resultados satisfactorios.¹⁵

En aquellos pacientes que desarrollaron remisión completa luego de la terapia inicial y el linfoma regreso cuando los pacientes se encontraban sin tratamiento, se recomienda usar una terapia de reinducción usando el mismo protocolo utilizado para inducir la primera remisión.⁷ En general, el tiempo de remisión tiende a ser más corto que el observado con el primer tratamiento, sin embargo, algunos animales disfrutarán de reinducciones duraderas.³

En último término, la mayoría de los perros con linfoma tratados con éxito mediante quimioterapia sufren recaídas, y se hace necesario elegir entre una serie de drogas únicas o quimioterapias combinadas, cada una con toxicidad y eficacias diferentes.³ Estas drogas o combinación de drogas no se encuentran en el protocolo CHOP estándar y su uso es de gran ayuda en los casos de recurrencia.⁵ En general, la tasa de respuesta y la duración media de la respuesta a la terapia de rescate son 30 a 50% y 1 a 3 meses, respectivamente.^{5,7}

Las pruebas indican que las recidivas de linfoma en perros, expresan con mayor probabilidad el gen que codifica a la bomba de fármacos transmembrana, que a menudo se asocia a resistencia multidroga (RMD).^{19,21} El fenómeno de RMD, es un proceso por el cual la resistencia a una determinada droga confiere resistencia a una gran cantidad de drogas pertenecientes a grupos estructural y funcionalmente distintos, los que son compuestos generalmente derivados de plantas y hongos. El mayor mecanismo se deriva de la sobreexpresión de una glicoproteína de membrana presente fisiológicamente en muchos tejidos conocida como glicoproteína P, la que actúa como una bomba de eflujo o salida (dependiente de energía) de drogas y toxinas que penetren el espacio citoplasmático.¹¹ Las células del linfoma con el fenotipo RMD son resistentes a varios quimioterápicos incluyendo agentes antimicrotúbulos, antraciclinas, y prednisona, drogas comúnmente usadas para tratar esta enfermedad. En contraste con estas drogas, los agentes alquilantes no se afectan por el fenotipo RMD.^{11,22} Adicionalmente, los diferentes agentes alquilantes rara vez tienen resistencia cruzada entre ellos. Estas características los hacen agentes de elección para la terapia de rescate en perros con linfoma.²²

Para pacientes que no recibieron doxorubicina inicialmente, se recomienda como agente único la doxorubicina con o sin una dosis inicial de

L-ASP.¹² La reinducción con doxorubicina como agente único, es un protocolo que presenta la ventaja de ser administrado cada 3 semanas, sin embargo, debido a los problemas que genera su acumulación para aquellos pacientes que ya recibieron doxorubicina dentro del protocolo de inducción, se recomienda la sustitución de doxorubicina por otras drogas como actinomicina o mitoxantrona.⁴

Para casos donde la doxorubicina ya fue usada, se recomienda el protocolo MOPP modificado (mecloretamina, vincristina, procarbina y prednisona), sustituyendo la mecloretamina por CCNU y vincristina por vinblastina o CCNU solo o en combinación con dactinomicina.²³ En un estudio de 17 perros tratados con el protocolo MOPP como terapia de rescate, se observó una respuesta general en el 88% y una remisión completa en 35% de los casos con una duración de la respuesta de 28 días.⁴ CCNU es otra opción válida como droga de rescate y su eficacia como agente único, puede

ser mejorada con la administración de L-ASP antes de iniciar el tratamiento o administrarse en conjunto con prednisona, como generalmente se realiza.⁷

El protocolo de rescate que incluye CCNU y L-ASP, es bien tolerado y entrega una tasa de respuesta y duración de remisión favorable en comparación con otros protocolos de rescate y representa una buena alternativa en pacientes con quimioterapia con un agente único como doxorubicina, y que no alcanzan la remisión a la tercera dosis.^{7,24} Se evaluó el protocolo quimioterápico CCNU/MOPP, a pesar de no mostrar ventajas sobre el protocolo CHOP estándar, la respuesta al tratamiento es similar, representando una opción válida como terapia de rescate.²⁵ En otro estudio evaluaron la combinación de CCNU y dacarbina como tratamiento quimioterápico de linfoma recurrente en perros y concluyeron que el protocolo es un régimen de rescate efectivo para estos pacientes.²²

Tabla. 1 Protocolo de quimioterapia combinada de la Universidad de Wisconsin Madison para perros con linfoma.

Semana de tratamiento	Fármaco, dosis y vía de administración
1	Vincristina: 0,7 mg/m ² EV L-asparaginasa 10.000 UI/m ² IM Prednisona 2mg/kg PO diariamente
2	Ciclofosfamida 250 mg/m ² PO dividida en 4 días Prednisona 1,5 mg/kg PO diariamente
3	Vincristina: 0,7 mg/m ² EV Prednisona 1 mg/kg PO diariamente
4	Doxorubicina** 30 mg/m ² EV Prednisona 0,5 mg/kg PO diariamente
6	Vincristina: 0,7 mg/m ² EV
7	Ciclofosfamida 250 mg/m ² PO dividido en 4 días
8	Vincristina: 0,7 mg/m ² EV
9*	Doxorubicina 30 mg/m ² EV
11	Vincristina: 0,7 mg/m ² EV
13	Ciclofosfamida 250 mg/m ² PO dividido en 4 días
15	Vincristina: 0,7 mg/m ² EV
17	Doxorubicina 30 mg/m ² EV
19	Vincristina: 0,7 mg/m ² EV
21	Ciclofosfamida 250 mg/m ² PO dividida en 4 días
23	Vincristina: 0,7 mg/m ² EV
25 **	Doxorubicina 30 mg/m ² EV

*Si el paciente presenta remisión completa en la semana 9, el tratamiento continuo hasta la semana 11.

