Enfermedades de los nervios periféricos y la unión neuromuscular

NEUROPATIAS FOCALES, *1114*
Neuropatías traumáticas, *1114*
Tumores del nervio periférico, *1116*
Parálisis del nervio facial, *1117*
Parálisis del nervio trigémino, *1120*

HIPERQUILOMICRONEMIA, *1120*

NEUROMIOPATIA ISQUEMICA, *1120*

POLINEUROPATIA, *1120*

POLIRRADICULONEURITIS AGUDA, *1122*

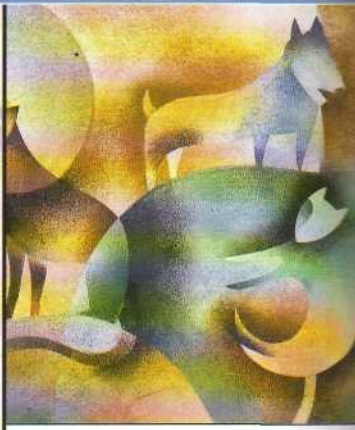
PARALISIS POR GARRAPATAS, *1124*

BOTULISMO, *1124*

POLIRRADICULONEURITIS PROTOZOARIA, *1125*

DISAUTONOMIA, *1125*

MIASTENIA GRAVIS, *1125*



NEUROPATIAS FOCALES

Neuropatías traumáticas

Las neuropatías traumáticas son comunes. Provienen de golpes mecánicos, fracturas, presiones, estiramientos, laceraciones y la inyección de agentes dentro o en las adyacencias de un nervio. El diagnóstico por lo regular es directo y se fundamenta en la anamnesis y hallazgos clínicos. Pueden estar dañados los nervios individuales o un grupo de nervios adyacentes. La parálisis traumática del nervio radial, avulsión completa de todo el plexo braquial y lesión del nervio ciático son los problemas más corrientes en caninos y felinos (tabla 73-1, fig. 73-1).

Los estudios electrodiagnósticos, cuando están disponibles, pueden emplearse para evaluar el alcance del daño nervioso. A los 5-7 días después de la desnervación de un músculo, la electromiografía detecta potenciales de acción de desnervación (incremento de la actividad inserccional y potenciales de acción espontáneos) en los músculos normalmente inervados por el nervio lesionado (tabla 73-1). Los estudios de conducción nerviosa en proximal y distal del sitio lesional son de utilidad para valorar la integridad del nervio.

TABLA 73-1

Neuropatías traumáticas

Nervios periféricos dañados (segmentos medulares espinales)	Disfunción motora	Región cutánea sin sensación	Músculos afectados
Lesiones de los nervios del *miembro torácico*			
Daño del nervio radial periférico (a nivel del codo)	Pérdida de la extensión carpal y digital. Puede caminar sobre dorsal de la mano o carga el miembro	Craneal y lateral del antebrazo y dorsal de la mano	Extensor carporradial, cubital lateral, extensores digitales
Avulsión del plexo braquial (daño proximal):			
Nervio supraescapular (C6-C7)	Pérdida de la extensión del hombro. Atrofia muscular sobre la espina escapular	Ninguna	Supraespinoso, infraespinoso
Nervio axilar (C6-C8)	Reducida flexión del hombro. Atrofia del músculo deltoides	Area dorsolateral pequeña del brazo	Deltoides, redondo mayor, redondo menor, subescapular
Nervio musculocutáneo (C6-C8)	Reducida flexión del codo	Medial del antebrazo	Bíceps braquial, braquial, coracobraquial
Nervio radial (C6-T2)	Reducida extensión del codo, carpo y dedos. No puede soportar el peso	Craneal y lateral del antebrazo desde los dedos hasta el codo	Tríceps braquial, extensor carporradial, cubital lateral, extensores digitales
Nervio mediano (C8-T1)	Reducida flexión del carpo y dedos	Ninguna	Flexor carporradial, flexores digitales
Nervio cubital (C8-T1)	Reducida flexión del carpo y dedos	Caudal del antebrazo (dedos hasta codo), lateral digital	Flexor carpocubital, flexor digital profundo
Lesiones de los nervios del miembro pélvico			
Daño del nervio femoral (L4-L5)	Incapacidad para extender la rodilla. No puede soportar el peso. Atrofia del cuadríceps	Medial del miembro (dedos hasta muslo)	Iliopsoas, cuadríceps, sartorio
Parálisis del nervio ciático (L6-S2)	Reducida flexión y extensión de la cadera. Pérdida de la flexión de la rodilla. Pérdida de la flexión y extensión del tarso, con éste caído. Apoya sobre los nudillos pero soporta el peso. Ausencia del reflejo de retirada. Atrofia de los músculos tibial anterior, semimembranoso y semitendinoso	Todas las regiones por debajo de la rodilla excepto la superficie medial	Bíceps femoral, semimembranoso, semitendinoso
Rama tibial (L6-S1)	Tarso caído	Caudal plantar (rodilla a pie)	Gastrocnemio, poplíteo, flexores digitales
Rama peronea (L6-S2)	Se para sobre los nudillos. Sin reflejo tibial anterior	Craneal y dorsal del miembro (rodilla a pie)	Peroneo largo, extensores digitales, tibial anterior

Cuando un paciente es presentado con lesión del nervio periférico, el "mapeo" y valoración minuciosos de la sensación cutánea y función motora ayudan a determinar la localización del daño y puede emplearse el mapeo secuencial para supervisar el progreso (véase fig. 73-1). La capacidad regenerativa de un nervio es proporcional a la continuidad de las estructuras de tejido conectivo remanentes alrededor de la porción dañada del nervio. Si queda un armazón de tejido conectivo adecuado, la regeneración axonal puede ocurrir a un ritmo de 1 a 4 mm/día. Cuanto más cercana está la lesión nerviosa del músculo inervado, mejores son las posibilidades de recuperación. Si un nervio se disrumpe por completo, el pronóstico para la regeneración es malo.

La terapia física como la natación, manipulación de miembros y masaje ayuda a retardar la atrofia muscular y contractura tendinosa y acelerar el retorno

Figura 73-1 A, Avulsión del plexo braquial traumática en un Chesapeake Bay Retriever. B, Síndrome de Horner en el mismo paciente.

funcional en los pacientes con lesiones incompletas. La automutilación puede transformarse en un problema a las 2-3 semanas de la lesión, porque la regeneración de los nervios sensorios puede inducir sensaciones anormales durante 7-10 días. La falta de mejoría en la función motora después de 1 mes justifica considerar la amputación del miembro afectado, o cuando sea factible, la artrodesis para su salvataje.

Tumores del nervio periférico

Los tumores de la vaina nerviosa (schwannomas, neurofibromas, neurofibrosarcomas) interesan los nervios periféricos y raíces nerviosas de los caninos y (rara vez) felinos. Los tumores son una causa relativamente común de claudicación y neuropatía cuando afectan a los nervios del plexo braquial. El linfoma también puede comprometer a las raíces nerviosas o nervios periféricos de perros y gatos.

TABLA 73-2

Enfermedades de los nervios periféricos y la unión neuromuscular que cursan con paresia

Focales	*Ehrlichiosis* Episodios traumáticos Hiperquilomicronemia Neuritis idiopática del trigémino Neuromiopatía isquémica Parálisis idiopática del nervio facial Tumores del nervio periférico
Generalizadas (crónicas)	Condiciones degenerativas hereditarias (véase tabla 72-5) Ehrlichiosis (?) Intoxicación crónica con organofosforados Manifestación de LES u otra enfermedad inmunomediada Metabolopatías Diabetes mellitus Hipotiroidismo Polineuropatía idiopática Síndromes paraneoplásicos Insulinoma Otros tumores
Generalizadas (agudas)	Botulismo* Disautonomía Parálisis por garrapatas* Polirradiculoneuritis aguda (parálisis del mapachero) Polirradiculoneuritis protozoaria
Episódicas	Miastenia gravis*

*Disturbio de la unión neuromuscular.

Características clínicas

Los signos clínicos dependen de la localización tumoral y nervios afectados. Los tumores de la vaina del nervio trigémino son de presentación ocasional y redundan en la atrofia ipsilateral de los músculos temporal y masetero. Con mayor frecuencia, los tumores residen en los nervios periféricos o raíces nerviosas del plexo braquial, provocando claudicación y dolor. Puede notarse la elevación intermitente o persistente del miembro. El comienzo insidioso de estos tumores puede dificultar su diferenciación con la claudicación resultante de lesiones musculoesqueléticas o compresión radicular causada por enfermedad discal intervertebral. Con la progresión de la neoplasia, puede haber atrofia, debili-

dad y pérdida de los reflejos a medida que se destruye el nervio periférico. Los tumores que residen en las raíces nerviosas T1-T3 pueden interrumpir la ruta simpática y ocasionar un síndrome de Horner ipsilateral.

Los tumores de un nervio periférico en el plexo braquial no se palpan con facilidad, aunque el dolor puede ser evidente en la palpación de la región axilar. Los tumores originados a partir de una raíz nerviosa en localización intradural pueden extenderse en forma periférica a través del orificio intervertebral y afectar nervios periféricos adyacentes de la extremidad. Finalmente pueden expandirse dentro del canal vertebral, causando compresión medular espinal y signos NMS en caudal del sitio lesional.

Diagnóstico

Las placas radiográficas raquídeas se indican si se sospecha una neoplasia a nivel de la raíz nerviosa espinal. Los tumores de la vaina nerviosa rara vez promueven cambios óseos, aunque las neoplasias expansivas que pueden atravesar un orificio intervertebral pueden ensancharlo como resultado de la necrosis por presión. La mielografía es útil para identificar una compresión medular espinal. La electromiografía y velocidad de conducción nerviosa pueden confirmar la presencia de una lesión de nervio periférico y colaborar en la localización. La imagenología diagnóstica avanzada (TC, IRM) puede ser el mejor estudio diagnóstico para caracterizar la lesión una vez que ha sido localizada (fig. 73-2).

Tratamiento

El tratamiento de elección para el tumor de la vaina nerviosa es la extracción quirúrgica. La ablación puede llevar a la cura en unos pocos casos. El daño neurológico extenso por el tumor, lesión de varios nervios espinales o raíces nerviosas o músculos muy atrofiados pueden justificar la amputación del miembro. Los tumores de la raíz nerviosa que progresaron causando compresión medular espinal por lo regular interesan a múltiples raíces nerviosas, rara vez son resecables por completo y se asocian con un pronóstico malo. La irradiación posoperatoria puede indicarse en el intento de retardar la recurrencia neoplásica.

Figura 73-2 El "mapeo" de la región de pérdida sensorial es importante en la localización de lesiones y supervisión de la mejoría. Este paciente tenía una avulsión del plexo braquial, con pérdida de la sensación superficial en distal del codo.

Parálisis del nervio facial

La parálisis del nervio facial se reconoce con frecuencia en pacientes caninos y felinos. La etiología reconocible más corriente es el daño de las ramas del nervio facial dentro del oído medio secundario a inflamación, infección o neoplasia. La otitis media e interna pueden ocurrir a partir de la extensión de una otitis externa bacteriana, de manera particular en las razas predispuestas a esta clase de otopatía crónica (por ej., Cocker spaniel, Pastor alsaciano y Setter). Los cuerpos extraños (por ej., aristas vegetales), tumores malignos (en perros y gatos) y pólipos nasofaríngeos benignos (en gatos) a nivel del oído medio también pueden ocasionar parálisis del nervio facial. Los perros y gatos con parálisis del nervio facial resultante de enfermedad en el oído medio por lo regular exhiben síndrome de Horner e inclinación de la cabeza concurrentes debido a la cercana proximidad de los nervios en el área del oído medio e interno. Rara vez, los perros con hipotiroidismo experimentan una mononeuropatía que interesa al nervio facial. La lesión traumática del nervio facial también puede ocurrir a nivel del tronco cerebral o periféricamente, donde el nervio atraviesa el hueso petroso temporal. En el 75% de los perros y 25% de los gatos no se encuentran etiologías para la parálisis aguda del nervio facial y entonces se emite un diagnóstico de parálisis idiopática del nervio facial.

Características clínicas

Las manifestaciones clínicas de la parálisis del nervio facial comprenden incapacidad para cerrar el párpado, mover el labio o la oreja.

Los animales afectados son incapaces de parpadear en forma espontánea en respuesta a la estimulación sensoria visual o palpebral. La queratoconjuntivitis seca puede desarrollar luego de la pérdida de la secreción lagrimal estimulada por el nervio facial. La caída de la oreja y labio como resultado de la pérdida del tono muscular sobre el lado afectado es habitual (fig. 73-3). Muchos perros y gatos con parálisis del nervio facial causada por enfermedad del oído medio también exhiben signos vestibulares periféricos y/o síndrome de Horner. Rara vez, puede presentarse un síndrome de espasmo hemifacial con contractura

Figura 73-3 Parálisis del nervio facial idiopática en un Setter inglés de 4 años de edad. Nótese la caída del labio y la oreja, **A**, y la incapacidad para parpadear, **B**. La parálisis resolvió en 14 días sin tratamiento.

muscular facial y retracción labial, ya sea en forma aguda como resultado de la irritación del nervio facial o crónica debida a la atrofia y contractura muscular en los casos de parálisis de larga duración (fig. 73-4).

Diagnóstico

Todos los perros y gatos con parálisis del nervio facial requieren un examen otoscópico minucioso. Puede ser necesaria la anestesia general. La mayoría de los animales con otitis media o interna tienen otitis externa franca y una membrana timpánica anormal o desgarrada, pero en ocasiones la otoscopia resulta normal.

La patología clínica (hemograma completo, perfil de bioquímica sérica, análisis de orina) se requiere para evaluar por enfermedad sistémica o metabólica. La sospecha de hipotiroidismo justifica la evaluación de la función tiroidea (véase cap. 51).

Las placas radiográficas craneanas pueden revelar cambios en las ampollas timpánicas, sugestivos de enfermedad inflamatoria crónica, traumatismo o neoplasia. Se indican las radiografías ventrolateral, oblicua, lateral y a boca abierta. La evidencia radiológica de otitis media e interna comprende el incremento del espesor de los huesos de la ampolla timpánica y petroso temporal. Puede o no haber incremento de la densidad dentro de las ampollas timpánicas (véanse

Figura 73-4 Contracción de los músculos sobre el lado izquierdo de la cara en un paciente canino adulto con antecedentes de parálisis idiopática del nervio facial izquierdo de 2 meses de duración. Nótese la oreja erecta y el desvío nasal hacia la izquierda.

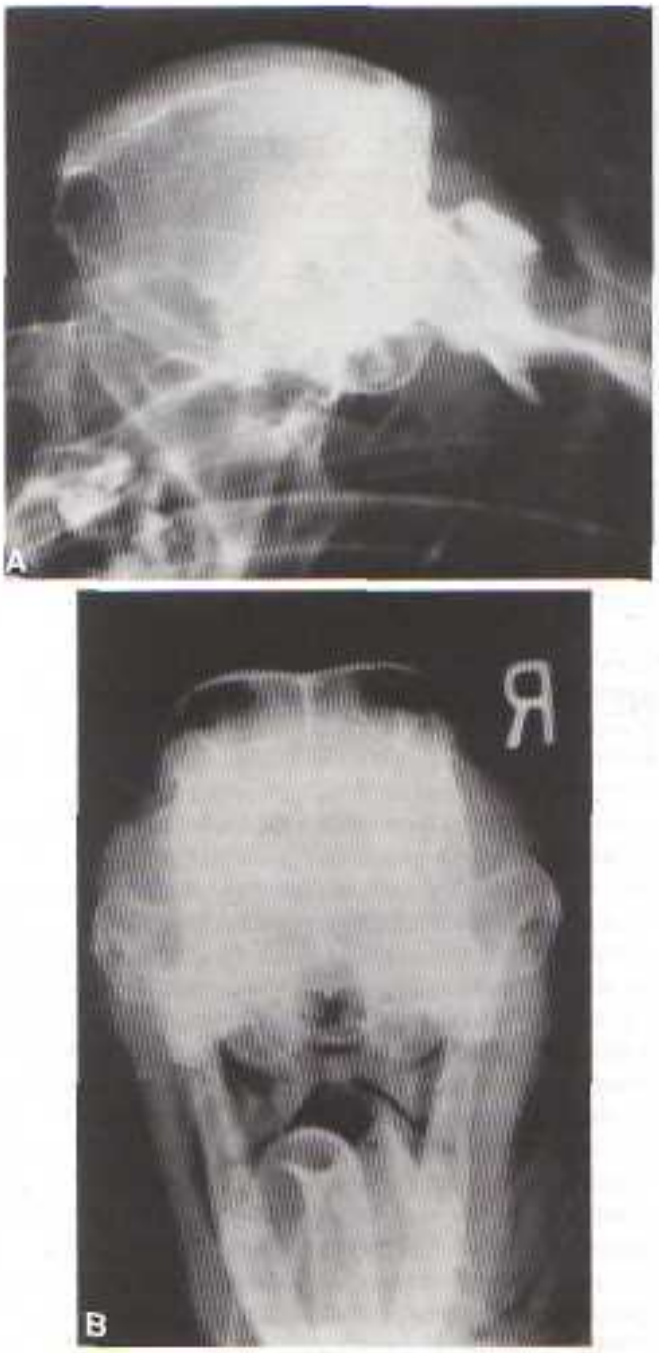


Figura 73-5 Placas radiográficas del cráneo de un Cocker spaniel de 4 años de edad con otitis media bilateral que provocaba parálisis del nervio facial bilateral. Ambas cámaras de las ampollas están opacificadas y la ampolla izquierda está engrosada por neohueso irregular y ligeramente indefinido. (Cortesía del Dr. A. Remedios, Universidad de Saskatchewan.)

figs. 70-1 y 73-5). Las radiografías muchas veces parecen normales en los pacientes con infecciones agudas. La evidencia radiográfica de densidad de tejido blando dentro de las ampollas y osteólisis asociada sugieren tumor. Los pólipos nasofaríngeos en los gatos causan signos radiográficos de tejido blando dentro de las ampollas, pero no osteólisis.

Tratamiento

La meta del tratamiento en los pacientes caninos y felinos con otitis media e interna es la extracción del material infectado y facilitar la ventilación y drenaje mientras se trata la infección específica. Esto por lo *usual demanda el avenamiento quirúrgico de las ampollas timpánicas.* En los casos leves sin signos roentgenográficos de exudado o tejido en las ampollas, puede ser efectivo el tratamiento médico, consistente en la irrigación del oído medio y antibióticos sistémicos. Siempre que sea posible, se recomienda el cultivo y sensibilidad para identificar un antibiótico apropiado. Si la membrana timpánica está intacta, el oído externo debe higienizarse por completo y luego realizarse la miringotomía casi en caudal del martillo con una aguja espinal de calibre 20 y 3,5 pulgadas que se inserta en el tímpano en la posición horaria de las 6. La miringotomía alivia la presión y el dolor y permite recolectar material para el cultivo y citología. Si no se obtiene exudado, se pueden instilar 0,5 ml de solución salina y luego se aspira. Si la membrana timpánica ya está rota, se puede realizar un procedimiento similar para obtener material para el cultivo. Después de la toma de muestras, el oído medio debe irrigarse con solución salina al 0,9% calentada hasta que el líquido que se obtiene sea transparente.

Después de realizar el cultivo bacteriano y conocer la sensibilidad, se administra un antibiótico apropiado. En el caso contrario, se prescribe una cefalosporina de primera generación (cefalexina o cefadroxilo, 22 mg/kg bucal, cada 8 horas), amoxicilina (22 mg/kg, bucal cada 12 horas), Clavamox® (12,5-25 mg/kg bucal, cada 8 horas) o enrofloxacina (5 mg/kg, bucal cada 12 horas).

Si el tratamiento conservador no resuelve la infección, o si hay indicios radiológicos de líquido o tejido en la ampolla timpánica, se indica la osteotomía de la ampolla ventral, seguida por un curso de antibioticoterapia. *El reconocimiento temprano de la inflamación* y el pronto inicio de la terapia adecuada se asocian con un pronóstico bueno para la recuperación. La parálisis del nervio facial puede ser permanente a pesar del tratamiento. La falla en el tratamiento de la otitis media e interna puede llevar a la infección ascendente de los nervios dentro del tronco cerebral, con progresión de las anormalidades neurológicas y muerte.

En la mayoría de los perros y muchos gatos con parálisis del nervio facial, no puede encontrarse una causa subyacente. El diagnóstico de parálisis idiopática del nervio facial se establece sólo después que se excluyen otras etiologías en un paciente de otro modo normal sin otras deficiencias de pares craneanos ni

Figura 73-6 Parálisis motora idiopática del nervio trigémino con quijada caída en un Kurzhaar de 7 años de edad. Se le aplicó un vendaje para mantener la boca parcialmente cerrada y facilitar la ingesta de alimentos y líquidos. La parálisis resolvió en 21 días sin tratamiento.

ataxia o anormalidades propioceptivas sugestivas de una lesión en el tronco cerebral. No existe tratamiento para la parálisis idiopática del nervio facial. Si hay queratoconjuntivitis seca, el ojo debe medicarse según se requiera. La parálisis puede ser permanente o la recuperación espontánea se verifica en 2-6 semanas.

Parálisis del nervio trigémino

La parálisis del componente motor del par craneano V redunda en el comienzo repentino de incapacidad para cerrar la quijada. La boca queda abierta y el animal no puede tomar el alimento. La deglución por lo usual es normal. En la forma idiopática, no hay deficiencia sensoria obvia. Puede ocurrir la atrofia marcada y rápida de los músculos de la masticación (fig. 73-6).

La parálisis trigémina idiopática se reconoce en perros de edad media o avanzada y rara vez en pacientes felinos. El diagnóstico depende de los signos clínicos y exclusión de otras posibles etiologías. La rabia y otras condiciones inflamatorias del SNC son improbables en ausencia de otras alteraciones clínicas. Los procesos neoplásicos y traumáticos por lo regular no son bilaterales.

La etiología de este proceso idiopático se desconoce. Si se realiza la biopsia del nervio, se identifica una neuritis asupurativa bilateral de todas las ramas motoras del par craneano V y desmielinización. El tratamiento consiste en la atención de sostén. La mayoría de los perros pueden beber y mantener su hidratación si reciben agua en un recipiente profundo como un balde. Puede ser necesaria la alimentación manual. El pronóstico es excelente con la mayor parte de los casos que se recuperan por completo dentro de las 2-4 semanas.

HIPERQUILOMICRONEMIA

Las neuropatías periféricas se han reconocido en felinos de todas las edades con disfunción de la lipoproteína lipasa y retardo en la depuración de los quilomicrones circulantes. La mayor parte de los signos clínicos de la hiperquilomicronemia resultante se relacionan con la formación de depósitos de lípidos (xantomas) en el tegumento y otros tejidos. Estos xantomas pueden comprimir un nervio contra el hueso, generando neuropatología. A menudo se presentan el síndrome de Horner y la parálisis de los nervios tibial y radial. La patología clínica revela hiperquilomicronemia basal y la sangre se parece a una "sopa crema de tomate". El diagnóstico se realiza mediante la biopsia de los xantomas o medición de la concentración de lipoproteína lipasa. Los signos neurológicos son reversibles si la hiperquilomicronemia puede controlarse con el empleo de dietas hipograsas e hiperfibrosas.

NEUROMIOPATIA ISQUEMICA

El tromboembolismo aórtico caudal causa parálisis por daño isquémico de los músculos y nervios periféricos afectados. La isquemia está causada por vasoconstricción de la circulación colateral de los miembros como resultado de la liberación del tromboxano A_2 y serotonina desde las plaquetas en el coágulo. El tromboembolismo aórtico caudal es común en felinos y raro en caninos. El comienzo agudo de paraparesias/paraplejía NMI es una presentación típica. Los pulsos femorales son débiles o faltan. La extremidad está fría y las almohadillas ya no son rosadas (fig. 73-7). Cuando se corta una uña del pie afectado no se produce hemorragia. La musculatura está tumefacta y dolorida. La flaccidez y arreflexia completa de los miembros posteriores son comunes, aunque en ocasiones se mantiene el reflejo patelar. Dentro de las horas, puede haber extensión rígida de los miembros como resultado de la contractura del músculo isquémico. Por lo usual puede reconocerse un trastorno asociado con hipercoagulabilidad en pacientes caninos (véase pág. 1287). Deben considerarse la endocarditis, síndrome nefrótico, hiperadrenocorticismo y enfermedad por gusanos cardíacos. En los felinos, es más común la presencia de cardiomiopatía.

POLINEUROPATIA

Las polineuropatías afectan a más de un grupo de nervios periféricos, con la producción de signos NMI generalizados que incluyen debilidad muscular flácida o parálisis, atrofia muscular marcada, disminución

Figura 73-7 A, Parálisis NMI marcada aguda de los miembros posteriores en un Dálmata de 6 semanas de vida. Los miembros estaban fríos y no se palpaban los pulsos femorales. B, Las almohadillas de los miembros anteriores estaban calientes y de color rosa, mientras que en los miembros pélvicos eran frías y pálidas. El examen ultrasonográfico reveló un trombo aórtico caudal.

del tono muscular y reducción o ausencia de reflejos. Las deficiencias propioceptivas pueden ser evidentes si hay afección intensa de las porciones sensorias de los nervios. Las polineuropatías pueden presentarse en asociación con el hipotiroidismo, diabetes mellitus (en especial en felinos) e insulinomas; como una manifestación del lupus eritematoso sistémico (LES); y como condición paraneoplásica en relación con una variedad de neoplasias caninas. La intoxicación crónica con organofosforados puede cursar con polineuropatía. *Además, un número de neuropatías periféricas* degenerativas raciales por lo usual son congénitas y pueden tener una base hereditaria (véase tabla 72-5). Algunas de estas condiciones indudablemente son el resultado de trastornos en el metabolismo intermediario o deterioro en la utilización de la energía.

El diagnóstico de una polineuropatía debería sospecharse en todo perro o gato con el desarrollo progresivo crónico de signos NMI de debilidad, atrofia muscular y disminución de los reflejos espinales. Cuando están disponibles, los estudios electrodiagnósticos colaboran en el diagnóstico. La electromiografía revela evidencia de desnervación y la velocidad de conducción nerviosa disminuye en los nervios afectados. La biopsia de un nervio periférico puede ser necesaria para confirmar el diagnóstico. Cuando se establece el diagnóstico de polineuropatía, es importante investigar las etiologías conocidas en el intento de alcanzar un diagnóstico específico (véase tabla 73-2).

Todos los perros y gatos con neuropatía periférica confirmada requieren evaluación por diabetes mellitus. Los signos clínicos de la polineuropatía diabética suelen ser sutiles o inaparentes en el perro pero pueden ser muy llamativos en el gato. La debilidad de los miembros posteriores, renuencia al salto, estación pélvica plantígrada y debilidad del rabo son manifestaciones características (fig. 73-8). Los hallazgos del examen físico pueden incluir hiporreflexia y marcada atrofia muscular de los miembros posteriores. El comienzo de los signos en general es rápido, con un desarrollo menor a la semana en la mayoría de los casos. El diagnóstico de la polineuropatía diabética es probable cuando estos signos neurológicos se observan en un paciente felino con diabetes mellitus. El diagnóstico puede confirmarse con las biopsias de músculo y nervios distales. *Si se reconoce la polineuropatía diabética* en forma precoz, las anormalidades neurológicas pueden mejorar si puede regularse el estado diabético.

Los perros con polineuropatía requieren la evaluación por hipotiroidismo, porque la polineuropatía hipotiroidea se incriminó como causa de parálisis NMI difusa, enfermedad vestibular periférica unilateral, parálisis del nervio facial, parálisis laríngea y megaesófago en caninos. Las biopsias de nervio y músculo en los perros afectados pueden mostrar degeneración y regeneración neuronal así como agrupamiento de las fibras musculares indicativo de atrofia neurogénica. En algunos perros hipotiroideos con mononeuropatías o polineuropatías, los signos neurológicos resuelven una vez que se inicia la suplementación con hormona tiroidea.

La hipoglucemia en un paciente geronte con polineuropatía debería motivar sospecha por un tumor secretor de insulina, el cual se asoció con polineuropatía paraneoplásica en los caninos. *En los perros y* gatos con polineuropatías sin causa identificable también deberían considerarse otros procesos neoplásicos. Esta situación puede justificar el examen físico cauteloso, radiología torácica y abdominal, ultrasonografía abdominal, aspirados de ganglios linfáticos y

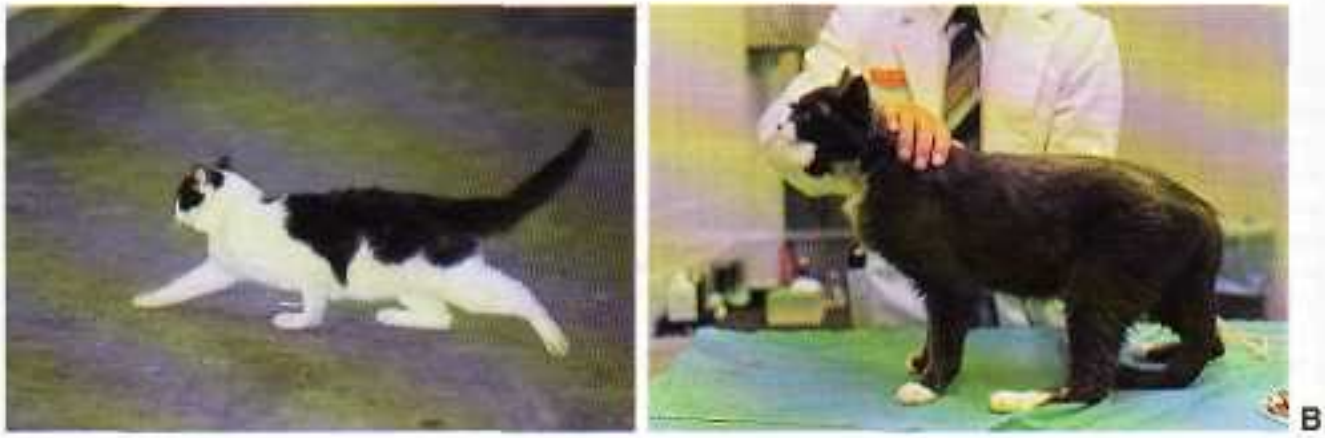


Figura 73-8 Estación plantígrada en A, un paciente felino de 11 años y B, otro de 6 años con polineuropatía causada por diabetes mellitus.

examen de la médula ósea. La polineuropatía se ha reconocido en varios perros con linfoma multicéntrico o carcinoma diseminado.

Rara vez, se identifican perros con mononeuropatía o polineuropatía y serología o reacción en cadena de la polimerasa (PCR) positiva a la *Ehrlichia canis*, pero *sin otras manifestaciones indicativas de ehrlichiosis*. En algunos perros, la neuropatía resolvió después del tratamiento apropiado con doxiciclina (5 mg/kg, bucal, cada 12 horas) o dipropionato de imidocarb (5 mg/kg IM, 2 veces con un intervalo de 14 días), haciendo factible la posibilidad de una ehrlichiosis activa.

Algunas toxinas, incluyendo los organofosforados, metales pesados y sustancias químicas industriales, pueden ocasionar polineuropatías. Los organofosforados, en particular, pueden tener un efecto neurotóxico retardado. La degeneración y desmielinización axonal distal pueden desarrollar 1-6 semanas después de la excreción de la mayor parte del producto tóxico. La exposición a la toxina puede ser un episodio masivo aislado, a menudo con la emergencia de signos clínicos pronunciados o leve a moderado crónico repetido durante semanas o meses sin manifestaciones agudas.

Los afectados están débiles pero sin los signos autónomos clásicos de la intoxicación con fosforados como la salivación, vómito, diarrea o miosis. Con la exposición crónica, las muestras de pelo, sangre, grasa o hígado pueden contener toxina. La actividad acetilcolinesterasa en plasma está reducida. Las neuropatías tóxicas pueden sospecharse sobre la base de los resultados de la biopsia del nervio. La mejoría debería ocurrir en 3-12 semanas, siempre que la sustancia tóxica se elimine y prevenga la reexposición.

Por último, la enfermedad inmunomediada sistémica como el lupus eritematoso sistémico (LES) puede causar polineuropatía. Los estudios selectivos deben incluir la evaluación del hemograma completo, medición de la proteinuria (proporción proteína: creatinina) y análisis del líquido sinovial. Las lesiones tegumentarias justifican la biopsia de piel. La sangre puede remitirse para el título de anticuerpos antinucleares. La evidencia de enfermedad autoinmune impone el empleo de la terapia inmunosupresora (véase pág. 1309). En los casos donde no se descubre la causa de la polineuropatía, también puede justificarse la prescripción de los inmunosupresores. Las polineuropatías recidivantes crónicas se reconocieron en caninos y felinos; estas condiciones pueden resolver en forma espontánea o con corticoterapia. Lamentablemente, muchas polineuropatías identificadas en perros y gatos son idiopáticas, sin causa subyacente reconocida y escasa respuesta a la terapia inmunosupresora.

POLIRRADICULONEURITIS AGUDA

La polirradiculoneuritis aguda (parálisis del mapachero) es la polineuropatía aguda diagnosticada con mayor frecuencia en los caninos. La enfermedad afecta a los perros de cualquier raza y sexo y la mayor parte de los afectados son ejemplares adultos. Una enfermedad similar rara vez se presenta en los felinos.

La denominación de *parálisis del mapachero* proviene del hecho que en algunos casos el síndrome se considera resultante de la exposición a la saliva del mapache. Los mapacheros empleados para caza eran mordidos por un mapache y luego (7-10 días) experimentaban el síndrome. No es seguro que la inyección de la saliva del mapache no produzca el problema pero demostró inducir la enfermedad en unos pocos pe-

Figura 73-9 Pastor alsaciano de 4 años con A, parálisis NMI ascendente de progresión rápida, B, atrofia muscular apendicular marcada y C, heridas faciales supuestamente ocasionadas por un mapache. El diagnóstico tentativo en este paciente fue de polirradiculoneuritis aguda. Se inició la atención de sostén y el perro se normalizó después de una recuperación prolongada que se extendió por 3 meses.

rros susceptibles. Se postuló que la condición se relaciona con una respuesta inmune contra algún componente de la saliva del mapache (fig. 73-9).

La polirradiculoneuritis aguda ocurre en muchos perros y gatos sin exposición a los mapaches. La enfermedad sistémica o vacunación (en particular la antirrábica) fueron incriminadas como factor iniciador en algunos de tales casos, pero en muchos no se puede identificar la causa. La manifestación patológica comprende la desmielinización extensa, infiltración de células inflamatorias y disrupción de axones (especialmente en las raíces ventrales) y nervios espinales periféricos. La enfermedad es muy similar a la neuritis alérgica y síndrome de Guillain-Barré del hombre, lo cual sugiere una patogenia inmune.

Características clínicas

Los signos clínicos de debilidad e hiporreflexia en ocasiones están precedidos por un cambio en el carácter del ladrido (ronquera). La debilidad de los miembros posteriores asciende con rapidez, con la tetraplejía simétrica fláccida que se nota en la mayoría de los casos. El tiempo desde los signos iniciales hasta la parálisis completa puede ser de apenas 12 horas o se extiende hasta 1 semana. El examen neurológico revela una marcada reducción del tono muscular y atrofia muscular rápida. El deterioro motor es más llamativo que la disfunción sensoria. Algunos perros parecen ser hiperestésicos, reaccionando de un modo enérgico frente a estímulos menores como la palpación de los músculos o el pinchazo de los dedos. Esta hiperestesia es una característica de la polirradiculoneuritis que no se presenta en la parálisis por garrapatas o botulismo, los dos principales diagnósticos diferenciales. Los reflejos espinales están disminuidos o ausentes; el reflejo perineal es normal y la vejiga urinaria y recto mantienen su funcionamiento normal. Los pares craneanos están intactos; no hay problemas con la masticación o deglución, ni tampoco alteraciones pupilares. Un porcentaje reducido de perros muy afectados tienen parálisis del nervio facial bilateral concurrente. Los perros paralíticos mantienen su apetito y son afebriles. En contados casos, la parálisis respiratoria puede llevar a la muerte.

Diagnóstico

El diagnóstico se sospecha en función de los hallazgos clínicos y neurológicos. Cuando está disponible, la electromiografía revela la desnervación difusa después de 4 o 5 días de parálisis y la velocidad de conducción nerviosa motora es lenta en los nervios afectados. El LCR suele ser normal, aunque puede haber un leve incremento de la concentración proteica. Los cambios patológicos son más marcados en las raíces ventrales y nervios espinales, con infiltración leucocitaria, desmielinización y degeneración como signos predominantes.

Tratamiento

No existe un tratamiento específico para esta condición. La terapia de sostén es muy importante; el animal requiere asistencia para comer y beber. Si es posible, el animal debe reposar sobre un colchón de aire, cama de agua, paja u otras superficies mullidas y girarse en forma periódica para evitar la atelectasia pulmonar y llagas por presión.

Pronóstico

La mayoría de los perros comienzan a mejorar después de la primera semana, pero en ocasiones la recuperación demanda meses. El pronóstico para la recuperación es bueno. Algunos perros nunca se recuperan por completo y el pronóstico para la recuperación completa en el gato parece ser malo. Los animales afectados que se recuperan pueden ser proclives a las recurrencias, de manera particular si son expuestos de nuevo al antígeno causal.

PARALISIS POR GARRAPATAS

Una parálisis motora ascendente fláccida se ha reconocido en perros infestados con ciertas especies de garrapatas. Las garrapatas *Dermacentor variabilis* y *Dermacentor andersoni* son las incriminadas con mayor frecuencia en los Estados Unidos (*Ixodes* sp en Australia). La ingesta de una garrapata hembra produce la elaboración y circulación de una neurotoxina que interfiere con la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular. No todas las cepas de cada especie de garrapata generan la toxina y no todos los animales infestados se paralizan. Los signos ocurren dentro de los 5-9 días después que se prenden las garrapatas.

Características clínicas

Los perros con parálisis por garrapatas exhiben una rápida progresión de debilidad de miembros posteriores al decúbito durante 24-72 horas, con la resultante parálisis NMI completa. La pérdida del tono muscular y reflejos espinales ocurre sin atrofia muscular significativa. Se percibe el dolor y no hay evidencias de hiperestesia. En la mayoría de los casos los pares craneanos no experimentan afectación sustancial. Puede haber alteración de la voz, tos y disfagia y puede reconocerse una debilidad leve a nivel facial y de quijada. Sin tratamiento, la muerte ocurre en 1-5 días por parálisis respiratoria.

Diagnóstico

La parálisis por garrapatas se reconoce sobre la base de la anamnesis, signos clínicos y conocimiento de la región geográfica. A veces la garrapata se encuentra sobre el animal. Cuando está disponible la electromiografía, revela la ausencia de actividad espontánea (sin potenciales de desnervación). Una reducida amplitud del potencial de acción muscular se nota en respuesta a un estímulo supramáximo aislado, como se aguardaría con un defecto en la transmisión neuromuscular.

Tratamiento

La extracción de las garrapatas o el baño del animal con una solución insecticida produce una marcada mejoría dentro de las 24-72 horas. El pronóstico para la recuperación completa es bueno cuando el diagnóstico es el correcto.

BOTULISMO

El botulismo rara vez se reconoce en perros y no se describió clínicamente en felinos. Se debe a la ingestión de alimento descompuesto o carroña que contiene a la toxina preformada elaborada por el *Clostridium botulinum*. Esta toxina bloquea la liberación de la acetilcolina desde la unión neuromuscular, promoviendo parálisis NMI completa. La sintomatología se observa a las horas o días luego de la ingestión de la toxina.

Características clínicas

En el botulismo se produce una parálisis NMI ascendente progresiva que afecta a los nervios espinales y craneanos. El paciente tiene una marcada debilidad con pérdida del tono muscular y ausencia de los reflejos espinales, pero sin mioatrofia. La propiocepción y percepción del dolor son normales, sin hiperestesia. El compromiso extenso de los pares craneanos es habitual. El animal puede mostrar babeo, tos y dificultad en la toma del alimento. La regurgitación resultante del megaesófago es común. La midriasis se ha notado en los perros más afectados.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos y/o antecedentes de ingestión de alimento descompuesto. El período de incubación es menor de 6 días. El botulismo es especialmente probable si se aprecia un brote de parálisis NMI en un grupo de perros. La rabia debe considerarse como diagnóstico diferencial en los perros más afectados, pero por lo regular es de progresión rápida y asociada con alteraciones del estado mental. La debilidad de los músculos de la cara, quijada y faringe es mucho más pronunciada en el botulismo que lo aguardado con la polirradiculoneuritis aguda o parálisis por garrapatas. Los estudios electrodiagnósticos son similares que para la parálisis por garrapatas (véase la sección correspondiente). La toxina botulínica (tipos C y D) puede demostrarse en la sangre, vómito o heces de los perros afectados.

Tratamiento

No existe tratamiento específico para el botulismo. La administración de laxantes y enemas puede ayudar en la eliminación de la toxina no absorbida desde el conducto gastrointestinal. Los antibióticos bucales de amplio espectro pueden colaborar reduciendo la población de clostridios intestinales. La antitoxina C se recomienda para los perros pero no es de amplia disponibilidad. La mayoría de los pacientes se recuperan en 1-3 semanas con atención de sostén.

POLIRRADICULONEURITIS PROTOZOARIA

En la polirradiculoneuritis causada por el *Toxoplasma gondii* o *Neospora caninum* se ha documentado parálisis progresiva. En los perros jóvenes puede ocurrir un síndrome de paraparesia NMI progresiva con los miembros en extensión rígida por la contracción muscular debido a la polirradiculoneuritis y miositis protozoarias. La progresión de la parálisis es rápida y en los miembros posteriores se notan mioatrofia y contractura rígida pronunciadas. Los músculos están doloridos a la palpación y ocurre la pérdida de los reflejos patelar y de retirada. Además, se reconoció una parálisis flácida de evolución rápida con hiporreflexia y disfagia en unos pocos perros adultos y camadas de cachorros con polirradiculoneuritis protozoaria.

El incremento de la actividad CK y AST en suero es común, porque suele haber miositis concurrente. El análisis del LCR puede revelar cambios inflamatorios y en ocasiones la presencia de los organismos. En los gatos, es posible hallar uveítis y coriorretinitis. Los perros y gatos pueden exhibir evidencia de enfermedad sistémica, incluyendo el incremento de la actividad enzimática hepática (alanina aminotransferasa) o compromiso pulmonar. La serología puede ser positiva para estos organismos, pero su interpretación puede ser engorrosa. El diagnóstico definitivo requiere la biopsia de los músculos y nervios afectados. Como patrón típico existe reacción inflamatoria mononuclear y muchos organismos. Pueden emplearse colorantes inmunocitoquímicos para diferenciar entre los dos agentes. Cierto éxito se comunicó en los perros tratados con clindamicina (5,5-11 mg/kg, bucal, SC o IM, cada 12 horas), pero los muy afectados pueden no responder.

DISAUTONOMIA

La disautonomía es una alteración del sistema nervioso autónomo que ha causado una morbilidad y mortalidad extensas en los gatos del Reino Unido y en forma reciente se reconoció en perros y algunos gatos de los Estados Unidos. Las lesiones patológicas en los ganglios autónomos son compatibles con una etiología tóxica, pero se desconoce la causa. Las manifestaciones clínicas reflejan la pérdida de neuronas en los sistemas nerviosos simpático y parasimpático, con particular afección urinaria, alimentaria y ocular.

Características clínicas

Los gatos y perros jóvenes enferman con mayor frecuencia. Los afectados tienen un rápido comienzo de signos clínicos, que progresan durante 48 horas y comprenden depresión, anorexia, pupilas dilatadas que no responden a la luz, prolapso de la membrana nictitante, constipación y regurgitación causada por el megaesófago. Las membranas mucosas de los ojos, boca y nariz están secas. Otros signos potenciales comprenden bradicardia, debilidad, deficiencias propioceptivas, disuria con una vejiga urinaria muy distendida y pérdida del reflejo anal.

Diagnóstico

El diagnóstico se sospecha sobre la base de los signos clínicos observados. Las placas radiográficas del tórax y abdomen pueden revelar megaesófago, neumonía por aspiración y una vejiga urinaria muy distendida. Las pruebas farmacológicas del reflejo pupilar y vesical deberían confirmar el diagnóstico. La administración ocular de pilocarpina muy diluida (0,1%) produce una marcada miosis dentro de los 45 minutos en los perros afectados debido al fenómeno de la hipersensibilidad por desnervación. La administración de betanecol (0,04 mg/kg) les permite una evacuación normal y completa. El diagnóstico definitivo requiere la demostración de las lesiones dentro del sistema nervioso autónomo en el examen postmortem. La pérdida de cuerpos celulares neuronales disminuye la densidad de neuronas en todos los ganglios autónomos, en especial en los ganglios pélvicos, mesentéricos y ciliares.

El tratamiento es de sostén e incluye la administración de líquidos, alimentación forzada, ungüentos oculares lubricantes, enemas y vaciamiento vesical. Algunos animales se recuperan en forma espontánea, pero el pronóstico en general es malo, con una tasa de mortalidad que supera el 70%.

MIASTENIA GRAVIS

La miastenia gravis es una condición neuromuscular caracterizada por debilidad que se exacerba con la actividad y mejora con el reposo. Se describieron dos formas: congénita y adquirida. La forma adquirida es un proceso inmunomediado en el cual los anticuerpos se dirigen contra los receptores de la acetilcolina

de la unión neuromuscular. Los anticuerpos se fijan a los receptores, reduciendo la sensibilidad de la membrana postsináptica al transmisor acetilcolina.

Pueden enfermar perros de cualquier raza y edad y (rara vez) gatos. El Pastor alsaciano y los gatos Abisinio y Somalí pueden tener mayor incidencia. Una distribución etaria bimodal ocurre en los perros jóvenes (media: 2 a 3 años) y gerontes (media: 9 a 10 años) conformando la mayor parte de la población afectada. El timoma asociado con miastenia gravis se reconoció en unos pocos pacientes caninos gerontes. La miastenia gravis también puede presentarse como condición paraneoplásica en asociación con una amplia variedad de tumores incluyendo carcinoma hepático, adenocarcinoma de sacos anales, osteosarcoma y tumores pulmonares primarios.

La forma congénita de la miastenia gravis proviene de la deficiencia hereditaria de receptores de la acetilcolina en las membranas postsinápticas del músculo esquelético. Los primeros signos se advierten en los cachorros o gatitos a las 3-8 semanas de vida. Este problema se reconoció en el Springer spaniel inglés, Fox terrier de pelo liso, Terrier de Jack Russell y en pocos felinos.

Características clínicas

La principal anormalidad clínica en la mayoría de los animales con miastenia gravis es una fatiga de intensidad creciente con la actividad, con muchos pacientes que exhiben zancadas abruptas antes de echarse y negarse al movimiento. Después de un breve descanso el animal es capaz de incorporarse y caminar de nuevo excepto en los casos más serios. El estado mental, reacciones posturales y reflejos son normales. Los signos adicionales que se observan en los perros y gatos afectados pueden incluir excesiva salivación, regurgitación causada por megaesófago, disfagia, ronquera, dilatación pupilar persistente o debilidad muscular facial. El megaesófago no es tan común en los gatos miasténicos como en los perros. La miastenia gravis focal, con sintomatología atribuible al megaesófago o debilidad muscular faríngea pero sin debilidad apendicular, también se comunicó en caninos.

Diagnóstico

El diagnóstico de la miastenia gravis se sospecha sobre la base de la anamnesis y hallazgos clínicos. El estudio más definitivo para la miastenia gravis adquirida es la demostración de los anticuerpos circulantes contra los receptores de la acetilcolina. Este método se encuentra disponible (Comparative Neuromuscular Laboratory, Universidad de California, San Diego, Cal.) y es positivo en el 90% de los casos con enfermedad adquirida. En unos pocos perros con títulos negativos, pueden demostrarse complejos inmunes en la unión neuromuscular de los músculos intercostales mediante inmunocitoquímica.

En los animales donde el resultado de la medición sérica todavía no está disponible o en pacientes con sospecha de enfermedad congénita, el diagnóstico puede confirmarse por la respuesta positiva a la administración del agente anticolinesterasa cloruro de edrofonio (Tensilon®, caninos, 0,1-0,2 mg/kg EV; felinos, 0,2 mg EV). Esta droga inhibe la hidrólisis enzimática de la acetilcolina en la unión neuromuscular, permitiendo que la acetilcolina que se libera desde los axones esté disponible durante un periodo más extenso y por ello tenga mayor oportunidad de unirse a los receptores musculares e iniciar un potencial de acción. El paciente con miastenia gravis debe exhibir una mejoría sintomática franca (por ej., debilidad) dentro de los 30 a 60 segundos después de la administración del cloruro de edrofonio. El efecto dura aproximadamente 5 minutos.

Antes de la prueba puede administrarse atropina (0,05 mg/kg IM) para evitar los efectos muscarínicos indeseables del vómito y la defecación. La dosis debe calcularse con cautela, porque es posible inducir una crisis colinérgica, excesiva despolarización muscular, debilidad e insuficiencia respiratoria. El tubo endotraqueal y el equipo de ventilación deben estar a mano.

El diagnóstico tentativo de la miastenia gravis por lo regular se realiza sobre la base de una respuesta positiva a la droga anticolinesterasa. Los felinos no responden de manera predecible al Tensilon®, por ello el diagnóstico es más esquivo. En algunos perros muy afectados con títulos elevados contra los receptores de la acetilcolina, todos los receptores se han internalizado y no hay respuesta al Tensilon®.

La electromiografía (que muestra una respuesta declinante de los potenciales de acción muscular a la estimulación nerviosa repetitiva) puede realizarse como ayuda para arribar al diagnóstico definitivo. Sin embargo, siempre que sea posible debe evitarse la anestesia en los pacientes con megaesófago resultante de la miastenia gravis debido al riesgo de aspiración durante la recuperación.

Tratamiento

El inicio de la terapia a largo plazo debe seguir a la valoración de las placas radiográficas torácicas por megaesófago, neumonía por aspiración o timoma. La presencia de neumonía requiere un lavado traqueal (véase pág. 286) para el cultivo bacteriano y el tratamiento agresivo con el antibiótico apropiado.

Muchos animales con miastenia gravis fallecen como resultado de la neumonía por aspiración. Si hay megaesófago, el animal debe comer en postura vertical para facilitar el vaciamiento de los contenidos esofágicos hacia el estómago. La identificación del timo-

ma mediante la radiología torácica y citología justifica considerar el tratamiento quirúrgico dado que algunos pacientes exhiben una notable mejoría de su enfermedad cuando se someten a la timectomía.

La administración de anticolinesterasas de acción prolongada a menudo es efectiva en el control de la sintomatología miasténica. En caninos se empleó el *bromuro de piridostigmina (Mestinon, 2 mg/kg bucal* cada 8-12 horas). En felinos, se recomendó el jarabe de piridostigmina a razón de 0,5 mg/kg cada 12 horas. En ambas especies las dosis deben individualizarse sobre la base de la respuesta clínica. En los perros que no toleran la medicación oral debido al megaesófago significativo, el metilsulfato de neostigmina (Prostigmin, 0,01-0,04 mg/kg, IM cada 6-8 horas) puede utilizarse como tratamiento inicial.

En los animales con miastenia *gravis adquirida*, en ocasiones se recomiendan las dosis inmunosupresoras de corticosteroides (prednisona, 2-4 mg/kg cada 24 horas, luego se reduce de forma gradual hasta una medicación en días alternados) sumada a la terapia anticolinesterasa. Aunque algunos perros responden bien a los corticosteroides solos, la presencia de la neumonía por aspiración impide el empleo de la corticoterapia en la mayoría de los animales con miastenia gravis.

Si el paciente parece responder al tratamiento y luego se deteriora, debería sospecharse en subdosis (crisis miasténica) y sobredosis (crisis colinérgica) de la anticolinesterasa. Clínicamente, estos dos problemas terapéuticos son indiferenciables. Una prueba con edrofonio (Tensilon®) permite su diferenciación. El paciente con crisis miasténica mejora luego de la administración del edrofonio, mientras que la condición en el caso de la crisis colinérgica empeora transitoriamente o no se modifica luego de administrar el edrofonio.

Pronóstico

La respuesta al manejo médico de la miastenia gravis puede ser buena si la neumonía por aspiración no es marcada y se evitan las complicaciones de la aspiración y sobredosis de anticolinesterasa. Algunos perros y gatos entran en remisión clínica espontánea asociada con la disminución del título inmune y no requieren tratamiento adicional. El tiempo de curso desde el comienzo de los signos clínicos hasta la remisión puede variar de días a meses, de manera que se recomienda medir los títulos inmunes cada 4-8 semanas. En líneas generales, existe una buena correlación entre el título inmune sérico y el estado clínico. Los pacientes con megaesófago pronunciado tienen pronóstico malo para la recuperación.

LECTURAS SUGERIDAS

Braund KG et al: *Toxoplasma* polymyositis/polyneuropathy—a new clinical variant in two mature dogs, *J Am Anim Hosp Assoc* 24:93-97, 1988.

Cornelissen JMM, Haagsma J, van Nes JJ: Type C botulism in five dogs, *J Am Anim Hosp Assoc* 21:401-404, 1985.

Jones BR: Hyperchylomicronemia in the cat. In Bonagura JD, Kirk RW, editors: *Kirk's Current Veterinary Therapy XII*, Philadelphia, 1995, WB Saunders.

Kern TJ, Erb HN: Facial neuropathy in dogs and cats 95 cases, *J Am Vet Med Assoc* 191(12):1604-1609, 1987.

Kocan AA: Tick paralysis, *J Am Vet Med Assoc* 192(11):1498-1500, 1988.

Longshore RC et al: Dysautonomia in dogs: a retrospective study, *J Vet Int Med* 10(3):103-109, 1996.

Shell L: Otitis media and interna. In Bonagura JD, Kirk RW, editors: *Kirk's current veterinary therapy XII*, Philadelphia, 1995, WB Saunders.

Shelton GD et al: Acquired myasthenia gravis: selective involvement of esophageal, pharyngeal and facial muscles, *J Vet Int Med* 4(6):181-184, 1990.

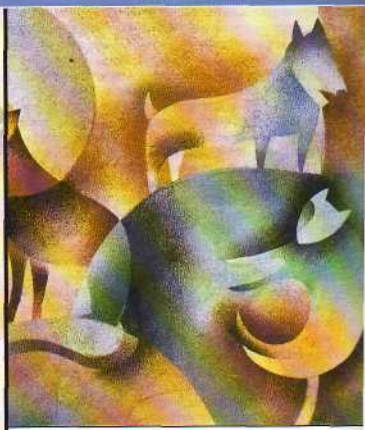
Towell TL, Shell LC: Endocrinopathies that affect peripheral nerves of dogs and cats, *Compend Cont Educ Pract Vet* 16(2):157-162, 1994.

Enfermedades del músculo

MIOPATIAS INFLAMATORIAS, *1128*
Miositis masticatoria, *1128*
Polimiositis idiopática canina, *1130*
Polimiositis idiopática felina, *1130*
Dermatomiositis, *1131*
Miositis protozoaria, *1131*

MIOPATIAS METABOLICAS, *1132*
Exceso de glucocorticoides, *1132*
Hipotiroidismo, *1132*
Polimiopatía hipopotasémica, *1132*
Misceláneas, *1133*

MIOPATIAS HEREDITARIAS, *1133*
Distrofia muscular, *1133*
Miopatía hereditaria del Retriever Labrador, *1133*
Miotonía, *1134*



MIOPATIAS INFLAMATORIAS

Miositis masticatoria

Un proceso inflamatorio bastante comunicado interesa primariamente o con exclusividad a los músculos de la masticación en el perro. Al inicio se describieron dos condiciones separadas (miositis eosinofílica y miositis atrófica), pero tal vez sean manifestaciones de diferentes fases de un solo proceso morboso. La etiología de la miositis masticatoria se desconoce. La naturaleza del infiltrado inflamatorio en el músculo enfermo, la respuesta a las dosis inmunosupresoras de los corticosteroides y la identificación de autoanticuerpos (antimiofibras tipo 2M) en algunos perros afectados sugieren un mecanismo inmunomediado. La miositis *masticatoria puede ocurrir en cualquier raza canina,* pero el Pastor alsaciano, razas retrievers y otras razas grandes son los que más se afectan. Primariamente los pacientes son jóvenes o de edad media y sin aparente predilección sexual. El problema no se documentó en los felinos.

Características clínicas

La forma aguda de la enfermedad consiste en la tu-

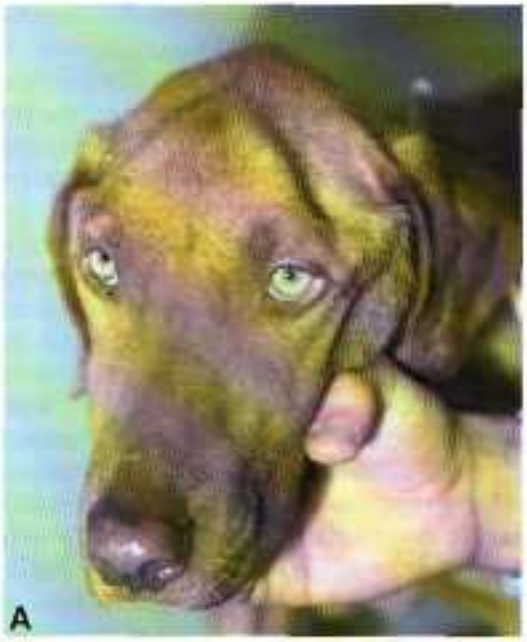


Figura 74-1 Miositis de músculos masticatorios que ocasiona **A**, miotrofia marcada de los temporales y maseteros, y **B**, incapacidad para abrir la boca más que unos pocos centímetros en un Vizsla adulto.

melacción dolorosa recurrente de los músculos masticatorios, particularmente de los temporales y maseteros. Asimismo, puede haber exoftalmía, causada por la presión de la musculatura hinchada sobre los tejidos retrobulbares. La pirexia, linfadenopatía submandibular y preescapular y tonsilitis son de presentación variable. Los perros rechazan la comida y pueden salivar en forma profusa. La mayoría de los pacientes se presentan por anorexia y depresión. La palpación de los músculos de la cabeza y los intentos de abrir la boca encuentran resistencia debido al dolor.

La forma crónica de la miositis masticatoria se reconoce con mayor regularidad que la aguda. Los perros afectados tienen atrofia progresiva marcada de los músculos temporales y maseteros, lo cual crea la apariencia de una calavera. Pueden tener dificultad para abrir la boca, pero se muestran vivaces, alertas y normales a nivel sistémico (fig. 74-1). La forma crónica puede ocurrir después de episodios agudos repetidos de miositis masetérica o sin antecedentes de signos relacionados con ataques agudos.

Diagnóstico

El diagnóstico se sospecha sobre la base de los hallazgos clínicos. En la forma aguda, deben considerarse diferentes condiciones que afectan a los dientes, ojos, boca y articulaciones temporomandibulares. La atrofia indolora intensa de los músculos masticatorios en la enfermedad crónica debe diferenciarse de la neuropatía trigémina.

El hemograma puede revelar anemia leve y leucocitosis neutrofílica; en ocasiones se detecta eosinofilia periférica. Las concentraciones séricas de la creatina cinasa (CK), aspartato aminotransferasa (AST) y globulinas pueden estar incrementadas, de manera particular en la fase aguda del proceso. La proteinuria se documenta en unos pocos casos. La electromiografía puede ayudar a confirmar la presencia de enfermedad muscular, aunque es normal en unos pocos perros afectados, en especial en la enfermedad crónica cuando la mayor parte del músculo ha sido sustituida por tejido conectivo fibroso. La evaluación histopatológica de una biopsia muscular establece el diagnóstico de miositis masticatoria. La electromiografía facilita la selección de los sitios para la biopsia muscular. Además de la remisión de muestras fijadas en formol, parte del tejido debería ser congelado o fijado químicamente (por ej., con el empleo de acetona) para la posterior coloración histoquímica e inmunohistoquímica que identifica los anticuerpos dirigidos contra las miofibras del tipo 2M.

Tratamiento

La administración de corticosteroides (prednisona, 1-2 mg/kg bucal cada 12 horas) debería redundar en remisión clínica rápida. Después de más o menos 2 semanas la dosis puede reducirse gradualmente (2 mg/kg día por medio) siguiendo así durante 4-6 meses. Algunos perros recurren después de suspender la medicación y necesitan corticoterapia en dosis bajas y días alternados en forma indefinida. Unos pocos casos no responden con adecuación a la corticoterapia o recurren cada vez que se disminuye la dosis. Estos pacientes pueden justificar el empleo de otras drogas inmunosupresoras. El autor tuvo éxito con la administración de azatioprina (Imuran, Burroughs Wellcome, Research Triangle Park, N.C.; 50 mg/m^2 bucal 1 vez por día, luego cada 48 horas) en contados casos.

Históricamente en los perros con miositis atrófica crónica se recomendaba la abertura forzada de las qui-

jadas bajo anestesia para estirar el músculo y tejido fibroso. Esta práctica ya no se aconseja más, porque no mejora el resultado clínico y conlleva el riesgo intrínseco de una luxación o fractura mandibular iatrogénica.

Polimiositis idiopática canina

La polimiositis idiopática es la inflamación difusa en apariencia inmunomediada del músculo esquelético. Es la condición muscular difusa más corriente reconocida en los caninos. Los ejemplares adultos de las razas grandes suelen ser los más afectados.

Características clínicas

El rasgo más común es una debilidad leve a intensa que puede exacerbarse por la actividad física. El animal puede exhibir claudicación o una ambulación rígida ampulosa. Los músculos están doloridos en algunos casos, mientras que en otros se nota una atrofia sustancial indolora. Los perros afectados pueden regurgitar como resultado del megaesófago. En ocasiones, la disfagia, salivación excesiva y ladrido leve son los signos presentes. Las manifestaciones pueden ser intermitentes en los cuadros leves o durante el curso temprano del proceso. Algunos pacientes con enfermedad grave aguda tienen pirexia y experimentan dolor. El examen neurológico revela propiocepción, reflejos, estado mental y pares craneanos normales. En fecha reciente se describió en perros jóvenes la polimiositis confinada a los músculos extraoculares que redunda en exoftalmía bilateral aguda.

Diagnóstico

El diagnóstico de la polimiositis idopática se fundamenta en la sintomatología, determinación de la CK, electromiografía y biopsia de músculo. En la mayoría de los pacientes se detecta hiperactividad CK (aumento de 2 a 100 veces) y AST. La electromiografía revela ondas agudas positivas, potenciales de fibrilación y descargas atípicas de alta frecuencia. La diferenciación con la miastenia gravis se realiza observando el efecto de la estimulación nerviosa repetida sobre la EMG o respuesta clínica a un inhibidor de la acetilcolinesterasa de acción corta (véase pág. 1125).

El diagnóstico definitivo de la polimiositis idiopática requiere biopsia muscular. Siempre que sea factible, debe emplearse la electromiografía para identificar los grupos musculares interesados antes de proceder con la biopsia. Primero se localiza un músculo enfermo. Luego se toma la biopsia sobre el lado opuesto al que se realizó la EMG; esto evita los artificios originados por la aguja del electromiógrafo. En la histopatología se reconoce la infiltración de células plasmáticas y linfocitos de las fibras musculares con mionecrosis. La evaluación minuciosa de la biopsia puede revelar la presencia de *Toxoplasma gondii* o *Neospora caninum* en perros con miositis protozoaria. En ocasiones la biopsia resulta normal debido a la naturaleza multifocal de la polimiositis idiopática. Esto no debería descartar el diagnóstico de miositis si la sintomatología, EMG y actividades CK y AST séricas sugieren el diagnóstico.

La enfermedad inmunomediada sistémica generalizada (por ej., lupus eritematoso sistémico) y la neoplasia deben descartarse como causas promotoras cuando se diagnostica una polimiositis. Se indican hemograma completo, análisis del líquido sinovial, análisis de orina, títulos de AAN (anticuerpos antinucleares) y prueba de células LE (lupus eritematoso) (véase pág. 1306). La valoración de las placas radiográficas torácicas y ultrasonografía abdominal debe indagar la existencia de neoplasia, megaesófago y neumonía por aspiración. Pueden realizarse aspirados de ganglio linfático y la biopsia de médula ósea. Si estos estudios diagnósticos son normales, se establece el diagnóstico de polimiositis idiopática.

Tratamiento

Si hay megaesófago, la alimentación en postura vertical puede ser beneficiosa. El tratamiento con corticosteroides se indica luego de controlar la neumonía por aspiración con antibioticoterapia. La administración de prednisona (1-2 mg/kg por boca cada 12 horas durante 14 días, luego 1-2 mg/kg cada 48 horas) a menudo causa una evolución favorable llamativa. La terapia debería continuar durante al menos 4 semanas en dosis decrecientes.

Pronóstico

El pronóstico es bueno para la recuperación en los perros sin megaesófago significativo, si no se identifica la causa de la polimiositis.

Polimiositis idiopática felina

Una condición inflamatoria adquirida del músculo esquelético similar a la polimiositis canina se describió en algunos pacientes felinos. Los afectados tienen entre 6 meses y 14 años y experimentan el comienzo repentino de debilidad con flexión cervical ventral pronunciada. La debilidad se manifiesta por incapacidad para saltar y tendencia a sentarse o echarse después de caminar distancias cortas. El dolor muscular puede ser evidente. El examen neurológico revela normalidad en el estado mental, pares craneanos, propiocepción y reflejos.

El diagnóstico se sospecha sobre la base de las características clínicas, incremento de las actividades CK y AST séricas y anormalidades EMG multifocales. Muchos gatos afectados (70%) tienen hipopotasemia le-

ve, sugiriendo una posible relación entre este problema y la polimiopatía hipocaliémica (véase pág. 1132). Algunos rasgos clínicos de esta enfermedad también recuerdan a la deficiencia de tiamina leve; por ello se recomienda el tratamiento de los afectados con tiamina (10-20 mg/día IM) y la corrección de la hipopotasemia antes de proceder con los estudios diagnósticos por una polimiositis.

Se requiere la evaluación de los títulos séricos por *T. gondii* y *N. caninum*, aunque en la miositis protozoaria se aguardan ciertas evidencias de enfermedad multisistémica. Otros estudios necesarios comprenden el antígeno del virus de leucemia felina y el anticuerpo antivirus de inmunodeficiencia felina. La biopsia muscular revela necrosis y fagocitosis de las miofibras, regeneración muscular, variación en el tamaño de las fibras musculares, inflamación linfocítica y fibrosis. En muchos gatos (30%) con polimiositis se observa la recuperación o remisión espontánea. La administración de corticosteroides (prednisona, 2-6 mg/kg/día inicialmente, con reducción gradual durante 2 meses) puede facilitar la recuperación. Las recurrencias son habituales.

La causa de esta miopatía felina se desconoce. La observación de cuerpos de inclusión en las fibras musculares de dos pacientes llevó a la especulación de una infección viral. La bibliografía incluye informes de varios gatos adultos con polimiositis en asociación con timoma. La relación de este problema con la polimiopatía hipocaliémica se desconoce. Los cambios notados en la biopsia muscular y la respuesta a los corticosteroides en algunos casos sugieren una base inmunomediada para esta condición.

Dermatomiositis

La dermatomiositis es una enfermedad poco común que se caracteriza por dermatitis y polimiositis. La dermatomiositis familiar canina se comunicó en ejemplares juveniles de Collie (manto liso y áspero) y Pastor de Shetland. Casos esporádicos se reconocieron en otras razas incluyendo Corgi galés, Perro de ganado australiano y Collie del límite. La enfermedad no se describió en los felinos. Las lesiones tegumentarias comprenden eritema, ulceraciones, costras, escamas y alopecia sobre las superficies internas de los pabellones auriculares, cabeza y zonas sometidas a fricción (cola, codos, tarsos, esternón) (fig. 74-2). Puede haber prurito leve. Las alteraciones histopatológicas incluyen degeneración hidrópica de las células basales y separación de la unión dermoepidérmica. Puede notarse una infiltración mononuclear perivascular. Las lesiones dermatológicas aparecen durante los primeros 3 meses de vida y pueden mejorar o resolver con el tiempo. El curso a menudo es fluctuante.

Figura 74-2 Pastor de Shetland con lesiones tegumentarias típicas de la dermatomiositis. Este paciente también tenía megaesófago y debilidad muscular generalizada.

Los pacientes más afectados con la dermatomiositis pueden experimentar signos de enfermedad muscular, incluyendo mioatrofia generalizada, parálisis facial, reducción del tono de las quijadas, debilidad y ambulación rígida. El estado mental, propiocepción y reflejos son normales. La disfagia es común y puede haber regurgitación resultante del megaesófago. La electromiografía revela descargas espontáneas, incluyendo potenciales de fibrilación, ondas agudas positivas y descargas atípicas de alta frecuencia en los músculos afectados. Las velocidades de conducción nerviosa son normales. Las biopsias musculares revelan necrosis de miofibras con infiltrados celulares mononucleares, atrofia, regeneración y fibrosis. Algunos perros con lesiones dermatológicas relativamente serias no exhiben evidencia de enfermedad muscular.

Las biopsias de piel y músculo, así como la electromiografía, pueden confirmar el diagnóstico de dermatomiositis. Los pacientes con dermatomiositis confirmada no deberían reproducirse. La respuesta de los afectados al tratamiento con dosis inmunosupresoras de corticosteroides es variable.

Miositis protozoaria

La miositis causada por el *T. gondii* o *N. caninum* puede ocurrir sola o junto con mielitis, meningitis o polirradiculoneuritis en caninos o felinos (véanse caps. 71 y 73). Las lesiones, sin embargo, tienden a predominar más en el pulmón, hígado y ojo que en el SNC.

Las manifestaciones clínicas referibles a la miositis pueden incluir dolor, tumefacción y debilidad musculares. Es habitual el incremento de las actividades CK y AST. La electromiografía revela actividad espontánea como en los perros y gatos con miositis idiopática. También puede haber evidencia de enfermedad

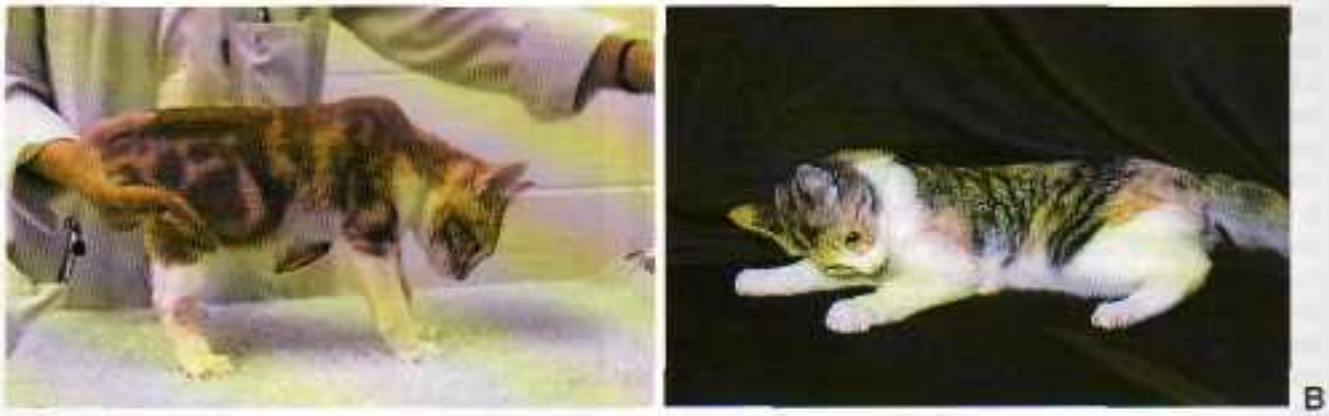


Figura 74-3 Miopatía hipocaliémica felina con debilidad y ventroflexión cervical en un gatito con enfermedad renal congénita, **A** y en un gato hipertiroideo, **B**. La debilidad resolvió en ambos pacientes después de la suplementación con potasio.

sistémica. Los títulos séricos para estos organismos pueden ser positivos.

El diagnóstico definitivo requiere la biopsia del músculo afectado. Se reconoce una reacción inflamatoria mononuclear y suelen haber organismos. La coloración inmunohistoquímica ayuda a diferenciar entre los dos agentes.

Se comunicó el tratamiento exitoso de la miositis protozoaria con clindamicina (5-11 mg/kg por boca cada 12 horas durante 14 días).

MIOPATIAS METABOLICAS

Además de las miopatías asociadas con la enfermedad infecciosa e inflamatoria, la patología muscular puede acompañar al hiperadrenocorticismo (enfermedad de Cushing), administración de corticosteroides exógenos y quizás hipotiroidismo. En los felinos se ha reconocido una miopatía asociada con la hipopotasemia.

Exceso de glucocorticoides

El exceso de glucocorticoides ha sido vinculado con una miopatía degenerativa adquirida. El hiperadrenocorticismo espontáneo o la administración de glucocorticoides, de manera especial en dosis elevadas, pueden causar este síndrome. La debilidad y atrofia musculares son habituales. En ocasiones un perro desarrolla rigidez de miembro y ambulación e hiperextensión de las cuatro extremidades.

El diagnóstico se sospecha sobre la base del antecedente de la corticoterapia o signos clínicos compatibles con un exceso de esteroides (por ej., poliuria, polidipsia, pérdida de pelo, abdomen penduloso, tegumento delgado). La realización de los estudios diagnósticos para el hiperadrenocorticismo (prueba de estimulación con hormona adrenocorticotrópica, véase cap. 53) puede confirmar el diagnóstico. El control del exceso de glucocorticoides puede lograr cierta mejoría clínica; sin embargo, en la mayoría de los perros el pronóstico es malo para la resolución completa de la miopatía.

Hipotiroidismo

El hipotirodismo puede asociarse con miopatía subclínica en los pacientes caninos. Algunos autores especularon que la debilidad y reducida tolerancia al esfuerzo notadas en los perros hipotiroideos se relacionan con esta miopatía. Los hallazgos electrodiagnósticos son normales.

Polimiopatía hipopotasémica

Existen informes de debilidad muscular generalizada en asociación con hipopotasemia en perros y gatos. Una polimiopatía real vinculada a la depleción de potasio e hipocaliemia se ha reconocido en gatos de todas las razas, edades y sexos. Los gatos con falla* renal crónica y aquellos que consumen dietas acidificantes son los que se afectan con mayor frecuencia. Los gatos con poliuria o polidipsia secundaria al hipertiroidismo y aquellos con anorexia por cualquier etiología también pueden estar en riesgo. La depleción corporal total sustancial del potasio es secundaria al incremento de su excreción fraccional en la orina. Un síndrome similar se comunicó en gatitos Burmeses, con probable base hereditaria.

La manifestación clínica predominante en todos estos gatos es la debilidad. Es típica la ventroflexión persistente del cuello, en apariencia causada por la debilidad de la musculatura epaxial cervical (fig. 74-3). El dolor muscular puede ser evidente. La actividad CK sé-

*Véase capítulo 44 para las definiciones de falla/insuficiencia renal.

rica suele estar elevada; la concentración sérica del potasio está disminuida (< 3,5 mEq/L) y puede haber incremento de la excreción fraccional en la orina. Se detectan anormalidades generalizadas en la EMG, pero las biopsias musculares no muestran lesiones microscópicas que diferencien este proceso de la polimiositis felina.

Los signos de la polimiopatía hipocaliémica resuelven luego de la suplementación parenteral u oral del potasio. El tratamiento inicial debería consistir en la administración parenteral de solución de Ringer lactato (EV o SC) suplementada con 60-80 mEq/L de cloruro de potasio/L de solución parenteral. La suplementación EV del potasio no debe superar una dosis de 0,5 mEq/kg/hora. La suplementación oral con gluconato de potasio (4-8 mEq cada 12 horas) (Kaon Elixir, Adria Laboratories, Columbus, Ohio) puede ser beneficiosa. La ingesta dietética de potasio es esencial para el manejo a largo plazo de estos pacientes. Se recomienda la medición periódica de la concentración sérica de potasio.

Misceláneas

Los defectos en el metabolismo oxidativo muscular pueden llevar a una miopatía por almacenamiento de lípidos. Se afectan perros adultos, con signos que varían de un dolor apenas localizable e intolerancia al esfuerzo hasta la debilidad y atrofia musculares marcadas. Las actividades CK y AST séricas a menudo son normales. La biopsia muscular revela una miopatía vacuolar con incremento de los lípidos dentro de las miofibras. Estas miopatías por almacenamiento de lípidos pueden acompañar al deterioro en el metabolismo de la carnitina, defectos mitocondriales o disturbios en la oxidación de los ácidos grasos.

Las miopatías mitocondriales que redundan en colapso y acidosis láctica sustancial se reconocieron en el Clumber y Sussex spaniels y en el Antiguo pastor inglés. Un defecto similar se postuló pero no documentó para un síndrome de colapso inducido por la actividad en el Retriever Labrador y Collie del límite. Los perros adultos jóvenes afectados desarrollan una acidemia láctica intensa e hipertermia (> 42°C) después de una actividad leve a moderada. El análisis cuantitativo detallado de los ácidos orgánicos, si bien es oneroso, se recomienda para la investigación de los pacientes caninos con debilidad y colapso inducido por la actividad inexplicables, en especial cuando el colapso cursa con acidemia láctica intensa.

La hipertermia maligna es un raro disturbio hipermetabólico del músculo esquelético, que tal vez resulte de un defecto genético de la homeostasia cálcica intracelular. En los perros con la susceptibilidad genética, los estímulos del esfuerzo, térmicos, anóxicos o mecánicos o la administración de halotano o succinilcolina producirán una marcada contracción muscular, acidemia láctica e hipertermia. El diagnóstico definitivo depende de testeos fisiológicos sobre biopsias musculares especialmente preparadas.

MIOPATIAS HEREDITARIAS

Distrofia muscular

Las distrofias musculares son miopatías degenerativas primarias, hereditarias, raras, que se caracterizan por la degeneración progresiva del músculo esquelético en caninos y contadas veces en felinos. En machos de Retriever dorado y Terrier irlandés, se describió una distrofia muscular ligada a X hereditaria. La distrofina faltaba en los músculos esquelético y cardíaco. Síndromes similares se describen rara vez en el Samoyedo, Rottweiler, Pastor belga, Boyero de Flandes, Schnauzer miniatura y Corgi galés. Los signos desarrollan antes de los 2 meses en la mayoría de los perros y a los 5 meses en los gatos afectados; las manifestaciones son progresivas. La debilidad y disfagia predominan inicialmente, seguidas por la atrofia y contractura musculares marcadas. En los gatos predomina la hipertrofia muscular. La disfagia y salivación excesiva pueden derivar del agrandamiento masivo de la base de la lengua y megaesófago en los perros y gatos afectados. La actividad CK sérica suele estar muy elevada (a menudo > 30.000 U/L). La electromiografía puede revelar anormalidades en muchos músculos afectados. El diagnóstico se realiza mediante biopsia muscular e inmunotinción para la distrofina.

Miopatía hereditaria del Retriever Labrador

En el Retriever Labrador puede heredarse una miopatía primaria como un rasgo autosómico recesivo. Desde los 2-4 meses de edad se nota un porte cefálico agachado. Tiempo después desarrollan la ambulación rígida y ampulosa, intolerancia a la actividad, mioatrofia y fasciculaciones musculares. La magnitud de los signos clínicos es variable. La actividad, excitación y frío exacerban los signos clínicos. Los músculos no están doloridos y aunque débil, la propiocepción consciente es normal. Los reflejos tendinosos pueden ser normales, reducidos o ausentes. La mioatrofia generalizada varía de leve a intensa. La actividad CK sérica a menudo es reducida o normal. La electromiografía revela descargas espontáneas en la mayoría de los perros afectados. Las velocidades de conducción nerviosa son normales. Se requiere la biopsia muscular para confirmar el diagnóstico. La alteración histopato-

lógica predominante es la atrofia de las miofibras con escasez de las miofibras tipo 2. En la mayoría de los casos la sintomatología se estabiliza entre los 6 y 12 meses de edad, de modo que algunos de estos pacientes son funcionales como mascotas. Se documentó un patrón de herencia autosómica recesiva.

Miotonía

La miotonía es un raro disturbio muscular que se reconoció en el Chow Chow, Bull terrier Staffordshire, Retriever Labrador, Gran danés y ejemplares individuales de una serie de razas. La miotonía, por definición, es la contracción activa continuada y retardo en la relajación muscular. Proviene de las membranas musculares hiperexcitables y se caracteriza a nivel clínico por rigidez e hipertrofia muscular generalizada con inicio a edades tempranas (2 a 6 meses).

Los perros con miotonía son neurológicamente normales. No existen anormalidades en la propiocepción o estado mental. El frío, excitación y actividad exacerban las manifestaciones clínicas. Los perros afectados pueden mantenerse en decúbito rígido hasta 30 segundos si se colocan en forma repentina en decúbito lateral. Las actividades CK y AST séricas pueden estar incrementadas, indicando necrosis de las fibras musculares. Las descargas atípicas de alta frecuencia ondulantes ("sonido de bombardero en picada") se detectan por la electromiografía y cuando se presentan, confirman el diagnóstico. La biopsia muscular sola rara vez es diagnóstica. Los agentes estabilizadores de membrana como la procainamida (10-30 mg/kg bucal cada 6 horas) y fenitoína (20-35 mg/kg bucal cada 12 horas) han sido de beneficio en el tratamiento de algunos casos. También se recomienda evitar las temperaturas frías. La mayoría de los afectados se sacrifican debido a la intensidad de sus anormalidades.

LECTURAS SUGERIDAS

Braund KG: Skeletal muscle biopsy, *Semin Vet Med Surg* 4(2):108-115, 1989.

Braund KG et al: *Toxoplasma* polymyositis/polyneuropathy—a new clinical variant in two mature dogs, *J Am Anim Hosp Assoc* 24:93-97, 1988.

Dow SW et al: Hypokalemia in cats: 186 cases (1984-1987), *J Am Vet Med Assoc* 194(11):1604-1608, 1989.

Gilmour MA, Morgan RV, Moore FM: Masticatory myopathy in the dog: a retrospective study of 18 cases, *J Am Anim Hosp Assoc* 28:300-305, 1992.

LeCouteur R, Dow S, Scisson A: Metabolic and endocrine myopathies of dogs and cats, *Semin Vet Med Surg* 4(2):146-155, 1989.

Shelton DG: Disorders of neuromuscular transmission, *Semin Vet Med Surg* 4(2):126-132, 1989.

Smith MO: Idiopathic myositides in dogs, *Semin Vet Med Surg* 4(2):156-160, 1989.

Medicaciones prescriptas en las enfermedades neurológicas

Droga (nombre comercial)	Finalidad	Posología recomendada	
		Caninos	Felinos
Acetilpromazina (Acepromazine)	Sujeción, sedación, relajación	0,1-0,2 mg/kg IM cada 6 hs	0,1-0,2 mg/kg IM cada 6 hs
Acido acetilsalicílico (Aspirina)	Analgesia, antiinflamatorio	25 mg/kg bucal cada 8 hs	10 mg/kg bucal cada 48 hs
	Antitrombótico	10 mg/kg bucal cada 24 hs	10 mg/kg bucal cada 48 hs
Acido aminocaproico (Amicar)	Antiinflamatorio para mielopatía degenerativa	500 mg bucal cada 8 hs	No evaluado
Acido folínico	Toxicidad de pirimetamina	0,5-5 mg/día	0,5-5 mg/día
Acido valproico (Depakene)	Anticonvulsivo	20-60 mg/kg bucal cada 8-12 hs	No evaluado
Ampicilina	Antibiótico	22 mg/kg bucal cada 8 hs o 22 mg/kg EV, SC, IM cada 6 hs	22 mg/kg bucal cada 8 hs o 22 mg/kg EV, SC, IM cada 6 hs
Apomorfina	Emético	0,08 mg/kg SC o 6 mg (1 tableta molida) en saco conjuntival	Empleo alternativo (xilazina)
Atropina	Antídoto para toxinas colinérgicas	0,5 mg/kg EV luego 1,5 mg/kg SC cada 6-8 hs	0,5 mg/kg EV luego 1,5 mg/kg SC cada 6-8 hs
Azatioprina (Imuran)	Enfermedades inmunomediadas	50 mg/m^2 (aproximadamente 2,2 mg/kg) bucal cada 24 hs	0,2 mg/kg bucal cada 48 hs
Betanecol (Urecholine)	*Tratar atonía vesical*	*0,04 mg/kg bucal, SC, cada 8 hs*	*0,04 mg/kg bucal, SC, cada 8 hs*
Calcio EDTA (Versenate) (1 g/100 ml dextrosa al 5% en agua)	Antídoto para intoxicación con plomo	25 mg/kg SC cada 6 hs	25 mg/kg SC cada 6 hs
Calcio gluconato (10%)	Tratamiento de hipocalcemia	0,5-1 ml/kg EV	0,5-1 ml/kg EV
Carbón activado (1 g/5 ml de agua)	Adsorbente gastrointestinal	10 ml/kg	10 ml/kg
Cefadroxilo	Antibiótico	22 mg/kg bucal cada 12 hs	22 mg/kg bucal
Cefalexina (Keflex)	*Antibiótico*	*20-40 mg/kg bucal cada 8 hs*	*20-40 mg/kg bucal cada 8 hs*
Cefalotina (Keflin)	Antibiótico	25 mg/kg EV, IM, SC cada 6 hs	25 mg/kg EV, IM, SC cada 6 hs
Cimetidina (Tagamet)	Antiácido bloqueante H_2	5 mg/kg bucal, IM, EV cada 8 hs	5 mg/kg bucal, IM, EV cada 8 hs
Clindamicina (Cleocin)	Antibiótico	10-15 mg/kg bucal cada 12 hs	10-15 mg/kg bucal cada 12 hs
Clonazepam (Clonapin)	Anticonvulsivo	0,5 mg/kg bucal cada 8-12 hs	No evaluado
Cloranfenicol	Antibiótico	25-50 mg/kg bucal, EV cada 6-8 hs	12,5-25 mg/kg bucal, EV cada 12 hs
Clorazepato dipotásico (Traxene)	Anticonvulsivo	1 mg/kg cada 12 hs	Desconocida
Clorpromazina (Thorazine)	Relajación muscular	0,5 mg/kg EV cada 8 hs	0,5 mg/kg EV cada 8 hs
Cloxacilina (Tegopen)	Antibiótico	10-15 mg/kg bucal, EV cada 6 hs	10-15 mg/kg bucal, EV cada 6 hs
Dexametasona (Azium, Dexate)	Edema encefálico o medular espinal agudo	2-4 mg/kg EV	2-4 mg/kg EV
	Antiinflamatorio, antiedema	0,1-1 mg/kg bucal, EV, SC (véase trastorno específico)	0,1-1 mg/kg bucal, EV, SC (véase trastorno específico)

(La tabla continúa en la pág. sig.)