**Doxorubicina en perros <15 kg, utilizar dosis de 1mg/kg. Si el paciente presenta remisión completa en la semana 25, el tratamiento se interrumpe y el perro es reevaluado mensualmente para detectar posibles recidivas.

La combinación de actinomicina con otros fármacos en el protocolo DMAC (dexametasona, melfalán, actinomicina y citarabina), alcanza una remisión en aproximadamente el 80% de los casos después de una primera pérdida de remisión.⁴ La citarabina también puede ser usada como un agente de rescate a una dosis de 600 mg/m² EV una vez a la semana.¹³ Eventualmente, sin importar el protocolo de rescate usado, ocurrirá el progreso de la enfermedad.¹²

Es necesario realizar evaluaciones sucesivas de todos los pacientes con linfoma que serán tratados.⁷ Se debe evaluar la resolución de signos clínicos, mejoría de las alteraciones en los valores hematológicos y bioquímicos y resolución de anomalías en examen físico y estudio de imágenes.^{7,19} Además, son necesarias modificaciones de la dosis o frecuencia de la quimioterapia cuando aparece un exceso de toxicidad.

La mayoría de los pacientes que presentan mielosupresión se recuperan a los pocos días

Tabla. 2 Protocolos quimioterápicos combinados para el tratamiento del linfoma.

CHOP Ciclofosfamida Doxorrubicina Vincristina Prednisona	100-150 mg/m ² EV por 1 día 30mg/m ² EV por 1 día 0,75 mg/m ² EV en los días 8 y 15 40 mg/m ² diariamente por 7 días, luego 20 mg/m ² PO cada 48 horas, días 8-21
COAP Ciclofosfamida Vincristina Arabinósido de citosina Prednisona	50 mg/m ² PO cada 48 horas o por los primeros 4 días de cada semana 0,5 mg/m ² EV cada 7 días 100 mg/m ² EV diariamente por los primeros 4 días del proto colo 40 mg/m ² PO diariamente por 7 días, luego 20 mg/m ² PO cada 48 horas (con ciclofosfamida)
COP a dosis baja Ciclofosfamida Vincristina Prednisona	50 mg/m ² PO cada 48 horas o por los primeros 4 días de cada semana 0,5 mg/m ² EV cada 7 días 40 mg/m ² PO diariamente por 7 días, luego 20 mg/m ² PO cada 48 horas (con ciclofosfamida) *por 6 semanas
COP a dosis alta Ciclofosfamida Vincristina Prednisona	250-300 mg/m ² PO cada 21 días 0,75 mg/m ² EV cada 7 días por 4 semanas, luego cada 21 días 1 mg/kg PO diariamente por 4 semanas, luego cada 48 horas

y generalmente no presentan signos clínicos. La neutropenia y trombocitopenia son los primeros y más comunes signos de supresión de médula ósea. La neutropenia inducida por la quimioterapia se define como un conteo de neutrófilos menor o igual a 500/ μ l o menor a 1.000/ μ l con una declinación a 500/ μ l o menos dentro de 24 a 48 horas. La neutropenia se observa generalmente luego de 7 a 10 días y se produce de manera simultánea al daño de la pared gastrointestinal producto de la quimioterapia. Estas alteraciones generan un ambiente favorable para el sobrecrecimiento, translocación e invasión bacteriana.²⁶

La mucosa gastrointestinal es otro de los sitios de tejido renovable y los efectos del uso de agentes quimioterápicos incluyen náuseas, vómitos, inapetencia, anorexia o diarrea.²⁷ La mayoría de la toxicidad es leve, autolimitante y de buen pronóstico.¹⁰ Las náuseas y vómitos se

producen por los daños generados a nivel de las células epiteliales intestinales inducidos por la quimioterapia, o por estimulación de la zona quimiorreceptora gatillo. Estos signos pueden aparecer de manera aguda (24 horas después de administrada la droga) o 2 a 5 días luego de administrada la quimioterapia.²⁶

En cuanto a la diarrea inducida por la quimioterapia se debe a la citotoxicidad de las células de las criptas intestinales y a una alteración en el balance enzimático intestinal.²⁶

En oncología veterinaria, la cardiotoxicidad sólo presenta un problema clínico con el empleo de doxorrubicina.¹² Se han observado procesos de cardiotoxicidad aguda relacionado con el peak de concentración plasmática que surge durante una administración demasiado rápida. Aunque las arritmias son autolimitantes pueden provocar

colapso. La toxicidad crónica se debe a una dosis total acumulada de doxorubicina superior a la indicada para cada individuo y conlleva un pronóstico malo o grave. Desafortunadamente, actinomicina como reemplazante de doxorubicina, resulta en un tiempo de supervivencia disminuido y mitoxantrona también ha sido asociada con una menor tasa de respuesta.³ El resultado final es una miocardiopatía dilatada que puede evolucionar a una insuficiencia cardíaca congestiva (IIC). Aunque la cardiotoxicidad puede ocurrir a cualquier dosis acumulada, es más frecuente por encima de 180mg/m², y doxorubicina no debe utilizarse por encima de estas concentraciones sin una monitorización ecocardiográfica. Las razas propensas a la cardiomiopatía dilatada, principalmente doberman, deben ser evaluados antes del tratamiento y monitorizados de manera exhaustiva.¹⁰