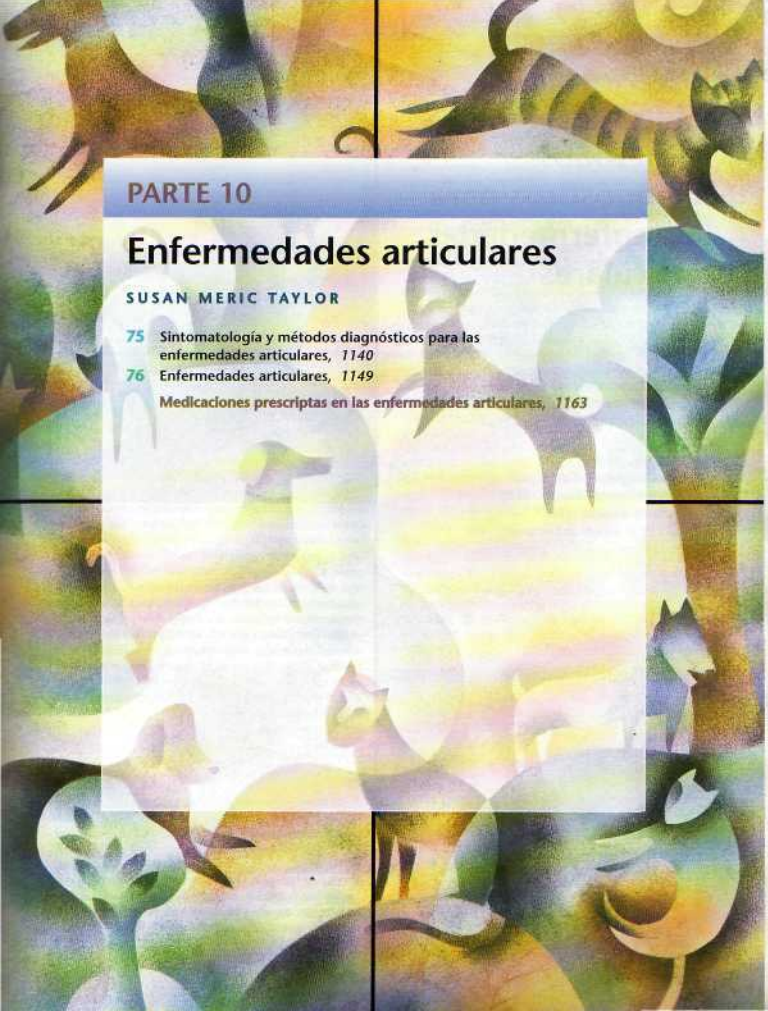
Medicaciones prescriptas en las enfermedades neurológicas (*cont.*)

Droga (nombre comercial)	Finalidad	Posología recomendada	
		Caninos	Felinos
Dextrosa (50%)	Tratamiento de hipoglucemia	2 ml/kg	2 ml/kg
Diazepam (Valium)	Anticonvulsivo		
	Estado epiléptico	5-20 mg EV (repetir si es necesario)	5 mg EV (repetir si es necesario)
	Manejo crónico de convulsiones	0,5-1 mg/kg bucal cada 8 hs	0,3-0,8 mg/kg bucal cada 8 hs
	Relajante muscular	0,5-1 mg/kg bucal cada 8 hs	0,3-0,8 mg/kg bucal cada 8 hs
Difenhidramina HCl (Benadryl)	Antiemético (enfermedad vestibular)	2-4 mg/kg SC	1-2 mg/kg SC
Dimetilsulfóxido (DMSO)	Tratamiento del edema cerebral	1 g/kg EV/30 minutos	1 g/kg EV/30 minutos
Doxiciclina (Vibramycin)	Antibiótico	5-10 mg/kg bucal, EV cada 12 hs	5-10 mg/kg bucal, EV cada 12 hs
Edrofonio cloruro (Tensilon)	Prueba del Tensilon® – miastenia gravis	0,1-0,2 mg/kg EV	0,2 mg/gato EV
Enrofloxacina (Baytril)	Antibiótico	5-7 mg/kg bucal, SC, EV cada 12 hs	2-4 mg/kg bucal, SC, EV cada 12 hs
Fenilbutazona (Butazolidin)	Analgesia	5-10 mg/kg bucal cada 8 hs (máximo 800 mg/día)	Ninguna
Fenobarbital	Anticonvulsivo	0,5-2 mg/kg EV, IM, bucal cada 8 hs	0,5-2 mg/kg EV, IM, bucal cada 8 hs
Fenoxibenzamina (Dibenzylin)	Bloqueante α-adrenérgico	0,25-0,5 mg/kg bucal cada 8-12 hs	2,5-7,5 mg/gato bucal cada 8-12 hs
Furosemida (Lasix)	Diurético, antiedema	2-4 mg/kg EV, IM, SC cada 6 hs	2-4 mg/kg EV, IM, SC cada 6 hs
Ipecacuana jarabe	Emético	6,6 ml/kg bucal	6,6 ml/kg bucal
Manitol (solución al 20% durante 30 minutos)	Tratamiento del edema cerebral	1-3 g/kg	1-3 g/kg
Metilprednisolona sodio succinato (SoluMedrol)	Traumatismo espinal, encefálico	20-40 mg/kg EV	20-40 mg/kg EV
Metocarbamol (Robaxin)	Relajante muscular	20 mg/kg cada 8-12 hs bucal	Ninguna
Metronidazol (Flagyl)	Antibiótico	10-15 mg/kg bucal cada 8 hs	10-15 mg/kg bucal cada 8 hs
Neostigmina bromuro (Prostigmine)	Miastenia gravis	0,5 mg/kg cada 12 hs	Ninguna
Neostigmina metilsulfato (Stiglyn)	Miastenia gravis	0,01-0,04 mg/kg IM cada 6-8 hs	Ninguna
Penicilina G	Antibiótico		
	Acuosa (potásica o sódica)	40.000 U/kg EV cada 6 hs	40.000 U/kg EV cada 6 hs
	Procaínica	40.000 U/kg IM, SC cada 12 hs	40.000 U/kg IM, SC cada 12 hs
Pentobarbital (Nembutal)	Anticonvulsivo, anestésico	5-15 mg/kg EV hasta efecto	5-15 mg/kg EV hasta efecto
Piridostigmina bromuro (Mestinon)	Miastenia gravis	2 mg/kg bucal cada 8-12 hs	0,5 mg/kg bucal cada 12 hs
Pirimetamina	Toxoplasmosis	0,25-0,5 mg/kg bucal cada 12 hs	0,25-0,5 mg/kg bucal cada 12 hs
Potasio bromuro	Anticonvulsivo	30-40 mg/kg bucal cada 24 hs	30 mg/kg bucal cada 24 hs
Potasio gluconato (Kaon Elixir)	Hipopotasemia	Ninguna	4-8 mEq cada 12 hs
Pralidoxima Cl (2 PAM, Protopam)	Intoxicación con organofosforados	20 mg/kg IM cada 12 hs	20 mg/kg IM cada 12 hs
Prednisona	Inmunosupresión	2-4 mg/kg/día bucal	2-6 mg/kg/día bucal
	Antiinflamatorio/antiedema	0,5-0,75 mg/kg bucal	0,5-0,75 mg/kg bucal

(La tabla continúa en la pág. opuesta)

Medicaciones prescriptas en las enfermedades neurológicas (*cont.*)

Droga (nombre comercial)	Finalidad	Posología recomendada	
		Caninos	Felinos
Primidona	Anticonvulsivo	10 mg/kg bucal cada 8 hs – no recomendada como primera elección	Ninguna
Sodio sulfato (40%)	Catártico	1 g/kg bucal	1 g/kg bucal
Tetraciclina HCl	Antibiótico	22 mg/kg bucal cada 8 hs	22 mg/kg bucal cada 8 hs
Tiamina (vitamina B_1)	Deficiencia de tiamina	10-100 mg IM, bucal, cada 24 hs	10-50 mg IM, bucal cada 24 hs
Trimetoprima-sulfadiazina (Tribrissen)	Antibiótico	15 mg/kg bucal o SC cada 12 hs	15 mg/kg bucal o SC cada 12 hs
Xilazina (Rompun)	Emético (felinos)	No recomendada	0,44 mg/kg IM



PARTE 10

Enfermedades articulares

SUSAN MERIC TAYLOR

75 Sintomatología y métodos diagnósticos para las enfermedades articulares, *1140*

76 Enfermedades articulares, *1149*

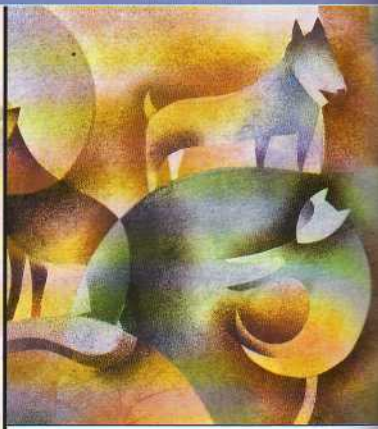
Medicaciones prescriptas en las enfermedades articulares, *1163*

Sintomatología y métodos diagnósticos para las enfermedades articulares

GENERALIDADES, *1140*

CUADRO CLINICO, *1140*

METODOS DE DIAGNOSTICO, *1142*
Patología clínica, *1142*
Radiografía, *1142*
Recolección y análisis del líquido sinovial, *1143*
Cultivo del líquido sinovial, *1146*
Coágulo de mucina, *1146*
Biopsia de la membrana sinovial, *1147*
Pruebas inmunológicas y serológicas, *1147*



GENERALIDADES

Las enfermedades que interesan a las articulaciones pueden dividirse en dos categorías principales: no inflamatorias e inflamatorias (tabla 75-1). Las enfermedades articulares no inflamatorias incluyen condiciones del desarrollo, degenerativas, neoplásicas y traumáticas. Estas afecciones se analizan con mayores detalles en los textos de cirugía y en las Lecturas sugeridas al final de este capítulo. Las enfermedades articulares inflamatorias incluyen los procesos infecciosos e inmunomediados.

CUADRO CLINICO

Los pacientes con enfermedad articular por lo común llegan a la consulta con antecedentes de claudicación o anormalidades ambulatorias. La claudicación en general se debe a una articulación en los casos traumáticos o del desarrollo, de modo que la cojera regularmente se describe en la misma extremidad. Cuando se afectan múltiples articulaciones, puede comunicarse una claudicación alternante. Cuando el dolor articular es intenso (por ej., poliartritis), el animal puede

TABLA 75-1

Clasificación de las enfermedades articulares comunes en caninos y felinos

Enfermedad articular no inflamatoria
Del desarrollo
Degenerativa
Traumática
Neoplásica
Enfermedad articular inflamatoria
Infecciosa
No infecciosa (inmune)
No erosiva
Erosiva

negarse a caminar o gime cuando es movilizado o palpado, dificultando la diferenciación de la enfermedad articular de otras condiciones musculoesqueléticas y neurológicas serias (fig. 75-1). Los signos clínicos de la enfermedad articular inflamatoria inmunomediada pueden incluir fiebre cíclica, rigidez, claudicación alternante y renuencia a la actividad. Muchos animales, de manera particular los felinos, se presentan con antecedentes indefinidos de apetito reducido, debilidad o fiebre sin cojera aparente.

Los pacientes con dolor, claudicación y renuencia a la actividad requieren un examen físico completo. El examen del sistema nervioso y la localización anatómica del dolor merecen una atención especial. La palpación detallada de los músculos, huesos y articulaciones de cada extremidad es importante. La palpación de los huesos a menudo induce dolor en los pacientes con cojera resultante de traumatismos, panosteítis, osteodistrofia hipertrófica, osteomielitis o neoplasia ósea. La palpación de los músculos afectados redunda en dolor en la mayoría de los animales con miositis o lesiones por esfuerzo/esguince.

Muchos animales con poliartritis padecen dolores articulares. La flexión y extensión de las articulaciones afectadas permite comprobar alteraciones en el rango del movimiento articular, grado de dolor y crepitación, que pueden sugerir desgaste articular, presencia de osteófitos u otros cambios periarticulares. La valoración de la estabilidad de la articulación afectada determina la integridad de los ligamentos de sostén. La efusión articular excesiva es difícil de notar con el examen físico y no siempre se presenta en los pacientes con enfermedades articulares. Una articulación que parece normal a la palpación puede estar muy enferma. Esto, junto con ciertos signos clínicos sutiles, podría llevar al descarte erróneo de la poliartritis como causa potencial de la sintomatología del paciente. El clínico siempre debe mantener un elevado índice de sospecha por la poliartritis.

Los pasos diagnósticos iniciales en los pacientes caninos y felinos con poliartritis incluyen las placas radiográficas de las articulaciones enfermas seguidas por el análisis del líquido sinovial. Siempre se requiere el análisis del líquido sinovial para establecer el diagnóstico de enfermedad articular inflamatoria (véase pág. 1143). Los agentes infecciosos que promueven artritis abarcan bacterias, micoplasmas, formas bacterianas L, espiroquetas, rickettsias y hongos.

Cuando se evalúa un paciente con enfermedad articular inflamatoria, es importante descartar en primer término la existencia de procesos infecciosos. Los estudios diagnósticos pueden incluir hemograma completo; análisis de orina; cultivos de orina, sangre y líquido sinovial; y títulos para rickettsiosis (*Ehrlichia* sp, fiebre maculosa de las Montañas Rocosas [FMMR]) y enfermedad de Lyme. Una vez que se excluyen las condi-

Figura 75-1 A, Pastor de Shetland de 7 años derivado con sospecha de parálisis. El perro era neurológicamente normal pero se negaba a incorporarse debido al dolor articular resultante de una poliartritis inmunomediada idiopática. B, La articulación tarsal está con hinchazón franca.

ciones infecciosas, deben considerarse las entidades mediadas por complejos inmunes.

La artritis no infecciosa con mediación inmunológica es habitual en caninos y poco frecuente en felinos. Los síndromes de poliartritis inmunomediada pueden caracterizarse como erosivos o no erosivos sobre la base de los hallazgos en el examen físico y los resultados radiográficos de las articulaciones enfermas.

La poliartritis no erosiva inmunomediada es la forma más común de enfermedad articular inflamatoria reconocida en los caninos. Ocurre como resultado del depósito de los complejos inmunes dentro de la membrana sinovial, con la resultante sinovitis estéril. Con mayor frecuencia es un síndrome idiopático, pero también puede ser una característica del lupus eritematoso sistémico (LES) o secundaria a estimulación antigénica prolongada (poliartritis reactiva) motivada por infección crónica, neoplasias o administración de medicaciones (por ej., β-lactamas o sulfas). Sumado a ello, unos pocos síndromes raciales de poliartritis o poliartritis/meningitis/miositis tendrían una base genética (véase pág. 1158).

Siempre que se identifica la enfermedad articular inflamatoria no erosiva no infecciosa, se recomienda un interrogatorio detallado en referencia a farmacoterapias recientes. Además, se requiere una batería de pruebas para buscar indicios de infección crónica o neoplasia (por ej., hemograma completo, cultivos bacterianos de sangre y orina, radiografías torácicas y abdominales, ultrasonografía cardíaca) o LES (por ej., hemograma completo, recuento plaquetario, proporción proteína:creatinina en la orina, título de anticuerpos antinucleares [AAN]). Los resultados normales en tales análisis justifican el diagnóstico de poliartritis inmunomediada idiopática.

La artritis reumatoidea es una poliartritis inmunomediada erosiva poco común caracterizada por la destrucción articular progresiva. La enfermedad articular inflamatoria aséptica en un paciente canino con indicios radiológicos de destrucción articular justifica la consideración de esta entidad. El análisis serológico por el factor reumatoideo y la biopsia de la membrana sinovial son necesarios para establecer este inusual diagnóstico.

La poliartritis felina es poco frecuente. La artritis infecciosa se ha relacionado con bacterias, formas bacterianas L, micoplasmas y calicivirus. En machos felinos también se reconocieron dos formas de poliartritis progresiva crónica (erosiva y no erosiva) asociadas con el virus de leucemia felina y virus formador de sincicios felino. La poliartritis inmunomediada no infecciosa resultante del LES se presenta de manera ocasional en el gato.

METODOS DE DIAGNOSTICO

Patología clínica

La evaluación de la patología clínica de rutina se indica cuando se sospecha en poliartritis. Dependiendo de la etiología subyacente, los hallazgos anormales pueden incluir anemia, leucocitosis, trombocitopenia, hipoproteinemia, proteinuria y cambios en el análisis de orina compatibles con infección urinaria. La patología clínica normal no descarta la presencia de poliartritis.

Radiografía

Las placas radiográficas de las articulaciones afectadas son de utilidad para identificar tumefacción de partes blandas, alteraciones en el espacio articular, formación de osteófitos y alteraciones erosivas. Los signos roentgenográficos colaboran en el diagnóstico de la enfermedad articular degenerativa (EAD), artritis séptica crónica y artritis reumatoidea. La poliartritis infecciosa no causada por bacterias (rickettsial, enfermedad de Lyme, viral) y la poliartritis no erosiva inmunomediada en general no causan patrones radiográficos diferentes de una distensión capsular leve y tumefacción de tejidos blandos. Los indicios radiográficos concurrentes incidentales de EAD no deberían confundirse con cambios articulares erosivos o destructivos. Las características radiográficas de la poliartritis erosiva comprenden osteoporosis periarticular, pérdida del cartílago articular, formación de quiste subcondral y luxación articular.

Los resultados del examen físico por lo usual identifican las articulaciones que deben radiografiarse. La sospecha de poliartritis erosiva justifica la evaluación de los tarsos y carpos. Cada articulación evaluada requiere dos incidencias (lateral y anteroposterior). Las radiografías del tórax y abdomen se recomiendan en los perros y gatos con enfermedad articular inflamatoria cuando se sospecha enfermedad infecciosa o neoplásica. Además, el empleo de las radiografías raquídeas se indica para buscar discoespondilitis como causa de poliartritis inmunomediada o infecciosa.

La radiología es una herramienta importante, pero limitada. Muchos de los cambios óseos asociados con las enfermedades articulares degenerativas y erosivas no se reconocen durante semanas o meses después del comienzo de la patología. Si bien los hallazgos positivos contribuyen al diagnóstico, los negativos deberían interpretarse con cautela. Los estudios radiográficos secuenciales pueden justificarse en los pacientes con la presencia dudosa de poliartritis no erosiva o en los casos que no responden al tratamiento adecuado.

Recolección y análisis del líquido sinovial

La recolección y análisis del líquido sinovial es un método valioso para establecer el diagnóstico de enfermedad articular canina y felina. Es de máximo valor para confirmar la presencia de enfermedad dentro de una articulación y diferenciar entre procesos inflamatorios y no inflamatorios. La recolección y análisis del líquido sinovial también puede rendir información referida a un diagnóstico específico.

Método de recolección

La artrocentesis demanda poca pericia o equipamiento, conlleva mínimo riesgo para el paciente, es económica y tiene un elevado rendimiento diagnóstico. En los perros y gatos, el líquido sinovial por lo usual puede ser recolectado sin sedación o anestesia. Una tranquilización superficial puede ser de beneficio en los pacientes reacios o nerviosos. La sospecha de poliartritis justifica el examen del líquido sinovial de un mínimo de seis articulaciones. La enfermedad inmunomediada es más prominente en las pequeñas articulaciones distales, como el tarso y carpo, mientras que la enfermedad articular séptica se detecta a menudo en las articulaciones proximales más voluminosas. Incluso si sólo una articulación tiene afección clínica, se debería recolectar líquido sinovial a partir de múltiples articulaciones.

Se practica la tricotomía y se realiza la preparación aséptica. Si se desea palpar el área donde se insertará la aguja deben emplearse guantes estériles. La artrocentesis en caninos y felinos suele requerir una aguja calibre 25 acoplada a una jeringa de 3 ml (fig. 75-2). Para el hombro, codo y rodilla de los perros más grandes se utiliza una aguja calibre 22 y de 1,5 pulgadas. Los perros grandes pueden requerir una aguja espinal de 3 pulgadas para ingresar en la articulación de la cadera.

Los puntos de referencia para la artrocentesis varían de acuerdo a las preferencias personales, pero los accesos recomendados se delinean en la figura 75-3. Luego de la preparación aséptica, la aguja acoplada a la jeringa se inserta dentro de la articulación. Una vez que la punta de la aguja se encuentra en la articulación, se aplica presión delicada a la jeringa. Sólo es necesaria una cantidad mínima de líquido articular (1-3 gotas) para la determinación de la viscosidad, recuento celular, recuento leucocitario diferencial y cultivo. La presión negativa sobre la jeringa se libera antes de extraer la aguja. La presencia de sangre justifica detener la succión y extraer la aguja. En forma inmediata se realizan extendidos (fig. 75-4), empleando una gota del líquido sinovial por cada preparado.

Figura 75-2 Artrocentesis empleando una aguja de calibre pequeño acoplada a una jeringa de 3 ml.

Cuando sea posible, una parte de la muestra recolectada se conserva para el cultivo y sensibilidad en un tubo estéril o se inocula directamente en un medio de enriquecimiento. Cuando se obtiene un mayor volumen de líquido sinovial, el resto de la muestra puede colocarse en un tubo de ensayo que contenga EDTA (ácido etilenodiaminotetraacético) para análisis adicionales.

Análisis macroscópico

El líquido sinovial normal es transparente e incoloro. La opacidad o turbidez se aprecia en toda condición que provoque el ingreso masivo de eritrocitos o leucocitos dentro de la articulación. El cambio de color puede ser una indicación de contaminación sanguínea o condición patológica. La hemorragia por una punción previa o el proceso morboso activo redundan en la descoloración difusa del líquido sinovial, mientras que la sangre de una punción traumática no se mezcla homogéneamente con el líquido articular. El líquido amarillento (xantocromía) indica hemorragia previa dentro de la articulación y en ocasiones se presenta en las enfermedades articulares degenerativas, traumáticas e inflamatorias.

El líquido sinovial normal es muy viscoso. Forma

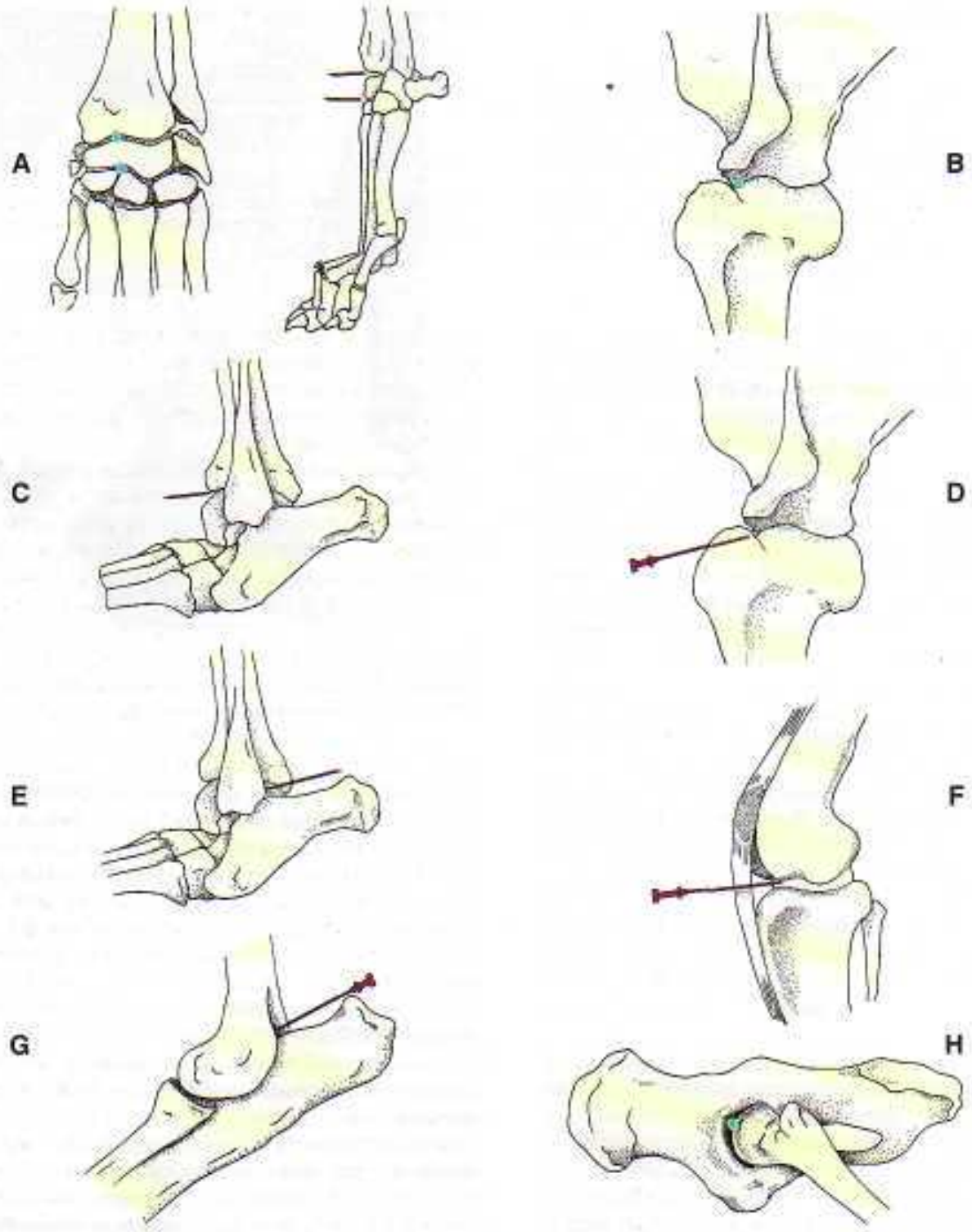


Figura 75-3 Esquema de los sitios recomendados para la artrocentesis en caninos y felinos. **A,** Carpo: flexionar parcialmente la articulación. Palpar e ingresar por la zona anteromedial del espacio carpometacarpal o radiocarpal. **B,** Tarso: acceso anterior. *Palpar el espacio entre la tibia y hueso tibiotarsal sobre la superficie anterolateral del tarso; insertar la aguja en el espacio palpable* superficial. **C,** Tarso: acceso lateral. Flexionar parcialmente la articulación e insertar la aguja debajo del maléolo fibular lateral. **D,** Codo: insertar la aguja casi en medial de la cresta epicondilar lateral en proximal de la apófisis olecraneana. Avanzar en paralelo de la apófisis olecraneana dentro de la fosa del olécranon. **E,** Hombro: acceso lateral. Insertar la aguja casi en distal del proceso acromial, dirigirla hacia distal, medial y posterior. **F,** Hombro: acceso craneal. Insertar la aguja casi en medial del tubérculo mayor, en ventral del tubérculo supraglenoideo escapular. **G,** Rodilla: insertar la aguja casi en lateral del ligamento patelar recto en distal de la patela. Dirigir la aguja hacia medial y proximal hasta el centro de la articulación. **H,** Coxofemoral: abducir y rotar el miembro hacia medial. Insertar la aguja en dorsal del trocánter mayor, angular hacia ventral y caudal.

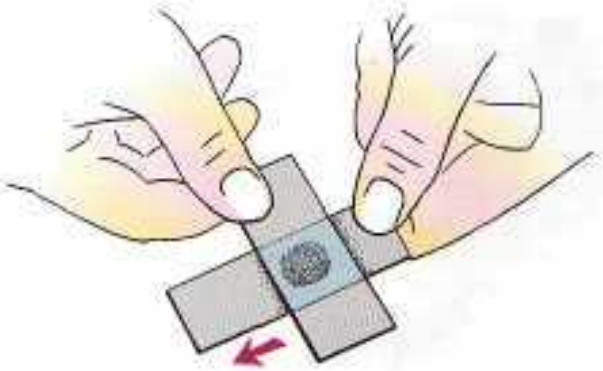


Figura 75-4 Confección de un extendido de líquido sinovial. Se coloca una gota de líquido sobre el portaobjetos. Un segundo porta se emplea para extender con suavidad el líquido empleando la técnica del frotis.

una hebra larga cuando se deja caer una gota desde el extremo de la aguja hasta un portaobjetos (fig. 75-5). Una consistencia acuosa indica que el líquido articular es deficiente en ácido hialurónico polimerizado. Esto puede suceder luego de la dilución por suero o degradación por una reacción inflamatoria intraarticular intensa.

Análisis microscópico

La evaluación citológica es el aspecto más importante en el análisis del líquido sinovial. Por lo usual, sólo se recolectan algunas gotas de líquido sinovial y la estimación del recuento celular se realiza a partir de un extendido directo coloreado. En ocasiones, se obtiene un volumen significativo de líquido. En tal circunstancia se emplea un hemocitómetro para el recuento celular absoluto, empleando solución salina fisiológica como diluyente, porque el diluyente normalmente utilizado para el recuento de células nucleadas (ácido

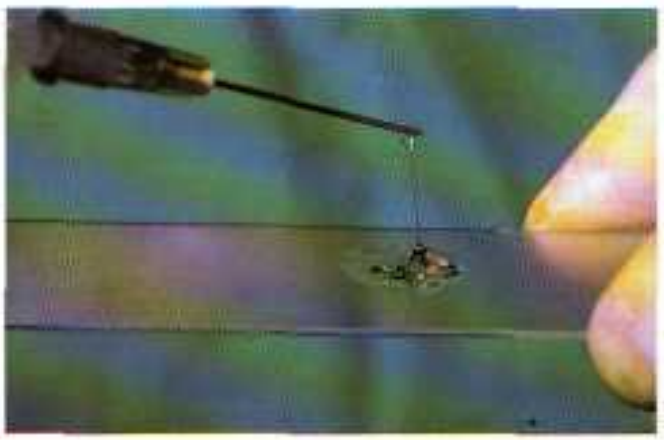


Figura 75-5 El líquido sinovial normal es transparente y viscoso.

$$\text{Recuento celular nucleado estimado} = \frac{\text{GB en sangre periférica}}{\text{GB/campo microscópico promedio en sangre periférica}} \times \text{GB/campo microscópico promedio en frotis de líquido sinovial}$$

Figura 75-6 Fórmula para calcular el recuento aproximado de células nucleadas en una muestra de líquido sinovial. GB= Glóbulos blancos.

acético al 2%) precipita el hialuronato de la muestra, originando un coágulo de mucina. Los extendidos del líquido sinovial todavía deberían remitirse junto al líquido preservado en EDTA, porque las células se pueden degenerar con el tiempo.

El líquido sinovial normal contiene entre 100 a 3000 glóbulos blancos/µl; predominan las células mononucleares. En un extendido de líquido sinovial normal pueden notarse 1-3 células mononucleares por campo de alto poder. La estimación del número de leucocitos en el líquido sinovial requiere la comparación del número promedio/campo microscópico en un preparado del líquido sinovial con el número promedio/campo microscópico en un extendido sanguíneo con recuento leucocitario conocido (fig. 75-6). Con una sola exploración microscópica de un porta coloreado, un clínico experimentado calcula el número celular como normal, algo aumentado o muy incrementado.

El líquido sinovial normal tiene una mezcla de células mononucleares grandes y pequeñas que con frecuencia contienen muchas vacuolas y gránulos. Se pueden observar neutrófilos ocasionales, pero estas células deberían representar menos del 10% del total. Si hubo contaminación sanguínea del líquido sinovial normal, debería existir menos de 1 neutrófilo por cada 500 glóbulos rojos contaminantes. La presencia de plaquetas indica hemorragia reciente o contaminación sanguínea. Los macrófagos cargados con hemosiderina y la eritrofagia confirman un episodio hemorrágico previo.

El incremento del recuento de células nucleadas consistente primariamente en células mononucleares se reconoce en muchas articulaciones con enfermedad crónica y en aquellas que han sido traumatizadas o que padecen cambios degenerativos (tabla 75-2). El incremento del número de neutrófilos dentro de una articulación indica inflamación del revestimiento sinovial. A mayor inflamación sinovial, mayor es la concentración de glóbulos blancos en el líquido sinovial y mayor el porcentaje de neutrófilos (fig. 75-7).

Además del recuento leucocitario real o estimado y diferencial, es importante la evaluación citológica de la muestra. Los neutrófilos en el líquido sinovial de los

TABLA 75-2

Citología del líquido sinovial en las enfermedades articulares comunes

	GB/µl	% PMN
Normal	200-3000	< 10
Degenerativa	1000-5000	0-12
Traumática	Variable	< 25
Séptica	40.000-280.000	90-99
Artritis reumatoidea (erosiva)	6000-80.000	20-80
Inmunomediada (no erosiva)	4000-370.000	15-95

GB= Glóbulos blancos; PMN= polimorfonucleares (neutrófilos).

perros y gatos con enfermedad inmunomediada tienen apariencia normal. En los casos agudos o graves de artritis séptica es habitual identificar microorganismos dentro de las células y los neutrófilos en la articulación pueden ser tóxicos, rotos y desgranulados. Los organismos pueden observarse dentro de las células en el líquido sinovial de los animales con poliartritis rickettsial. Rara vez en los perros con poliartritis inducida por el LES, se aprecian células LE dentro del líquido sinovial (fig. 75-8).

Cultivo del líquido sinovial

Las bacterias son la causa más corriente de infección articular. En ocasiones la artritis séptica se diagnostica por la presencia de cambios tóxicos dentro de los neutrófilos o la identificación de bacterias en los extendidos coloreados del líquido sinovial. Sin embargo, algunos microorganismos como el *Mycoplasma* sp no inducen anormalidades citológicas características. Todo líquido articular con incremento del recuento de células nucleadas y elevado porcentaje de *neutrófilos justifica el cultivo. El líquido sinovial debe* remitirse para cultivo de aerobios, anaerobios y *Mycoplasma* sp. Si sólo se recolecta una muestra mínima, puede aspirarse un caldo de enriquecimiento (como el tioglicolato) dentro de la jeringa para enjuagar el líquido sinovial desde aquella y la aguja para cultivo después de confeccionar los extendidos para la evaluación citológica. El cultivo bacteriano del líquido sinovial es positivo en casi la mitad de todos los casos de artritis séptica. El cultivo negativo *no descarta la existencia de una artritis séptica como* diagnóstico. El cultivo de la sangre, orina y biopsias de membrana sinovial se recomienda para aumentar las posibilidades de recuperar microorganismos ofensivos.

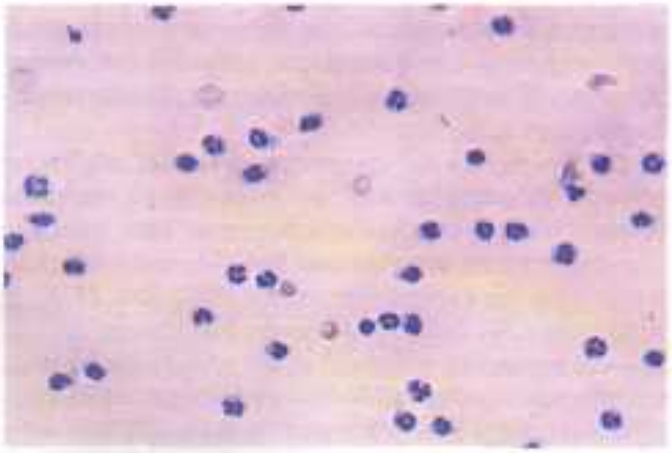


Figura 75-7 Líquido sinovial con incremento del recuento de células nucleadas a predominio neutrofílico de un paciente canino adulto con poliartritis inmunomediada idiopática.

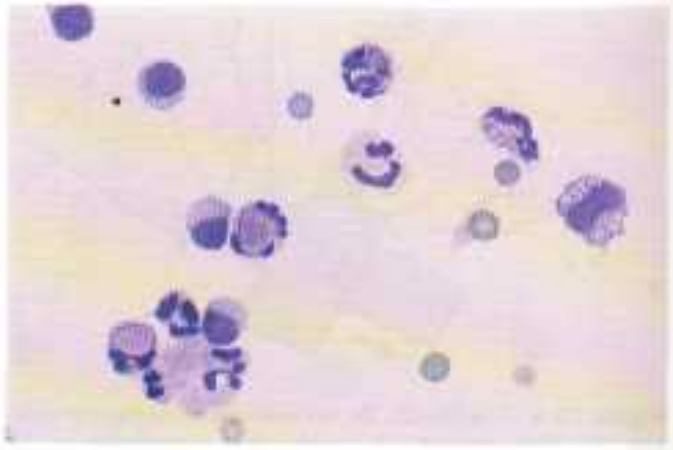


Figura 75-8 Líquido sinovial de un Pastor alsaciano adulto con poliartritis. Algunas de las células son del tipo LE, con material nuclear amorfo opsonizado fagocitado. El hallazgo de estas células LE sustenta el diagnóstico de LES.

Coágulo de mucina

La prueba del coágulo de mucina brinda información sobre la cantidad y calidad de la mucina dentro del líquido sinovial. Se puede realizar si se obtiene una muestra que supera la cantidad necesaria para efectuar el examen citológico y cultivo. La valoración visual de la viscosidad relativa brinda información similar. En la prueba del coágulo de mucina, se agrega ácido acético glacial al líquido sinovial. Bajo condiciones normales, esto redunda en la formación de un coágulo firme, trenzado y no friable. En las enfermedades articulares inflamatorias la calidad del coágulo de mucina puede estar reducida. De manera particular, en los pacientes con artritis reumatoidea o séptica, la intensidad de la reacción inflamatoria redunda en la destrucción significativa de mucina y la formación de coágulos friables y laxos (prueba del coágulo de mucina negativa).

Biopsia de la membrana sinovial

La biopsia de la membrana sinovial puede confirmar un diagnóstico sospechado sobre la base de la anamnesis, examen físico, estudios radiográficos y análisis del líquido sinovial. También puede aprovecharse para recolectar una muestra destinada al cultivo bacteriológico en los casos con sospecha de artritis séptica. El examen de la membrana sinovial es de especial valor en el diagnóstico de la neoplasia y diferenciación entre artritis infecciosa y procesos inmunomediados. Una etiología sin determinar o la falta de respuesta a la terapia justifican el análisis de la membrana sinovial.

Las muestras de la membrana sinovial pueden obtenerse mediante aguja de biopsia o artrotomía quirúrgica. La escisión quirúrgica de una cuña de membrana sinovial permite la visualización de toda la articulación y selección de un sitio específico a partir del cual obtener la biopsia. La biopsia con aguja es rápida y apenas traumática, pero los especímenes son diminutos y de fácil obtención sólo desde la articulación de la rodilla. Las técnicas para ambos procedimientos se describen en el listado de Lecturas sugeridas al final de este capítulo.

Pruebas inmunológicas y serológicas

Títulos de enfermedad de Lyme

La infección con la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*, el agente etiológico de la poliartritis de la enfermedad de Lyme, causa una respuesta humoral que puede detectarse empleando una prueba de anticuerpo fluorescente indirecto (IFA) o análisis enzimoinmunosorbente (ELISA). Los perros con manifestaciones clínicas de la enfermedad de Lyme en general tienen títulos elevados, pero los pacientes asintomáticos en las regiones endémicas también pueden exhibir títulos mayores de 1:8000. Por lo tanto, un título inmune positivo, simplemente indica exposición al microorganismo y no puede emplearse para diagnosticar enfermedad activa. La sintomatología variada e inespecífica de la artritis de Lyme justifica cuestionar la importancia de un título positivo. El diagnóstico de la poliartritis de Lyme debe fundamentarse en la anamnesis (exposición reciente a una región donde la enfermedad es enzoótica), signos clínicos, exclusión de otras causas conocidas de poliartritis, pruebas serológicas y respuesta al tratamiento (véase pág. 1154).

Títulos rickettsiales

Las pruebas serológicas cumplen un papel importante en el diagnóstico de la FMMR (véase pág. 1365) y ehrlichiosis canina (véase pág. 1368). El método de inmunofluorescencia microscópica es el estudio serológico que se utiliza con mayor frecuencia para el diagnóstico de la FMMR. Los títulos de la IgG muy incrementados confirman el diagnóstico. Los títulos pueden no aumentar durante 2-3 semanas después de la exposición; por tal motivo, un título negativo o reducido no descarta a la FMMR. Si el título inicial no es diagnóstico debería evaluarse una segunda muestra obtenida 3 semanas más tarde. En las infecciones activas se aguarda un incremento de 4 veces entre los títulos agudo y convaleciente.

El método IFA es un estudio serológico confiable, de alta sensibilidad y específico para la detección de la infección por *Ehrlichia canis;* cualquier título positivo por lo usual señala una infección activa. Rara vez, un paciente canino con poliartritis es seronegativo para la *E. canis* pero positivo con el empleo de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Lupus eritematoso sistémico

Los estudios empleados para identificar el LES incluyen las pruebas de células LE y de anticuerpos antinucleares (AAN). La primera requiere la identificación de la célula LE, un neutrófilo u otro leucocito que ha fagocitado material nuclear opsonizado. El citoplasma de tales células está lleno con material púrpura amorfo. La confianza de la prueba de células LE depende del laboratorio, pues se requiere un técnico experimentado. La prueba resultó ser positiva en la sangre del 30-90% de los perros con LES. La prueba también puede ser positiva en otras condiciones inmunes o neoplásicas. En raras oportunidades en un perro con poliartritis inducida por LES, se detectan células LE en el líquido sinovial y se consideran evidencia convincente de este problema (véase fig. 75-8).

La prueba de AAN detecta anticuerpos circulantes contra el material nuclear. Estos anticuerpos son los más prominentes de los autoanticuerpos asociados con el LES canino y felino. La prueba de AAN es un indicador sensible para el diagnóstico de LES y es positiva (> 1:10) en el 90% de los casos de LES. Los AAN son constantes día a día y menos lábiles a los esteroides que la prueba de células LE. Desafortunadamente, una prueba de AAN positiva no es específica para el LES. Los resultados positivos falsos pueden notarse en los pacientes caninos y felinos con muchas otras enfermedades neoplásicas e inflamatorias sistémicas.

Factor reumatoideo

La prueba de laboratorio para el factor reumatoideo (FR) detecta la IgG aglutinante sérica que está química o inmunológicamente unida a un portador particulado como cuentas de látex o glóbulos rojos ovinos. Se realiza una aglutinación simple en porta y el resultado es positivo si hay aglutinación visible. Los resultados son muy variables entre los diferentes sistemas analíticos vigentes. Un título de 1:16 o mayor en general se

considera positivo, prescindiendo del sistema empleado. Un título de 1:8 se considera sospechoso y debería repetirse. Algunos perros normales tienen resultados positivos en títulos bajos (1:2, 1:4). La confiabilidad del estudio incrementa con la intensidad y cronicidad de la enfermedad. El análisis es positivo en el 20-70% de los pacientes caninos con artritis reumatoidea. Toda enfermedad asociada con inflamación sistémica y generación y depósitos de complejos inmunes puede causar resultados positivos falsos débiles.

LECTURAS SUGERIDAS

Ellison RS: The cytologic examination of synovial fluid, *Semin Vet Med Surg* 3 (2):133-139, 1988.

Hardy RM, Wallace LJ: Arthrocentesis and synovial membrane biopsy, *Vet Clin North Am* 4 (2):449-462, 1974.

Lewis RM, Picut CA: *Veterinary clinical immunology*, Philadelphia, 1989, Lea & Febiger.

Pedersen NC et al: Joint diseases of dogs and cats. In Ettinger SJ, editor: *Textbook of veterinary internal medicine*, Philadelphia, 1989, WB Saunders.

Schrader SC: The use of the laboratory in the diagnosis of joint disorders in dogs and cats. In Bonagura JD, Kirk RW, editors: *Kirk's current veterinary therapy XII*, Philadelphia, 1995, WB Saunders.

Schrader SC, Sherding RG: Disorders of the skeletal system. In Sherding RG, editor: *The cat: diseases and clinical management*, New York, 1989, Churchill Livingstone.

Werner LL: Arthrocentesis and joint fluid analysis: diagnostic applications in joint diseases of small animals, *Compend Cont Ed Pract Vet* 1 (11):855-861, 1979.

Enfermedades articulares

ENFERMEDAD ARTICULAR NO INFLAMATORIA, *1149*
Enfermedad articular degenerativa, *1149*

ENFERMEDADES ARTICULARES INFLAMATORIAS INFECCIOSAS, *1151*
Artritis séptica (bacteriana), *1151*
Poliartritis micoplásmica, *1153*
Artritis asociada a formas bacterianas L, *1153*
Poliartritis rickettsial, *1153*
Enfermedad de Lyme, *1154*
Artritis micótica, *1155*
Artritis viral, *1155*

ENFERMEDADES ARTICULARES INFLAMATORIAS NO INFECCIOSAS-NO EROSIVAS, *1155*
Poliartritis inducida por lupus eritematoso sistémico, *1155*
Poliartritis reactiva, *1156*
Poliartritis inmunomediada idiopática no erosiva, *1157*
Síndromes de poliartritis raciales, *1158*
Sinovitis linfoplasmocítica, *1159*

ENFERMEDADES ARTICULARES INFLAMATORIAS NO INFECCIOSAS-EROSIVAS, *1159*
Artritis reumatoidea, *1159*
Poliartritis erosiva del Greyhound, *1161*
Poliartritis progresiva crónica felina, *1161*

ENFERMEDAD ARTICULAR NO INFLAMATORIA

Enfermedad articular degenerativa

Etiología

La enfermedad articular degenerativa (EAD) es una condición no inflamatoria progresiva crónica de las articulaciones que redunda en daño cartilaginoso y cambios degenerativos y proliferativos. El cartílago articular normal está constituido por colágeno y matriz proteica, que son producidos, ensamblados y mantenidos por un número relativamente reducido de condrocitos. El daño inicial del cartílago articular puede ser un fenómeno idiopático o proviene de tensiones mecánicas anormales que operan sobre la articulación. Estas fuerzas anormales pueden originarse a partir de deformaciones congénitas, conformaciones anormales o episodios traumáticos. La disrupción de la superficie articular normal o la inestabilidad articular, a su vez pueden modificar el patrón de desgaste normal del cartílago articular y acelerar el recambio de la matriz articular. Si bien este proceso es a predominio no inflamatorio, se acelera por las citocinas y pros-

taglandinas liberadas por las células sinoviales dentro de la articulación. La cápsula articular se espesa y se forman osteófitos periarticulares en el intento del cuerpo por mejorar la estabilidad articular.

La EAD es el proceso articular más frecuente en los caninos. En contraste, la claudicación resultante de la EAD rara vez es reconocida en los pacientes felinos, tal vez debido a que en esta especie la EAD leve a moderada suele ser subclínica.

Características clínicas

Los signos clínicos de la EAD por lo regular son de comienzo insidioso y están confinados al sistema musculoesquelético, sin anormalidades sistémicas asociadas. La claudicación y rigidez inicialmente pueden ser prominentes sólo después de períodos de esfuerzos excesivos y pueden empeorar con el frío y la humedad. Los perros con afección leve pueden compensar la cojera al "calentar" con una actividad liviana. A medida que progresa la EAD, la función se pierde como resultado de la fibrosis y dolor, que a su vez reducen la tolerancia al ejercicio y redundan en claudicación constante y, en los cuadros serios, atrofia muscular. Pueden enfermar articulaciones aisladas o múltiples.

Diagnóstico

La EAD por lo regular se diagnostica sobre la base de la anamnesis, hallazgos del examen físico y patrones radiográficos característicos. El examen clínico puede revelar dolor en la o las articulaciones afectadas, reducción del rango de movimiento, crepitación en la flexión y extensión de la articulación y quizás, tumefacción articular apreciable. Los signos roentgenográficos típicos de la EAD comprenden esclerosis del hueso subcondral, formación de quiste subcondral, estrechamiento del espacio articular y formación de osteófitos periarticulares (fig. 76-1). A menudo es difícil detectar el colapso del cartílago, o el denominado estrechamiento del espacio articular, en las radiografías porque suelen tomarse bajo la tracción del miembro. A menudo se reconoce una condición predisponente, como traumatismo, ruptura de ligamentos de sostén, conformación inadecuada o deformación congénita. La EAD no se asocia con fiebre, leucocitosis y depresión como suele ocurrir en los pacientes con enfermedad articular inflamatoria.

Si se realiza el análisis del líquido sinovial en un paciente canino con EAD, se aprecia mínima o nula inflamación en las articulaciones enfermas. El análisis del líquido sinovial en los casos agudos y crónicos puede revelar incremento del volumen y cierta disminución de la viscosidad. El recuento total de glóbulos blancos puede ser normal o estar algo aumentado, pero rara vez supera las 5000 células/µl. Los linfocitos representan el 70-80% y los neutrófilos menos del 12% de las células. Las rupturas parciales del ligamento cruzado anterior en el perro a veces se acompañan con incremento del recuento celular y de la cantidad de neutrófilos, indicando una reacción inflamatoria (véase la sección de Sinovitis linfoplasmocítica, pág. 1159).

Figura 76-1 Placa radiográfica mediolateral ampliada del codo izquierdo de un Pastor alsaciano, hembra, 14 meses de edad, con cambios degenerativos intensos secundarios a una apófisis coronoides fragmentada.

Tratamiento

Las metas terapéuticas en los perros con EAD son el alivio del malestar y prevenir la degeneración adicional. Si es factible, se eliminan los factores que potencian las tensiones sobre el cartílago articular o laxitud de la articulación. La intervención quirúrgica puede ser necesaria para estabilizar la articulación o corregir una deformación y amortiguar el malestar. El tratamiento médico es sintomático e inespecífico. El adelgazamiento puede disminuir las tensiones que operan sobre la articulación. El reposo a menudo ayuda a reducir el malestar. La actividad de alto impacto, como carreras o saltos, debe desalentarse, mientras que el ejercicio de bajo impacto efectuado con moderación, como la natación y caminata con correa, está recomendado para mantener la fuerza y movilidad del paciente.

El tratamiento farmacológico puede emplearse para reducir la degradación del cartílago articular, inhibir la liberación de los mediadores inflamatorios y controlar el dolor. Los corticosteroides son poderosos antiinflamatorios y reducen la liberación de las enzimas degradadoras desde los condrocitos y células sinoviales, pero no se los recomienda para el tratamiento de la EAD porque inhiben en forma marcada la síntesis condrocelular de los proteoglicanos y colágeno, con la resultante depleción de la matriz y progresión de la EAD.

Los antiinflamatorios no esteroides (*AINE*) a menudo se recomiendan por sus efectos antiinflamatorios y

analgésicos. La aspirina (10-25 mg/kg bucal, cada 8 horas) y fenilbutazona (1-5 mg/kg bucal cada 8 horas) son los agentes AINE de mayor utilización en los caninos. Cuando es necesario, el misoprostol (2,5 µg/kg bucal, cada 8 horas) puede administrarse en forma concurrente para reducir la irritación gastrointestinal provocada por los AINE. En los pacientes medicados con fenilbutazona a largo plazo, se realiza en forma periódica un hemograma completo debido al potencial de la droga para inducir aplasia de la médula ósea. La elección de los analgésicos es limitada en los felinos. Se recomienda la aspirina (10 mg/kg bucal cada 48 horas) pero su eficacia como analgésico se ha puesto en duda en el gato. El ketoprofeno (1 mg/kg bucal, cada 24 horas; Anafen, Merial, Cambridge, ONT, Canadá), un AINE más nuevo, tiene propiedades analgésicas y antiinflamatorias y se empleó con buenos resultados en caninos y felinos con EAD. El carprofeno (2 mg/kg bucal, cada 12 horas; Rimadyl, Pfizer, New York, NY.) también se utilizó con cierto éxito en los perros con EAD. Otros AINE pueden ser prescriptos en el perro, pero muchos se asocian con mayor prevalencia de efectos adversos gastrointestinales.

Los condroprotectores tienen composición química similar a los mucopolisacáridos que constituyen el cartílago articular. Pueden proteger el cartílago articular incrementando la producción de matriz o disminuyendo su degradación en los perros con EAD. El Adequan® (glucosaminoglicanos polisulfatados; Luitpold Pharm, Shirley, NY) se empleó con cierto éxito (2-5 mg/kg IM cada 4 días por 4 tratamientos, luego cada 30 días por 6 tratamientos). También se recomendó una combinación oral de glucosamina HCl y sulfato de condroitina (Cosequin RS, 1-2 tabletas/día en gatos o perros pequeños; Cosequin, Nutramax Labs, Baltimore, MD Cosequin DS, 2-4 tabletas/día en perros grandes). Para alcanzar el máximo beneficio teórico a partir de tales productos, deberían administrarse antes que suceda la EAD de modo que se los puede indicar para el tratamiento de los pacientes con traumatismo sostenido o sometidos a cirugías por daño cartilaginoso articular conocido. Se requieren ensayos clínicos para evaluar la eficacia de estos productos en los pacientes caninos.

ENFERMEDADES ARTICULARES INFLAMATORIAS INFECCIOSAS

Artritis séptica (bacteriana)

Etiología

La artritis séptica puede producirse por infecciones transportadas mediante la sangre o la inoculación directa de una articulación como resultado de actos quirúrgicos, penetración de materiales extraños o traumatismos. El compromiso de múltiples articulaciones en general indica que la poliartritis séptica es secundaria a la bacteriemia originada a partir de un foco infeccioso en el cuerpo (por ej., dermatitis, otitis externa, enfermedad periodontal, metritis, onfaloflebitis, prostatitis, endocarditis bacteriana, discoespondilitis). La artritis séptica es más común en los gatitos neonatos secundaria a la onfaloflebitis resultante de un desgarro del cordón umbilical muy cercano a la pared abdominal. El *Staphylococcus* sp, *Streptococcus* sp y coliformes suelen ser los agentes incriminados en el perro y la *Pasteurella* sp en los felinos. La artritis séptica, prescindiendo de la etiología, es más común en perros que en gatos, en razas grandes y más en machos que hembras.

Características clínicas

Los pacientes con poliartritis séptica a menudo tienen enfermedad sistémica, fiebre y depresión. Las articulaciones enfermas por lo usual están muy doloridas, en especial cuando se manipulan, y pueden tener distensión palpable con líquido sinovial. Los tejidos blandos periarticulares pueden estar inflamados y edematosos. La artritis séptica que se origina a partir de bacteriemias suele residir en una o más de las articulaciones proximales voluminosas. En contraste, las articulaciones distales más pequeñas suelen afectarse en la artritis inmunomediada, que es el diagnóstico diferencial primario (tabla 76-1).

Diagnóstico

Para el diagnóstico de la artritis séptica se requiere la identificación de las bacterias en los preparados citológicos del líquido sinovial o en los cultivos de éste, sangre u orina del paciente con la sintomatología compatible y enfermedad articular inflamatoria. El líquido sinovial que se obtiene mediante artrocentesis a menudo es amarillo, turbio o sanguinolento. El líquido articular es menos viscoso como resultado de la dilución y degradación de la mucina por la hialuronidasa bacteriana y enzimas liberadas por las células inflamatorias dentro de la articulación. La prueba del coágulo de mucina, si se realiza, rinde un coágulo de mala calidad. Dado que es habitual la coagulación rápida del líquido sinovial de las articulaciones infectadas, una parte de la muestra debe colocarse en forma inmediata en un tubo con anticoagulante (EDTA) para la evaluación citológica. Los extendidos del líquido también se indican para efectuar la coloración de Gram y diferencial.

A nivel citológico existe un marcado incremento en las cantidades de células nucleadas (40.000 a 280.000/µl) en el líquido sinovial de los animales con

TABLA 76-1

Clasificación de la poliartritis canina

Infecciosa
Bacteriana
Micoplásmica
Rickettsial
Borreliosis de Lyme
Fúngica

No infecciosa, inflamatoria
No erosiva
- Poliartritis inmunomediada idiopática
- Lupus eritematoso sistémico
- Poliartritis reactiva (bacteriana, fúngica, parasitaria, neoplásica, enterohepática, reacción medicamentosa, inducida por vacunas)
- Síndromes raciales
  - Poliartritis (Akita, Boxer, Weimaraner)
  - Poliartritis/meningitis (Akita, Perro de las Montañas de Berna, Kurzhaar, Beagle)
  - Poliartritis/polimiositis (spaniels)
- Sinovitis linfoplasmocítica

Erosiva
- Artritis reumatoidea
- Poliartritis erosiva del Greyhound

artritis séptica, siendo el neutrófilo el tipo celular predominante (más del 90%). En los casos muy agudos o graves, es común ver bacterias dentro de las células y los neutrófilos pueden ser tóxicos, estar rotos y desgranulados. Los microorganismos que no causan la rápida destrucción del cartílago articular (estreptococos, *Mycoplasma*) pueden no inducir cambios tóxicos o degenerativos llamativos en los neutrófilos sinoviales. En los cuadros crónicos, las bacterias pueden no ser evidentes y los neutrófilos parecen sanos.

El líquido sinovial debe cultivarse por bacterias aeróbicas y anaeróbicas. El cultivo bacteriano del líquido sinovial es positivo en aproximadamente la mitad de los pacientes con artritis séptica. Sin embargo, las bacterias se recuperan con mayor facilidad de los cultivos de muestras de la membrana sinovial, sangre u orina que del líquido sinovial. El rendimiento puede ser superior si el líquido sinovial se coloca en medio de hemocultivo (proporción 9:1) e incubado durante 24 horas a 37°C antes de la inoculación.

Los signos radiográficos de las articulaciones afectadas en la artritis séptica pueden ser mínimos o inespecíficos al inicio y estar restringidos al engrosamiento capsular, ensanchamiento del espacio articular y espesamiento irregular de las partes blandas periarticulares (fig. 76-2). En las infecciones crónicas, las ra-

Figura 76-2 Placas radiográficas del carpo izquierdo tumefacto de un Bull Mastiff de 2 años con claudicación causada por artritis séptica de 1 semana de duración. La exploración quirúrgica reveló dos espinas de puercoespín dentro de la articulación infectada.

diografías pueden reflejar la degeneración cartilaginosa, neoformación de hueso periarticular, reacción perióstica y osteólisis subcondral.

Si hay sospecha de artritis séptica, se debe buscar el foco infeccioso corporal. La radiología del tórax, abdomen y raquis y la ultrasonografía cardíaca y abdominal son de especial utilidad en la identificación del foco de infección. Si es posible, debe tomarse muestras del sitio sospechoso para su cultivo.

Tratamiento

El tratamiento se orienta a la esterilización de las articulaciones afectadas y siempre que sea factible, a la eliminación de las colectas de enzimas y detritos fibrinosos intraarticulares. También deben erradicarse las fuentes de infección identificables. Los antibióticos deben administrarse tan pronto como sea posible después de recolectar todas las muestras en un paciente con sospecha de tener artritis séptica. Hasta conocer los resultados culturales, se indica un antibiótico de amplio espectro resistente a la β-lactamasa como una cefalosporina de primera generación (por ej., cefalexina, 20-40 mg/kg cada 8 horas) o amoxicilina con ácido clavulánico (Smith Kline-Beecham, Animal Health; Exton, Penn.) (12-25 mg/kg cada 8 horas). Inicialmente el antibiótico puede administrarse por ruta parenteral, seguida por la terapia bucal a largo plazo. Deben emplearse quinolonas si hay sospecha de microbios gramnegativos. Las articulaciones más afectadas se pueden desbridar con cirugía y lavar para erradicar la sepsis articular. Si se desconoce la etiología de la artritis séptica se recomienda la exploración completa de la articulación enferma. Después que resuelve la artritis séptica se aconseja un reposo prolongado para permitir que suceda la cicatrización.

Pronóstico

El pronóstico para el retorno de la función normal depende de la intensidad del daño cartilaginoso articular en el momento que la infección está bajo control. La EAD secundaria es de presentación común.

Poliartritis micoplásmica

Las especies de *Mycoplasma* son residentes normales de las vías respiratorias superiores y urogenitales en la mayoría de las especies y en líneas generales se consideran apatógenas. La micoplasmosis sistémica en ocasiones se presenta en pacientes debilitados o inmunosuprimidos, pero la prevalencia de la artritis micoplásmica es reducida. El *Mycoplasma gateae* y *Mycoplasma felis* son los dos agentes que rara vez se asociaron con enfermedad clínica en el gato.

La poliartritis micoplásmica redunda en una poliartritis crónica indiferenciable de la poliartritis inmunomediada idiopática no erosiva. Las manifestaciones clínicas comprenden claudicación, dolor articular, depresión y fiebre. El análisis del líquido sinovial revela incremento del recuento de células nucleadas con predominio de neutrófilos no degenerados. Los cultivos rutinarios para aerobios y anaerobios del líquido articular son negativos porque los micoplasmas son deficientes en paredes celulares y no pueden revertir al estado parental. El diagnóstico se fundamenta en el aislamiento de los organismos del líquido sinovial cultivado en medio especial para *Mycoplasma*. El tratamiento con tetraciclina (22 mg/kg bucal cada 8 horas), doxiciclina (5 mg/kg bucal o EV, cada 12 horas), tilosina (20 mg/kg bucal cada 8 horas) o cloranfenicol (perros, 25-50 mg/kg bucal cada 8 horas; gatos, 10-15 mg/kg cada 12 horas) debería ser efectivo.

Artritis asociada a formas bacterianas L

Un síndrome raro de abscesos subcutáneos piogénicos con poliartritis acompañante se ha reconocido en felinos. Este síndrome parece ser de naturaleza infecciosa y transmitirse de un gato a otro mediante mordeduras. No hay predilección etaria o sexual. Se incriminó a una forma bacteriana L que ha perdido su pared celular pero puede revertir a la forma original. Los gatos enfermos tienen articulaciones tumefactas, doloridas y fiebre. Sobre las articulaciones interesadas hay heridas subcutáneas fistulosas. El exudado desde las articulaciones o abscesos subcutáneos contiene neutrófilos degenerados y no degenerados y macrófagos. Los cultivos para aerobios, anaerobios, micoplasmas y hongos rinden resultados negativos. Para el aislamiento del organismo se requieren medios específicos para formas L. En las placas radiográficas, las articulaciones más afectadas muestran tumefacción extensa de partes blandas, proliferación perióstica y destrucción del cartílago articular y hueso subcondral, que lleva a la subluxación y colapso del espacio articular. Los estudios de microscopia electrónica y sensibilidad antibiótica pueden rendir resultados que ayudan a sustentar el diagnóstico de infección con una forma bacteriana L. Rara vez, los gatos tienen infección concurrente con el virus de leucemia felina (ViLeF) o el de inmunodeficiencia felina (VIF). El tratamiento con doxiciclina (5 mg/kg cada 12 horas) o cloranfenicol (10-15 mg/kg cada 12 horas) es efectivo, con una mejoría que se advierte dentro de las 48 horas. El tratamiento debe continuar durante 10 a 14 días.

Poliartritis rickettsial

Dos enfermedades rickettsiales caninas, la ehrlichiosis y fiebre maculosa de las Montañas Rocosas (FMMR), rara vez se asocian con poliartritis no erosiva (véase

cap. 101). En los afectados el dolor y efusión articulares se notan y en el líquido sinovial se identifica un incremento de los neutrófilos no degenerados; en ocasiones, pueden identificarse mórulas de la *Ehrlichia* en las preparaciones citológicas del líquido articular. La fiebre y poliartritis pueden ser las únicas anormalidades clínicas en los perros con ehrlichiosis, aunque son habituales los signos hematológicos como trombocitopenia y anemia leves. La serología no identificó de manera confiable a los afectados; los estudios con la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) pueden ser más sensibles.

Los perros con poliartritis causada por la FMMR tienden a mostrar una variedad de manifestaciones clínicas incluyendo fiebre, petequias, linfadenopatía, signos neurológicos, edema facial o de extremidades y neumonitis. Las anormalidades hematológicas, incluyendo la trombocitopenia, son habituales. El diagnóstico se establece sobre la base de los resultados de la serología.

Tratamiento

Ambos procesos son tratados con doxiciclina (5 mg/kg bucal cada 12 horas) o cloranfenicol (25-50 mg/kg bucal o EV cada 8 horas). La administración de glucocorticoides (prednisona, 0,5-2 mg/kg/día) puede ser necesaria en los perros con poliartritis progresiva crónica si la terapia antimicrobiana sola no erradica la fiebre, claudicación y tumefacción articular.

Enfermedad de Lyme

Etiología

La espiroqueta *Borrelia burgdorferi* transmitida por garrapatas causa una enfermedad multisistémica en los perros (enfermedad de Lyme) que puede incluir fiebre, linfadenopatía, miocarditis, enfermedad articular inflamatoria y glomerulonefritis. La enfermedad está mal documentada en los gatos a pesar de la evidencia de seropositividad en la especie. La espiroqueta es transmitida por garrapatas del género *Ixodes*. Aunque la enfermedad se reconoció en perros a través de toda Norteamérica, la mayoría de los casos confirmados ocurrieron en los estados del noreste y atlánticos medios, con Minnesota, Wisconsin, California y Oregon que representan la mayor parte de los casos remanentes. El alto nivel de información y preocupación en el público sobre esta enfermedad, junto a ciertas ambigüedades referidas a las pruebas de anticuerpos, dieron como resultado que la enfermedad de Lyme sea una de las condiciones más sobrediagnosticadas en los caninos.

Características clínicas

La mayoría de los perros mordidos por garrapatas infectadas con *B. burgdorferi* nunca muestran signos clínicos de enfermedad. La inmunodeficiencia del hospedero puede participar en el establecimiento de la enfermedad clínica. La poliartritis aguda es la forma más corriente de la borreliosis de Lyme reconocida en los caninos. Las principales alteraciones clínicas son la claudicación, fiebre, linfadenopatía y anorexia. Estos signos en ocasiones resuelven después de algunos días, pero luego pueden recurrir de un modo periódico. Los signos agudos son más comunes durante los meses estivales. El bloqueo cardíaco completo, falla renal* y anormalidades neurológicas (convulsiones, cambios en el comportamiento) rara vez se comunican.

Diagnóstico

El hemograma completo y estudios radiográficos del tórax, abdomen y articulaciones por lo regular son normales durante la fase aguda de la enfermedad. El análisis del líquido sinovial revela incremento del recuento de células nucleadas (media, 46.300/µl), con predominio de los neutrófilos no degenerados (43-85%). Aunque los signos clínicos de fiebre, distensión articular y claudicación pueden ser ondulantes, los hallazgos del análisis del líquido sinovial por lo regular son anormales. Los intentos de cultivar la *B. burgdorferi* a partir de la sangre, orina y líquido sinovial de los afectados por lo general son infructuosos. La identificación de la *Borrelia* en las biopsias de los tejidos enfermos (por ej., membrana sinovial, riñón) con el empleo de técnicas de inmunofluorescencia directa confirma el diagnóstico, pero a menudo no se cuenta con los medios para su concreción.

Están disponibles los análisis serológicos para los anticuerpos dirigidos contra la espiroqueta y consisten en la inmunofluorescencia indirecta y análisis enzimoinmunosorbente. Un título inmune positivo sólo constituye evidencia de exposición al agente y no es indicativo de enfermedad. La enfermedad clínica no desarrolla en muchos perros expuestos al agente infeccioso. Aunque la mayoría de los perros con poliartritis aguda causada por la enfermedad de Lyme tienen títulos inmunes elevados, algunos son seronegativos en el curso temprano del proceso. La vacunación contra la *B. burgdorferi* puede ocasionar el incremento del título de anticuerpos, dificultando la diferenciación entre pacientes inmunizados y aquellos con exposición natural. Sin embargo, el método de Western blot puede diferenciar entre perros expuestos y vacunados.

Los perros deben tener antecedentes de exposición reciente a una región donde la enfermedad es enzoótica, exhibir los signos clínicos y resultados serológicos positivos y una rápida respuesta a la terapia para poder diagnosticar la enfermedad de Lyme. Un título po-

*Véase capítulo 44 para las definiciones de falla/insuficiencia renal.

sitivo en combinación con uno o más de los signos clínicos o síndromes conocidos asociados con la enfermedad de Lyme canina sólo es sugestivo del diagnóstico. Una vez que el resto de las etiologías potenciales más comunes se han descartado, la enfermedad de Lyme puede diagnosticarse de un modo tentativo e iniciarse la antibioticoterapia adecuada. El diagnóstico puede confirmarse con la identificación de la *Borrelia* en las biopsias de tejidos preparadas con coloraciones especiales y anticuerpos monoclonales.

Tratamiento

Los antibióticos son el tratamiento de elección. Las tetraciclinas (tetraciclina HCl, 22 mg/kg bucal cada 12 horas; doxiciclina, 5 mg/kg bucal cada 12 horas; y minociclina, 25 mg/kg bucal cada 12 horas) son eficaces. La amoxicilina (22 mg/kg, bucal cada 12 horas), ampicilina (20 mg/kg bucal cada 8 horas) y cefalosporinas (cefalexina, 20-40 mg/kg bucal cada 8 horas) también son eficaces. El tratamiento durante el estadio agudo de la enfermedad debería redundar en una acelerada mejoría clínica. Se recomienda un curso mínimo de 3-4 semanas. La falta de reconocimiento de la enfermedad aguda o implementación de un tratamiento inadecuado pueden facilitar el establecimiento de la fase crónica, que incluye poliartritis recidivante, glomerulonefritis y anormalidades cardíacas.

Prevención

La profilaxis de la enfermedad de Lyme se describe en el capítulo 99.

Artritis micótica

La artritis micótica es muy rara. Cuando se presenta, por lo usual es una extensión de la osteomielitis fúngica ocasionada por *Coccidioides immitis, Blastomyces dermatitidis* o *Cryptococcus neoformans*. Con mayor frecuencia, en los perros y gatos con infecciones fúngicas sistémicas se produce una poliartritis reactiva inmunomediada con cultivos negativos.

Artritis viral

Calicivirus

La calicivirosis natural y vacunación con calicivirus vivo atenuado se asociaron con el desarrollo de poliartritis transitoria en gatitos de 6 a 12 semanas. Las manifestaciones clínicas incluyen claudicación, rigidez y fiebre, las cuales suelen resolver de manera espontánea después de 2-4 días (fig. 76-3). Algunos gatitos tienen infección caliciviral franca, con vesículas o ulceraciones glosas y palatinas y signos de enfermedad respiratoria superior. El análisis del líquido sinovial revela un incremento leve a marcado en el recuento de células nucleadas, con predominio de células mononucleares pequeñas y macrófagos, algunos de los cuales contienen neutrófilos fagocitados. Se recomiendan dos cepas específicas del calicivirus. El aislamiento viral de las articulaciones afectadas fue infructuoso, aunque el virus puede encontrarse en la orofaringe de algunos gatos infectados.

Figura 76-3 Supuesta poliartritis caliciviral en un gatito de 10 semanas de edad con articulaciones tumefactas, claudicación y fiebre a los 6 días de la vacunación con virus vivo modificado.

ENFERMEDADES ARTICULARES INFLAMATORIAS NO INFECCIOSAS-NO EROSIVAS

Poliartritis inducida por lupus eritematoso sistémico

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad por complejos inmunes de etiología desconocida. En el LES, se forman autoanticuerpos dirigidos contra las proteínas tisulares y ADN y los complejos de los antígenos y autoanticuerpos llevan a la generación de inmunocomplejos circulantes. Estos complejos inmunes circulantes atraviesan las uniones celulares endoteliales y son atrapados en la membrana basal subyacente, donde inducen inflamación, la cual a su vez ocasiona disfunción orgánica y la sintomatología resultante (véase cap. 94).

El LES está bien documentado en caninos y en menor extensión en los felinos. Puede afectarse cualquier raza, pero la incidencia puede estar aumentada en el Spitz, Pastor de Shetland, Collie, Pastor alsaciano,

Beagle y razas deportivas. La mayoría de los afectados son de 2 a 4 años. El agrupamiento de casos familiares puede indicar un factor hereditario. Aunque el LES es una causa poco habitual de poliartritis en el perro en comparación con la poliartritis inmunomediada idiopática, sus efectos en otros sistemas orgánicos pueden ser pronunciados, por ello es importante la precisión en el diagnóstico.

Características clínicas

Las manifestaciones clínicas del LES varían con el órgano afectado e incluyen fiebre intermitente, glomerulonefritis, lesiones tegumentarias, anemia hemolítica, trombocitopenia inmunomediada, miositis y polineuritis. La poliartritis es la manifestación más frecuente, que ocurre en el 70-90% de los perros con LES. Los pacientes también pueden no exhibir sintomatología articular y la poliartritis se detecta durante los estudios selectivos realizados como pesquisa para un estado febril o después que se identifican otros indicios de enfermedad inmune (por ej., anemia, proteinuria). Con mayor asiduidad, los animales muestran rigidez generalizada o claudicación alternante que indica una poliartritis. Se produce una artritis no erosiva estéril con las articulaciones distales (tarsos y carpos) más afectadas que las proximales. El análisis del líquido sinovial revela incremento del recuento leucocitario (5000 a 350.000/µl) con predominio de neutrófilos no degenerados (más del 80%). En raras oportunidades, se detectan células LE en el líquido sinovial (fig. 75-18).

Diagnóstico

El LES debería sospecharse en todo paciente (canino o felino) con poliartritis no infecciosa. El hemograma completo, recuento plaquetario, perfil de bioquímica, *análisis de orina, proporción de proteína:creatinina en* la orina y examen físico minucioso se indican en todo paciente con poliartritis para buscar otras manifestaciones de esta enfermedad. Las pruebas del laboratorio que pueden colaborar en el diagnóstico de la poliartritis del LES incluyen células LE (positivas en el 30-90% de los casos) y anticuerpos antinucleares (AAN) (positivos en el 55-90% de los casos). Se puede aceptar que un animal tenga LES si uno o más de estos estudios "específicos" (AAN, LE) son positivos en asociación con dos o más de las anormalidades clínicas reconocidas en el LES (por ej., poliartritis, glomerulonefritis). El diagnóstico probable se realiza si hay sólo una de las anormalidades clínicas comunes y uno o más de los estudios serológicos son positivos o si ninguno lo es pero se reconocen dos o más de los signos clínicos comunes, indicando una enfermedad inmunomediada multisistémica.

Tratamiento

El tratamiento es similar que el empleado para la poliartritis inmunomediada idiopática (véase pág. 1157). Si el paciente es clínicamente normal y el líquido sinovial no es inflamatorio después de 6 meses de terapia, puede considerarse la suspensión de las medicaciones, porque puede haber un largo período de remisión libre de enfermedad.

Pronóstico

El pronóstico es bueno desde el punto de vista del control de la poliartritis, pero la afectación multisistémica (en particular la glomerulonefritis) puede progresar a pesar del tratamiento, en ocasiones con un desenlace fatal.

Poliartritis reactiva

La poliartritis reactiva puede ser secundaria a cualquier condición inflamatoria crónica o estimulación antigénica persistente. La artritis es una manifestación habitual de la enfermedad por complejos inmunes presente en asociación con infecciones crónicas a bacterias, hongos o parásitos; neoplasias; administración de medicaciones; o enfermedad del conducto gastrointestinal. Las infecciones que demostraron estar asociadas con la poliartritis por complejos inmunes comprenden endocarditis bacteriana, pleuritis, discoespondilitis y dirofilariasis. La poliartritis medicamentosa se demostró en perros y gatos tratados con una variedad de drogas, incluyendo trimetoprima-sulfadiazina, fenobarbital, eritropoyetina, penicilinas y vacunaciones de rutina. Es importante el interrogatorio cauteloso referido a la administración reciente de medicaciones.

Aunque la condición subyacente a menudo es evidente, en ocasiones estos pacientes no son atendidos hasta que la poliartritis les impide ambular. Por lo tanto, *es importante el examen detallado de todo* paciente con poliartritis y la realización de los estudios selectivos (hemograma completo, radiología torácica y abdominal, ultrasonografía abdominal, cultivo de orina y sangre, ultrasonografía cardíaca, determinación de títulos para rickettsias y Lyme, gusanos cardíacos [caninos] y análisis para ViLeF y VIF [felinos]) para detectar una enfermedad de base (fig. 76-4).

Los signos clínicos pueden incluir fiebre cíclica, rigidez y claudicación. También puede haber algunas características clínicas atribuibles al proceso primario subyacente. El análisis del líquido sinovial revela incremento del recuento de glóbulos blancos y porcentaje de neutrófilos en las articulaciones enfermas. Incluso si la enfermedad inflamatoria primaria es de carácter infeccioso, el cultivo del líquido sinovial es negativo, indicando una causa inmunomediada. A nivel radiológico el único patrón es la tumefacción articular.

Figura 76-4 Cruza de Pastor alsaciano/Retriever Labrador de 2 años con poliartritis reactiva. El paciente llegó a la consulta por claudicación alternante y pérdida ponderal de 3 meses. Había tumefacción y dolor articulares y un soplo cardíaco diastólico de grado IV/VI. El líquido sinovial estaba inflamado pero estéril. La ultrasonografía cardíaca determinó la existencia de endocarditis bacteriana en la válvula aórtica.

El tratamiento debe dirigirse a la eliminación de la enfermedad subyacente o estímulo antigénico. Una vez completado este paso, la poliartritis por lo usual resuelve. Además, la corticoterapia en dosis baja y a corto plazo (prednisona, 0,25-1 mg/kg/día) puede justificarse para el control de la sinovitis en los casos graves.

Poliartritis inmunomediada idiopática no erosiva

La poliartritis no infecciosa no erosiva en la cual no se puede identificar una enfermedad primaria se denomina *poliartritis inmunomediada idiopática*. Esta condición sólo se puede diagnosticar por exclusión de otras etiologías de poliartritis y es la forma más común de poliartritis diagnosticada en los caninos (véase tabla 76-1). Es particularmente frecuente en las razas deportivas y grandes. Los perros de cualquier edad pueden enfermar, pero la incidencia es máxima entre los 2,5 y 4,5 años. En contraste, la poliartritis inmunomediada idiopática no erosiva es poco frecuente en los felinos.

Características clínicas

Los signos clínicos de la poliartritis inmunomediada idiopática no erosiva pueden incluir fiebre cíclica, rigidez y claudicación sin respuesta a los antibióticos. El dolor cervical y la hipersensibilidad vertebral pueden reflejar la afección de las facetas articulares intervertebrales. Los signos pueden ser sutiles y el diagnóstico puede pasarse por alto si no hay un alto índice de sospecha por la poliartritis. Muchos pacientes son atendidos por antecedentes de apetito reducido o debido a fiebre de origen desconocido (véase cap. 95). Por lo usual se afectan articulaciones múltiples, con las distales pequeñas (carpos y tarsos) comprometidas con mayor intensidad. También se reconoció la enfermedad sólo a nivel del codo. Es frecuente la ausencia de efusión articular palpable o dolor localizable.

Diagnóstico

La poliartritis inmunomediada idiopática no erosiva se diagnostica sobre la base de los resultados del análisis del líquido sinovial, signos radiográficos en las articulaciones enfermas y la ausencia de causas infecciosas, evidencias de LES o sospecha de poliartritis reactiva (fig. 76-5). El hemograma completo por lo común revela neutrofilia, aunque en ocasiones se identifica neutropenia y algunos pacientes tienen valores normales. Los signos radiológicos son normales o se limitan a la tumefacción articular y periarticular sin anormalidades óseas o cartilaginosas. El líquido sinovial es acuoso y puede ser turbio con una prueba del coágulo de mucina que es normal o muestra sólo una ligera disminución. Los recuentos de células nucleadas están aumentados (4000 a 370.000 células/μl) y predominan los neutrófilos no degenerados (por lo usual más del 80%). En los pacientes con cuadros menos serios y animales que recibieron glucocorticoides, los recuentos leucocitarios pueden ser menores y con un porcentaje de neutrófilos que varía del 30-80%. Los cultivos de la sangre, orina y líquido sinovial son negativos para bacterias y *Mycoplasma*.

Si se diagnostica la poliartritis no séptica no erosiva, debería efectuarse una evaluación detallada por una enfermedad inmunomediada subyacente. Los perros y gatos con poliartritis idiopática por lo usual tienen títulos AAN negativos y ninguno de los otros rasgos clínicos (por ej., anemia, trombocitopenia, proteinuria, enfermedad cutánea) sugestivos de LES. Los análisis para ViLeF y VIF en los gatos son negativos. Si se realiza la biopsia sinovial, las muestras exhiben inicialmente sinovitis neutrofílica, pero a medida que el proceso se vuelve crónico, predominan los linfocitos, células plasmáticas y macrófagos y puede haber hiperplasia vellosa.

Tratamiento

Los glucocorticoides son la droga inicial de elección para tratar los perros y gatos con poliartritis inmunomediada idiopática. La prednisona sola redunda en la remisión en el 50% de los casos. La dosis inicial es de 2-4 mg/kg/día bucal y se administra durante 2 semanas. La posología luego se disminuye hasta 1-2 mg/kg/día, durante otras 2 semanas. Si al final de este período el paciente es clínicamente normal y ha

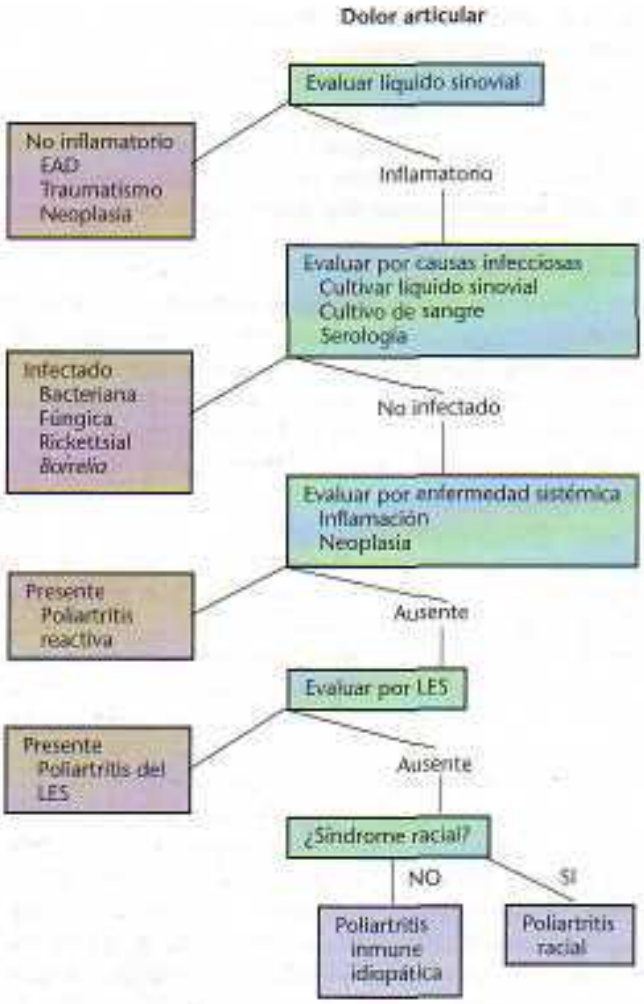


Figura 76-5 Algoritmo para la evaluación diagnóstica de los pacientes caninos con dolor articular.

remitido la inflamación en el líquido sinovial, se administra 1-2 mg/kg cada 48 horas. Esta dosis se mantiene durante 4 semanas y luego se la reduce en forma gradual si el líquido sinovial tiene citología normal.

Durante el tratamiento inicial se recomienda la evaluación mensual del líquido sinovial. Antes de cada reducción de la dosis debería establecerse que el líquido sinovial no es inflamatorio. Si las articulaciones se mantienen no inflamadas, las dosis se reducen mensualmente y (rara vez) se suspenden. En los perros que reciben una dosis estable de medicación debe evaluarse el líquido sinovial cada 4-6 meses. La mayor parte de los pacientes necesitan al menos una terapia en días alternados con prednisona por el resto de sus vidas.

La azatioprina (Imuran; Burroughs Wellcome, Research Triangle Park, N.C.) debe administrarse en los perros con signos clínicos o inflamación del líquido sinovial que persiste a pesar del tratamiento con la prednisona. Además, la azatioprina puede emplearse en los pacientes caninos en los cuales resulta deseable la corticoterapia en dosis baja y días alternados. La azatioprina (50 mg/m^2) se administra 1 vez por día durante 4-6 semanas y luego en días alternados si el paciente se encuentra bien. Los corticosteroides pueden administrarse en forma concurrente (como se mencionara). La principal toxicidad de la azatioprina es la mielosupresión; por tal motivo, el hemograma completo y recuento plaquetario deben solicitarse inicialmente cada 2 semanas. Las actividades enzimáticas hepáticas también deben vigilarse para facilitar la detección temprana de la hepatotoxicidad. Sumado al tratamiento médico, el manejo en principio debería incluir la restricción de la actividad física seguida por un ejercicio liviano regular y adelgazamiento.

Pronóstico

El pronóstico para los pacientes con poliartritis inmunomediada idiopática no erosiva es bueno. Un paciente con la dosis de azatioprina de 50 mg/m^2 es muy difícil de tratar y mantener en remisión. En tales circunstancias deberían considerarse las terapias adicionales como la ciclofosfamida o crisoterapia. Para una descripción adicional sobre la terapia inmunosupresora véase la página 1309. Muchos perros que requieren farmacoterapia inmunosupresora crónica (4-5 años) experimentan cojera como resultado de la enfermedad articular degenerativa secundaria a la inflamación leve crónica intraarticular.

Síndromes de poliartritis raciales

La poliartritis inmunomediada, con o sin enfermedad de otros sistemas orgánicos, demostró ser un problema en una serie de razas. Una poliartritis hereditaria se documentó en Akitas menores del año y de manera esporádica en ejemplares de Boxer y Braco de Weimar. Muchos de tales pacientes tienen meningitis concurrente que recuerda a los síndromes de vasculitis meníngea reconocidos en otras pocas razas (véase cap. 71). La prueba de AAN es negativa en estos animales y en líneas generales apenas responden al tratamiento con agentes inmunosupresores. En contraste, la poliartritis que acompaña a la vasculitis meníngea en algunos ejemplares del Perro de las Montañas de Berna, Kurzhaar y Beagle a menudo responde por completo a la terapia inmunosupresora. La poliartritis familiar con miositis concurrente rara vez se documentó en unas pocas razas spaniels. Estos enfermos no responden bien al tratamiento.

La amiloidosis renal progresiva y poliartritis se re-

conoció en el Sharpei y se la conoce como síndrome de "fiebre del Sharpei" o "tarso del Sharpei". La enfermedad afecta a cachorros en crecimiento o adultos y se caracteriza inicialmente por episodios de fiebre y tumefacción tarsal o carpal. Con el tiempo, desarrolla la falla renal o hepática como secuela de la amiloidosis. Para valorar la magnitud de la enfermedad renal, se recomienda vigilar la proteinuria empleando la proporción de proteína:creatinina en la orina. El tratamiento con corticoides fue de escaso valor en estos enfermos y en realidad puede acelerar el establecimiento de la amiloidosis.

Sinovitis linfoplasmocítica

La sinovitis linfoplasmocítica es un raro síndrome que afecta a las rodillas caninas. Los signos clínicos se restringen a la claudicación aguda o crónica de uno o ambos miembros posteriores. La sinovitis inmunomediada se asocia con degeneración y ruptura de ligamentos cruzados y se la debe diferenciar de las causas más convencionales de tal lesión como el traumatismo o la inestabilidad. Los animales afectados están en buena condición corporal y carecen de enfermedad sistémica; el hemograma completo es normal. El líquido sinovial es acuoso y turbio con incremento en el recuento de células nucleadas (5000 a 20.000 células/μl, pero en ocasiones supera las 200.000/μl). Los linfocitos y células plasmáticas son los tipos predominantes en el líquido sinovial de muchos perros afectados. Los cambios histopatológicos característicos que se observan en el revestimiento sinovial y ligamentos cruzados incluyen la infiltración linfocítica y plasmocítica e hiperplasia vellosa. Algunos investigadores estimaron que tal vez hasta el 10% de las rupturas de ligamentos cruzados caninos están causadas por este proceso inmunológico, pero es una opinión sujeta a controversias. Es difícil la valoración, porque los desgarros o rupturas parciales del ligamento cruzado per se pueden iniciar una reacción inflamatoria dirigida contra el colágeno del ligamento, que redunda en un líquido sinovial ligeramente inflamatorio. Los anticuerpos anticolágeno también fueron identificados en el suero y líquido sinovial de algunos perros con ruptura de ligamentos cruzados. La biopsia del ligamento y membrana sinovial debería realizarse en el momento de la exploración y reparación quirúrgica en todos los perros con ruptura atraumática del ligamento cruzado. El tratamiento es similar que para la poliartritis idiopática y también comprende la estabilización quirúrgica de las rodillas afectadas y sinovectomía del tejido intraarticular enfermo. En ocasiones también se implementa la terapia antiinflamatoria con colchicina (0,03 mg/kg bucal cada 24 horas).

ENFERMEDADES ARTICULARES INFLAMATORIAS NO INFECCIOSAS–EROSIVAS

Artritis reumatoidea

La artritis reumatoidea que causa poliartritis erosiva y destrucción articular progresiva es rara en los caninos. Las razas pequeñas y toy son las que se afectan con mayor frecuencia. La edad de comienzo es variable (9 meses a 13 años), pero la mayoría de los afectados son jóvenes o de edades medias. Inicialmente la enfermedad es indiferenciable de la poliartritis idiopática, pero las articulaciones se destruyen con el tiempo (semanas a meses), con las distales que exhiben mayor patología.