La ciclofosfamida e ifosfamida son capaces de producir cistitis hemorrágica estéril (toxicidad urotelial)¹², sin embargo, esta puede prevenirse.²⁷ Generalmente es autolimitante y conlleva un pronóstico favorable. Los signos clínicos son estranguria, disuria y hematuria.¹⁰

Las reacciones de hipersensibilidad pueden surgir con la administración de doxorubicina debido a la salida de histamina de los mastocitos. Esto solo ocurre durante una rápida administración. Un verdadero cuadro de anafilaxia puede surgir después de la administración de L-asparaginasa, sobre todo si se utiliza por vía EV o intraperitoneal, pero es rara si se emplea por vía IM o SC.¹⁰

Otras terapias

Si existe afección extranodal como parte de un proceso más generalizado o multicéntrico, deben instaurarse los tratamientos sistémicos. Por otro lado, si la localización extranodal es solitaria y no forma parte de una presentación multicéntrica, se puede realizar un tratamiento local sin la necesidad de quimioterapia sistémica.^{5,6} Se debe tener en cuenta, que la mayoría de las veces la enfermedad se vuelve sistémica, y aunque se han obtenido curas después de la excisión quirúrgica o radioterapia de linfomas solitarios, son muy raras, por lo que generalmente se recomienda que a pesar de que la neoplasia pueda ser tratada quirúrgicamente o con radioterapia, se administre un protocolo quimioterapéutico.⁴

El rol de la radioterapia para el manejo del linfoma en perros está en investigación. Sin embargo, la terapia de radiación puede ser indicada en algunos casos como en linfomas localizados de la cavidad nasal o del SNC, como terapia paliativa en tumores localizados, en combinación con trasplante de

medula ósea o *stem cell* o la irradiación a medio cuerpo luego de obtener la remisión completa con quimioterapia. La radioterapia también puede ser eficaz en el tratamiento de todo el sistema nervioso (linfoma de SNC multifocal) o sobre localizaciones concretas del SNC (linfoma central o medular solitario). Se describe que el uso de la irradiación a cuerpo completo sin trasplante de medula ósea ha dado pobres resultados.⁶

El linfoma es muy sensible a los efectos de la radioterapia, pero a pesar de su sensibilidad, el uso de esta a cuerpo completo para tratar el linfoma multicéntrico se ve limitada por la falta de soporte hematológico y trasplante de medula ósea autóloga que son requeridos para tratar las complicaciones. La radioterapia a medio cuerpo ha sido investigada en combinación con protocolos quimioterápicos multidroga como una posible alternativa para tratar el linfoma canino.^{5,7} El uso de irradiación a medio cuerpo luego de alcanzar la remisión completa con inducción mediante quimioterapia, se ha investigado como una forma de consolidación o mantención. Un protocolo de inducción de quimioterapia seguido de radiación a medio cuerpo utilizado para el tratamiento de linfoma en 94 perros, obtuvo un tiempo de supervivencia general de 486 días.²⁸ Así también, se describen tiempos medios de remisión y de supervivencia en 6 perros tratados con quimioterapia y radioterapia a medio cuerpo de 455 y 550 días respectivamente.²⁹ Los resultados de estos estudios sugieren que la radioterapia a medio cuerpo junto con un protocolo de quimioterapia puede incrementar la duración de la remisión comparado con protocolos quimioterápicos solos utilizados convencionalmente, sin embargo, este aumento puede no ser suficiente para ser clínicamente relevante o justificar la aplicación de la terapia descrita.

Estudios recientes han evaluado la adición de trasplantes de *stem cell* hematopoyéticas. Un estudio publicado evaluó 28 perros con linfoma tratados con un protocolo quimioterápico en base a 5 drogas durante 12 semanas concluyendo con una alta dosis de ciclofosfamida apoyado por un trasplante de medula ósea autólogo reportando un tiempo de supervivencia medio prometedor de 139 semanas.¹⁰

La cirugía citorreductora se ha intentado en un número pequeño de casos de linfoma extradural en perros y se han obtenido resultados variables.⁶ En la presentación del linfoma alimentario difuso se utiliza la quimioterapia combinada, pero los resultados por lo general no son tan favorables, especialmente en linfoma gástrico. Si el tumor se encuentra de manera localizada y puede ser removido quirúrgicamente, aunque no siempre

es necesariamente indicado, se debe administrar posterior a la cirugía una quimioterapia combinada.⁴

Los linfomas cutáneos solitarios han sido tratados con éxito mediante cirugía local o radioterapia, sin embargo, la probabilidad de que el proceso finalmente se torne sistémico es elevada. Con más frecuencia, se encuentran lesiones cutáneas múltiples, siendo necesario el tratamiento sistémico.^{5,6}

Pronóstico

Sin terapia el tiempo de supervivencia media para perros con linfoma es solamente de 6 a 8 semanas. Aproximadamente entre el 70-80% de los casos con linfoma multicéntrico alcanzan remisión y permanecen en remisión aproximadamente de 6 a 9 meses. El tiempo de supervivencia, sin embargo, puede ir desde 1 semana a varios años.¹ Una vez que la enfermedad regresa, el pronóstico empeora, ya que menos del 50% de los casos responde a la terapia de rescate.¹⁹ La edad y la raza no afectan la duración de la remisión ni de la supervivencia, por otra parte, pacientes con procesos en subestadio "b" o V evidente, presentan pronósticos más desfavorables.^{10,19} El grado histológico de malignidad parece ser el indicador pronóstico más confiable con tumores de alto grado consistentes con una baja respuesta.⁶ Otro factor que se correlaciona con fuerza con el pronóstico en perros con linfoma es el inmunofenotipo. Estudios han confirmado que tumores derivados de células T tienen remisiones y esperanzas de vida mucho más cortas.¹⁰