Etiología

La etiología de la artritis reumatoidea se desconoce. El antígeno promotor es una IgG alterada de especificidad desconocida. Los factores reumatoideos (autoanticuerpos IgM e IgG) se dirigen contra la IgG alterada, uniéndose a la porción Fc de su molécula para formar complejos inmunes. Estos inmunocomplejos se depositan en la membrana sinovial, promoviendo la activación del complemento, atracción quimiotáctica de las células inflamatorias, liberación de citocinas intraarticulares, proliferación celular sinovial y enfermedad articular inflamatoria erosiva grave y progresiva. El tejido de granulación se origina a partir de la membrana sinovial inflamada y se extiende a través de la articulación por debajo del cartílago articular. Este tejido de granulación vascular (pannus) comienza a erosionar el cartílago y la tumefacción articular e inflamación periarticular inducen el estiramiento de la cápsula articular y ruptura de los ligamentos colaterales.

Características clínicas

Los perros afectados al inicio tienen signos indiferenciables de aquellos de otras formas de poliartritis. Son comunes el estado febril, depresión, anorexia y renuencia a la actividad. Los signos clínicos de origen articular como el dolor y ambulación rígida son prominentes. Las articulaciones pueden parecer normales o se hinchan y están doloridas. La evaluación radiográfica de las lesiones tempranas revela tumefacción periarticular con mínima evidencia de cambios óseos. A medida que la enfermedad progresa, el examen clínico revela crepitación, laxitud y luxación de las articulaciones interesadas. Los patrones roentgenográficos comprenden osteoporosis periarticular, estrechamiento del espacio articular originado a partir de la pérdida del cartílago articular y quistes radiotransparentes irregulares focales en los sitios de inserción ligamentosa (fig. 76-6). El colapso del espacio articular,

Figura 76-6 **A,** Placa radiográfica dorsopalmar ampliada de la articulación carpal izquierda de un Pastor de Shetland, hembra madura, con artritis reumatoidea. En lateral hay adelgazamiento de los espacios cartilaginosos intercarpales; un osteófito se presenta sobre la zona lateral del cuarto hueso carpal y hay tumefacción leve de partes blandas. **B,** Placa radiográfica craneocaudal ampliada del codo derecho de la misma paciente que muestra la subluxación medial del húmero, depósito de neohueso sobre el epicóndilo medial y metáfisis humeral adyacente, un osteófito diminuto sobre la apófisis coronoides medial y espacio cartilaginoso estrechado.

erosiones marginales, subluxaciones y luxaciones son frecuentes en los estadios avanzados.

Diagnóstico

La artritis reumatoidea debería sospecharse en todo paciente canino con poliartritis erosiva no infecciosa. En esta condición el líquido sinovial es acuoso, turbio e hipercelular (6000 a 80.000 glóbulos blancos/µl; media, 30.000/µl). Los neutrófilos por lo usual son las células predominantes (20-95%; promedio, 74%). El cultivo del líquido sinovial es negativo. El coágulo de mucina es de mala calidad debido a la intensa acción de los metabolitos inflamatorios intraarticulares. Si bien en la artritis séptica pueden notarse alteraciones similares, la artritis reumatoidea es el diagnóstico probable si el coágulo de mucina es inadecuado en una articulación aséptica.

Los estudios serológicos para la artritis reumatoidea detectan anticuerpos circulantes (FR) contra la IgG desnaturalizada o en inmunocomplejos. Un título de 1:16 o más alto se considera positivo, como ocurre en el 20-70% de los perros afectados. Los resultados positivos falsos débiles pueden verse en presencia de otras enfermedades inflamatorias sistémicas. Debería realizarse la biopsia de membrana sinovial para establecer el diagnóstico. A nivel histopatológico, la artritis reumatoidea está dominada por el engrosamiento sinovial, hiperplasia y sinovitis proliferativa con formación de pannus. El pannus está compuesto primariamente por sinoviocitos proliferativos, linfocitos, células plasmáticas, macrófagos y neutrófilos. El cultivo de la biopsia sinovial es negativo. La artritis reumatoidea se diagnostica sobre la base de los hallazgos clínicos y signos radiográficos típicos, alteraciones del líquido sinovial, coágulo de mucina de mala calidad, prueba de FR positiva y cambios histopatológicos típicos notados en la biopsia sinovial.

Tratamiento

El tratamiento precoz de la artritis reumatoidea es importante para prevenir los cambios irreversibles y enfermedad progresiva. El tratamiento médico suele incluir inmunosupresores, sales de oro y AINE. Los inmunosupresores empleados para tratar la artritis reumatoidea incluyen la combinación de glucocorticoides y ciclofosfamida o azatioprina. Inicialmente, la prednisona (2-4 mg/kg/día bucal durante 14 días, luego 1-2 mg/kg/día durante 14 días) y azatioprina, se administran según lo descripto para el tratamiento de la poliartritis idiopática no erosiva refractaria (véase pág. 1157). La ciclofosfamida (Cytoxan; Mead-Johnson, Evansville, Ind.: 50 mg/m^2 bucal) puede administrarse, junto o en lugar de la azatioprina, en un esquema de 4 días sí y 3 días no o día por medio. La terapia a largo plazo con ciclofosfamida (más de 2 meses) se asocia con incremento del riesgo de cistitis hemorrágica estéril.

Después de 1 mes de tratamiento, el perro se reexamina y se evalúa el líquido sinovial. Si el líquido no es inflamatorio, la dosis del corticoide se disminuye hasta 1 mg/kg bucal cada 48 horas y se continúa el tratamiento con azatioprina o ciclofosfamida, o ambas. Si el líquido todavía es inflamatorio, la prednisona se administra a diario (1-2 mg/kg), junto a la azatioprina o ciclofosfamida. Se recomienda la evaluación mensual del líquido sinovial. Si la inflamación del

líquido sinovial persiste después de 4 meses, las sales de oro deben incorporarse al tratamiento. La aurotioglucosa (Solganal; Schering Corp., Kenilworth, N.J.) se administra en dosis de 1 mg/kg IM 1 vez por semana durante 10 semanas o hasta que suceda la remisión, seguida por 1 mg/kg IM cada 30 días. La toxicidad es poco común pero puede incluir fiebre, trombocitopenia, leucopenia, dermatitis, glomerulonefritis y estomatitis. Como alternativa, puede administrarse la preparación oral de auranofin (Ridaura; *Smith Kline & French, Filadelfia, Penn.*) (0,05 mg/kg bucal cada 12 horas; máximo, 9 mg/día), pero es menos efectiva y muy costosa.

Puede aguardarse cierto éxito terapéutico si el diagnóstico se realiza antes que el daño articular sea marcado. Sin embargo, en muchos casos el daño al cartílago articular es grave antes de realizar el diagnóstico. Muchos perros en remisión requieren terapia adicional para controlar el malestar articular. Se recomienda el tratamiento paliativo con dosis elevadas de aspirina. La dosis máxima es de 25-35 mg/kg cada 8 horas, administrada con el alimento. La administración concurrente de misoprostol puede reducir la toxicidad gastrointestinal. La fenilbutazona (1-5 mg/kg cada 8 horas) puede emplearse, junto a otras medidas, como analgesia antiinflamatoria pero el empleo prolongado justifica hacer el hemograma completo para detectar leucopenia, trombocitopenia o anemia arregenerativa indicativas de hipoplasia de médula ósea. El ketoprofeno, un nuevo AINE, fue empleado con cierto éxito en unos pocos perros. Otros AINE deben emplearse con prudencia. Una mejoría subjetiva se ha observado en perros tratados con condroprotectores (Adequan) que recibían terapia agresiva para la artritis reumatoidea. Sin embargo, la artritis reumatoidea es un fenómeno progresivo, e incluso con tratamiento apropiado, la mayoría de los perros se deterioran con el tiempo.

Poliartritis erosiva del Greyhound

Una poliartritis inmunomediada erosiva se presenta en el Greyhound de 3 a 30 meses de edad. Este problema se reconoció primariamente en Australia. Las articulaciones interfalángicas proximales y otras articulaciones distales son las afectadas con mayor asiduidad. El cartílago articular se erosiona en ausencia de la formación de pannus y lisis del hueso subcondral. En ocasiones es efectiva la misma terapia empleada para el tratamiento de la poliartritis inmunomediada idiopática no erosiva (véase pág. 1157). Existen algunas evidencias de que este proceso se asocia con la infección por *Mycoplasma spumans*, por ello se recomienda el empleo de los agentes antimicoplasmas como la tilosina (Tylan).

Poliartritis progresiva crónica felina

Etiología

La poliartritis progresiva crónica felina ocurre con exclusividad en los gatos machos. La patogenia no se comprende bien pero puede incluir la exposición al virus formador de sincicios felino (ViFSFe) y ViLeF. En un estudio todos los gatos afectados demostraron estar infectados con el ViFSFe, un retrovirus latente que en general se considera apatógeno. En el mismo estudio, casi dos tercios de los pacientes también eran ViLeF-positivos. El problema no puede inducirse en forma experimental con la infección de estos virus, pero puede derivar de los complejos inmunes que se forman como resultado de las interacciones entre los dos virus y el sistema inmune del hospedero. Existen dos variantes clínicas: la artritis perióstica proliferativa que predomina en gatos adultos jóvenes y la artritis erosiva deformante (más grave) que afecta sobre todo a gatos gerontes.

La forma proliferativa perióstica ocurre en machos de 1 a 5 años y se caracteriza por el comienzo agudo de fiebre, dolor articular, linfadenopatía y edema de la piel y tejidos blandos superpuestos a la articulación. Inicialmente los signos roentgenográficos son leves e incluyen tumefacción de partes blandas y proliferación perióstica leve. Con el tiempo incrementa la proliferación perióstica y pueden notarse los osteófitos periarticulares, quistes subcondrales y colapso del espacio articular con fibrosis y anquilosis. El análisis del líquido sinovial al comienzo revela inflamación con aumento del recuento de glóbulos blancos, en particular de los neutrófilos. A medida que el proceso se vuelve crónico, incrementan las cantidades de linfocitos y células plasmáticas.

La poliartritis progresiva crónica del tipo deformante es rara y ocurre en gatos machos añosos. En esta variante la poliartritis es de comienzo insidioso, con desarrollo lento de claudicación y rigidez. La deformación de las articulaciones carpales y distales es común. A nivel radiológico hay erosiones marginales y centrales subcondrales intensas, luxaciones y subluxaciones, que llevan a la inestabilidad y deformación articulares. Los hallazgos citológicos en el líquido sinovial son menos característicos que aquellos de la forma proliferativa perióstica y consisten en el incremento leve a moderado de las células inflamatorias (neutrófilos, linfocitos y macrófagos).

Diagnóstico

El diagnóstico se fundamenta en la reseña típica, sintomatología, signos radiológicos y resultados del análisis del líquido sinovial. Los análisis para el ViFSFe (cuando está disponible) y ViLeF pueden ser positivos.

Los cultivos del líquido sinovial son negativos y no hay evidencia de un problema subyacente que cause poliartritis reactiva.

Tratamiento

El tratamiento con prednisona (4-6 mg/kg/día) puede retardar la progresión de estas condiciones. Si el gato muestra mejoría clínica después de las 2 semanas, la dosis de prednisona se reduce hasta 2 mg/kg por día. La prednisona en días alternados (1-2 mg/kg) es adecuada en algunos gatos. La terapia combinada con ciclofosfamida (50 mg/m^2 bucal, 4 días sí, 3 días no) o clorambucilo (Leukeran; Burroughs Wellcome; 20 mg/m^2 bucal cada 2 semanas) puede colaborar en el control del cuadro a largo plazo. El pronóstico es bueno para la respuesta favorable a la terapia y la mejoría temporaria pero no para el control completo. Se requiere tratamiento de por vida. En los pacientes ViLeF-positivos suelen emerger otros problemas relacionados con el ViLeF.

LECTURAS SUGERIDAS

Appel MJG: Lyme disease in dogs and cats, *Compend Cont Educ Pract Vet* 12:617-624, 1990.

Appel MJG, Jacobson RH: CVT update: canine Lyme disease. In Bonagura JD, Kirk RW, editors: *Kirk's current veterinary therapy XII*, Philadelphia, 1995, WB Saunders.

Arnoczky SP, Lipowitz AJ: Degenerative joint disease. In Slatter DH, editor: *Textbook of small animal surgery*, Philadelphia, 1985, WB Saunders.

Bennett D: Immune-based erosive inflammatory joint disease of the dog: canine rheumatoid arthritis, *Small Anim Pract* 28:779-797, 1987.

Bennett D: Treatment of the immune based inflammatory arthropathies of the dog and cat. In Bonagura, Kirk RW, editors: *Kirk's current veterinary therapy XII*, Philadelphia, 1995, WB Saunders.

Bennett D, Taylor DJ: Bacterial infective arthritis in the dog, *Small Anim Pract* 29:207-230, 1988.

Carro T: Polyarthritis in cats, *Compend Cont Educ Pract Vet* 16(1):57-67, 1994.

Cowell RL et al: Ehrlichiosis and polyarthritis in three dogs, *J Am Vet Med Assoc* 192:1093-1095, 1988.

Greene RT: An update on the serodiagnosis of canine Lyme borreliosis, *J Vet Intern Med* 4:167-171, 1990.

Greene RT: Lyme borreliosis. In Greene CE, editor: *Infectious diseases of the dog and cat*, Philadelphia, 1990, WB Saunders.

Griffin DW, Vasseur PB: Synovial fluid analysis in dogs with cruciate ligament rupture, *J Am Anim Hosp Assoc* 28:277-281, 1992.

Hopper PE: Immune-mediated nonerosive arthritis in the dog. In Kirk RW, editor: *Current veterinary therapy X*, Philadelphia, 1989, WB Saunders.

Levy SA et al: Canine Lyme borreliosis, *Compend Cont Educ Pract Vet* 15:833-846, 1993.

Lewis RM: Rheumatoid arthritis, *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 24:697-701, 1994.

Lipowitz AJ: Immune-mediated articular disease. In Slatter DH, editor: *Textbook of small animal surgery*, Philadelphia, 1985, WB Saunders.

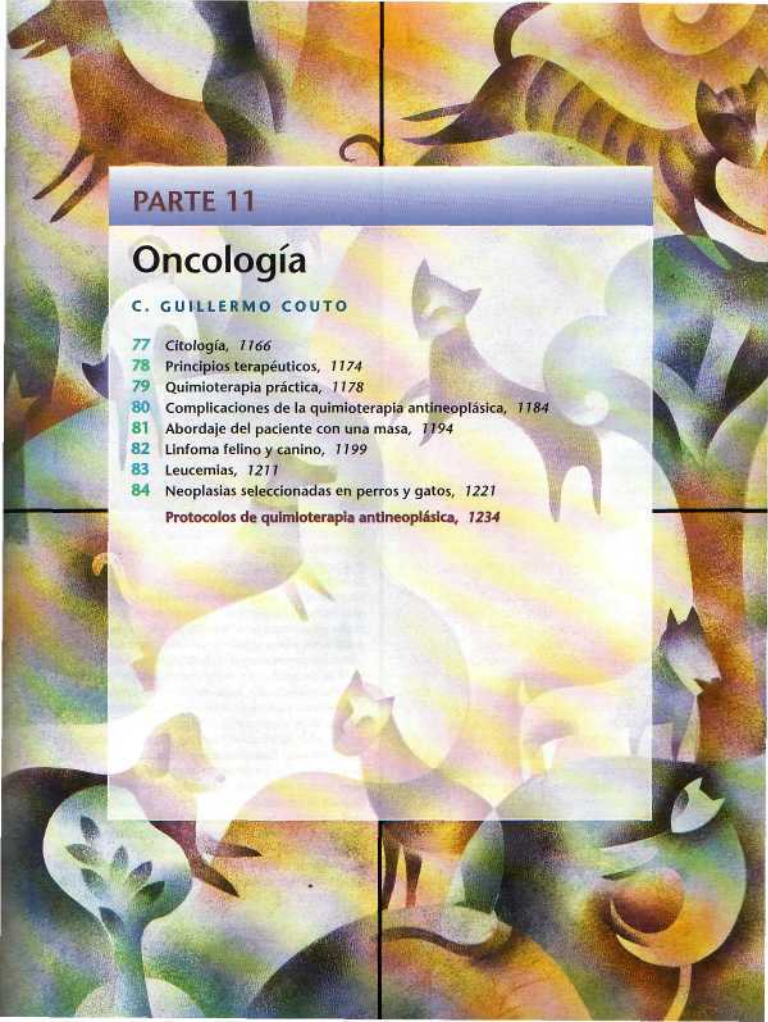
Manley PA: Treatment of degenerative joint disease. In Bonagura JD, Kirk RW, editors: *Kirk's current veterinary therapy XII*, Philadelphia, 1995, WB Saunders.

Romatowski J: Comparative therapeutics of canine and human rheumatoid arthritis, *J Am Vet Med Assoc* 185:558-562, 1984.

Rosendal S: Mycoplasmal infections. In Greene CE, editor: *Infectious diseases of the dog and cat*, Philadelphia, 1990, WB Saunders.

Medicaciones prescriptas en las enfermedades articulares

Droga (nombre comercial)	Finalidad	Posología recomendada	
		Caninos	Felinos
Acido acetilsalicílico (Aspirina)	Analgesia, antiinflamatorio	25 mg/kg bucal cada 8 hs	10 mg/kg bucal cada 48 hs
	Antitrombótico	10 mg/kg bucal cada 12 hs	10 mg/kg bucal cada 12 hs
Amoxicilina	Antibiótico	20 mg/kg bucal, SC, EV cada 12 hs	20 mg/kg bucal, SC, EV cada 12 hs
Ampicilina	Antibiótico	22 mg/kg bucal cada 8 hs o 22 mg/kg EV, SC, IM cada 6 hs	22 mg/kg bucal cada 8 hs o 22 mg/kg EV, SC, IM cada 6 hs
Auranofin (Ridaura)	Enfermedades inmunomediadas	0,05-0,2 mg/kg bucal cada 12 hs (máximo 9 mg/día)	Ninguna
Aurotioglucosa (Solganol)	Enfermedades inmunomediadas	1 mg/kg IM semanal por 10 semanas luego cada 30 días	1 mg/kg IM semanal por 10 semanas luego cada 30 días
Aurotiomalato de sodio (Myochrisine)	*Enfermedades inmunomediadas*	*1 mg/kg IM semanal*	*Ninguna*
Azatioprina (Imuran)	Enfermedades inmunomediadas	50 mg/m^2 (aproximadamente 2,2 mg/kg) cada 24 hs	0,2 mg/kg bucal cada 48 hs
Carprofeno (Rimadyl)	Analgesia		
	Antiinflamatorio	2,2 mg/kg bucal cada 12 hs	No evaluado
Cefalexina (Keflex)	Antibiótico	20-40 mg/kg bucal cada 8 hs	20-40 mg/kg bucal cada 8 hs
Ceftriaxona sódica	Antibiótico	20 mg/kg EV cada 12 hs	20 mg/kg EV cada 12 hs
Ciclofosfamida (Cytoxan)	Enfermedades inmunomediadas	50 mg/m^2 (aproximadamente 2,2 mg/kg), 4 días sí 3 días no o cada 48 hs	50 mg/m^2, 4 días sí 3 días no o cada 48 hs
Cloranfenicol	Antibiótico	25-50 mg/kg bucal, EV cada 6-8 hs	25 mg/kg bucal cada 12 hs
Doxiciclina (Vibramycin)	Antibiótico	5-10 mg/kg bucal o EV cada 12 hs	5-10 mg/kg bucal o EV cada 12 hs
Eritromicina	Antibiótico	10 mg/kg bucal cada 8 hs	10 mg/kg bucal cada 8 hs
Fenilbutazona (Butazolidin)	Analgesia	1-5 mg/kg bucal cada 8 hs	Ninguna
Glucosaminoglicanos polisulfatados (Adequan)	*Condroprotector*	*2-5 mg/kg IM cada 4 días por 4 tratamientos, luego cada 30 días*	*Ninguno*
Ketoprofeno (Anafen)	Analgesia		
	Antiinflamatorio	1-2 mg/kg bucal cada 24 hs	1-2 mg/kg bucal cada 24 hs
Minociclina (Minocin)	Antibiótico	25 mg/kg bucal cada 12 hs	Ninguna
Oxitetraciclina	Antibiótico	20 mg/kg bucal cada 8 hs	20 mg/kg bucal cada 8 hs
Penicilina G	Antibiótico		
	Acuosa (potásica o sódica)	40.000 U/kg EV cada 6 hs	40.000 U/kg EV cada 6 hs
	Procaínica	40.000 U/kg IM, SC cada 12 hs	40.000 U/kg IM, SC cada 12 hs
Prednisona	Inmunosupresión	2-4 mg/kg/día bucal	2-6 mg/kg/día bucal
	Antiinflamatorio/antiedema	0,5-0,75 mg/kg bucal	0,5-0,75 mg/kg bucal
Tetraciclina HCl	Antibiótico	22 mg/kg cada 8 hs	22 mg/kg bucal cada 8 hs
Tilosina (Tylan)	Antibiótico	20 mg/kg bucal cada 8 hs	10 mg/kg bucal cada 8 hs



PARTE 11

Oncología

C. GUILLERMO COUTO

77 Citología, *1166*
78 Principios terapéuticos, *1174*
79 Quimioterapia práctica, *1178*
80 Complicaciones de la quimioterapia antineoplásica, *1184*
81 Abordaje del paciente con una masa, *1194*
82 Linfoma felino y canino, *1199*
83 Leucemias, *1211*
84 Neoplasias seleccionadas en perros y gatos, *1221*

Protocolos de quimioterapia antineoplásica, *1234*

CAPITULO 77

Citología

GENERALIDADES, *1166*

ASPIRACION CON AGUJA FINA, *1167*

IMPRONTAS, *1167*

COLORACION DE LOS ESPECIMENES CITOLOGICOS, *1167*

INTERPRETACION DE LOS ESPECIMENES CITOLOGICOS, *1168*

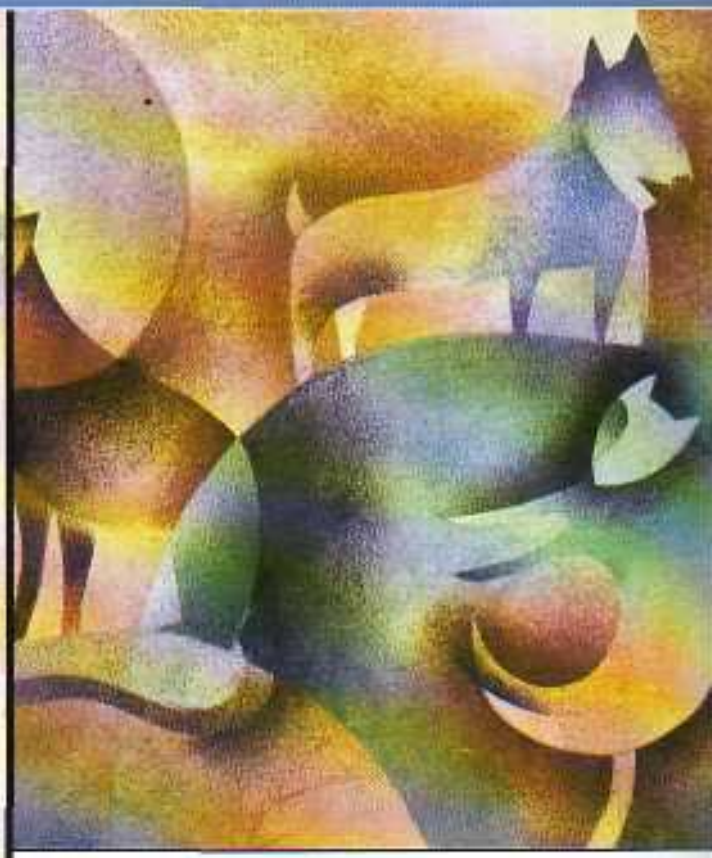
Tejidos normales, *1168*

Procesos hiperplásicos, *1168*

Procesos inflamatorios, *1168*

Células malignas, *1168*

Ganglios linfáticos, *1172*



GENERALIDADES

La evaluación de un espécimen citológico obtenido mediante aspiración con aguja fina (AAF) en los animales pequeños con sospecha de lesiones neoplásicas a menudo rinde información que puede emplearse para alcanzar el diagnóstico definitivo, con lo cual se evita la necesidad de realizar una biopsia quirúrgica. En nuestro hospital, toda masa u órgano agrandado se evalúa con citología antes de proceder con la biopsia quirúrgica, porque los riesgos y costos asociados con la AAF son considerablemente menores que los resultantes del muestreo con cirugía.

Las técnicas de citología diagnóstica aplicables a nivel clínico están resumidas en este capítulo, con énfasis en la recolección de las muestras y la interpretación rápida de los especímenes. Si bien la mayoría de los clínicos están capacitados para obtener suficiente información diagnóstica, un patólogo clínico veterinario certificado siempre debería evaluar las muestras citológicas antes de poder tomar decisiones pronósticas o terapéuticas.

ASPIRACION CON AGUJA FINA

En la AAF se obtiene una suspensión celular sencilla con el empleo de una aguja de pequeño calibre (23 a 25) del largo conveniente para el órgano o masa de interés, acoplada a una jeringa de plástico, seca y estéril de 12 a 20 ml. Los tejidos de fácil acceso empleando esta técnica incluyen la piel y subcutáneo, ganglios linfáticos superficiales y profundos, bazo, hígado, riñones, pulmones, tiroides, próstata y masas intracavitarias de origen desconocido (por ej., masa mediastínica). En algunos casos pueden obtenerse especímenes citológicos utilizando la aguja sola (no acoplada a la jeringa).

Si se aspiran masas superficiales, no se requiere la preparación estéril del sitio. Sin embargo, siempre deberían realizarse la tricotomía y preparación quirúrgica estéril si se aspiran órganos o masas dentro de cavidades corporales. Una vez que se identifica la masa u órgano mediante palpación o radiología, se la debe aislar en forma manual. Luego se introduce la aguja acoplada a la jeringa en la masa u órgano y se aplica succión a la jeringa 3 o 4 veces. Por lo regular es necesario aplicar como mínimo 6-8 ml de succión para obtener una muestra adecuada. Si el tamaño de la masa o lesión lo permite, la aguja luego es redirigida 2 o 3 veces y se repite el procedimiento. Antes de extraer la aguja y jeringa, debe liberarse la succión para no aspirar sangre que contaminaría la muestra o aire que la haría irrecuperable desde el tambor de la jeringa. Luego se desacopla la aguja, se aspira aire dentro de la jeringa, la aguja es reacoplada y la muestra se expulsa sobre un porta o cubreobjetos. En la mayoría de los casos no se aprecia material en la jeringa y la cantidad de células presentes dentro del cono de la aguja por lo regular es adecuada para obtener 4-8 extendidos de buena calidad. Cuando se emplea la técnica de la "aguja sola", la masa o lesión se aísla como se describiera y la aguja se inserta dentro de la lesión 4 a 6 veces. Esto permite extraer muestras diminutas, las cuales estarán contenidas por completo dentro del cono de la aguja. Una vez obtenida la muestra, se carga una jeringa descartable limpia con aire y se acopla a la aguja y luego se expulsa al espécimen con delicadeza sobre porta o cubreobjetos.

Una pistola (o mango) de aspiración facilita la obtención de los especímenes mediante la AAF, de manera particular en las zonas de difícil acceso como una masa diminuta solitaria en la cavidad abdominal. Al respecto utilizamos un AspirGun (The Everest Co., Linden, N.J.) de 12 o 20 ml, que se acopla con facilidad sobre una jeringa Monoject.

Las masas superficiales ulceradas pueden muestrearse sin dificultad raspando su superficie con un bisturí estéril. Luego se realizan los extendidos sobre cubre o portaobjetos. Si bien se prefieren los extendidos en cubreobjetos (son más delgados y homogéneos y producen menos daños celulares), son de mayor fragilidad y de rotulación engorrosa. Los preparados por "tracción" realizados con dos cubreobjetos de 22 x 50 mm o portaobjetos suelen ser de excelente calidad. Realizados los extendidos, se los seca al aire y colorea con cualquiera de las técnicas destacadas a continuación.

IMPRONTAS

Las improntas de muestras quirúrgicas o lesiones abiertas son de empleo habitual en clínica. En nuestro hospital, evaluamos numerosas improntas intraoperatorias para determinar el curso terapéutico a seguir en un paciente dado.

Cuando realizamos improntas de especímenes quirúrgicos, primero secamos el tejido con suavidad sobre gasa o toallas de papel para eliminar sangre o detritos y luego lo tomamos delicadamente con pinza desde un extremo. Con posterioridad, se toca con suavidad un portaobjetos con el espécimen tisular. Por lo usual, hacemos dos o tres hileras de impresiones a lo largo y luego coloreamos. Es recomendable remitir un espécimen tisular diferente para la evaluación histopatológica.

COLORACION DE LOS ESPECIMENES CITOLOGICOS

Diversas técnicas de coloración son prácticas para aplicar en el consultorio, incluyendo los colorantes rápidos de Romanowsky (por ej., Diff-Quik; American Scientific) y el nuevo azul de metileno (NAM). La mayor parte de los laboratorios comerciales utilizan los colorantes de Romanowsky, como Wright o Giemsa.

Existen marcadas diferencias entre estas técnicas de coloración. Los colorantes de Romanowsky demandan algo más de tiempo, pero producen mejores detalles celulares y contraste entre el núcleo y citoplasma; sumado a ello, los extendidos pueden conservarse en forma permanente. El NAM, por otra parte, es un colorante rápido (demanda segundos colorear un frotis), pero no es permanente, lo cual implica que los portaobjetos no se conservan para consulta y los detalles celulares no son tan precisos como en el caso de los extendidos coloreados con Romanowsky. Asimismo, como el ADN y ARN nucleares se colorean bien en extremo con esta técnica, la mayor parte de las células parecen "malignas". En general utilizamos el NAM para obtener una vista rápida de la calidad de

la muestra y posiblemente alcanzar un diagnóstico tentativo y luego coloreamos con Diff-Quik o Wright para la evaluación final por nosotros y un patólogo clínico. Este método por lo regular permite arribar a un diagnóstico tentativo mientras el propietario todavía se encuentra en el consultorio. La principal diferencia entre los colorantes hematológicos rápidos (por ej., Diff-Quik) y los de Giemsa o Wright-Giemsa es que en una proporción variable de los tumores de células cebadas caninos y felinos, los primeros no colorean los gránulos. Además, los colorantes hematológicos rápidos pueden no colorear los gránulos en algunos linfocitos granulosos grandes (LGG).

INTERPRETACION DE LOS ESPECIMENES CITOLOGICOS

Aunque el clínico debería ser capaz de evaluar los especímenes citológicos con eficiencia, el diagnóstico citológico final debe estar a cargo de un patólogo clínico veterinario certificado. Las siguientes son pautas para la interpretación citológica.

Tejidos normales

Epiteliales

La mayoría de las células epiteliales, de manera particular aquellas del epitelio glandular o secretorio, tienden al agrupamiento, formando racimos. Las células individuales se identifican con facilidad y son redondas o poligonales; los núcleos y citoplasmas están bien diferenciados. La mayor parte de las células en los extendidos coloreados con Romanowsky tienen citoplasma azul y núcleos redondos.

Mesenquimáticos

Las células de los tejidos mesenquimáticos (por ej., fibroblastos, fibrocitos, condroblastos) son de obtención difícil con el material de la AAF rutinaria o raspados tisulares porque en general están circundadas por una matriz intercelular. Las células mesenquimáticos tienen apariencia fusiforme típica, poligonal u oval y núcleos irregulares; los límites citoplasmáticos por lo usual son indefinidos; en ocasiones se aprecian agregados celulares.

Hematopoyéticos

La descripción morfológica detallada de las células sanguíneas circulantes escapa a la finalidad de este capítulo. Sin embargo, en forma sucinta, la mayor parte de las células de los órganos hemolinfáticos son redondas e individuales (sin tendencia al agrupamiento); tienen citoplasma azul en los extendidos coloreados con Romanowsky y tamaño nuclear variable; muchos núcleos son redondos o reniformes. Los tejidos como la médula ósea tienen células en diferentes estadios del desarrollo (desde células blásticas hasta elementos formes circulantes bien diferenciados).

Procesos hiperplásicos

La hiperplasia de los diferentes tejidos por lo común redunda en el agrandamiento de los órganos glandulares y estructuras linfoides. Las características citológicas de la hiperplasia epitelial y linfoide difieren; la hiperplasia linfoide está descripta en la página 1172. A nivel citológico, los cambios hiperplásicos pueden ser de reconocimiento difícil, porque pueden simular tejidos normales o neoplásicos. Se debe tener cautela cuando se evalúan especímenes de órganos tales como próstatas agrandadas o vejigas urinarias engrosadas, porque el alto grado de hiperplasia y displasia puede resultar indicativo de malignidad.

Procesos inflamatorios

La mayor parte de las reacciones inflamatorias están caracterizadas a nivel citológico por la presencia de células flogísticas y detritos en el extendido. El tipo de célula presente depende del agente etiológico (por ej., neutrófilos en las infecciones piogénicas, eosinófilos en las reacciones parasitarias o alérgicas) y tiempo de curso de la condición inflamatoria (los procesos agudos suelen estar caracterizados por un predominio de granulocitos, mientras que en los estados crónicos predominan los macrófagos y linfocitos). Los siguientes agentes patógenos se identifican con frecuencia en los especímenes citológicos: *Histoplasma, Blastomyces, Cryptococcus, Coccidioides, Aspergillus/Penicillium, Babesia, Toxoplasma, Leishmania,* otros agentes rickettsiales (por ej., intoxicación con salmón), bacterias y *Demodex* (fig. 77-1).

Células malignas

Las células constitutivas de los órganos y tejidos normales (con la excepción de los precursores en la médula ósea) están bien diferenciadas, por cuanto la mayor parte de ellas son de tamaño y forma similares, tienen una proporción núcleo:citoplasma (N:C) normal, los núcleos suelen tener cromatina condensada y ausencia de nucléolos y el citoplasma puede exhibir rasgos diferenciales (por ej., formación de queratina en el epitelio escamoso).

Las células malignas tienen una o más de las siguientes características (tabla 77-1): reducción de la proporción N:C (núcleo más grande y menor cantidad de citoplasma), patrón cromatínico delicado, nucléolos (por lo usual múltiples), anisocariosis (células con núcleos de tamaños diferentes), núcleo moldeado (el núcleo de una célula multinucleada está com-

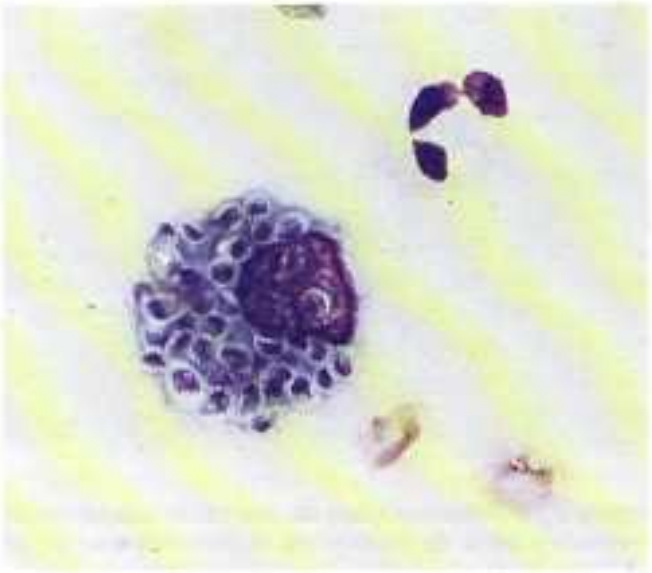


Figura 77-1 Fotomicrografía de un macrófago con *Histoplasma capsulatum* obtenido a partir de una lesión mucocutánea ulcerada en un Retriever Labrador, negro, hembra castrada, de 6 años de edad. (1000 X.)

TABLA 77-1

Características citológicas de las neoplasias malignas

Anisocariosis
Anisocitosis
Basofilia citoplasmática
Células gigantes multinucleadas
Fagocitosis
Monomorfismo
Núcleos grandes
Patrón cromatínico fino
Pleomorfismo
Uno o más nucléolos
Vacuolización citoplasmática

primido por otro contiguo), homogeneidad morfológica (todas las células se parecen), pleomorfismo (células en diferentes estadios del desarrollo), vacuolización (primariamente en las células epiteliales malignas), anisocitosis (células de diferentes tamaños), células gigantes multinucleadas y en ocasiones, actividad fagocítica. Otra característica de la malignidad es la heterotopia (presencia de un determinado tipo celular donde no se encuentra anatómicamente); por ejemplo, las células epiteliales pueden aparecer en un ganglio linfático sólo como una consecuencia de la metástasis. Asimismo, las células malignas tienden a ser en su morfología diferentes de la población celular progenitora (tabla 77-1). Sobre la base de las características citológicas predominantes, los estados malignos pueden clasificarse como carcinomas (epitelial), sarcomas (mesenquimático) o tumores de células redondas (o discretas) (fig. 77-2).

Carcinomas

La mayor parte de los carcinomas están compuestos por células redondas o poligonales que tienden al agrupamiento, formando racimos. Sus citoplasmas por lo usual son de color azul intenso y la vacuolización es evidente en la mayoría de los adenocarcinomas. Los límites citoplasmáticos son de reconocimiento difícil y las células recuerdan a una masa de protoplasma, más que a una lámina de células individuales. En los carcinomas de células escamosas, las células suelen estar individualizadas, tienen citoplasma azul intenso (con un borde eosinofílico ocasional) y carecen de vacuolas. Los núcleos en los adenocarcinomas y carcinomas de

Figura 77-2 Flujograma para el diagnóstico citológico de los tumores en caninos y felinos. *TCC*, Tumor de células cebadas; *LGG*, linfocitos granulosos grandes; *MEL*, melanoma; *TVT*, tumor venéreo transmisible; *HCT*, histiocitoma; *LSA*, linfoma; *TCP*, tumor de células plasmáticas.

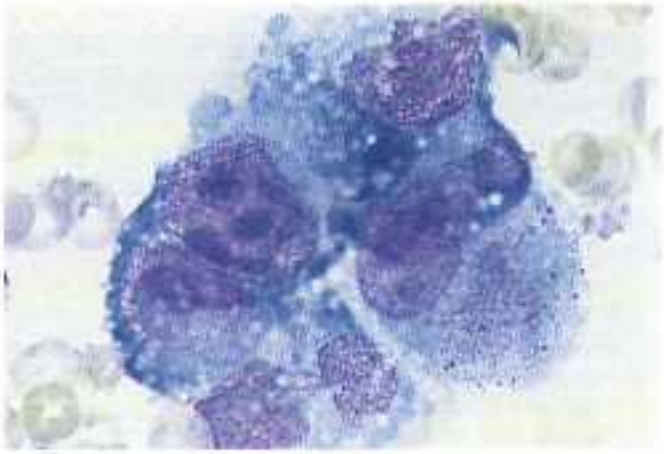


Figura 77-3 Fotomicrografía del líquido pleural de un Setter irlandés, hembra geronte que muestra un racimo de células muy basofílicas, con citoplasma vacuolado, anisocitosis, anisocariosis y nucléolos prominentes. El diagnóstico citológico fue de carcinomatosis (adenocarcinoma metastásico de origen desconocido). (1000 X.)

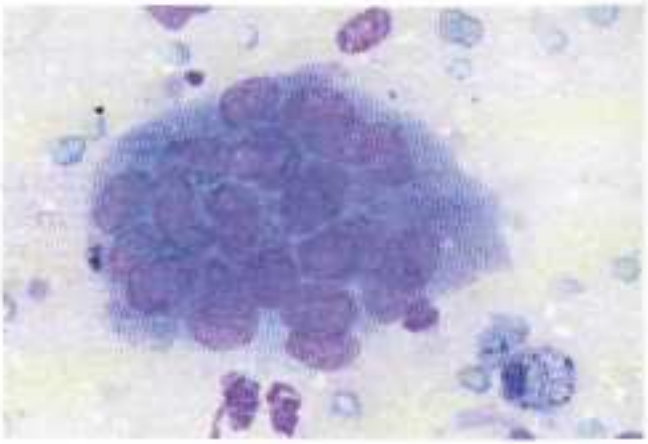


Figura 77-5 Fotomicrografía de una célula gigante multinucleada a partir de un sarcoma de partes blandas en un paciente felino de 13 años de edad con hipercalcemia tumoral que resolvió después de la escisión quirúrgica de la masa primaria. (400 X.)

células escamosas son voluminosos, con un patrón de cromatina fino y nucléolos evidentes (fig. 77-3).

Sarcomas

Las características citológicas de los sarcomas varían de acuerdo al tipo histopatológico. Sin embargo, la mayoría de los tumores mesenquimáticos tienen células fusiformes, poligonales, poliédricas u ovales, con citoplasma azul rojizo a azul oscuro y núcleos de formas irregulares. Muchas células están individualizadas, aunque puede haber agrupamiento. Las células en la mayoría de los sarcomas tienden a formar "colas" y los núcleos protruyen desde el citoplasma (fig. 77-4). La presencia de células fusiformes o poligonales con citoplasma gris azul vacuolado es altamente sugestiva de un hemangiosarcoma. En ocasiones se observa matriz intercelular (por ej., osteoide, condroide). Las células gigantes multinucleadas son comunes en algunos sarcomas felinos (fig. 77-5).

Como regla general, dado que las células sarcomatosas no se exfolian con facilidad, los aspirados de estas masas pueden rendir resultados negativos falsos. En consecuencia, si se sospecha que una masa es un sarcoma y los hallazgos de la AAF resultan negativos, debería obtenerse la biopsia de ella.

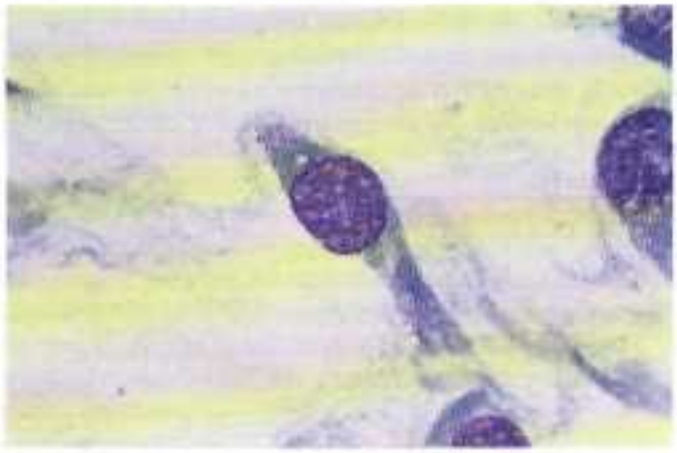


Figura 77-4 Fotomicrografía de un aspirado con aguja fina tomado desde una masa subcutánea lobulada firme en un paciente canino geronte. Las células son fusiformes, tienen "colas" y no se asocian con otras células. Los núcleos parecen estar protruyendo desde el citoplasma. (1000 X.) El diagnóstico citológico es de sarcoma de células fusiformes. Los hallazgos histopatológicos fueron compatibles con un diagnóstico de fibrosarcoma.

Tumores de células redondas (discretas)

Los tumores compuestos por una población homogénea de células redondas (o discretas) se conocen como *tumores de células redondas* (o *discretas*). Estas neoplasias son frecuentes en caninos y felinos y abarcan linfomas, histiocitomas e histiocitosis maligna, tumores de células cebadas, tumores venéreos transmisibles, tumores de células plasmáticas y melanomas malignos. Los tumores de células redondas se diagnostican sin dificultad sobre la base de los hallazgos citológicos y pueden contener o no gránulos o vacuolas (fig. 77-2).