Discusión

Debido al gran aumento en el número de protocolos quimioterápicos disponibles, se deben considerar muchos factores que deben ser discutidos con el propietario para hacer la elección del protocolo.⁵ En general, los protocolos quimioterápicos más complejos son de mayor costo, requieren de más tiempo, además de resultar en toxicidad con mayor frecuencia en comparación con protocolos simples que involucren solo un agente quimioterápico. A pesar de esto, la terapia combinada continúa siendo la de elección, ya que los protocolos con agentes únicos, excepto el de doxorubicina, tienen una tasa de respuesta más baja y de menor duración. Esto debido a que los protocolos combinados utilizan drogas con distintos mecanismos de acción, evitando el desarrollo de multiresistencia.⁵

Con respecto a casos en que los perros hayan sido tratados con prednisona como agente único, es importante informar a los propietarios que

si decidieran en el futuro utilizar un protocolo más agresivo cuando el tumor regrese, que los perros tratados con prednisona previamente suelen desarrollar resistencia multidroga y por lo tanto, el protocolo combinado subsiguiente no será satisfactorio presentando resistencias farmacológicas con tiempos de remisión y supervivencia más cortos.⁵

Se ha establecido claramente que los protocolos quimioterápicos combinados como terapia estándar incluyen doxorubicina, siendo todos estos variaciones del protocolo CHOP. Muchos de estos protocolos tipo CHOP incluyen L-ASP, la que es adicionada inicialmente o en varios momentos durante el protocolo. Muchos estudios han confirmado que la adición de L-ASP en los protocolos de inducción no resultan en una tasa de remisión superior o más rápida clínicamente relevante.⁵ En un estudio evaluaron la duración de la primera remisión en perros tratados con una quimioterapia combinada idéntica basada en el protocolo CHOP con y sin L-ASP. Los autores sugieren que la exclusión de L-ASP en este protocolo multidroga no impacta significativamente el resultado, por lo tanto, sería más apropiado reservar el uso de L-ASP para el tratamiento de rescate en perros con linfoma en donde haya fallado la terapia de inducción.¹⁷

Por otra parte, el protocolo UW-M25 entrega a los perros un tiempo libre de enfermedad y supervivencia similar a la que entregan aquellos protocolos con una fase de mantención prolongada.¹⁴ En estos casos los perros viven sin tratamiento por un período después de la quimioterapia, que puede conducir a una respuesta mayor luego de la pérdida de remisión por falta de selección para resistencia durante la nueva fase de crecimiento.³

Existen varios protocolos de rescate descritos en la literatura, sin embargo, no hay información clara acerca de la elección de este y el orden a seguir. Probablemente esto se deba a que la elección del protocolo esta condicionada a las características de cada caso en particular.⁴

Queda claro que la quimioterapia no es una cura para el linfoma canino, ya que el 90% de los perros eventualmente presentaran recidivas de la enfermedad, incluso cuando se utilice la terapia estándar (quimioterapia multidroga basada en CHOP).⁷ En cuanto a otras modalidades de tratamiento como la radioterapia, no muestran respuestas significativamente mayores en relación a los pacientes tratados con la terapia estándar (quimioterapia con protocolo CHOP) que justifiquen su uso.⁵ Por otra parte, la inmunoterapia es menos accesible y el tiempo de

remisión y supervivencia tampoco muestran una gran diferencia en comparación a la terapia con el protocolo CHOP. El trasplante de médula ósea se ha evaluado en conjunto con otras terapias y la respuesta al tratamiento ha sido similar a las terapias convencionales.

La gran variedad de protocolos quimioterápicos para perros con linfoma refleja probablemente la incapacidad para dar cura a estos pacientes o mejorar sus tiempos de supervivencia. La selección del protocolo debe hacerse caso a caso teniendo en cuenta múltiples factores. Se recomienda seleccionar un protocolo y mantenerse usando el mismo, con el fin de familiarizarse con la droga y con su toxicidad, sin embargo, la elección de los protocolos, ya sean para inducción, consolidación, mantención o rescate, varían de acuerdo al paciente y no siempre se podrá seguir un orden dado.¹⁹

Al parecer, las drogas quimioterapéuticas actualmente disponibles ya no son capaces de ofrecer mejores resultados a los ya descritos, ya que no se ha obtenido ninguna mejora marcada en cuanto a la supervivencia media de 12 meses y tasa de supervivencia del 25% de 2 años en los pacientes con linfoma canino.⁵ Por esta razón, se requieren estudios para el desarrollo de nuevos protocolos con drogas quimioterápicas no probadas anteriormente o nuevas modalidades de tratamientos, con el fin de obtener avances en los tiempos de remisión y supervivencia.

Referencias bibliográficas

1. Nelson R. Couto C. Linfoma Felino y Canino. En: Medicina interna de animales pequeños. 2ª Edición. Intermédica. Mosby St Louis; 1998: 1199-1204.
2. Hahn K. Veterinary Oncology. 4ª Edición. Butterworth-Heinemann. Woburn, MA; 2002: 20,21,91,92.
3. Bryan J. Tumors of the Hematopoietic System. En: Henry C. Higginbotham M. Cancer Management in Small Animal Practice. Elsevier Company. Maryland Heights, Missouri; 2010: 343-348.
4. Alvarez F. Curso de oncología en pequeñas especies. Las Asociaciones de médicos Veterinarios Especialistas en Pequeñas Especies y Los Colegios Médicos Veterinarios Zootecnistas; Área Metropolitana de la Ciudad de México; 2001: 59-74.
5. Vail D. Young K. Hematopoietic Tumors. En: Withrow S. Vail D. Small Animal Clinical Oncology. 4ª Edición. Elsevier Company. St. Louis, Missouri; 2007: 699-708.
6. Vail D. Thamm D. (2007). Tumores hematopoyéticos. En: Ettinger S. Feldman E. Tratado de Medicina Interna

veterinaria, enfermedades del perro y el gato. 6ª Edición. Elsevier Company. España; 2007: 732-790.