Las células que constituyen los tumores de células cebadas (fig. 77-6), linfomas de LGG (fig. 77-7) y me-

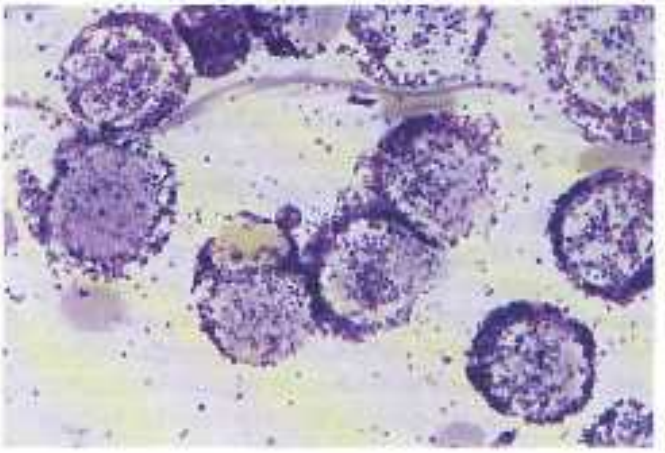


Figura 77-6 Fotomicrografía de un aspirado con aguja fina *tomado de una masa subcutánea en un Boxer añoso con* múltiples masas dermoepidérmicas y subcutáneas y marcada linfadenopatía multifocal. Nótese la población monomórfica de células redondas que contienen gránulos púrpuras. El diagnóstico citológico fue de tumor de células cebadas. (1000 X.)

lanomas (fig. 77-8) por lo usual tienen gránulos citoplasmáticos. Cuando se emplean colorantes hematológicos, los gránulos son púrpuras en los tumores de células cebadas; rojos en los linfomas de LGG y negros, verdes, pardos o amarillos en los melanomas. Los linfomas (fig. 77-9), histiocitomas (fig. 77-10), tumores de células plasmáticas y tumores venéreos transmisibles carecen de gránulos citoplasmáticos. Las vacuolas son comunes en los tumores venéreos transmisibles e histiocitomas.

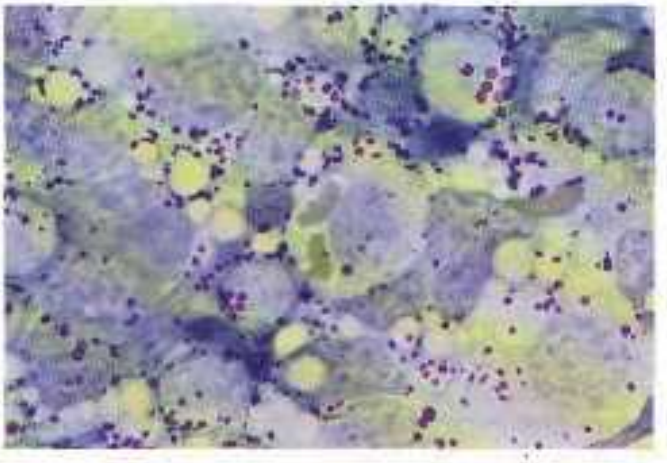


Figura 77-7 Fotomicrografía de una impronta de ganglio linfático mesentérico en un paciente felino geronte evaluado *debido a vómitos y diarreas. Nótense las células redon*das voluminosas con grandes gránulos citoplasmáticos rojos. El diagnóstico fue de linfoma de linfocitos granulosos grandes. (1000 X.)

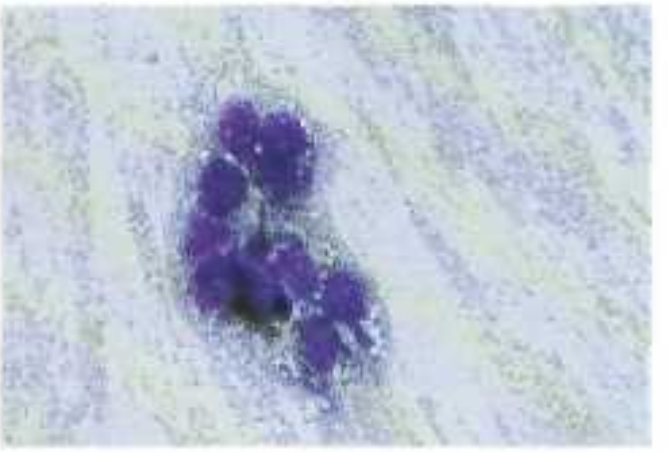


Figura 77-8 Fotomicrografía de un aspirado con aguja fina *de una masa en la cavidad bucal. Nótense los gránulos os*curos finos en el citoplasma. El diagnóstico fue de melanoma. (1000 X.)

Los linfomas se caracterizan por una población monomórfica de células redondas, individuales, indiferenciadas con núcleos voluminosos, patrón cromatínico grosero y uno o dos nucléolos; algunas células tienen vacuolación (fig. 77-9). Las células en el histiocitoma son similares a las del linfoma, excepto que el patrón cromatínico es fino más que grosero y con frecuencia están vacuoladas (fig. 77-10). Como la inflamación es un componente importante de los histiocitomas, las células inflamatorias (neutrófilos, linfocitos) son comunes en tales neoplasias. Los tumores de células cebadas son distintivos, por cuanto el citoplasma

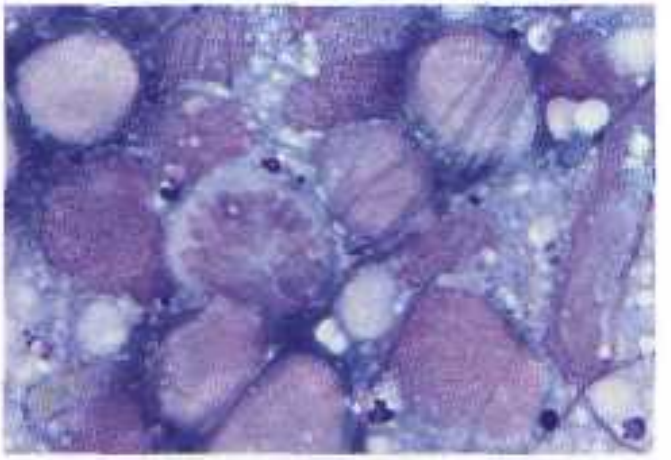


Figura 77-9 Fotomicrografía de un aspirado con aguja fina de un riñón en un Boxer de edad media con renomegalia *bilateral. Nótese la población monomórfica de células re*dondas, con grandes núcleos, nucléolos prominentes y sin gránulos o vacuolas en los citoplasmas. El diagnóstico citológico fue de linfoma. (1000 X.)

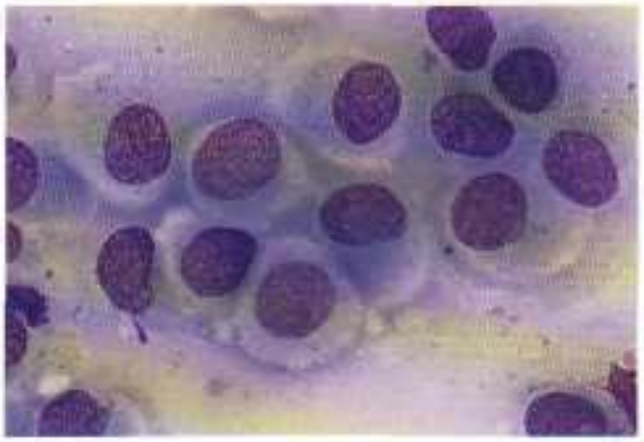


Figura 77-10 Fotomicrografía de un aspirado con aguja fina de una masa dermoepidérmica redonda diminuta en la cabeza de un paciente canino de 1 año de edad. Nótense las células redondas voluminosas con citoplasmas transparentes y patrón cromatínico fino, junto a células redondas más pequeñas con núcleos oscuros. Las primeras son células neoplásicas y las segundas linfocitos normales. El diagnóstico fue de histiocitoma. (1000 X.)

contiene gránulos púrpuras (metacromáticos), los cuales pueden ser tan numerosos que ocultan los detalles nucleares; los eosinófilos también son un rasgo habitual de estos tumores. Los gránulos de las células cebadas pueden faltar en la evaluación de células poco diferenciadas.

Ganglios linfáticos

La evaluación citológica de los aspirados de ganglio linfático es una práctica rutinaria en la clínica. En nuestro hospital, el diagnóstico citológico se alcanza en aproximadamente el 90% de los perros y 60-75% de los gatos con linfadenopatía. Si las características citológicas de un ganglio linfático agrandado son poco concluyentes, se debería proceder con su extracción quirúrgica para remitirlo a histopatología.

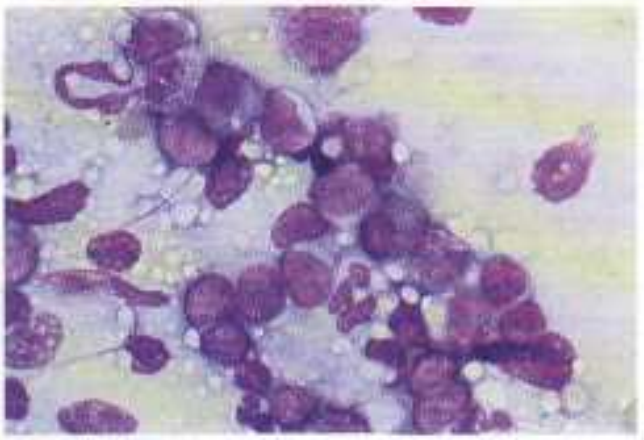


Figura 77-11 Fotomicrografía de un aspirado con aguja fina de un ganglio linfático reactivo en un paciente canino. Nótese la población heterogénea de células linfoides (pequeñas, medianas y grandes), células plasmáticas y macrófagos. (1000 X.)

Cuando se evalúan especímenes citológicos preparados a partir de aspirados de ganglios linfáticos, el clínico deberá tener presente que tales órganos reaccionan a una variedad de estímulos siguiendo un patrón definido. En líneas generales, se reconocen cuatro patrones citológicos: ganglio linfático normal, linfadenopatía reactiva o hiperplásica, linfadenitis y neoplasia.

Ganglio linfático normal

Los especímenes citológicos de los ganglios normales están compuestos por un predominio (75-90%) de linfocitos pequeños. Estas células tienen un diámetro aproximado de 7-10 µm (1-1,5 veces el diámetro de un eritrocito), patrón cromatínico denso y ausencia de nucléolos. Las células remanentes son macrófagos, linfoblastos, células plasmáticas y otras células inmunes.

Linfadenopatía reactiva o hiperplásica

Los tejidos linfoides que reaccionan a diferentes estímulos antigénicos (por ej., bacterianos, inmunológicos, neoplásicos, fúngicos) tienen citología similar, por cuanto la población celular se compone de una mezcla de linfocitos pequeños, intermedios y grandes; linfoblastos; células plasmáticas y macrófagos (fig. 77-11). Asimismo, pueden estar presentes otros tipos celulares, dependiendo del agente específico (por ej., eosinófilos en las reacciones parasitarias o alérgicas). Si se encuentran células en diferentes estadios del desarrollo, esto implica que el tejido linfoide está experimentando la expansión policlonal (respuesta a múltiples antígenos).

Linfadenitis

Los procesos inflamatorios que afectan a los ganglios linfáticos producen cambios citológicos similares a los observados en la linfadenopatía reactiva, aunque existe una profusión de células inflamatorias (por ej., neutrófilos en infecciones supurativas) y cambios degenerativos (por ej., picnosis, cariorrexis) en la mayoría de las líneas celulares. Pueden visualizarse los agentes etiológicos.

Neoplasia

Las células neoplásicas pueden encontrarse en un ganglio linfático como resultado de la diseminación linfática o vascular (metástasis desde un foco tumoral

primario en distal del ganglio) o como proceso primario radicado en estas estructuras (linfomas). Las características citológicas de las lesiones ganglionares metastásicas consisten en un patrón reactivo y la presencia de células neoplásicas; la morfología de las células metastásicas depende del tipo tumoral primario. Los linfomas se caracterizan por el predominio de una población monomorfa de células linfoides inmaduras grandes; estas células por lo regular son voluminosas y tienen una proporción N:C anormalmente reducida, cromatina grosera y nucléolos evidentes (véase fig. 77-9).

LECTURAS SUGERIDAS

Barton CL: Cytologic diagnosis of cutaneous neoplasia: an algorithmic approach, *Compend Cont Educ* 9:20-32, 1987.

Mills JN: Lymph node cytology, *Vet Clin North Am* 19:697-717, 1989

Morrison WB, DeNicola DB: Advantages and disadvantages of cytology and histopathology for the diagnosis of cancer, *Semin Vet Med Surg* 8:222-227, 1993

Wellman ML: The cytologic diagnosis of neoplasia, *Vet Clin North Am* 20:919-938, 1990

CAPITULO 78

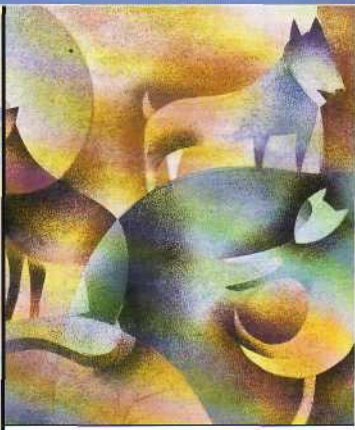
Principios terapéuticos

GENERALIDADES, *1174*

FACTORES RELACIONADOS CON EL PACIENTE, *1175*

FACTORES RELACIONADOS CON EL PROPIETARIO, *1175*

FACTORES RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO, *1176*



GENERALIDADES

Durante las últimas décadas, se han utilizado diversas modalidades terapéuticas en los pacientes caninos y felinos con cáncer (tabla 78-1). Sin embargo, hasta 20 o 30 años atrás, la cirugía representaba el principal tratamiento para el cáncer en los animales pequeños. Hoy día, los tumores inoperables o metastásicos pueden tratarse con éxito variable, empleando algunas de las modalidades listadas en la tabla 78-1.

Cuando se evalúa a un paciente con enfermedad maligna, se debe tener presente que en la mayoría de los casos el propietario opta por tratar a su mascota, si recibe opciones. Si bien la eutanasia todavía es una opción razonable en los animales pequeños con cáncer, debería investigarse otras posibilidades terapéuticas.

Dependiendo del tipo tumoral, comportamiento biológico y estadio clínico, pueden recomendarse uno o más de los tratamientos listados en la tabla 78-1. Sin embargo, sumados a los factores relacionados con la neoplasia, una serie de otros factores influyen en la selección del tratamiento óptimo para el animal con cáncer. Estos incluyen los *factores relacionados con el paciente, propietario y tratamiento.*

TABLA 78-1

Tratamientos para los pacientes con cáncer
Cirugía
Terapia radiante
Quimioterapia
Inmunoterapia (modificadores de la respuesta biológica)
Hipertermia
Crioterapia
Fototerapia
Fotoquimioterapia
Termoquimioterapia
No convencionales (alternativos)

FACTORES RELACIONADOS CON EL PACIENTE

Es importante recordar que el mejor tratamiento para una neoplasia particular no necesariamente constituye la mejor terapia para un paciente particular o la mejor opción para la perspectiva del propietario. El factor relacionado con el animal más importante a tener en cuenta es su salud general y actividad o estado de rendimiento (tabla 78-2). Por ejemplo, un paciente con marcada disminución de la actividad y signos constitucionales pronunciados (estado de rendimiento inadecuado) puede no representar un buen candidato para la quimioterapia agresiva o anestesia repetida requerida para la terapia radiante. La edad per se no es un factor que deba ser tomado en consideración cuando se analiza el tratamiento con el propietario. Por ejemplo, un paciente canino de 14 años con salud excelente es un mejor candidato para la quimioterapia o terapia radiante que otro de 9 años con falla renal* crónica. Los factores relacionados con el paciente deben abordarse antes de instituir un tratamiento específico para el cáncer (por ej., corregir el estado azotémico, mejorar el estado nutricional con hiperalimentación enteral).

TABLA 78-2

Esquema de rendimiento de Karnovsky modificado para caninos y felinos

Grado	Actividad/Rendimiento
0—Normal	Actividad plena, capaz de realizarla al nivel preenfermedad
1—Restringida	Actividad restringida del nivel preenfermedad pero capaz de funcionar como una mascota aceptable
2—Afectada	Actividad muy restringida; sólo ambulatorio para comer, pero defeca y orina en lugares aceptables
3—Discapacitada	Discapacidad total; se debe hacer alimentación forzada; incapaz de orinar y defecar en lugares aceptables
4—Muerte	

Modificado de International Histological Classification of Tumors of Domestic Animals, Bull WHO 53:145-282, 1976.

FACTORES RELACIONADOS CON EL PROPIETARIO

Los factores relacionados con el propietario son fundamentales en la selección del tratamiento implementado en los animales pequeños con cáncer. Todo clínico debe conocer la trascendencia del vínculo propietario-mascota. Esta relación es tan importante que a menudo determina el tratamiento aplicado en un paciente dado. Por ejemplo, el propietario puede no desear la quimioterapia para su perro con linfoma y de ese modo no puede emplearse el tratamiento óptimo con tal paciente.

En nuestra experiencia, los propietarios forman parte del equipo médico que trata a sus mascotas. Si se los instruye para realizar tareas en el hogar, como la medición del tumor para vigilar la respuesta al tratamiento, tomar la temperatura a diario y supervisar el estado de rendimiento, asumen la responsabilidad por el destino de su mascota y por ende son muy cooperativos. El clínico también debe estar accesible de un modo constante para responder inquietudes y guiar al propietario durante los momentos difíciles. Deben analizarse todas las opciones terapéuticas potenciales con el propietario, destacando los pros y contras de cada una (por ej., efectos beneficiosos y posibles efectos adversos del tratamiento A vs B vs C vs sin tratamiento). También se debe explicar con claridad qué sucederá (o debería suceder) durante el tratamiento (incluyendo la descripción completa de los potenciales efectos adversos). Cumplimentando estos pasos sencillos, el clínico suele cultivar expectativas realistas en el propietario y asegura con él una interrelación directa y sin inconvenientes. Como se mencionara, la opción de la eutanasia también debe abordarse en este momento, ya sea en lo inmediato o como posibilidad si fracasa el tratamiento.

Otro factor relacionado con el propietario que es de mucha importancia es el financiero. En líneas generales, el tratamiento del animal con enfermedad maligna diseminada o metastásica es "costoso", según lo juzgado por el clínico promedio. Sin embargo, es el propietario quien debe definir si el tratamiento en realidad es "costoso". Es relativamente común que el propietario gaste de $ 1000 a 3000 para tratar un

*Véase capítulo 44 para las definiciones de falla/insuficiencia renal.

TABLA 78-3

Recomendaciones terapéuticas y costos aproximados para las neoplasias caninas y felinas habituales*

Tipo tumoral	Especie**	Estadio***	Tratamiento	Protocolos**	Costo ($)
Linfoma	C	M	Q	COP,COAP,	1500-3000
Linfoma	F	M	Q	COP,COAP, Adria	800-1500
Linfoma	C, F	L	X+Q***		1500-2000
Tumor de células cebadas	C, F	L	Ci,X		500-1000
Tumor de células cebadas	C, F	M	Q	P	50-100
Tumor de células cebadas	C	M	Q	CVP	500-750
Osteosarcoma	C	L	Ci+Q	Cisplatino	2000-3500
Hemangiosarcoma	C	L,M	(Ci)+Q	VAC	1500-2500
CCE oral	C	L	Ci+X		700-2500
CCE oral	F	L	Ci+X+Q	ABC, carboplatino, mitoxantrona	1200-2500
Fibrosarcoma	F, C	L	Ci		600-1000
Fibrosarcoma	C	M	Q	ADIC	1500-2000

*Basadas en los costos aproximados en el Hospital Escuela de Veterinaria, Universidad Estatal de Ohio, mediados de 1997; los costos son aproximados para un gato de 4,5 kg y un perro de 30-32 kg hasta que el paciente fallece o es sacrificado.
CCE, Carcinoma de células escamosas; F, felinos; C, caninos; L, localizado; M, metastásico o diseminado; Ci, cirugía; X, radioterapia; Q, quimioterapia.
**Véase texto y la compilación de los Protocolos de quimioterapia al final de la Parte 11.
***El costo de la terapia radiante debería ser sumado al listado debajo de quimioterapia.

perro o gato con cirugía, radioterapia o quimioterapia (tabla 78-3). En otras palabras, deben detallarse al propietario todas las opciones terapéuticas, prescindiendo de su costo. Propietarios ocasionales pueden gastar lo que muchas personas considerarían cantidades exorbitantes de dinero para tratar a un animal.

FACTORES RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO

Existen varios factores importantes *relacionados con el tratamiento* que deben tenerse en cuenta cuando se planea la terapia para el cáncer. Primero, debe considerarse la indicación específica. La cirugía, radioterapia e hipertermia son modalidades orientadas a erradicar un tumor localmente invasor con reducido potencial metastásico (y con potencial cura del paciente), aunque pueden emplearse como medidas paliativas en los casos de enfermedad extensa (voluminosa) o con metástasis. Por el contrario, la quimioterapia no suele constituir un tratamiento curativo (excepto en los perros con tumores venéreos transmisibles tratados con vincristina). La inmunoterapia (empleo de modificadores de la respuesta biológica) también representa una medida adyuvante o paliativa (los tumores no se curan con inmunoterapia sola). En general es mejor emplear un tratamiento agresivo cuando se descubre el tumor (porque en este momento las posibilidades de erradicar todas las células tumorales individuales son máximas), más que aguardar hasta que la neoplasia se encuentre en un estadio avanzado – es decir, "gran tratamiento cuando la enfermedad es pequeña".

En la mayoría de los casos, las tasas de éxito más elevadas se obtienen combinando dos o más modalidades terapéuticas. Por ejemplo, la combinación de cirugía y quimioterapia (con o sin inmunoterapia) ha permitido una significativa prolongación de la sobrevida libre de enfermedad en los perros con osteosarcoma del esqueleto apendicular y en aquellos con hemangiosarcoma. De igual manera, la combinación de terapia radiante e hipertermia ha prolongado la sobrevida libre de enfermedad en los pacientes caninos con fibrosarcoma orofaríngeo.

Las complicaciones y efectos adversos de los diferentes tratamientos también constituyen factores relacionados con la terapia que deben considerarse cuando se planea el manejo. Las complicaciones potenciales de las diferentes modalidades se listan en la tabla 78-4. Las complicaciones de la quimioterapia se describen en un capítulo separado (véase cap. 80). Como se destacará, debe mantenerse (o mejorarse) la calidad de vida del paciente durante el tratamiento del cáncer. En nuestro hospital, ésta es la primera prioridad en el paciente que recibe tratamiento para el cáncer.

El tratamiento del cáncer puede ser paliativo o curativo. Considerando la escasez de información vigente referida a tipos tumoral y tratamientos específicos, también es factible que estas dos opciones se superpongan en ocasiones (un tratamiento en princi-

TABLA 78-4

Complicaciones y efectos adversos del tratamiento antineoplásico

Tratamiento	Efectos adversos comunes
Cirugía	Sangrado Cosmesis inaceptable Anormalidades funcionales
Radioterapia	Descamación húmeda en el sitio irradiado Alopecia permanente en el sitio irradiado Necrosis (de tejidos blandos o hueso) Fistulización o formación de estenosis
Quimioterapia	Mielosupresión Gastrointestinales Necrosis de tejidos perivasculares Otros (véase cap. 80)

TABLA 78-5

Criterios empleados para valorar la respuesta tumoral al tratamiento

Remisión completa (RC): desaparición completa de todos los tumores
Remisión parcial (RP): reducción del diámetro tumoral bidimensional en más del 50%
Enfermedad estable (EE): menos del 25% de variación en el diámetro tumoral bidimensional
Enfermedad progresiva (EP): incremento en el diámetro tumoral bidimensional en más del 25%

pio paliativo puede redundar en la cura y viceversa). Como se mencionara, después del diagnóstico se debería intentar erradicar toda célula cancerosa individual del cuerpo (obtener la cura). Esto demanda acciones inmediatas, más que una actitud de aguardar y ver. Con muy escasas excepciones, las enfermedades malignas no regresan de manera espontánea. En consecuencia, al retardar el tratamiento de un paciente con enfermedad maligna confirmada, sólo se está incrementando la probabilidad de que el tumor se disemine a nivel local o sistémico, con lo cual se reduce la posibilidad de la cura. De acuerdo a lo descripto, la cirugía, terapia radiante e hipertermia son medidas potencialmente curativas, mientras que la quimioterapia e inmunoterapia por lo usual son paliativas.

Si no puede alcanzarse la cura, las dos metas terapéuticas principales son la inducción de la *remisión* mientras se logra una buena calidad de vida. El término remisión hace referencia a una contracción de la neoplasia. Si se evalúan en forma objetiva los efectos de la terapia, se debe medir al tumor o masas y valorar la respuesta aplicando los criterios esgrimidos en la tabla 78-5. La calidad de vida es un tópico bastante importante en oncología de animales pequeños (véase discusión previa). En una encuesta sobre calidad de vida realizada en nuestra clínica con propietarios cuyas mascotas fueron sometidas a quimioterapia por tumores inoperables o enfermedad metastásica, más del 80% respondió que la calidad de vida de sus animales se mantuvo o mejoró durante el tratamiento. Si no se puede mantener una buena calidad de vida (el estado de rendimiento del paciente se deteriora), el tratamiento implementado debe ser modificado o suspendido.

Los tratamientos paliativos son bastante aceptables para los animales pequeños con cáncer y sus propietarios. Por ejemplo, aun cuando la quimioterapia rara vez alcance una cura, se puede lograr una sobrevida libre de enfermedad prolongada. Aunque estos animales finalmente morirán por causas relacionadas con el tumor, los propietarios suelen agradecer que su mascota tuviera un extenso período asintomático.

Para finalizar, la mayoría de los gatos y perros con cáncer se tratan empleando la modalidad de equipo. Éste incluye a la mascota, propietario, oncólogo, enfermera, cirujano, radioterapista, patólogo clínico y patólogo especialista. La buena interacción entre los miembros de este equipo tiene marcados beneficios para el animal y su propietario.

LECTURAS SUGERIDAS

Couto CG: Principles of cancer treatment. In Nelson RW, Couto CG: *Essentials of small animal internal medicine*, St. Louis, 1992, Mosby–Year Book.

Lagoni L, Butler C, Hetts S: *The human-animal bond and grief*, Philadelphia, 1994, WB Saunders.

LaRue SM, Gillette EL: Recent advances in radiation oncology, *Compend Cont Educ Pract Vet* 15:795-805, 1993.

Page RL, Thrall DE: Clinical indications and applications of radiotherapy and hyperthermia in veterinary oncology, *Vet Clin North Am* 20:1075-1092, 1990.

Withrow SJ: The three rules of good oncology: Biopsy! Biopsy! Biopsy! *J Am Anim Hosp Assoc* 27:311-314, 1991.

Quimioterapia práctica

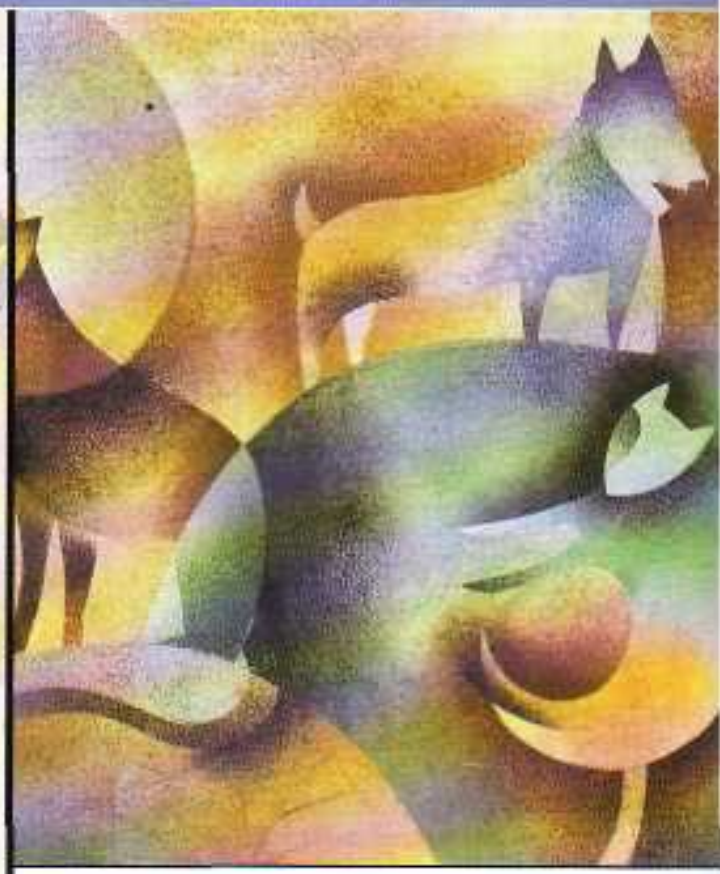
CINETICA CELULAR Y TUMORAL, *1178*

PRINCIPIOS BASICOS DE LA QUIMIOTERAPIA, *1179*

INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DE LA QUIMIOTERAPIA, *1180*

MECANISMO DE ACCION DE LAS DROGAS ANTINEOPLASICAS, *1181*

TIPOS DE DROGAS ANTINEOPLASICAS, *1182*



CINETICA CELULAR Y TUMORAL

Para comprender mucho mejor los efectos de la quimioterapia sobre los tejidos neoplásicos y normales es necesario contar con un conocimiento básico de la biología celular y cinética tumoral. Como regla general, las características biológicas de las células neoplásicas son similares a las de sus contrapartes normales, con la principal diferencia que aquellas no suelen experimentar la diferenciación terminal. El ciclo celular para las células normales y neoplásicas es similar.

El ciclo celular mamífero tiene dos fases aparentes: mitosis y reposo. La fase de reposo está compuesta por cuatro fases (fig. 79-1):

1. Fase de síntesis (*S*): se sintetiza el ADN.
2. Fase gap 1 (*G1*): se sintetizan el ARN y las enzimas necesarias para la producción del ADN.
3. Fase gap 2 (*G2*): se forma el huso mitótico.
4. Fase gap 0 (*G0*): fase de reposo verdadera.

La fase de mitosis se denomina *fase M*.

Deben definirse varios términos antes de analizar la quimioterapia. El *índice mitótico* (IM) refiere a la proporción de células en proceso de mitosis dentro de la neoplasia; el patólogo con bastante frecuencia brinda información concerniente a la actividad mitó-

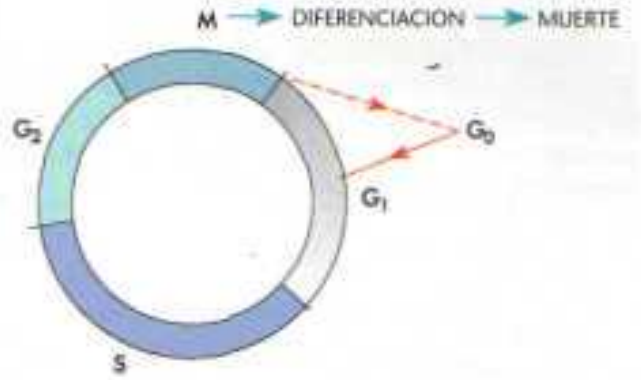


Figura 79-1 Ciclo celular mamífero. Las células en mitosis (*M*) pueden diferenciarse y luego morir (la regla en los tejidos normales); también pueden progresar hacia G_0 (verdadera fase de reposo), a partir de la cual se pueden reclutar mediante una variedad de estímulos (véase el texto). G_1, Gap 1; *S*, síntesis de ADN; G_2, gap 2; G_0, fase de reposo.

tica en una muestra tumoral dada, comunicada como IM o el número de mitosis por campo de alto poder (o por X número de campos de alto poder). La *fracción de crecimiento* (FC) refiere a la proporción de células proliferantes dentro del tumor y no puede ser cuantificada en el animal. El *tiempo de duplicación* (TD) refiere al tiempo que tarda la neoplasia en duplicar su tamaño; se lo puede calcular empleando mediciones secuenciales del volumen tumoral [$V = \pi/6 \times (\text{diámetro medio})^3$] sobre placas radiográficas o ultrasonogramas o determinadas mediante la palpación directa. En los caninos el TD varía de 2 días (para el osteosarcoma metastásico) a 24 días (para el melanoma metastásico), mientras que en los pacientes humanos varía de 29 días (para los linfomas malignos) a 83 días (para las metástasis del cáncer mamario). El TD depende del tiempo transcurrido en la mitosis, duración del ciclo celular, FC y pérdida celular resultante de la muerte o metástasis. Considerando nuestros conocimientos sobre la cinética tumoral, para el momento que se reconoce en la radiología, un nódulo metastásico pulmonar consiste en 200.000.000 de células, pesa menos de 150 mg y ya se ha dividido unas 25-35 veces. Un nódulo palpable de 1 cm tiene 10^9 células tumorales (1.000.000.000) y pesa 1 g (fig. 79-2). Como regla general, la mayor parte de los tejidos no neoplásicos (con la excepción de las células estaminales de la médula ósea y epitelio de las criptas intestinales) tienen una FC reducida, IM disminuido y TD prolongado, mientras que la mayoría de los tejidos neoplásicos presentan un IM alto, FC elevada y TD corto (al menos al inicio) (fig. 79-2).

La citorreducción quirúrgica de una neoplasia que alcanzó una meseta en su crecimiento reduce el número total de células, con lo cual incrementan el IM y FC y se acorta el TD (fig. 79-3). Esto hace que la neoplasia sea más susceptible a la quimioterapia o terapia radiante.

PRINCIPIOS BASICOS DE LA QUIMIOTERAPIA

Los quimioterápicos destruyen sobre todo a las células de los tejidos con división rápida. Para explotar el efecto tumoricida de los diferentes quimioterápicos, es una práctica habitual combinar tres o más agentes para el tratamiento de un proceso maligno dado. Los fárma-

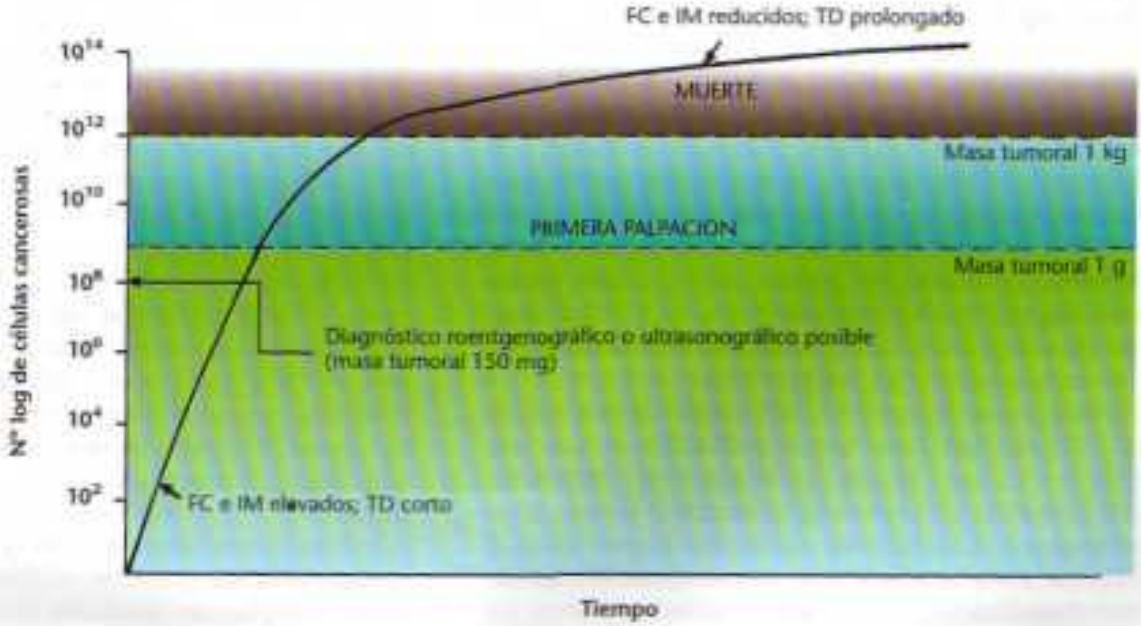


Figura 79-2 Cinética (celular) tumoral. La información adicional sobre la cinética tumoral puede encontrarse en el texto. *FC*, Fracción de crecimiento; *IM*, índice mitótico; *TD*, tiempo de duplicación. (De Couto CG: Principles of chemotherapy. En *Proceedings of the Tenth Annual Kal Kan Symposium for the Treatment of Small Animal Diseases: Oncology*, 1986, pp 37-46.)

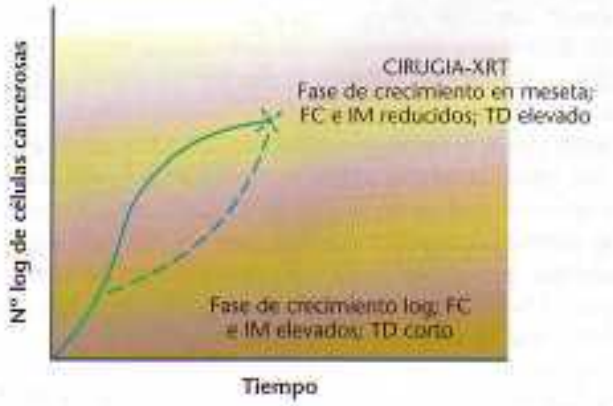


Figura 79-3 Impacto de la intervención quirúrgica o radioterapéutica sobre la cinética tumoral. Después de la citorreducción, las células son reclutadas desde la fase G_0 y el tumor retoma a la fase exponencial. *XRT*, terapia radiante; *FC*, fracción de crecimiento; *IM*, índice mitótico; *TD*, tiempo de duplicación. (De Couto CG: Principles of chemotherapy. En *Proceedings of the Tenth Annual Kal Kan Symposium for the Treatment of Small Animal Diseases: Oncology*, 1986, pp 37-46.)

cos se seleccionan sobre la base de los siguientes principios: cada uno debe ser activo contra el tipo tumoral; cada uno debe obrar con un mecanismo de acción diferente y ninguno debe tener toxicidades superpuestas. Es costumbre denominar al protocolo siguiendo las primeras letras de cada droga en la combinación (por ej., *VAC* por vincristina, doxorrubicina [o Adriamycin] y ciclofosfamida). Como regla general, la quimioterapia combinada redunda en remisiones más sostenidas y tiempos de sobrevida prolongados, en comparación con los tratamientos que utilizan monodrogas; esto se debería al hecho que la poliquimioterapia retarda (o incluso previene) el desarrollo de clones resistentes a las drogas. No obstante, algunas excepciones a esta regla incluyen el tratamiento de los perros con osteosarcoma empleando cisplatino, carboplatino o doxorrubicina como monodrogas; el de los perros con leucemia linfocítica crónica, que sólo reciben clorambucilo y el de los perros con tumores venéreos transmisibles, que son medicados con vincristina sola.

Otro concepto general de la quimioterapia desde el punto de vista de la cinética celular es que resulta más efectiva en un tumor relativamente pequeño que en otro voluminoso, aun cuando la sensibilidad intrínseca a la o las drogas sea la misma. Como se puede apreciar en la figura 79-3, un tumor diminuto (por ej., 10^6 células) tiene mayor probabilidad que otro más grande (por ej., 10^{11} células) de ser erradicado por completo con las drogas, porque a menor masa es mayor el IM y FC y en consecuencia, más corto el TD que en la neoplasia más grande (más células tienen división activa en un momento dado).

Pese a las controversias, las dosis de muchos quimioterápicos todavía se determinan sobre la base del área de superficie corporal (ASC). Esto parece rendir un parámetro metabólico más constante para la comparación de dosis entre especies. Se lo puede calcular empleando la siguiente formulación:

$$\frac{\text{Peso (g)}^{2/3} \times \text{K (constante)}}{10^4} = \text{m}^2 \text{ de ASC}$$

La constante es 10,1 para los caninos y 10 para los felinos. La tabla 79-1 muestra la conversión del peso (en kg) a ASC (en m^2) para los perros. La tabla 79-2 muestra la conversión de libras (y kg) a ASC para el gato. Cuando se emplean drogas como la doxorrubicina, las dosis establecidas a partir del ASC por lo usual motivan efectos adversos en perros muy pequeños (los menores de 5 kg) y gatos. Una dosis determinada sobre la base del peso puede ser más apropiada en tales circunstancias.

INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DE LA QUIMIOTERAPIA

La quimioterapia está indicada en principio para los pacientes con neoplasia sistémica (por ej., linfoma, leucemias) o metastásica, aunque también puede utilizarse para el manejo de neoplasias inoperables y quimiosensibles que históricamente demostraron ser refractarias a la terapia radiante o hipertermia (quimioterapia primaria). También puede aprovecharse como tratamiento adyuvante después de la citorreducción quirúrgica parcial de una masa neoplásica (por ej., escisión parcial de un sarcoma indiferenciado) y se indica para el control de la enfermedad micrometastásica después de la ablación quirúrgica de una neoplasia primaria (por ej., cisplatino después de la amputación de miembro en pacientes caninos con osteosarcoma; VAC para perros con hemangiosarcoma). La quimioterapia también se administra en forma intracavitaria en perros y gatos con efusiones malignas (por ej., administración intratecal del arabinósido de citosina en perros y gatos con linfoma del sistema nervioso central; cisplatino o carboplatino administrado por ruta intrapleural en perros con carcinomatosis pleural). Por último, la *quimioterapia neoadyuvante* o *primaria*, es la denominación aplicada para los casos de tumores voluminosos no propicios para la ablación quirúrgica. Después que la drogas provocan la contracción tumoral, se puede proceder con la escisión quirúrgica. La quimioterapia entonces se continúa para erradicar células neoplásicas residuales (por ej., FAC para pa-

TABLA 79-1

Conversión del peso corporal en área de superficie corporal en caninos

Peso corporal (kg)	Area de superficie corporal (m^2)
0,5	0,06
1	0,10
2	0,15
3	0,20
4	0,25
5	0,29
6	0,33
7	0,36
8	0,40
9	0,43
10	0,46
11	0,49
12	0,52
13	0,55
14	0,58
15	0,60
16	0,63
17	0,66
18	0,69
19	0,71
20	0,74
21	0,76
22	0,78
23	0,81
24	0,83
25	0,85
26	0,88
27	0,90
28	0,92
29	0,94
30	0,96
31	0,99
32	1,01
33	1,03
34	1,05
35	1,07
36	1,09
37	1,11
38	1,13
39	1,15
40	1,17
41	1,19
42	1,21
43	1,23
44	1,25
45	1,26
46	1,28
47	1,30
48	1,32
49	1,34
50	1,36

TABLA 79-2

Conversión del peso corporal en área de superficie corporal en felinos

Peso corporal (libras)	Peso corporal (kg)	Area de superficie corporal (m^2)
5	2,3	0,165
6	2,8	0,187
7	3,2	0,207
8	3,6	0,222
9	4,1	0,244
10	4,6	0,261
11	5,1	0,278
12	5,5	0,294
13	6	0,311
14	6,4	0,326
15	6,9	0,342
16	7,4	0,356
17	7,8	0,371
18	8,2	0,385
19	8,7	0,399
20	9,2	0,413

cientes caninos con adenocarcinoma tiroideo, VAC para perros con hemangiosarcomas subcutáneos).

Como regla general, la quimioterapia *nunca* debe *emplearse como sustituto de la cirugía, terapia radiante* o hipertermia; tampoco debería prescribirse en pacientes con disfunción poliorgánica subyacente grave (o se la administra con prudencia y modificación posológica), porque incrementa el riesgo de la toxicidad sistémica.

MECANISMO DE ACCION DE LAS DROGAS ANTINEOPLASICAS

Los efectos de las drogas antineoplásicas sobre una población de células cancerosas siguen los principios de la cinética de primer orden (el número de células destruidas por una droga o combinación de drogas es directamente proporcional a una variable –la *dosis* utilizada). Estas drogas destruyen una proporción constante de células más que un número constante de éstas. Por lo tanto la eficacia de una droga o una combinación de drogas depende del número de células en un tumor dado (por ej., una combinación de drogas que mate 99% de las células en un tumor *que contiene 1.000.000.000 [10^9] de células deja* 1.000.000 [10^6] células viables).