7. Vail D. Tumours of the haematopoietic system. En: Dobson J. Lascelles D. Manual of Canine and Feline Oncology. 3ª Edición. BSAVA Association. Quedgeley, Gloucester; 2010: 285-303.
8. Turek M. Saba C. Paoloni M. Argyle D. Canine Lymphoma and Leukemia. En: Argyle D. Brearley M. Turek M. Decision Making in Small Animal Oncology. Blackwell Publishing Company. Iowa, USA; 2008: 171-183.
9. Chun R. Garrett L. Vail D. Hematopoietic Tumors. En: Withrow S. Vail D. Small Animal Clinical Oncology. 4ª Edición. Elsevier Company. St. Louis, Missouri; 2007: 163-174.
10. Frimberger A. Principios de quimioterapia. En: Ettinger S. Feldman E. Tratado de Medicina Interna veterinaria, enfermedades del perro y el gato. 6ª Edición. Elsevier Company. España; 2007: 708-790.
11. González J. Medicina Intensiva en perros y gatos. Emergencias, Cuidados intensivos y Oncología. Alex Books. Chile; 2011: 511-546.
12. North S. Banks T. Introduction to Small Animal Oncology. Elsevier Company. Philadelphia, USA; 2009: 225-230.
13. Vonderhaar M. Morrison W. Lymphosarcoma. En: Morrison W. Cancer in Dogs and Cats, Medical and Surgical Management. 2ª Edición. Teton NewMedia. Jackson, WY, USA; 2002: 641-652.
14. Garrett L. Thamm D. Chun R. Dudley R. Vail DM. Evaluation of a 6-month chemotherapy protocol with no maintenance therapy for dogs with lymphoma. J Vet Intern Med; 2002, 16: 704-706.
15. Simon D. Nolte I. Eberle N. Abbrederis N. Killich M. Hirschberger J. Treatment of dogs with lymphoma using a 12-week, maintenance-free combination chemotherapy protocol. J Vet Intern Med; 2006, 20(4): 948-54.
16. Jeffreys A. Knapp D. Carlton W. Thomas R. Bonney P. Degortari A. Lucroy M. Influence of asparaginase on a combination chemotherapy protocol for canine multicentric lymphoma. J Am Anim Hosp Assoc; 2005, 41:221-226.
17. MacDonald V. Thamm D. Kurzman I. Turek M. Vail D. Does L-asparaginase influence efficacy or toxicity when added to a standard CHOP protocol for dogs with lymphoma?. J Vet Intern Med; 2005, 19:732.
18. Chun R. Lymphoma: Which Chemotherapy Protocol and Why?. Elsevier Company; 2009, 1527-3369/06/0604-0171\00/0.
19. Morris J. Dobson J. Small Animal Oncology. Blackwell

Publishing Company. Oxford; Malden, MA; 2001: 228-238.

20. Williams L. Rassnick K. Power H. Lana S. Morrison-Collister K. Hansen K. Johnson J. CCNU in the treatment of canine epitheliotropic lymphoma, *J Vet Intern Med*; 2006, 20: 136.

21. Moore A. Leveille C. Reimann K. Shu H. Arias I. The expression of P-glycoprotein in canine lymphoma and its association with multidrug resistance. *Cancer Invest*; 1995, 13(5): 475-9.

22. Flory A. Rassnick K. Al-Sarraf R. Bailey D. Balkman C. Kiselow M. Autio K. Combination of CCNU and DTIC Chemotherapy for Treatment of Resistant Lymphoma in Dogs. *J Vet Intern Med*; 2008, 22: 164-171.

23. Moore A. London C. Wood C. Williams L. Cotter S. L'Heureux D. Frimberger A. Lomustine (CCNU) for the treatment of resistant lymphoma in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*; 1999, 13: 395-398.

24. Saba C. Thamm D. Vail D. Combination chemotherapy with l-asparaginase, lomustine and prednisone for relapsed or refractory canine lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*; 2007, 21: 127-132.

25. Rassnick K. McEntee M. Erb H. Burke B. Balkman C. Flory A. Kiselow M. Autio K. Gieger T. Comparison of 3 Protocols for Treatment after Induction of Remission in Dogs with lymphoma. *J Vet Intern Med*; 2007, 21: 1364-1373.

26. Vail, D. Supporting the Veterinary Cancer Patient on Chemotherapy: Neutropenia and Gastrointestinal Toxicity. *Top Companion Anim Med*; 2009, 24(3): 122-9.

27. Valiñas, M. Curso de oncología en pequeñas especies. Memorias. Las Asociaciones de médicos Veterinarios Especialistas en Pequeñas Especies y Los Colegios Médicos Veterinarios Zootecnistas. Área Metropolitana de la Ciudad de México; 2001: 53-58.

28. Williams L. Johnson J. Hauck M. Ruslander D. Price G. Thrall D. Chemotherapy followed by half-body radiation therapy for canine lymphoma. *J Vet Intern Med*; 2004, 18: 703-709.

29. Gustafson N. Lana S. Mayer M. LaRue S. A preliminary assessment of whole-body radiotherapy interposed within a chemotherapy protocol for canine lymphoma. *Vet Comp Oncol*; 2004, 2: 125-131.

30. Frimberger A. Moore A. Rassnick K. Cotter S. O'Sullivan J. Quesenberry P. A combination chemotherapy with dose intensification and autologous bone marrow transplant (VRLCAP-HDC) for canine lymphoma. *J Vet Intern Med*; 2006, 20: 355-364.

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

La revista **Hospitales Veterinarios** sólo acepta trabajos en idioma español, de cualquier parte del mundo. Todos los artículos serán sometidos a una revisión previa. Los artículos enviados para ser publicados en la revista Hospitales Veterinarios deberán ser originales. El autor debe asegurar que el artículo remitido nunca ha sido publicado en una revista, diario, sitio web u otro tipo de publicación científico-técnico, en español o cualquier otro idioma, ni lo será sin el consentimiento del editor.

Condiciones de publicación.

La revista Hospitales Veterinarios sólo acepta artículos enviados al correo electrónico:

trabajos@rhv.cl

Esta revista rechaza estudios que incurran en una innecesaria crueldad animal, ya que se encuentra alineada con los principios de la guía internacional para las investigaciones biomédicas. Por lo tanto, los artículos que no se ajusten a las recomendaciones de esta entidad no serán publicados.

La revista Hospitales Veterinarios invita a publicar revisiones bibliográficas profundas y actualizadas, casos clínicos e investigaciones que constituyan un aporte al conocimiento de la medicina y cirugía de las especies menores, equinos y animales exóticos. Así también, aquellos trabajos basados en los procedimientos y manejos propios de un hospital veterinario y que sean considerados de interés por el comité editorial.

Todos los artículos serán cuidadosamente estudiados por el comité editorial y se remitirán a dos profesionales especialistas en el tema para su corrección, los que podrán ser sometidos a modificaciones de forma o remitidos al autor para modificaciones de fondo.

Los editores se reservan el derecho rechazar artículos que no sean considerados innovadores, que no constituyan un aporte concreto a la clínica y cirugía de las especies antes mencionadas, aquellos en que las conclusiones no representen los resultados obtenidos, aquellos que sean financiados, encargados o dirigidos por alguna empresa o laboratorio relacionado al rubro de la salud o aquellos en que se incurran en faltas a la ética.

Conflicto de intereses.

La revista Hospitales Veterinarios no aceptará trabajos auspiciados o dirigidos por empresas relacionadas al rubro de la salud, como son laboratorios o empresas de alimento. Del mismo modo, no se incluirán trabajos o comentarios de individuos relacionados con dichas

instituciones como son: empleados, consultores o testimonios de expertos pagados por alguna empresa.

Cartas al editor.

Serán incluidas en la sección correspondiente las cartas al editor que sugieran la incorporación de un material original, relacionado con un artículo publicado recientemente en la revista Hospitales Veterinarios.

Serán incluidas también, cartas que contengan fundamentados comentarios críticos sobre un artículo publicado en forma reciente en la revista Hospitales Veterinarios.

En este caso, el editor enviará la carta al autor del trabajo para que sea respondida por él. Ambas cartas (comentario y respuesta) serán publicadas en conjunto en un próximo número de la revista Hospitales Veterinarios.

Las cartas podrán tener un máximo de 1000 palabras (incluyendo referencias) y sólo una tabla o figura.

Abreviaciones, símbolos y nombre de medicamentos.

Cada abreviación científica deberá ser explicada la primera vez que sea citada en el texto original, por ejemplo:

- Factor estimulante de granulocitos (FEG)

Los medicamentos deben ser citados en forma genérica y sólo se hará referencia al nombre comercial cuando esto sea relevante para las conclusiones del estudio. En este caso, se hará entre paréntesis y junto al nombre genérico, por ejemplo:

- Carprofeno (Rimadyl; Pfizer)

Las unidades de medidas deben corresponder a las del Sistema Internacional de Unidades de Medidas, por ejemplo.

- Masa: Kilogramo, gramo
- Distancia: Metro, centímetro
- Temperatura: Grados centígrados
- Área: Distancia elevada al cuadrado (Metros cuadrados)
- Volumen: Distancia elevada al cubo (Centímetro cúbico)

Consideraciones para el Manuscrito.

El texto deberá ser escrito en español y los editores se reservan el derecho de realizar las correcciones ortográficas y gramaticales que consideren apropiadas.

Todo trabajo enviado deberá ser el definitivo y deberá tener el título en la primera hoja, junto con el nombre de los autores. Cada autor deberá identificarse utilizando el apellido paterno y el primer nombre. El autor principal deberá ser el primero en la lista de filiación de los autores.

Los grados académicos o títulos pueden ser incluidos, respetando las siguientes abreviaciones: título profesional (MV), grado de Licenciado (Lic), grado de Doctor en Medicina Veterinaria (DMV), grado de Magíster en Ciencias (MSc), título de Diplomado (Dip) y título de Especialista (Esp). Así mismo, la institución a la que el autor representa puede ser mencionada, por ejemplo:

Detección de *Mycobacterium* en lesiones ulceradas de gatos.

● **Fuentes Lisa¹** MV MSc, **Santana Julia²**, MV Dip. Medicina, **Carrión Carlos³**, QF MSc.