Como ya se discutió, diferentes tipos de antineoplásicos matan las células tumorales mediante diferentes mecanismos. Las drogas que sólo matan células tumorales en división (no lo hacen con aquellas en

la fase G_0) actuando sobre diversas fases del ciclo se denominan drogas *sin especificidad de fase del ciclo celular*. Los alquilantes pertenecen a este grupo. Las que matan en forma selectiva las células tumorales durante una fase dada del ciclo celular se denominan drogas *con especificidad de fase del ciclo celular*. La mayor parte de los antimetabolitos y alcaloides vegetales pertenecen a esta categoría. Por último, las drogas que matan células neoplásicas prescindiendo del estado del ciclo (destruyen células en división y reposo) se denominan drogas *inespecíficas del ciclo celular*. Estos últimos agentes son mielosupresores en extremo (por ej., nitrosoureas) y por lo tanto rara vez se utilizan en medicina veterinaria.

TIPOS DE DROGAS ANTINEOPLASICAS

Las drogas antineoplásicas por lo común se clasifican en las siguientes categorías*:

- Alquilantes
- Antimetabolitos
- Antibióticos antitumorales
- Alcaloides vegetales (o inhibidores mitóticos)
- Hormonas
- Misceláneos

Los *alquilantes* entrecruzan el ADN, con lo cual impiden su duplicación. Como simulan los efectos de la terapia radiante, también se los conoce como *radiomiméticos*. Estas drogas son activas durante varias fases del ciclo celular (sin especificidad de fase del ciclo celular) y son más activas cuando se administran en dosis altas intermitentes. Las principales toxicidades de estos fármacos son de naturaleza mielosupresora y gastrointestinal. Los alquilantes de empleo corriente en pacientes veterinarios con cáncer comprenden:

- Ciclofosfamida (Cytoxan; Mead-Johnson, Evansville, Ind.)
- Clorambucilo (Leukeran; Burroughs Wellcome, Research Triangle Park, N.C.)
- Melfalan (Alkeran; Burroughs Wellcome)
- Cisplatino (Platinol; Bristol-Myers Oncology; Evansville, Ind.); *¡NO DEBE EMPLEARSE EN FELINOS!*
- Carboplatino (Paraplatin; Bristol-Myers Oncology)

Los *antimetabolitos* ejercen su actividad durante la fase S del ciclo celular (especificidad de fase del ciclo celular) y son más activos si se administran en forma repetida en dosis bajas o como infusiones EV continuas. Estas drogas son análogos estructurales de los metabolitos naturales (metabolitos falsos) que sustituyen a las purinas o pirimidinas normales. Las principales toxicidades de tales drogas son de naturaleza mielosupresora y gastrointestinal. Los siguientes antimetabolitos son de empleo habitual en animales pequeños con cáncer:

- Arabinósido de citosina (Cytosar-U; Upjohn, Kalamazoo, Mich.)
- Metotrexato (Methotrexate; Lederle, Wayne, N.J.)
- 5-fluorouracilo (5-FU; Roche, Nutley, N.J.); *¡NO DEBE EMPLEARSE EN FELINOS!*
- 6-tioguanina (6-TG; Burroughs Wellcome)
- 6-mercaptopurina (Purinethol; Burroughs Wellcome)
- Azatioprina (Imuran; Burroughs Wellcome)*

Los *antibióticos antitumorales* actúan mediante varios mecanismos (sin especificidad de fase del ciclo celular), de los cuales el más importante parece ser el daño del ADN ocasionado por los radicales libres o por un mecanismo dependiente de la topoisomerasa-II. En la actualidad existen varios antibióticos sintéticos o semisintéticos. Las principales toxicidades de estas drogas son de naturaleza mielosupresora y gastrointestinal; la doxorrubicina y actinomicina D son cáusticas en extremo si se derraman a nivel perivascular y la primera posee efectos cardiotóxicos acumulativos. Los antibióticos antitumorales comprenden:

- Doxorrubicina (Upjohn-Pharmacia, Kalamazoo, Mich.)
- Bleomicina (Blenoxane; Bristol-Myers)
- Actinomicina D (Cosmegen, Merck Sharp & Dohme, West Point, Penn.)
- Mitoxantrona (Novantrone; Lederle)

Los *alcaloides vegetales* derivan de la pervinca *(Vinca rosea)* y de la manzana de Mayo *(Podophyllum peltatum)*. Los derivados de la vinca disrumpen el huso mitótico y por lo tanto tienen especificidad de fase del ciclo celular (activos durante la fase M), mientras que los derivados del *Podophyllum* producen entrecruzamiento en el ADN. La principal toxicidad es el esfacelamiento perivascular si hay extravasación del agente. El etopósido no debe administrarse por ruta EV, porque el vehículo (Tween 80) induce anafilaxia.

Los alcaloides vegetales de empleo común incluyen:

- Vincristina (Oncovin; Eli Lilly, Indianapolis, Ind.)
- Vinblastina (Velban; Eli Lilly)
- Etopósido o VP-16 (VePesid; Bristol-Myers)

Las *hormonas* son de empleo corriente para el tratamiento de las neoplasias hemolinfáticas o tumores endocrinos. Las hormonas de uso habitual incluyen:

- Prednisona
- Testosterona

Con la excepción de los corticosteroides, las hormonas no se recomiendan como antineoplásicos,

*Comúnmente empleada como droga inmunosupresora.

*La mayoría de estas drogas en la actualidad están disponibles como genéricos.

porque se asocian con efectos adversos relevantes en los animales.

Los agentes misceláneos consisten en drogas con un mecanismo de acción, que ya sea se desconoce o difiere de aquellos ya descriptos. Los agentes misceláneos de empleo corriente en animales pequeños con cáncer comprende:

- *DTIC (DTIC;* Dome, Weshhaven, Conn.)
- L-asparaginasa (Elspar; Merck Sharp & Dohme)

LECTURAS SUGERIDAS

Couto CG: Principles of chemotherapy. In *Proceedings of the Tenth Annual Kal Kan Symposium for the Treatment of Small Animal Diseases*, 1986, pp 29-36.

Helfand SC: Principles and applications of chemotherapy, *Vet Clin North Am* 20:987-1013, 1990.

Moore AS: Recent advances in chemotherapy for non-lymphoid malignant neoplasms, *Compend Cont Educ Pract Vet* 15:1039-1052, 1993.

Vail DM: Recent advances in chemotherapy for lymphoma in dogs and cats, *Compend Cont Educ Pract Vet* 15:1031-1037, 1993.

Complicaciones de la quimioterapia antineoplásica

GENERALIDADES, *1184*

TOXICIDAD HEMATOLOGICA, *1185*

TOXICIDAD GASTROINTESTINAL, *1188*

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD, *1188*

TOXICIDAD DERMATOLOGICA, *1189*

PANCREATITIS, *1190*

CARDIOTOXICIDAD, *1191*

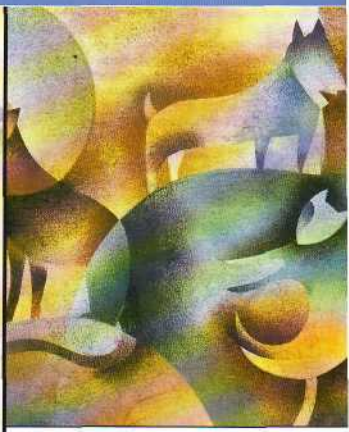
UROTOXICIDAD, *1191*

HEPATOTOXICIDAD, *1192*

NEUROTOXICIDAD, *1192*

TOXICIDAD PULMONAR, *1192*

SINDROME DE LISIS TUMORAL AGUDA, *1193*



GENERALIDADES

La mayoría de los agentes antineoplásicos son relativamente no selectivos, porque no sólo destruyen a los tejidos cancerosos en división rápida sino también a parte de los tejidos normales en iguales condiciones (por ej., epitelio velloso, células de la médula ósea). Asimismo, al igual que otras drogas de empleo corriente (por ej., glucósidos digitálicos), la mayoría de las medicaciones anticancerosas poseen un bajo índice terapéutico (proporción terapéutica:tóxica estrecha).

Como los antineoplásicos siguen los principios de la cinética de primer orden (la fracción de células destruidas es directamente proporcional a la dosis utilizada), el aumento de la dosis de una droga particular incrementa la proporción de células cancerosas muertas, mientras también se acrecienta su toxicidad. Esto suele verificarse cuando el cáncer recurre y se administran dosis más altas que las empleadas antes.

Dado que la toxicidad en general tiende a impactar a los tejidos en división rápida, considerando el corto recambio de las células en la médula ósea y epitelio velloso, la mielosupresión y signos gastrointestinales son las toxicidades más frecuentes en la práctica. Otras complicaciones raras de la quimioterapia

comprenden reacciones anafilactoides (o anafilácticas), toxicidad dermatológica, pancreatitis, cardiotoxicidad, toxicidad pulmonar, neurotoxicidad, hepatopatías y urotoxicidad. Las drogas antineoplásicas de empleo corriente en los animales pequeños y sus toxicidades se listan en la tabla 80-1.

Diversos factores pueden potenciar los efectos de los antineoplásicos y por ende acrecentar sus toxicidades. Por ejemplo, las drogas que son excretadas primariamente a través de los riñones (por ej., cisplatino) son más tóxicas para los pacientes con enfermedad renal; por ello, en tales casos suelen recomendarse la reducción de la dosis o el empleo de un agente alternativo.

Sumados a los efectos directos de algunas drogas sobre los diferentes sistemas orgánicos, la rápida destrucción de ciertas células neoplásicas (células de linfoma) puede generar disturbios metabólicos repentinos que redundan en signos clínicos agudos simulando aquellos de la toxicidad medicamentosa (depresión, vómito, diarrea). Este problema se conoce como *síndrome de lisis tumoral aguda* (SLTA) (véase pág. 1193).

En general, los gatos parecen ser más susceptibles que los perros a ciertos efectos adversos de la quimioterapia (por ej., anorexia, vómito). Algunas razas caninas, incluyendo Collie y sus cruzas, Antiguo pastor inglés y Terrier blanco de West Highland, también parecen ser más proclives a algunas de las reacciones adversas agudas a la quimioterapia (signos gastrointestinales y mielosupresión) que la población canina general.

La prevalencia global de la toxicidad de los diferentes protocolos de quimioterapia es considerablemente menor en los perros y gatos (alrededor de 5-40%) que en los pacientes humanos (75-100%) tratados con drogas o combinaciones similares. Una encuesta reciente de propietarios cuyas mascotas fueron tratadas con una variedad de protocolos de quimioterapia en el Hospital Escuela de la Universidad Estatal de Ohio, reveló que más del 80% consideraba que la calidad de vida del animal fue igual o mejor que antes de iniciar el tratamiento.

TOXICIDAD HEMATOLOGICA

El índice mitótico y la fracción de crecimiento elevados (40-60%) de las células de la médula ósea predisponen a este órgano a una importante toxicidad en respuesta a las drogas antineoplásicas. La toxicidad hematológica constituye la complicación más común de la quimioterapia y a menudo las citopenias intensas que ocurren, muchas veces con riesgo para la vida, justifican el cese temporario o permanente del o los productos utilizados. Los agentes comúnmente incriminados en este tipo de toxicidad se agrupan en la tabla 80-1.

No es complicado anticipar la línea celular que será impactada, sobre la base de los tiempos de tránsito medular y vidas medias circulantes de los elementos formes. Por ejemplo, el tiempo de tránsito medular y vida media circulante de los glóbulos rojos caninos son de casi 7 y 120 días, para las plaquetas son 3 y 4-6 días y para los granulocitos 6 días y 4-8 horas, respectivamente. De este modo, la neutropenia ocurrirá en primer término seguida por la trombocitopenia. La anemia inducida por la quimioterapia es rara en extremo en los caninos y felinos y si se produce, es de comienzo tardío (3-4 meses después de iniciar el tratamiento). Otros factores relacionados con el paciente (por ej., desnutrición, edad avanzada, disfunción orgánica concurrente) y factores relacionados con el tumor (por ej., infiltración de la médula ósea, metástasis parenquimatosas diseminadas) también pueden afectar el grado de la citopenia.

Si bien la trombocitopenia probablemente sea tan frecuente como la neutropenia, rara vez tiene la intensidad para inducir sangrado espontáneo y por ende

TABLA 80-1

Toxicidad de los agentes antineoplásicos en felinos y caninos

Toxicidad	DOX	BLEO	ACT	CTX	LEUK	CISP	MTX	araC	5-FU	L-asp	VCR	VBL	DTIC
Mielosupresión	S	N	M	M/S	N/M	M	M/S	M/S	M	N/M	N/M	M/S	M/S
Vómito/diarrea	M/S	N	M	M	N/M	M/S	M/S	N/M	N/M	N	N/M	N/M	M/S
Cardiotoxicidad	M/S	N	N	N/?	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Neurotoxicidad	N	N	N	N	N	N	N	N	M	N/M?	N/M	N	N
Hipersensibilidad	M/S	N	N	N	N	N	N	N	N	M/S	N	N	N
Pancreatitis	M	N	N	N/M	N	N	N	N/M	N	M/S	N	N	N/M
Esfacelamiento perivascular	S	N	M/S	N	NA	N/M	N	N	N/M	N	M/S	M/S	M/S
Urotoxicidad	?	N	N	M/S	N	M/S	M	N	N	N	N	N	N

DOX, Doxorrubicina; *BLEO*, bleomicina; *ACT*, actinomicina; *CTX*, ciclofosfamida; *LEUK*, clorambucilo; *CISP*, cisplatino; *MTX*, metotrexato; *araC*, arabinósido de citosina; *5-FU*, 5-fluorouracilo; *L-asp*, L-asparagina; *VCR*, vincristina; *VBL*, vinblastina; *DTIC*, dacarbazina; *N*, ninguna; *M*, leve a moderada; *S*, intensa; *NA*, no aplicable; *?*, cuestionable.

no se la describirá en detalle. En líneas generales, en la mayoría de los perros y gatos con trombocitopenia inducida por la quimioterapia, los recuentos plaquetarios son mayores de 50.000 células/μl. El sangrado espontáneo no suele presentarse hasta que los recuentos plaquetarios son menores de 30.000/μl. Los protocolos empleados hoy día en nuestro hospital que se asocian con una trombocitopenia anticipada son la doxorrubicina y dacarbazina (ADIC) y D-MAC (véase protocolos al final de la sección) en pacientes caninos. Los recuentos plaquetarios asociados con estos protocolos por lo regular son menores de 50.000/μl. La trombocitosis es común en gatos y perros tratados con vincristina (Oncovin; Eli Lilly, Indianapolis, Ind.).

La granulocitopenia (neutropenia) por lo usual constituye la citopenia limitante de la dosis y en ocasiones conduce a una sepsis que amenaza la vida. El nadir de muchas drogas (punto más bajo en la curva) suele ocurrir a los 5-7 días después del tratamiento y los recuentos de neutrófilos se normalizan dentro de las 36 a 72 horas del nadir. Los perros y gatos con recuentos neutrofílicos menores de 2000 células/μl deben ser vigilados de cerca por el surgimiento de sepsis, aunque las sepsis masivas rara vez suceden en pacientes con recuentos por encima de los 1000 neutrófilos/μl. La patogenia en los pacientes neutropénicos es la siguiente: primero, la muerte y descamación de las células del epitelio criptal inducidas por la quimioterapia ocurren en simultáneo con la mielosupresión; luego, las bacterias entéricas son absorbidas a través de la barrera mucosa lesionada dentro de la circulación sistémica; y por último, como el número de neutrófilos circulantes no es suficiente para fagocitar y destruir a los microorganismos invasores, múltiples órganos experimentan la colonización con la bacteria y el desenlace es la muerte a menos que el paciente sea tratado en forma adecuada.

Es importante identificar al paciente neutropénico séptico mediante el laboratorio, ya que los signos cardinales de la inflamación (eritema, tumefacción, aumento de la temperatura, dolor y función anormal) pueden faltar porque no existen suficientes neutrófilos que participen en el proceso inflamatorio. Lo mismo es válido para los patrones radiográficos compatibles con la inflamación; por ejemplo, los perros con neutropenia y neumonía bacteriana diagnosticados sobre la base de los hallazgos citológicos y microbiológicos en el material del lavado transtraqueal a menudo tienen signos radiográficos torácicos normales (fig. 80-1). Como regla general, si un paciente muy neutropénico (recuento neutrofílico menor de 500/μl) es evaluado por pirexia (40°C), la fiebre debería atribuirse a los pirógenos bacterianos hasta demostrar lo contrario y el animal debe tratarse en forma agresiva con la terapia antimicrobiana (véase a continuación).

Todos los perros y gatos sometidos a quimioterapia deben tener actualizadas sus vacunaciones; sin embargo, debe evitarse el empleo de vacunas vivas modificadas porque pueden inducir enfermedad en los animales inmunosuprimidos. El chequeo hematológico del paciente que recibe quimioterapia constituye el medio más efectivo para evitar la sepsis/san-

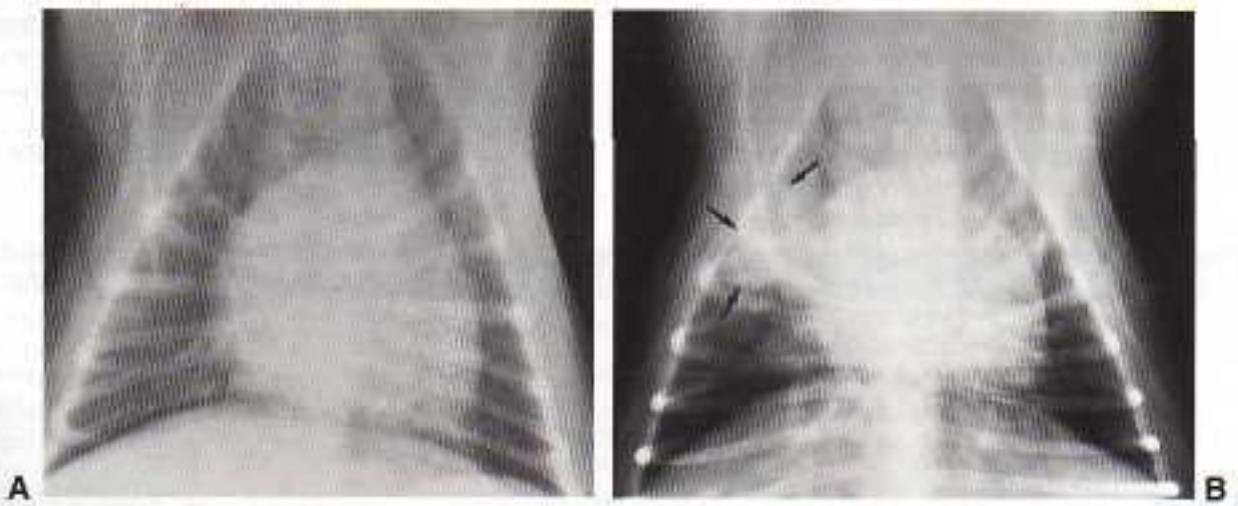


Figura 80-1 Placas radiográficas torácicas de un Terrier de Boston, macho castrado, 5 años de edad, con linfoma multicéntrico tratado con quimioterapia ADIC. Este paciente se presentó como emergencia debido a depresión, fiebre y secreción nasal bilateral leve. El recuento neutrofílico en la admisión fue de 2500/μl. Los signos radiográficos torácicos se consideraron normales en el momento (**A**), pero una muestra de lavado transtraqueal contenía bacterias. Dos días después, cuando el recuento de neutrófilos incrementó hasta 16.300/μl se evidenciaron áreas focales de neumonía (**B**). (De Couto CG: Management of complications of cancer chemotherapy, *Vet Clin North Am* 20:1037-1053, 1990, con autorización.)

grado grave, riesgosa para la vida, secundaria a la mielosupresión. El hemograma completo debe realizarse cada semana o semana de por medio (dependiendo del protocolo de tratamiento) y el o los agentes mielosupresores se suspenden temporalmente (o la dosis se reduce) si el recuento neutrofílico disminuye hasta menos de 2000 células/µl o si el recuento plaquetario declina hasta menos de 50.000 células/µl. La suspensión de la terapia, por dos o tres administraciones, suele brindar el tiempo suficiente para que los recuentos celulares se normalicen. Cuando se reinstituye la terapia, se recomienda administrar sólo el 75% de la dosis inicial y se aumenta durante las siguientes 2 o 3 semanas hasta alcanzar la posología recomendada (o la dosis que no ocasione citopenias marcadas).

Desde el punto de vista clínico, los pacientes neutropénicos pueden clasificarse como febriles o afebriles. Los pacientes neutropénicos febriles deben manejarse en forma agresiva, porque suelen ser sépticos. De este modo, la fiebre en el animal neutropénico representa una emergencia médica. El siguiente protocolo es el que utilizamos en la actualidad en nuestro hospital. Primero, se efectúa un examen físico detallado para buscar un foco séptico, se coloca un catéter EV permanente en forma aséptica y se hace fluidoterapia según se requiera. Todos los agentes antineoplásicos se suspenden en lo inmediato, con la excepción de los corticosteroides, que deben reducirse en forma gradual a los efectos de no inducir un hipoadrenocorticismo agudo. Con rapidez se extrae sangre para hacer el hemograma completo y la determinación de los electrólitos séricos, glucemia y concentración del nitrógeno ureico. También se extrae orina para efectuar su análisis y cultivo. Pueden obtenerse 2 o 3 muestras de sangre recolectadas en forma aséptica a intervalos de 30 minutos para cultivo bacteriano aeróbico y anaeróbico y prueba de sensibilidad, aunque esto en general no es necesario porque los microorganismos aislados son bastante predecibles (véase discusión previa). Después de recolectar el segundo grupo de muestras para hemocultivo, se instituye la terapia empírica con una combinación de antibióticos bactericidas. Empleamos una combinación de gentamicina (2,2 mg/kg EV cada 8 horas o 6-7 mg/kg EV cada 24 horas) o amikacina (5-10 mg/kg EV cada 8 horas o 15-20 mg/kg EV cada 24 horas) y cefalotina (20 mg/kg EV cada 8 horas), porque la mayor parte de las bacterias aisladas en tales pacientes corresponden a los Enterobacteriaceae y estafilococos, organismos que suelen ser susceptibles a estas medicaciones. Una vez que el recuento neutrofílico se normaliza y la condición del enfermo es clínicamente normal (por lo regular dentro de las 72-96 horas), la antibioticoterapia se suspende y se brinda el alta, con instrucciones al propietario para que administre sulfadiazina/trimetoprima (ST) en dosis de 13-15 mg/kg bucal cada 12 horas durante 5-7días.

En nuestro hospital el rendimiento para tres muestras de hemocultivos en perros con cáncer, fiebre y recuentos neutrofílicos normales a altos es de alrededor del 40%, mientras que se aproxima al 30% para los casos con cáncer, fiebre y neutropenia. Los microbios aislados en el primer grupo por lo regular comprenden *Streptococcus* sp, *Staphylococcus* sp, *Enterobacter* sp, *Klebsiella* sp y *Escherichia coli*, en orden de frecuencia decreciente. En los perros neutropénicos febriles las bacterias aisladas incluyen sobre todo *Klebsiella* sp y *E. coli*, con *Staphylococcus* sp aislado en menos del 20% de los casos.

Los pacientes neutropénicos, afebriles y asintomáticos pueden tratarse como ambulatorios, suspendiendo la o las drogas, como se describiera y administrando ST (13-15 mg/kg bucal cada 12 horas). Si el paciente es afebril pero tiene signos constitucionales, se lo considera séptico y se trata de acuerdo a lo detallado. Si la neutropenia no es grave (más de 2000 células/µl), no se requiere tratamiento y el animal sólo debe ser supervisado por el propietario. Este es instruido para tomar la temperatura rectal 2 veces al día y avisar al profesional si desarrolla la pirexia, en cuyo caso el paciente es tratado como neutropénico y febril. La ST elimina la flora intestinal aeróbica pero preserva a los anaerobios, los cuales son un componente importante del sistema defensivo *local debido a su capacidad para producir factores* antibióticos locales. Asimismo, la ST es activa contra muchos patógenos aislados en los pacientes con cáncer y alcanza concentraciones terapéuticas en sangre y tejidos y también elevados niveles intragranulocíticos.

La mielosupresión puede combatirse con el uso del carbonato de litio (10 mg/kg bucal), factor estimulante de colonia-granulocito humano recombinante (G-CSF; Neupogen; AmGen, Thousand Oaks, Calif.; 5 µg/kg SC cada 12 horas) o productos que estimulen la liberación del G-CSF endógeno (por ej., productos bacterianos). Aunque se realizaron varios estudios para evaluar el papel del G-CSF o factor estimulante de colonia-granulocito-macrófago (GM-CSF) en caninos y felinos, es poco probable que estos agentes encuentren un lugar en veterinaria debido a sus costos elevados (aproximadamente $ 30-100/día), el hecho que los animales puedan montar una respuesta humoral a esta proteína de origen humano y que el recuento neutrofílico se normalice dentro de las 36-72 horas en los perros con neutropenia inducida por la quimioterapia (sin la necesidad de G-CSF exógeno).

TOXICIDAD GASTROINTESTINAL

Aunque menos común que la mielosupresión, la toxicidad gastrointestinal es una complicación relativamente común de la quimioterapia antineoplásica en los animales. Desde el punto de vista clínico, pueden ocurrir dos tipos principales de complicaciones gastrointestinales: gastroenterocolitis y la combinación de anorexia, náusea y vómitos.

Aunque los resultados de estudios controlados no están disponibles, la náusea y el vómito no parecen ser tan frecuentes en los animales como en los pacientes humanos tratados con drogas y dosis similares. Las drogas asociadas con náusea y vómito en caninos o felinos incluyen dacarbazina (DTIC), cisplatino, doxorrubicina (primariamente en felinos), metotrexato, actinomicina D, ciclofosfamida y 5-fluorouracilo (5-FU) (véase tabla 80-1).

La anorexia, náusea y vómito agudos causados por drogas inyectables por lo usual se evitan administrando los agentes ofensivos mediante infusión EV lenta. Si estos inconvenientes persisten pese a esta medida, pueden administrarse antieméticos como la metoclopramida (Reglan; A.H. Robins, Richmond, Va.) en dosis de 0,1-0,3 mg/kg EV, SC o bucal cada 8 horas, o proclorperazina (Compazine; Smith Kline & French Laboratories, Filadelfia, Pa.) en dosis de 0,5 mg/kg IM cada 8-12 horas. Otros antieméticos que pueden ser eficaces en los perros con emesis inducida por quimioterapia son el butorfanol (Torbugesic, Fort Dodge Labs, Fort Dodge, Iowa), en dosis de 0,3-0,4 mg/kg IM cada 6 horas, y el ondansetron (Zofran; Glaxo Research; Triangle Park, NC), en dosis de 0,1 mg/kg EV inmediatamente antes de la quimioterapia y cada 6 horas después; esta última droga es muy onerosa para empleo en caninos. (Para información adicional sobre este tema, consúltese el cap. 30.) Dos agentes, metotrexato y ciclofosfamida, que por lo común se administran por boca también pueden inducir anorexia, náusea y vómito. El metotrexato suele ocasionar anorexia y vómito 2-3 semanas después de comenzar la terapia en los perros; estos efectos adversos por lo común se controlan con la metoclopramida, en la dosis antes mencionada. Si estas manifestaciones persisten, se puede llegar a suspender la administración del metotrexato. La ciclofosfamida tiende a inducir anorexia o vómito en los felinos. La ciproheptadina (Periactin; Merck Sharp & Dohme, West Point, Pa.) en dosis de 1-2 mg (dosis total) bucal cada 8-12 horas, es bastante efectiva como estimulante del apetito y antinauseoso.

La gastroenterocolitis es de presentación inusual en los pacientes que reciben drogas antineoplásicas. Los agentes que en ocasiones causan mucositis comprenden metotrexato, 5-FU, actinomicina D y doxorrubicina. Rara vez ocurre en asociación con otros alquilantes como la ciclofosfamida. De las drogas ya mencionadas, sólo la doxorrubicina y el metotrexato parecen ser de importancia clínica. Sobre la base de nuestra experiencia, el Collie y sus cruzas, Antiguo pastor inglés y Terrier blanco de West Highland parecen ser susceptibles en extremo a la enterocolitis inducida por la doxorrubicina.

La enterocolitis inducida por la doxorrubicina se caracteriza por el desarrollo de diarrea hemorrágica (con o sin vómito), primariamente del tipo de intestino grueso, 3-7 días después de la administración de la droga. La fluidoterapia de sostén (si es necesaria) y el tratamiento con dosis terapéuticas de productos a base de subsalicilato de bismuto (Pepto-Bismol; 3-15 ml bucal cada 6-8 horas) suelen ser eficaces en el control de los signos clínicos, los cuales por lo regular resuelven en 3-5 días. La administración de Pepto-Bismol 1-7 días después del tratamiento puede aliviar o prevenir estos signos en los perros con riesgo de gastroenterocolitis (razas destacadas, paciente con antecedentes de esta toxicidad). La gastroenteritis asociada con la administración de metotrexato bucal por lo general ocurre al menos 2 semanas después; el tratamiento es similar al sugerido para la enterocolitis inducida por la doxorrubicina.

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

Las reacciones de hipersensibilidad tipo I agudas en ocasiones se documentan en perros que reciben L-asparaginasa (Elspar; Merck Sharpe & Dohme) o doxorrubicina (Adriamycin; Upjohn-Pharmacia; Kalamazoo, Mich.) por ruta parenteral y son habituales en los pacientes caninos tratados con etopósido EV (VePesid; Bristol-Myers, Evansville, Ind.). Sin embargo, la reacción a la doxorrubicina no parece ser una reacción de hipersensibilidad verdadera, porque este agente puede inducir la desgranulación directa de las células cebadas con independencia de la mediación por la IgE. El etopósido puede administrarse con seguridad en los perros por ruta bucal. Las reacciones de hipersensibilidad a los antineoplásicos son raras en extremo en los felinos y por ello no serán descriptas.

Las anormalidades clínicas en los perros con reacciones de hipersensibilidad a los antineoplásicos son similares a las conocidas para otros tipos de tales respuestas (en primer lugar son de naturaleza tegumentaria y gastrointestinal). Los signos típicos se advierten durante o brevemente después de la administración de la droga e incluyen sacudidas cefálicas (causadas por prurito ótico), urticaria y eritema generalizados, inquietud, en ocasiones vómitos y rara vez colapso inducido por hipotensión.

La mayor parte de las reacciones anafilácticas sisté-

micas pueden prevenirse pretratando al paciente con antihistamínicos H_1 (difenhidramina, 1-2 mg/kg IM 20-30 minutos antes de la administración de la droga) y dando ciertas drogas (por ej., L-asparaginasa) por ruta SC o IM más que por EV. Si el agente no puede administrarse por otras rutas (doxorrubicina), se lo diluye y suministra mediante infusión EV *lenta*.

El tratamiento de las reacciones agudas de hipersensibilidad comprende la suspensión inmediata del agente y la administración de antihistamínicos H_1 (difenhidramina, 0,2-0,5 mg/kg mediante infusión EV lenta), fosfato sódico de dexametasona (1-2 mg/kg, EV) y fluidoterapia, si es necesaria. Si la reacción sistémica es pronunciada, debe emplearse epinefrina (0,1-0,3 ml de una solución 1:1000 IM o EV). Una vez que remite la reacción, puede continuarse la administración de ciertos agentes como la doxorrubicina. Los antihistamínicos H_1 EV deben utilizarse con prudencia en los felinos, porque pueden ocasionar depresión aguda del sistema nervioso central que lleva a la apnea.

TOXICIDAD DERMATOLOGICA

Es poco usual que los agentes antineoplásicos provoquen toxicidad dermatológica en los animales pequeños. Sin embargo, pueden ocurrir tres tipos de toxicidades dermatológicas: necrosis tisular local (originada por extravasación), retardo del crecimiento piloso y alopecia e hiperpigmentación.

La necrosis tisular local resultante de la extravasación de vincristina, vinblastina, actinomicina D o doxorrubicina se reconoce de manera ocasional en los pacientes caninos tratados con tales drogas pero es excepcional en los felinos. La patogenia de esta toxicidad apenas se comprende; sin embargo, estas drogas son cáusticas en extremo para los tejidos perivasculares, causando necrosis tisular moderada a intensa. Como consecuencia, se debe intentar asegurar que estos fármacos se administren por ruta venosa estricta. Sumada a esta complicación, algunos retrievers (Labrador y dorado) parecen experimentar prurito o malestar alrededor de la inyección EV, aun dando la droga por vena. Estas alteraciones con frecuencia motivan el lamido y desarrollo de una dermatitis piotraumática ("manchas calientes") a las horas de la inyección. En tales pacientes, la aplicación de un vendaje sobre el sitio de la inyección o colocación de un collar isabelino previenen este tipo de reacción.

Para evitar o minimizar la inyección extravascular de drogas cáusticas, se las debe administrar con un catéter EV permanente, calibre 22 a 23, sobre la aguja o catéter mariposa calibre 23 a 25. En nuestro hospital utilizamos al primero para administrar doxorrubicina y al segundo para la infusión de los alcaloides de la vinca y actinomicina D. Las drogas cáusticas deben diluirse antes de la administración (vincristina hasta una concentración final de 0,1 mg/ml y doxorrubicina hasta 0,5 mg/ml) y la permeabilidad del sitio de inyección EV se asegura con la aspiración intermitente hasta la aparición de sangre en el catéter. Si el sitio no es permeable, el catéter debe insertarse en otra vena. Las recomendaciones para el manejo de los derrames extravasculares se brindan en la tabla 80-2.

TABLA 80-2

Recomendaciones para el manejo de las inyecciones perivasculares de drogas antineoplásicas cáusticas en felinos y caninos

1. No extraer el catéter EV.
2. Administrar 10-50 ml de solución salina estéril mediante el catéter (en el intento de diluir la droga).
3. Con una aguja calibre 25, administrar 10-20 ml de solución salina estéril a nivel SC en el área afectada.
4. Inyectar 1-4 mg de fosfato sódico de dexametasona SC en el área afectada (en el intento de estabilizar las membranas lisosómicas y plasmáticas).
5. Aplicar compresas frías o congelantes en el área durante 48-72 horas (para causar vasoconstricción y prevenir la diseminación local de la droga y reducir el metabolismo tisular local).

Si, a pesar de estas precauciones, se produce una reacción tisular local, ésta desarrolla en 1-7 días después del derrame perivascular de los alcaloides de la vinca o actinomicina D y a los 7-15 días después de la extravasación de la doxorrubicina. La necrosis tisular resultante de la extravasación de doxorrubicina es mucho más pronunciada que la asociada con otros agentes, porque esta droga es muy cáustica y persiste en los tejidos hasta 16 semanas. Los signos clínicos incluyen dolor, prurito, eritema, dermatitis húmeda y necrosis del área afectada; puede haber esfacelamiento tisular grave (fig. 80-2). Si desarrollan reacciones tisulares locales, se las puede tratar de la siguiente manera:

1. Aplicar ungüento antibiótico (con o sin corticosteroides) en la zona afectada.
2. Vendar el área (y cambiar los vendajes a diario).
3. Prevenir la automutilación mediante la colocación de un collar isabelino o bozal.
4. Si no hay contaminación bacteriana (descartada sobre la base de cultivos microbianos negativos), se pueden inyectar 10-20 mg de acetato de metilprednisolona (Depo-Medrol; Upjohn, Kalamazoo, Mich.) vía SC en el área lesionada para combatir el prurito y la inflamación.
5. Si hay necrosis marcada o gangrena por la contaminación con anaerobios, se debe proceder con el desbridamiento quirúrgico local.

Figura 80-2 Necrosis tisular después de la inyección extravascular de doxorrubicina en un paciente canino. Nótese el esfacelamiento local de espesor completo.

6. En el caso de una necrosis intensa de partes blandas inducida por la doxorrubicina, puede llegarse a la amputación del miembro afectado.

En los perros y gatos tratados con quimioterapia es más frecuente el retardo del crecimiento piloso que la alopecia. Esto es un rasgo que contrasta con el caso de los pacientes humanos, en quienes la calvicie pronunciada es una complicación predecible de la terapia. Dado que la mayor parte de los antineoplásicos afectan a los tejidos en división rápida, las células en fase de anagenia (crecimiento) del ciclo del pelo por lo usual son las más afectadas. En consecuencia, el pelo tarda en reaparecer en las zonas rasuradas antes o durante la quimioterapia. También es habitual el pelechado excesivo.

La alopecia se presenta con mayor predominio en las razas lanudas como Caniche, Schnauzer y Terrier azul de Kerry (fig. 80-3). Primariamente interesa los pelos táctiles en los perros y gatos de pelajes cortos. Aunque se desconoce el motivo real de la alopecia inducida por la quimioterapia en los perros lanudos, la prolongada fase anagénica y crecimiento piloso sincrónico, comparable con lo que sucede en las personas, puede hacer que estos animales sean proclives a tal efecto tóxico. Las drogas que suelen asociarse con retardo del crecimiento piloso y alopecia comprenden ciclofosfamida, doxorrubicina, 5-FU, 6-tioguanina e hidroxiurea (Hydrea; E.R. Squibb & Sons, Princeton, N.J.). La alopecia y

Figura 80-3 Alopecia en un Schnauzer de 7 años tratado con quimioterapia ADIC. Nótense el pelaje corto y su aclaramiento.

retardo del crecimiento piloso suelen resolver poco después de suspender la droga ofensiva.

Es raro que las drogas antineoplásicas ocasionen *hiperpigmentación* en los perros y es excepcional en los felinos. La hiperpigmentación cutánea que afecta a la cara, abdomen ventral y flancos es común en perros tratados con protocolos que contienen doxorrubicina y bleomicina.

PANCREATITIS

La pancreatitis es una entidad bien reconocida en los pacientes humanos tratados con quimioterapia. Las drogas incriminadas en las personas comprenden corticosteroides, azatioprina, 6-mercaptopurina, L-asparaginasa, arabinósido de citosina y la quimioterapia combinada. En la bibliografía aparecieron informes esporádicos de pancreatitis en caninos (pero no en felinos) medicados con quimioterápicos e inmunosupresores.

En varios perros tratados con L-asparaginasa o quimioterapia combinada documentamos el surgimiento de pancreatitis aguda. Los casos de poliquimioterapia recibieron COAP (ciclofosfamida, vincristina, arabinósido de citosina y prednisona), ADIC (doxorrubicina y DTIC) o VAC (vincristina, doxorrubicina y ciclofosfamida). Los signos clínicos emergían 1-5 días luego de comenzar la quimioterapia y consistían en anorexia, vómito y depresión. Los hallazgos del examen físico en estos pacientes resultaron inespecíficos y el dolor abdominal fue raro. Las actividades lipasa y amilasa séricas estuvieron elevadas en todos los casos y la evidencia ultrasonográfica de pancreatitis se detectó en aproximadamente la mitad de los perros. Los animales fueron tratados con fluidoterapia EV y las manifes-

taciones clínicas resolvieron dentro de los 3-10 días en la mayoría de los casos.

Es difícil prevenir la pancreatitis inducida por la quimioterapia, porque no es una complicación predecible. Como precaución general, no utilizamos L-asparaginasa en los perros con elevado riesgo de pancreatitis (hembras obesas de edad media a avanzada). Como medida adicional, los pacientes tratados con drogas que pueden inducir pancreatitis deberían consumir una dieta hipograsa.

CARDIOTOXICIDAD

La cardiotoxicidad es una complicación relativamente común de la terapia con doxorrubicina en los caninos, pero parece ser bastante rara en los felinos. Se reconocieron dos tipos de cardiotoxicidad inducida por la doxorrubicina en el perro: una reacción aguda que tiene lugar durante o poco después de la administración y una toxicidad acumulativa crónica. La toxicidad aguda está caracterizada por arritmias cardíacas (sobre todo taquicardia sinusal) que se establecen durante o al poco tiempo de concluir la infusión de la droga. Este fenómeno se debería a la liberación de catecolaminas (mediada por la histamina) inducida por la doxorrubicina, porque la taquicardia sinusal e hipotensión pueden prevenirse pretratando con antihistamínicos H_1 y H_2. Varias semanas o meses después de inyecciones repetidas de la droga desarrollan arritmias persistentes, incluyendo contracciones prematuras ventriculares, contracciones prematuras atriales, taquicardia ventricular paroxística, bloqueos auriculoventriculares de segundo grado y defectos de la conducción intraventricular. Estos disturbios del ritmo por lo usual se asocian con el desarrollo de cardiomiopatía dilatada, similar a la enfermedad espontánea de las razas grandes y Cocker spaniel.

El rasgo llamativo de la cardiotoxicidad crónica es la cardiomiopatía dilatada que se instala después de superar una dosis acumulativa total de aproximadamente 240 mg/m^2 en el perro. La dosis cardiotóxica acumulativa se desconoce en los felinos, pero en apariencia sería de 150-170 mg/m^2. Las lesiones microscópicas reconocidas en los pacientes con cardiomiopatía inducida por la doxorrubicina consisten en la vacuolación de los miocitos, con o sin pérdida de miofibrillas. La sintomatología de la toxicidad en caninos y felinos corresponde a la típica de la insuficiencia cardíaca congestiva (por lo regular izquierda). El tratamiento se basa en suspender la droga ofensiva y administrar agentes cardioactivos como los glucósidos digitálicos o inotrópicos no glucósidos. Una vez que se presenta la cardiomiopatía, el pronóstico es malo, porque las lesiones miocárdicas son irreversibles.

Los animales tratados con doxorrubicina deben vigilarse para evitar la cardiomiopatía fatal. Al respecto, los perros y gatos con disturbios del ritmo subyacentes o deterioro de la contractilidad miocárdica, como lo demostrado por la reducción de la fracción de acortamiento en el modo M o los ecocardiogramas Doppler, no deberían recibir doxorrubicina. También se recomienda que los pacientes medicados con doxorrubicina sean evaluados con ecocardiografía cada 3 ciclos de terapia (9 semanas) para determinar la contractilidad miocárdica y suspender el tratamiento si la fracción de acortamiento está disminuida. En las personas tratadas con doxorrubicina es habitual la biopsia endomiocárdica con el fin de descubrir lesiones submicroscópicas, pero este procedimiento es impráctico en los caninos.

Se han sugerido diversos protocolos en el intento de amortiguar la cardiomiopatía inducida por la doxorrubicina. Lamentablemente, apenas dos demostraron ser promisorios en la prevención o reducción de la cardiomiopatía. De estos, la terapia con doxorrubicina en dosis baja semanal en las personas se asoció con una significativa reducción en la frecuencia de cambios histopatológicos comparado con el esquema convencional cada 3 semanas. Hemos podido administrar una dosis acumulativa total de 500 mg/m^2 en 2 pacientes caninos utilizando un protocolo de 10 mg/m^2 semanal. Un compuesto reciente, el ICRF-187, ofrece un medio promisorio para reducir la cardiotoxicidad crónica inducida por la doxorrubicina; se administraron dosis mayores de 500 mg/m^2 en perros sin inducir cardiotoxicidad significativa. Empero, esta droga aún no está disponible en el comercio en los Estados Unidos.

UROTOXICIDAD

Las vías urinarias rara vez son afectadas por reacciones adversas a los antineoplásicos en los animales pequeños. Apenas dos complicaciones específicas son de importancia clínica en los pacientes veterinarios con cáncer: nefrotoxicidad y cistitis hemorrágica estéril. En los caninos también se reconocieron los carcinomas de células transicionales de la vejiga urinaria asociados con la administración crónica de ciclofosfamida.

La nefrotoxicidad rara vez se identifica en los perros y gatos tratados con quimioterapia. Aunque en estas especies suelen emplearse diversas drogas con potencialidad nefrotóxica, sólo la doxorrubicina (primariamente en los felinos), cisplatino (en caninos) y el metotrexato en dosis intermedias a elevadas (en caninos) son motivo de preocupación. La doxorrubicina puede ser una nefrotoxina en el gato y la toxicidad acumulativa limitante en esta especie puede ser renal más que cardíaca. La doxorrubicina puede inducir ne-

frotoxicosis en los perros con enfermedad renal preexistente y en aquellos que también reciben otras nefrotoxinas, como los antibióticos aminoglucósidos.