1. *Departamento de patología animal, Universidad de León, Av. El Bosque 673, Morelia, México.*
2. *Hospital Veterinario de Guadalajara. Camino Catemito 4455, Guadalajara, México.*
3. *Laboratorio de Infectología, Universidad del Sol, Av. Simón Bolívar 766, Sierra Nueva, México.*

El manuscrito deberá ser confeccionado en formato Microsoft Word, utilizando letra Times New Roman, tamaño 12, con interlineado simple. Las ilustraciones y fotografías no deben ser incluidas en el texto y deberán ser remitidas en archivos separados, con 1 MB máximo por cada una. Los títulos deben ir en tamaño 14 y destacados con negrita. Sólo la primera letra de cada título deberá ir en mayúscula, así como las palabras que comienzan con mayúscula.

Estructura del manuscrito.

a) Trabajo de investigación:

Cada manuscrito deberá ser organizado secuencialmente en: Resumen, Introducción, Materiales y Método, Resultados, Discusión, Referencias Bibliográficas y Leyenda de figuras, tablas, fotografías e ilustraciones.

Resumen – Corresponde a una organizada síntesis del

trabajo que deberá ser estructurada haciendo relación a: Objetivo del trabajo, Diseño del estudio, Animales o Población en estudio, Método, Resultados, Conclusiones y Relevancia Clínica. Deberá acotarse a un máximo de 250 palabras.

Una copia en idioma inglés de este resumen se deberá adjuntar bajo el rótulo de “Abstract”.

Se ruega incluir un mínimo de 3 “palabras claves” y 3 “Keywords” en inglés, al final de este párrafo.

Introducción – Corresponde a una justificación del trabajo, en la que se deben exponer claramente la hipótesis y los objetivos del estudio.

Materiales y método – Corresponde a la identificación de la muestra o población en estudio, así como a la descripción clara y sin ambigüedades del diseño del estudio y del método utilizado para el análisis estadístico de los datos.

No se debe incluir información sobre la clínica u hospital en que se realizó el trabajo. En el caso de ser relevante mencionar una droga, producto o equipamiento utilizado, el autor deberá proveer la marca, nombre comercial, modelo, año, productor o fabricante, ciudad y país de origen, incluyendo en un paréntesis esta información en el texto a continuación del elemento de interés.

Resultados – El autor deberá exponer en una clara redacción los resultados obtenidos, sin repetir la información en tablas o gráficos.

Discusión – Corresponde al análisis comparativo del estudio, el que debe realizarse en forma clara y consciente de los alcances y conclusiones. Evite repetir la información entregada en la introducción. El orden debe ser lógico, según la importancia de los hallazgos y su relevancia clínica, haciendo referencia a la congruencia o discrepancias con otros estudios. Recomendamos terminar este ítem con una frase concluyente que refleje el espíritu de los resultados.

Referencias bibliográficas - Las referencias deberán ser identificadas en el texto, en tablas y leyendas utilizando números arábigos en formato superíndice. Las referencias se deben enumerar consecutivamente en el orden en que se mencionan dentro del cuerpo del texto. Evite adjuntar notas al final de cada párrafo para identificar los apellidos de los autores. Cada cita deberá incluirse en el texto con su número correlativo, según orden de aparición. Como regla general, los números de referencias deben ponerse fuera del punto y de las comas y dentro de los dos puntos y punto y coma.

El listado de referencias bibliográficas deberá hacerse según los siguientes ejemplos:

Revistas o Journals:

1. Cayol J, Lombardi A. Reparación artroscópica del ligamento cruzado. J Knee Surg Sport Traumatol Arthrosc; 2006, 14: 1189-93.
2. Adams A, Serrat B, Simón C. Biología del Coronavirus en una población de gatos domésticos. J Feline Med Surg; 2002, 4(1): 654 – 59.
3. Fundación para el estudio de patologías renales. Función del sodio en el mecanismo de contracorriente en hurones. J Am Vet Med Assoc; 2010, 5 Supl2: 76-81.

Cartas, artículos en imprenta o abstract:

1. Cayol J, Lombardi A. Reparación artroscópica del ligamento cruzado (en imprenta). J Knee Surg Sport Traumatol Arthrosc; 2006, 14: 1189-93.
2. Fundación para el estudio de patologías renales. Función del sodio en el mecanismo de contracorriente en hurones (abstract). J Am Vet Med Assoc; 2010, 5: 76-81.
3. Adams A, Serrat B, Simón C. Biología del Coronavirus en una población de gatos domésticos (carta). J Feline Med Surg; 2002, 4: 654 – 59.

Capítulos de libro:

1. Cayol J, Lombardi A. Reparación artroscópica del ligamento navicular. En: Humeres J, Russo L y Tapia M. Cirugía artroscópica en equinos. 2ª edición. Elservier. España; 2008: 211-235.
2. Fundación para el estudio de patologías renales. Función del sodio en el mecanismo de contracorriente en hurones. En: Humeres J, Russo L, Tapia M. Medicina interna de animales exóticos. 3ª edición. Intermédica. Argentina; 2005: 567-77.

Libros con sólo un autor:

1. Lombardi A. Fundamentos de cirugía moderna. Universidad de Chile: Imprenta de Universidad de Chile; 2006: 17-22.
2. Adams A. Biología del sistema digestivo. 2ª edición. Intermédica. México; 2002.

Resúmenes de conferencias:

1. Adams A, Lombardi A. Feline infectious leucemia. Porceedings of the 7th International Feline Congress; 2006 Oct 23-25; London, England.
2. Jiménez P, Marambio L. Evaluación de la presión intraocular en hurones. Resumen del 3º Congreso Brasileño de oftalmología; 2007 Marzo 3-6; Sao Paulo, Brasil.
3. Comunicaciones personales que no se encuentren en un documento formal **no** deberán ser incluidas en las referencias bibliográficas. De considerarse necesario, el autor podrá incluir el apellido, la letra inicial del nombre y la fecha de comunicación en el texto, entre paréntesis.

Información en la web:

Autor(s). Título del artículo. Título de la revista electrónica en forma abreviada [seriada en línea] Año de publicación (mes si es aplicable); volumen (número): [páginas o pantallas]. Disponible en: dirección URL. Consultado nombre del mes completo día, año.

1. Castillo R, Reyes A, González M, Machado M. Hábitos parafuncionales y ansiedad versus disfunción temporomandibular. Rev Cubana Ortod [Seriada en línea] 2001;16(1):[23 páginas]. Disponible en: [URL:http://bvs.sld.cu/revistas/ord/vol16_1_01/ord03101.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/ord/vol16_1_01/ord03101.htm). Consultado Abril 2, 2002.

b) Caso clínico:

Cada caso clínico deberá ser organizado secuencialmente en: Antecedentes, Motivo de consulta, Anamnesis remota, Anamnesis actual, Examen clínico, Prediagnósticos, Exámenes solicitados, Tratamiento; Discusión y Referencias Bibliográficas.

Se podrá incluir un máximo de 3 imágenes, las que deberán ser remitidas en archivos separados.

Antecedentes – Deberán incluir la identificación del paciente, el nombre, edad, la raza y el sexo.

Motivo de consulta – El autor deberá indicar la razón de la consulta que originó el caso clínico.

Anamnesis remota – Se deberá incluir, en forma objetiva, toda información relevante que otorgue al lector una amplia visión del estado actual del paciente. Se debe reportar toda enfermedad crónica, tratamientos o cirugías; estado inmunitario, número de pariciones y hábitat a los que el paciente ha sido sometido.

Anamnesis actual – Se debe declarar toda información reciente, que se relacione directa o indirectamente con el estado actual del paciente y que posea relación con el caso desarrollado.

Examen clínico – El autor deberá reportar todos los hallazgos clínicos de la evaluación del paciente.

Prediagnósticos – Se debe elaborar un claro listado de las patologías que se consideran como causa del estado actual del paciente, realizando una breve justificación para cada uno de ellos.

Exámenes solicitados – Los exámenes de laboratorio solicitados deberán ser expuestos, junto con los resultados obtenidos, en formato de tabla. Los valores de referencia o normalidad deberán ser incluidos. Se deberá hacer referencia entre paréntesis al responsable de emitir dicho informe, utilizando letra Arial número 8, siguiendo el formato del siguiente ejemplo:

1. **PERFIL BIOQUÍMICO.**

	VALORES	REFERENCIA
Proteínas Totales	8,0 g/dl	5,4 – 7,8
Albumina	2,7 g/dl	2,1 – 3,3
Globulinas	5,3 g/dl	2,6 – 5,1
Índice A/G	0,51	0,45 – 1,19

(Dra. QF. Milena Monari y TM. Viviana Villela. Laboratorio de química especializada Ltda., división veterinaria.)

2. **Gastrografía.**

- Dilatación gástrica severa.
- Píloro estenosis.
- Contraste duodenal y yeyunal normal.

(Dra. MV. Lina Sanz.. Radiólogo. Hospital Veterinario de Santiago)

3. **Estudio histopatológico.**

- Adenocarcinoma mamario mixto. Índice mitótico moderado. Diferenciación moderada. Bordes de la muestra estrechos, pero libres.

(Dr. MV. Carlos González. Patólogo. Laboratorio Citovet)

Tratamiento – Deberán exponerse, de manera clara y secuencial, las terapias médicas y quirúrgicas que se implementaron en el paciente.

Discusión – Corresponde al análisis comparativo del caso, el que debe realizarse en forma clara y consciente de los alcances y conclusiones. Evite repetir la información

entregada antes. El orden debe ser lógico, según la importancia de los resultados y su relevancia clínica, haciendo referencia a la congruencia o discrepancias con otros estudios. Recomendamos terminar este ítem con una frase concluyente que refleje el espíritu de los resultados.

Referencias bibliográficas - Las referencias deberán ser identificadas en el texto, en tablas y leyendas utilizando números arábigos, los que se relacionen con un listado final de autores. Evite adjuntar notas al final de cada párrafo identificando los apellidos de los autores. El listado de referencias bibliográficas deberá hacerse según los ejemplos entregados para “Trabajos de Investigación.”



MANEJO DE LA OBESIDAD CANINA

Etapa I Perros obesos



OBESITY



SATIETY
SUPPORT

Etapa II Perros adultos (con tendencia a la obesidad ó mantención de peso)



WEIGHT
CONTROL

Compruebe la condición corporal de su perro

1	Muy delgado 20% bajo el peso ideal		Costillas, columna y pelvis fácilmente visibles. Pérdida de masa muscular. Ausencia de grasa en caja torácica.
2	Delgado Entre el 10 y 20% bajo el peso ideal		Costillas, columna y pelvis visibles. Cintura evidente. Mínima grasa abdominal
3	Peso ideal		Costillas, columna y pelvis no visibles pero palpables. Cintura visible. Normal grasa abdominal.
4	Sobrepeso 20% sobre el peso ideal		Costillas, columna y pelvis difícil de palpar. Cintura ausente. Gran depósito de grasa abdominal sobre columna y en la base de la cola.
5	Obeso 40% sobre el peso ideal		Gran depósito de grasa en el pecho, columna y en la base de la cola. Distensión abdominal obvia.