La cistitis hemorrágica estéril es una complicación relativamente común de la administración crónica de ciclofosfamida en los perros; rara vez, también puede ser de presentación aguda después de la primera dosis. Esta toxicidad es rara en extremo en los felinos. Los signos clínicos agudos y cambios en el análisis de orina compatibles con la cistitis hemorrágica estéril desarrollaron después de la primera inyección en 3 perros tratados en nuestro hospital con 100 mg/m^2 de ciclofosfamida EV y en 4 que recibieron 300 mg/m^2 de la droga por ruta bucal. La cistitis estéril en apariencia se debe a los efectos irritantes de uno de los metabolitos de la ciclofosfamida (acroleína). El problema se presenta en casi el 5-25% de los perros y 1-3% de los gatos tratados con ciclofosfamida, por lo regular después de 18 semanas de terapia. La furosemida administrada en forma concomitante con ciclofosfamida parece reducir la prevalencia de la cistitis.

La diuresis forzada parece reducir la intensidad o prevenir esta complicación. Por lo usual recomendamos administrar la ciclofosfamida en las horas matinales, permitiendo que el animal orine con frecuencia (si es casero), salar la comida y utilizar prednisona el mismo día (si el protocolo contempla su empleo).

Las manifestaciones clínicas de la cistitis hemorrágica estéril son similares a las conocidas para otras afecciones de las vías urinarias inferiores e incluyen polaquiuria, hematuria y disuria. El análisis de la orina suele revelar la presencia de sangre y el incremento leve a moderado del número de glóbulos blancos, pero sin microorganismos. El tratamiento de esta complicación consiste en suspender la droga ofensiva, forzar la diuresis, disminuir la inflamación de la pared vesical y prevenir las infecciones bacterianas secundarias. La cistitis resuelve en la mayoría de los perros dentro de 1-4 meses después de suspender la ciclofosfamida. También utilizamos furosemida (Lasix) en dosis de 2 mg/kg bucal cada 12 horas por sus efectos diuréticos, prednisona en dosis de 0,5-1 mg/kg bucal cada 24 horas por sus acciones antiinflamatorias (y diuréticas) y la combinación ST en dosis de 13-15 mg/kg bucal cada 12 horas para prevenir la contaminación bacteriana secundaria. Si los signos clínicos empeoran a pesar de estas medidas, puede intentarse la instilación de formol al 1% en agua dentro de la vejiga. La hematuria macroscópica resolvió dentro de las 24 horas y no recurrió en los 2 pacientes caninos así tratados. La infusión intravesical de una solución de dimetilsulfóxido al 25-50% también puede aliviar los signos de la cistitis en los perros.

HEPATOTOXICIDAD

La hepatotoxicidad inducida por quimioterapia es bastante excepcional en caninos y felinos. Con la excepción de las modificaciones hepáticas provocadas por los corticosteroides en el perro, hasta donde sabemos sólo el metotrexato, ciclofosfamida y azatioprina (Imuran; Burroughs Wellcome, Research Triangle Park, N.C.) fueron incriminados o confirmados como hepatotoxinas en los caninos. En nuestra experiencia, la hepatotoxicidad inducida por las drogas antineoplásicas en los animales pequeños es de poca o nula importancia clínica.

NEUROTOXICIDAD

La neurotoxicidad inducida por los antineoplásicos también es rara en extremo en los caninos y felinos. Sin embargo, cada tanto se produce neurotoxicosis en perros tratados con 5-FU, aunque es común en felinos. La neurotoxicidad también puede ocurrir en los perros y gatos que ingieren 5-FU destinado para empleo humano (prescripto por el propietario). Los signos clínicos ocurren con rapidez (3-12 horas) después de la ingesta de la droga y consisten primariamente en excitación y ataxia cerebelosa, que evolucionan hacia la muerte en cerca de un tercio de los perros y la mayoría de los gatos. En forma reciente, se documentó neurotoxicidad en el 25% de los perros tratados con una combinación de actinomicina D, 5-FU y ciclofosfamida (protocolo CDF) para el manejo de carcinomas metastásicos o inoperables en nuestro hospital. Esta prevalencia es mucho más elevada que la asociada con el uso del 5-FU en combinación con otras drogas y puede ser el resultado de las interacciones medicamentosas. Debido a este elevado potencial neurotóxico, esta droga no debe emplearse en los felinos.

TOXICIDAD PULMONAR

La toxicidad pulmonar es rara en extremo en perros y gatos tratados con quimioterapia. Hasta donde sabemos, sólo el cisplatino demostró provocar toxicidad pulmonar en los felinos. La disnea aguda que evoluciona hasta la muerte ocurre dentro de las 48-96 horas de la administración de cisplatino en esta especie. Los hallazgos de necropsia consisten en edema pulmonar y mediastínico y cambios microangiopáticos en la vasculatura pulmonar. Debido al riesgo de esta grave toxicidad, el cisplatino no debe emplearse en el gato; el carboplatino, un derivado del cisplatino, no induce esta toxicidad en los felinos.

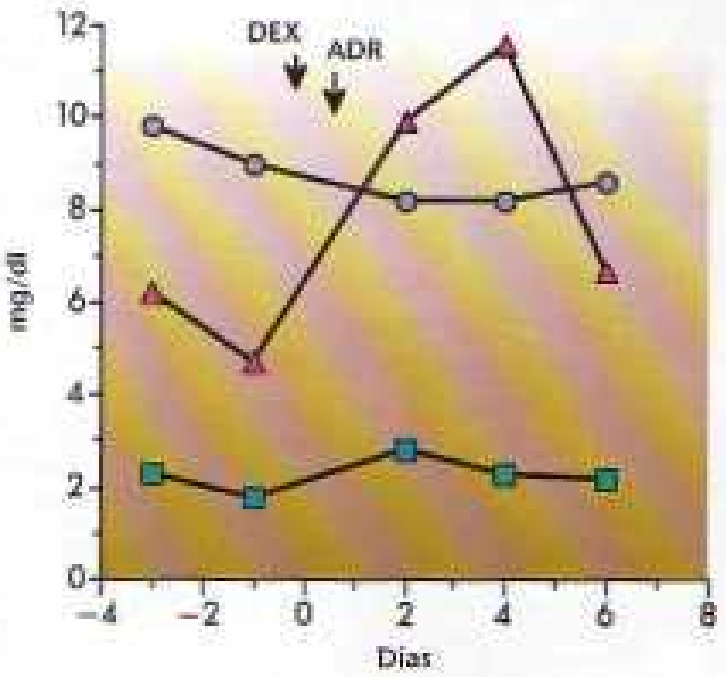


Figura 80-4 Concentraciones séricas del fósforo (Δ), calcio (O) y creatinina (□) en un paciente canino con síndrome de lisis tumoral aguda después de la quimioterapia por un linfoma pulmonar primario. Nótese el incremento de la concentración sérica de fósforo, con disminución ligera de las calcemias y mínimas elevaciones de los niveles de creatinina. *DEX*, Dexametasona; *ADR*, doxorrubicina. (De Couto CG: Management of complications of cancer chemotherapy, *Vet Clin North Am* 20:1037-1053, 1990, con autorización.)

SINDROME DE LISIS TUMORAL AGUDA

En los pacientes humanos la lisis rápida de ciertas células tumorales (por ej., células linfomatosas) poco tiempo después de la quimioterapia puede conducir a un síndrome de hiperuricemia, hiperfosfatemia e hiperpotasemia, ya sea aislados o en combinación. Esta entidad clínica se conoce como *síndrome de lisis tumoral aguda* y se considera secundaria a la liberación de cantidades intracelulares elevadas del fosfato, ácido úrico y metabolitos de los ácidos nucleicos. La concentración intracelular del fósforo en las células leucémicas y del linfoma humanos es 4-6 veces más alta, que aquella en los linfocitos normales y lo mismo parece ser válido en los caninos.

El SLTA canino ocurre sólo en asociación con los linfomas tratados con quimioterapia o terapia radiante, o ambas, y se caracteriza por hiperfosfatemia, con o sin azotemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, acidosis metabólica e hiperuricemia. Es raro en los felinos. Los signos clínicos incluyen depresión, vómito y diarrea y se reconocen a las horas de iniciar la quimioterapia.

Pudimos documentar un SLTA clínicamente evidente después de la quimioterapia en 8 perros con linfoma, durante un período en el cual cerca de 700 pacientes caninos con linfoma recibieron quimioterapia. En la mayoría de los casos las concentraciones séricas de creatinina pretratamiento o de la carga tumoral eran elevadas; un perro tenía hiperactividad enzimática hepática. Dentro de 1-7 días de comenzar la quimioterapia, se presentaban la letargia, vómito y diarrea sanguinolenta en los perros afectados y las concentraciones séricas de fósforo aumentaban en forma marcada (fig. 80-4). La fluidoterapia agresiva y corrección de los disturbios ácido/base y electrolíticos resolvieron las manifestaciones clínicas dentro de los 3 días en 6 perros; los restantes 2 pacientes fallecieron por el SLTA.

LECTURAS SUGERIDAS

Couto CG: Management of complications of cancer chemotherapy, *Vet Clin North Am* 20:1037, 1990.

Crow SE et al: Cyclophosphamide-induced cystitis in the dog and cat, *J Am Vet Med Assoc* 171:259, 1977.

Harvey HJ, MacEwen EG, Hayes AA: Neurotoxicosis associated with use of 5-fluorouracil in five dogs and one cat, *J Am Vet Med Assoc* 171:277, 1977.

Knapp DW et al: Cisplatin toxicity in cats, *J Vet Intern Med* 1:29, 1988.

Laing EJ, Carter RF: Acute tumor lysis syndrome following treatment of canine lymphoma, *J Am Anim Hosp Assoc* 24:691, 1988.

Laing EJ, Miller CW, Cochrane SM: Treatment of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in five dogs, *J Am Vet Med Assoc* 193:233, 1988.

Weller RE: Intravesical instillation of dilute formalin for treatment of cyclophosphamide-induced cystitis in two dogs, *J Am Vet Med Assoc* 172:1206, 1978.

CAPITULO 81

Abordaje del paciente con una masa

ABORDAJE DEL PACIENTE CON UNA MASA SOLITARIA, *1194*

ABORDAJE DEL PACIENTE CON UNA LESION METASTASICA, *1195*

ABORDAJE DEL PACIENTE CON UNA MASA MEDIASTINICA, *1196*

ABORDAJE DEL PACIENTE CON UNA MASA SOLITARIA

Es común que el veterinario práctico atienda a un perro o gato asintomático con una masa solitaria palpable. La masa puede ser superficial (por ej., ganglio linfático preescapular agrandado, masa subcutánea) o profunda (por ej., masa intestinal, ganglio linfático mesentérico agrandado) y a menudo el clínico se pregunta cómo proceder o qué recomendar al propietario.

En tal circunstancia existen varias rutas posibles a seguir:

1. No hacer nada y ver si la masa "desaparece".
2. Evaluar la masa mediante citología.
3. Evaluar la masa mediante histopatología.
4. Hacer una pesquisa amplia, incluyendo hemograma completo, panel de bioquímica sérica, radiología, ultrasonografía abdominal y análisis de orina.

La primera alternativa (no hacer nada y ver si la masa "se va") no es una verdadera opción, el hecho es que una masa representa una anormalidad y por lo tanto debería evaluársela. Como regla general, la mayoría de las masas, con la notable excepción de las lesiones inflamatorias, no regresan en forma espontánea.

En nuestro hospital, el primer paso en la evaluación de una masa solitaria es la realización de la aspiración con aguja fina (AAF) para obtener material destinado a la citología. Con este procedimiento sencillo, relativamente atraumático, rápido y económico, podemos arribar a un diagnóstico presuntivo o definitivo en una gran mayoría de los pacientes. Una vez que identificamos la naturaleza de la masa (neoplásica benigna, neoplásica maligna, inflamatoria o hiperplásica), podemos recomendar estudios complementarios.

La realización de la biopsia para examen histopatológico representa otra alternativa válida. Sin embargo, el costo, trauma del paciente y tiempo para el retorno del informe patológico hacen menos atractiva a esta opción que la AAF. La pesquisa amplia del animal con masa solitaria (opción 4) puede no estar justificada, porque con tales procedimientos rara vez se obtiene información diagnóstica adicional referida a la masa.

Si se establece el diagnóstico citológico de una neoplasia benigna, el clínico enfrenta dos opciones: no hacer nada y observar la masa o eliminarla con cirugía. Como las neoplasias benignas en los perros y gatos rara vez son premalignas (con la notable excepción de la dermatitis solar y carcinomas de células escamosas y tal vez algunas neoplasias mamarias), si el diagnóstico definitivo es de una neoplasia benigna, no es inadecuada la actitud de "aguardar y ver". Si la masa se agranda, inflama o ulcera, entonces se recomienda la escisión quirúrgica. No obstante, el clínico debe recordar que la mayor parte de las neoplasias benignas son de ablación más sencilla cuando son de menor tamaño (no es prudente aguardar hasta que la masa se vuelva voluminosa). Para algunos propietarios es más satisfactoria la opción de operar luego de establecer el diagnóstico.

Si se obtiene un diagnóstico citológico de malignidad (o si los hallazgos son "sugestivos de" o "compatibles con" malignidad), se justifica la pesquisa adicional. Se indican diversas metodologías, dependiendo del diagnóstico citológico (carcinoma vs sarcoma vs tumor de células redondas). Sin embargo, con la excepción de los tumores de células cebadas (las metástasis pulmonares son raras en extremo en los perros y gatos con este tipo tumoral), la radiología torácica se indica para descartar enfermedad metastásica en pacientes caninos y felinos con la mayoría de las neoplasias malignas. Se recomiendan dos incidencias laterales y la ventrodorsal (o dorsoventral) para incrementar la probabilidad de detectar lesiones metastásicas. Las placas radiográficas simples del área afectada también pueden estar indicadas para descartar el compromiso de partes blandas y duras. La ultrasonografía (o radiología) abdominal puede aconsejarse para la estadificación adicional de los pacientes con ciertas neoplasias (por ej., hemangiosarcoma, tumores de células cebadas). El hemograma completo, perfil de bioquímica sérica y análisis de orina pueden rendir información clínica adicional (por ej., síndromes paraneoplásicos, insuficiencia orgánica concurrente).

Si no hay evidencia de enfermedad metastásica, suele recomendarse la escisión quirúrgica de la masa. Si existen lesiones metastásicas y el patólogo confía en el diagnóstico citológico, la quimioterapia constituye la mejor opción viable (véase cap. 78). Si los hallazgos citológicos no permiten inferir un diagnóstico concreto, se recomienda la biopsia incisional o escisional de la masa. No se debería desahuciar a un paciente con lesiones metastásicas, porque los tiempos de sobrevida mayores de 6 meses son comunes en animales con ciertas neoplasias metastásicas.

ABORDAJE DEL PACIENTE CON UNA LESION METASTASICA

A menudo se detectan indicios radiográficos o ultrasonográficos de cáncer metastásico durante la evaluación rutinaria de un paciente con malignidad sospechosa o confirmada o en la indagación del perro o gato con sintomatología indefinida. En tales casos el clínico debería estar familiarizado con el comportamiento biológico de las neoplasias comunes y sus patrones radiológicos y ecográficos característicos (tabla 81-1). Suter y col. (1974) describieron la apariencia radiológica típica de diversas malignidades metastásicas. Asimismo, se debe averiguar si hubo cirugías previas (por ej., la escisión de una masa "con aspecto benigno" que no fue analizada y pudo ser una malignidad primaria).

Si se establece el diagnóstico citológico o histopatológico de malignidad y se detectan lesiones metastásicas mientras se estadifica al paciente, pueden hacerse las recomendaciones terapéuticas (asumiendo que las lesiones metastásicas se han originado a partir del tumor primario previamente identificado). Si las lesiones metastásicas se detectan durante la evaluación del paciente con sintomatología indefinida y sin antecedentes de neoplasia, debería realizarse la citología o histopatología de una o más de tales lesiones a los efectos de hacer la mejor recomendación concerniente a los cursos de acción terapéutica.

El diagnóstico citológico de lesiones pulmonares metastásicas puede establecerse mediante la AAF percutánea ciega de los pulmones. Para ello, el área de aspiración (una con la mayor densidad de lesiones radiográficas) se rasura y prepara en forma aséptica. Con el paciente en decúbito esternal o estación, se avanza con rapidez hasta la profundidad requerida (determinada previamente en las placas radiográficas) una aguja calibre 25 de 2-3 pulgadas (5-7,5 cm), según el tamaño del animal, acoplada a una jeringa de

TABLA 81-1

Comportamiento metastásico de algunas neoplasias habituales en caninos y felinos

Neoplasia	Especie	Focos metastásicos comunes
HSA	C	Hígado, pulmones, riñón, omento, ojo, SNC
OSA	C	Pulmones, hueso
CCE – oral	F, C	Ganglios linfáticos, pulmones
aCA – mamario	F, C	Ganglios linfáticos, pulmones, hueso (?)
aCA – sacos anales	C	Ganglios linfáticos
aCA – próstata	C	Ganglios linfáticos, hueso, pulmones
CCT – vesical	C	Ganglios linfáticos, pulmones, hueso
MCT	C	Ganglios linfáticos, hígado, bazo
MCT	F	Bazo, hígado, médula ósea

C, Caninos; F, felinos; *HSA*, hemangiosarcoma; *OSA*, osteosarcoma; *CCE*, carcinoma de células escamosas; *aCA*, adenocarcinoma; *CCT*, carcinoma de células transicionales; *MCT*, tumor de células cebadas; *SNC*, sistema nervioso central.

12-20 ml; se aplica succión 2 o 3 veces y luego se libera y se extrae la aguja. La confección de los extendidos se describe en el capítulo 77. Cuando se aspiran los pulmones, es común obtener una cantidad de aire o sangre, o ambos, en la jeringa. Las complicaciones asociadas con esta técnica incluyen neumotórax (el paciente debe ser supervisado durante 2-6 horas después del procedimiento y manejado en correspondencia si desarrolla el neumotórax) y sangrado. La AAF de los pulmones no debería realizarse en pacientes con coagulopatías.

Si la AAF pulmonar no logra recolectar una muestra diagnóstica, debe contemplarse la toracotomía para efectuar la biopsia del pulmón. Este procedimiento se asocia con una morbilidad reducida en extremo y debería recomendarse si el propietario considera el tratamiento.

Las lesiones metastásicas en otros órganos o tejidos (por ej., hígado, hueso) también pueden diagnosticarse sobre la base de los hallazgos con la AAF. En el caso de las metástasis esqueléticas, se puede obtener un aspirado con aguja calibre 16 o 18 para médula ósea. Si no se puede realizar el diagnóstico citológico, se indica la biopsia de sustancia (con aguja).

Como se mencionara en el capítulo 78, en la actualidad podemos tratar con buenos resultados a los gatos y perros con neoplasias metastásicas utilizando quimioterapia. Para ello, sin embargo, se necesita conocer el tipo histológico (o citológico) del tumor. Siempre debe tenerse en cuenta que la eutanasia es una opción viable para algunos propietarios.

ABORDAJE DEL PACIENTE CON UNA MASA MEDIASTINICA

Etiología

Diversas lesiones se encuentran como masas mediastínicas anteriores (MMA) durante el examen físico o radiología torácica simple (tabla 81-2). Algunas de estas lesiones son neoplasias malignas y por ello el diagnóstico y tratamiento deberían ser abordados de un modo agresivo en los pacientes con tales masas.

Características clinicopatológicas y diagnóstico

Cuando se evalúa un gato o perro con MMA, existen varios aspectos que deben tenerse en cuenta antes de recomendar un tratamiento específico. Como se destacara (véase cap. 78), el tratamiento prescripto depende del tipo tumoral específico (la ablación quirúrgica puede ser curativa para los perros y gatos con timomas, mientras que la quimioterapia está indicada para aquellos con linfoma). Como los linfomas y timomas son las MMA más corrientes en los animales pequeños, la siguiente descripción se limitará a estas dos neoplasias. Otros tumores que se originan a partir de las estructuras mediastínicas anteriores comprenden quimiodectomas (tumores de la base cardíaca), carcinomas tiroideos ectópicos y lipomas. Las lesiones no neoplásicas del mediastino comprenden principalmente hematomas tímicos o mediastínicos y quistes ultimobranquiales.

Los síndromes paraneoplásicos como la miastenia gravis, polimiositis y segunda neoplasia están bien caracterizados en los pacientes felinos y caninos con timoma. La anemia aplásica, un síndrome paraneoplásico habitual en seres humanos con timoma, todavía no se reconoció en los animales pequeños con este ti-

TABLA 81-2

Masas mediastínicas anteriores en felinos y caninos

Lesión	Felinos	Caninos	Comentarios
Timoma	Común	Común	Véase el texto
Linfoma	Común	Común	Véase el texto
Adenocarcinoma tiroideo	Raro	Raro	
Lipomas	?	Raro	Baja densidad radiográfica
Quistes branquiales	Raro	Raro	Pacientes juveniles
Hematomas tímicos	?	Raro	Traumático
Tumores de la base cardíaca	?	Raro	–

?, Cuestionable

po de neoplasia. La hipercalcemia es una alteración común en los perros con linfoma o timoma del mediastino anterior.

En los gatos la edad en el momento de la presentación orienta hacia un diagnóstico específico. Es decir, los linfomas mediastínicos anteriores son más prevalentes en pacientes juveniles (1-3 años), mientras que los timomas son más comunes en los gerontes (8-10 años). Los quistes braquiales tímicos también pueden presentarse en gatos y perros jóvenes. Asimismo, es importante conocer el estado del virus de leucemia felina (ViLeF) en esta especie, porque la mayor parte de los gatos con linfomas mediastínicos son virémicos (ViLeF-positivos) mientras que no lo son la mayoría de aquellos con timoma.

La mayoría de las MMA caninas se reconocen en pacientes añosos (más de 5-6 años); en consecuencia, la edad no puede emplearse como medio para diferenciar entre linfomas y timomas. De cualquier manera, una gran proporción de los perros con linfomas mediastínicos son hipercalcémicos, pero no lo son muchos de aquellos con timomas (si bien la hipercalcemia también se presenta en los perros con este tumor). La linfocitosis periférica puede presentarse en los perros y gatos con linfoma o timoma. La presencia de signos neuromusculares en un perro o gato con MMA sugiere la existencia de timoma.

La radiología torácica es de poca ayuda para diferenciar entre timomas y linfomas. Ambas neoplasias tienen apariencia similar, aunque los linfomas parecen originarse con mayor frecuencia en el mediastino anterior dorsal, mientras que los timomas suelen hacerlo en el mediastino ventral (fig. 81-1). La prevalencia de las efusiones pleurales en los perros y gatos con timomas o linfomas parece ser similar; por ello, este hallazgo no puede ser aprovechado como medio diferencial entre estos dos tipos tumorales.

Debería intentarse la evaluación ultrasonográfica de la MMA si es posible, antes de recurrir a medios más invasores. Desde el punto de vista ecográfico, la mayoría de los timomas tienen ecogenicidad mixta, con áreas hipoecoicas a anecoicas discretas que se corresponden con quistes verdaderos en la sección transversa. La ausencia de un estroma de sostén en los linfomas por lo usual confiere una densidad hipoecoica o anecoica a la masa y por ello la apariencia "quística" difusa. Además de colaborar con el diagnóstico presuntivo de un tipo tumoral dado, la ultrasonografía brinda información referida a las probabilidades quirúrgicas de la masa (resecable vs inoperable).

La AAF transtorácica de las MMA constituye una técnica de evaluación relativamente segura y confiable. Después de la preparación estéril de la pared torácica superpuesta a la masa (véase cap. 77), se utiliza una aguja calibre 25 de 2-3 pulgadas (5-7,5 cm) acoplada a una jeringa para aspirar la masa. La maniobra puede ser a cielo cerrado (si la masa es voluminosa y presiona contra la pared torácica interior) o guiada con radiología (empleando tres incidencias para establecer una localización tridimensional), fluoroscopia o ultrasonografía. A pesar de la existencia de grandes vasos dentro del mediastino anterior, el sangrado posAAF es excepcional si el paciente no se mueve durante el procedimiento. Como alternativa, si la masa es de suficiente volumen para tener un contacto estrecho con la pared torácica interna, puede realizarse una biopsia con aguja transtorácica para permitir la evaluación histopatológica.

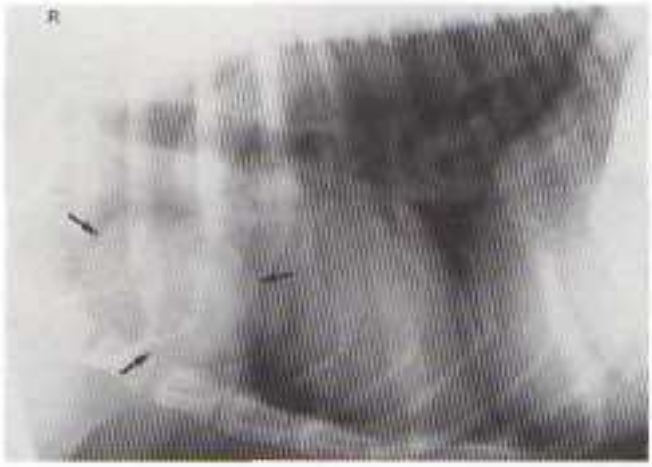


Figura 81-1 Características radiológicas típicas del timoma *(flechas)* en un paciente canino. La masa se origina en el mediastino ventral, a diferencia de la mayoría de los linfomas, que lo hacen en la región mediastínica dorsal. La aspiración con aguja fina percutánea de esta masa rindió hallazgos compatibles con timoma y el animal fue sometido a toracotomía con la resección completa de la masa.

A nivel citológico, los linfomas están compuestos por una población monomórfica de células linfoides fundamentalmente inmaduras (gran proporción núcleo:citoplasma, citoplasma azul oscuro, patrón cromatínico en grumos y nucléolos); en los gatos, la mayoría de las células en los linfomas mediastínicos anteriores están muy vacuoladas y simulan a las células del linfoma de Burkitt humano (fig. 81-2). En ocasiones, los linfomas mediastínicos están compuestos en primer lugar por linfocitos granulosos grandes. Los timomas tienen citología heterogénea y se componen primariamente por una población de linfocitos pequeños (aunque en ocasiones se reconocen blastos grandes) y una población distintiva de células epiteliales, poligonales o fusiformes que se identifican en forma individual o integrando láminas. Los corpúsculos de Hassall rara vez se identifican en las preparaciones citológicas coloreadas con Wright. A veces se ob-

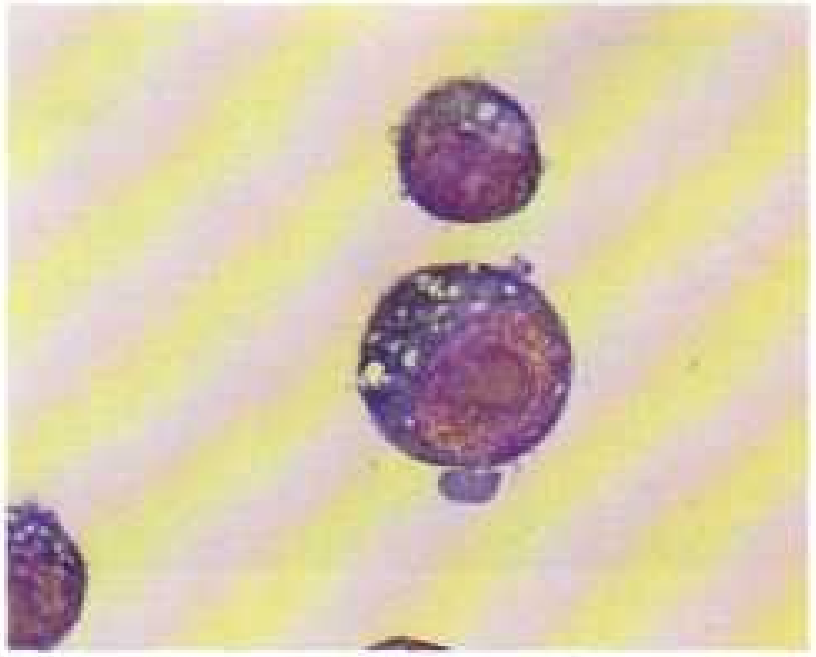


Figura 81-2 Características citológicas del linfoma mediastínico felino. Nótese el citoplasma oscuro con abundantes vacuolas típicas de esta neoplasia en el gato. (1000 X.)

servan células plasmáticas, eosinófilos, neutrófilos, células cebadas, macrófagos y melanocitos.

Tratamiento

Como se detallara en este capítulo, los linfomas mediastínicos anteriores se tratan mejor con quimioterapia (véase cap. 82). La terapia radiante también puede emplearse en concierto con la quimioterapia para contraer la masa en menor tiempo. Sin embargo, en nuestra experiencia, la combinación de terapia radiante y quimioterapia no ofrece ventajas sobre la quimioterapia sola y por cierto puede resultar nociva para el paciente, teniendo en cuenta que muchos gatos y perros con linfoma mediastínico anterior tienen marcada afección respiratoria en el momento de la presentación. La sujeción química para la terapia radiante puede complicar mucho más este problema.

Dado que la mayor parte de los timomas son benignos, la ablación quirúrgica puede ser curativa. Sin embargo, la morbilidad y mortalidad perioperatoria puede ser significativa. La terapia radiante puede contraer el timoma, aunque rara vez se alcanza la remisión completa y duradera. Esto podría explicarse por el hecho que la radioterapia sólo elimina el componente linfoide de la neoplasia y que el componente epitelial se mantiene sin modificaciones. La quimioterapia puede ser beneficiosa en gatos y perros seleccionados con timomas inoperables o en aquellos donde resulta muy riesgoso reiterar los episodios anestésicos o efectuar un procedimiento quirúrgico mayor. Hemos empleado los protocolos de quimioterapia combinada habituales para perros y gatos con linfomas (ciclofosfamida, vincristina, arabinósido de citosina y prednisona [COAP]; ciclofosfamida, vincristina y prednisona [COP]; ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona [CHOP] – véase cap. 82) en un *número limitado de pacientes con timomas confirmados* mediante citología. Sin embargo, similar a la radioterapia, la quimioterapia sólo puede eliminar la población celular linfoide, por ello rara vez produce remisiones completas o duraderas.

Si no se puede obtener el diagnóstico de timoma o linfoma, el clínico cuenta con dos opciones terapéuticas: 1) realizar toracotomía y extraer la masa o 2) iniciar quimioterapia para linfoma (COP, COAP o CHOP). En el último caso, si no hay remisión (o sólo es parcial) dentro de los 10-14 días de iniciar la quimioterapia, la masa tal vez sea un timoma y se debe proceder con la cirugía.

LECTURAS SUGERIDAS

Aronsohn MG et al: Clinical and pathologic features of thymoma in 15 dogs, *J Am Vet Med Assoc* 184:1355, 1984.

Bellah JR, Stiff ME, Russell RG: Thymoma in the dog: two case reports and review of 20 additional cases, *J Am Vet Med Assoc* 183:1095, 1983.

Carpenter JL, Holzworth J: Thymoma in 11 cats, *J Am Vet Med Assoc* 181:248, 1982.

Liu S, Patnaik AK, Burk RL: Thymic branchial cysts in the dog and cat, *J Am Vet Med Assoc* 182:1095, 1983.

Rae CA, Jacobs RM, Couto CG: A comparison between the cytological and histological characteristics in thirteen canine and feline thymomas, *Can Vet J* 30:497-500, 1989.

Suter et al: Radiographic recognition of primary and metastatic pulmonary neoplasms of dogs and cats, *J Am Vet Radiol Soc* 15:3, 1974.

CAPITULO 82

Linfoma felino y canino

ETIOLOGIA Y EPIDEMIOLOGIA, *1199*

CARACTERISTICAS CLINICAS, *1200*

DIAGNOSTICO, *1203*

TRATAMIENTO, *1204*

El linfoma (linfoma maligno, linfosarcoma) se define como una enfermedad linfoide maligna originada a partir de órganos sólidos (por ej., ganglios linfáticos, hígado, bazo). Esto diferencia entre linfomas y leucemias linfoides, las cuales se originan en la médula ósea.

Etiología y epidemiología

Se ha destacado que cerca del 70% de los gatos con linfoma están infectados con virus de leucemia felina (ViLeF) (tabla 82-1). Si bien la prevalencia de la viremia en los gatos con linfoma varía con la forma anatómica de la presentación (véase más adelante), en general, los gatos jóvenes con linfoma son ViLeF-positivos, mientras que los gerontes son negativos. En los últimos pocos años, la prevalencia de la infección con el ViLeF en los gatos con linfoma atendidos en nuestro hospital parece estar declinando. El papel del virus de inmunodeficiencia felina (VIF) en la patogenia del linfoma felino todavía es incierto, aunque se documentó que los gatos VIF-positivos parecen tener un riesgo más alto de linfoma.

En los caninos, la etiología de los linfomas se considera multifactorial, porque no se ha identificado un

TABLA 82-1

Prevalencia de infección con el virus de leucemia felina en gatos con linfoma

Forma anatómica	ViLeF-positivo (%)
Alimentaria	30
Mediastínica	90
Multicéntrica	80
Cutánea	0

agente etiológico aislado. No obstante, es evidente un componente genético, porque la neoplasia tiene elevada prevalencia en ciertas líneas sanguíneas. También existe una predisposición racial distintiva, con algunas razas como Boxer, Basset hound, Rottweiler, Cocker spaniel, San Bernardo, Terrier escocés, Terrier de Airedale, Bulldog inglés y Retriever dorado, con riesgo más elevado. En nuestra clínica las razas afectadas con mayor frecuencia son el Retriever dorado, Cocker spaniel y Rottweiler.

La edad de los gatos con linfoma en el momento de la presentación es bimodal, con el primer pico que ocurre cerca de los 2 años y el segundo aproximadamente a los 10-12 años. Los gatos dentro del primer pico son principalmente ViLeF-positivos, mientras que los del segundo pico en general son ViLeF-negativos. La edad promedio de los gatos ViLeF-positivos con linfoma en la presentación es de 3 años, mientras que para los ViLeF-negativos es de 7-8 años. La mayor parte de los perros con linfoma son de edad media o avanzada (6-12 años). Como ya se notara, la prevalencia de los linfomas en los gatos ViLeF-positivos parece estar en disminución.

Características clínicas

En los perros y gatos con linfoma se reconocen cuatro formas anatómicas:

1. *Multicéntrica*, caracterizada por linfadenopatía generalizada, afección hepática, esplénica o de la médula ósea, o una combinación de éstos.
2. *Mediastínica*, caracterizada por linfadenopatía mediastínica, con o sin infiltración de la médula ósea.
3. *Alimentaria*, caracteriza por infiltración solitaria, difusa o multifocal del conducto gastrointestinal, con o sin linfadenopatía intraabdominal.
4. *Extranodal*, que afecta a cualquier órgano o tejido (por ej., renal, neural, ocular, cutáneo).

La distribución de las diferentes formas anatómicas difiere entre los felinos y caninos. La forma multicéntrica es la más corriente en el perro, representando más del 80% de todos los linfomas en esta especie. En los gatos las formas mediastínica y alimentaria son más comunes que la multicéntrica y extranodal. En nuestro hospital, el linfoma alimentario se detecta en más de la mitad de los casos felinos.

Los hallazgos clínicos en los gatos y perros con linfoma se relacionan con la forma anatómica de la presentación. Los animales con la forma *generalizada o multicéntrica* son evaluados debido a signos clínicos inespecíficos o indefinidos; en ocasiones, los propietarios detectan una o más masas subcutáneas (ganglios linfáticos agrandados) durante el acicalamiento y esto motiva la consulta al profesional. Con mayor frecuencia, los pacientes son evaluados debido a sintomatología inespecífica (pérdida ponderal, anorexia y letargia). Si los ganglios linfáticos agrandados provocan obstrucción mecánica del drenaje linfático, ocurre el edema; si comprimen vías aéreas, la tos será el motivo de consulta.

El examen físico de los gatos y perros con linfoma multicéntrico suele revelar una linfadenopatía generalizada masiva, acompañada o no por hepatomegalia, esplenomegalia o lesiones extranodales (por ej., ocular, cutánea, renal, neural). Los ganglios linfáticos interesados están muy agrandados (5-15 veces su tamaño normal), son indoloros y movibles. Un síndrome de linfadenopatía reactiva (hiperplásica) que ocurre en felinos puede simular las características clinicopatológicas del linfoma multicéntrico (véase pág. 1290).

Los gatos y perros con linfoma *mediastínico* por lo usual son evaluados debido a disnea, tos o regurgitación (más común en gatos) de comienzo reciente. La poliuria y polidipsia son habituales en los perros con linfoma mediastínico e hipercalcemia. La hipercalcemia paraneoplásica es rara en extremo en los gatos con linfoma. Los signos respiratorios y digestivos anteriores están causados por la compresión ejercida por los ganglios linfáticos mediastínicos anteriores agrandados, aunque la efusión pleural maligna puede contribuir a la intensidad de las manifestaciones respiratorias. Al examen físico, las anormalidades por lo regular se restringen a la cavidad torácica y consisten en reducción de los ruidos broncovesiculares, sonidos pulmonares normales desplazados hacia dorsocaudal, matidez a la percusión torácica ventral y un mediastino anterior no compresible (en los gatos). Este último signo es sugestivo de una masa mediastínica. El síndrome de Horner unilateral o bilateral puede ocurrir en gatos (y en ocasiones en perros) con linfoma mediastínico.

Los gatos y perros con linfoma *alimentario* suelen exhibir signos gastrointestinales, como vómito, anorexia, diarrea y pérdida ponderal. En ocasiones, se reconocen signos compatibles con obstrucción intestinal o peritonitis (causada por la ruptura de una masa linfomatosa). El examen físico suele revelar masas intraabdominales (por ej., ganglios linfáticos mesentéricos agrandados o masas intestinales) y asas intestinales engrosadas (en pacientes con linfoma difuso del intestino delgado). A veces, las masas linfomatosas polipoi-

TABLA 82-2

Manifestaciones clínicas y hallazgos del examen físico en pacientes caninos y felinos con linfomas extranodales

Organo interesado	Presentación clínica	Hallazgos físicos
SNC	Signos del SNC solitarios o multifocales	Cualquier alteración neurológica
Ojo	Ceguera, infiltrados, fotofobia	Infiltrados, uveítis, DR, glaucoma
Riñón	PU/PD, azotemia, eritrocitosis*	Renomegalia, masas renales
Pulmón	Tos, disnea	Ninguno, cambios roentgenográficos
Piel	Cualquier lesión primaria o secundaria	Cualquier lesión primaria o secundaria

*Sólo en caninos.
SNC, Sistema nervioso central; *DR*, desprendimiento retiniano; *PU/PD*, poliuria/polidipsia.

des protruyen a través del ano en gatos y perros con linfoma colorrectal.

Los signos clínicos y hallazgos del examen físico en los gatos y perros con linfomas *extranodales* son variables en extremo y dependen de su residencia. En líneas generales, los signos clínicos se originan a partir de la compresión o desplazamiento de las células parenquimatosas normales en el órgano afectado (por ej., azotemia en el linfoma renal, signos neurológicos variables en el linfoma del sistema nervioso central [SNC]). Los signos clínicos y hallazgos del examen físico típicos en gatos y perros con linfomas extranodales están resumidos en la tabla 82-2. Las formas extranodales corrientes en los perros comprenden los linfomas cutáneos y oculares; en los gatos incluyen los linfomas nasofaríngeos, oculares, renales y neurales.

El linfoma *cutáneo* es una de las formas extranodales más prevalentes en los caninos; en nuestra clínica es el linfoma extranodal más común del perro, pero es raro en el gato. Los signos clínicos y características de las lesiones son variables en extremo y pueden simular cualquier tipo de lesión tegumentaria primaria o secundaria. Los perros con micosis fungosa (un linfoma de células T epidermotrópico) son evaluados en principio por alopecia crónica, descamación, prurito y eritema, que por último evolucionan hacia la placa y formación tumoral. Las lesiones mucocutáneas y mucosas son relativamente comunes, pero al inicio puede faltar la afección linfoglandular generalizada. Una lesión característica en los perros con esta forma de linfoma es una masa dermoepidérmica circular, elevada, eritematosa, con forma de dona que contiene tegumento normal en su centro. La mayor parte de los casos de linfoma cutáneo felino comunicados en la bibliografía han sido ViLeF-negativos.

El linfoma *renal* es relativamente común en los gatos, pero raro en los perros. Los gatos con esta forma anatómica son evaluados por sintomatología indefinida, en general secundaria a la falla renal* crónica. Al examen físico el gato está emaciado, suele tener anemia y riñones grandes, irregulares y firmes; en general el compromiso es bilateral. Se ha sugerido una asociación entre linfoma renal y del SNC en los gatos, hasta el punto que algunos clínicos recomiendan utilizar drogas antineoplásicas que alcancen altas concentraciones en el SNC (arabinósido de citosina) en el tratamiento de los pacientes felinos con enfermedad renal en el intento de prevenir la diseminación secundaria al SNC. Tal asociación no fue documentada en nuestro hospital.

El linfoma *ocular* ocurre en gatos y perros, pero en apariencia es más común en los primeros. La afectación ocular en el perro parece asociarse con la forma multicéntrica, mientras que en el gato es común la enfermedad ocular primaria y secundaria. En estos pacientes pueden presentarse una variedad de signos y lesiones incluyendo fotofobia, blefarospasmo, epífora, hifema, hipopión, masas oculares, infiltración de la membrana nictitante, uveítis anterior, afección coriorretiniana y desprendimiento de retina.

El linfoma *nasofaríngeo* es relativamente común en felinos, pero excepcional en caninos. Los signos clínicos son similares a los identificados en los gatos con enfermedad respiratoria superior e incluyen estornudos, secreción nasal unilateral o bilateral (que varía de mucopurulenta a hemorrágica franca), respiración estertorosa, exoftalmía y deformación facial; en nuestro hospital esta es una de las formas más comunes del linfoma extranodal en los gatos.

Los gatos y perros con linfoma *neural* son evaluados debido a una variedad de signos neurológicos. Si bien las anormalidades del SNC son más comunes, puede haber compromiso de nervios periféricos (con mayor predominio en felinos). A nivel clínico se identificaron tres formas de presentación: linfoma *epidural* solitario, linfoma del *neurópilo* (endocraneano o intraespinal) también denominado *linfoma del SNC verdadero* y linfoma del *nervio periférico*. Las alteraciones neurológicas por lo regular son multifocales, aunque también se presenta la afectación endocraneana o espinal solitaria. Los linfomas neurales pueden ser pri-

*Véase capítulo 44 para las definiciones de falla/insuficiencia renal.

marios (por ej., linfoma epidural) o secundarios a la forma multicéntrica; como ya se describiera, el linfoma secundario del SNC puede ser común en los gatos con la forma renal.

En los pacientes con sospecha de linfoma deben considerarse un conjunto de diagnósticos diferenciales. Siempre se debe tener presente que los linfomas son grandes imitadores; pueden simular numerosas condiciones neoplásicas o no neoplásicas diferentes. Los diagnósticos diferenciales en gatos y perros con linfoma son similares a los referidos para los casos de leucemia (véase pág. 1211).

En ocasiones, los perros con linfoma son evaluados debido a la sintomatología secundaria a un síndrome paraneoplásico (efectos distantes de la neoplasia bajo mediación química). Los síndromes paraneoplásicos que se identificaron en perros con linfoma comprenden hipercalcemia, gammapatías monoclonales y policlonales, citopenias inmunes, polineuropatía e hipoglucemia. En gatos con esta neoplasia, se documentaron sólo hipercalcemia y gammapatías aunque son considerablemente menos frecuentes que en los perros.

Características de la hematología y bioquímica sérica Una variedad de anormalidades hematológicas y bioquímicas inespecíficas pueden detectarse en perros y gatos con linfoma. Las alteraciones hematológicas provienen de la infiltración de la médula ósea con células neoplásicas, hipo o hiperfunción esplénica (causada por infiltrados cancerosos), enfermedad crónica o anormalidades inmunomediadas paraneoplásicas (anemia hemolítica o trombocitopenia inmunes, raras en felinos). Las anormalidades hematológicas específicas (monocitosis, reacciones leucemoides) pueden derivar de la producción local o sistémica de sustancias bioactivas por las células tumorales (por ej., factores de crecimiento hematopoyéticos, interleucinas). Las anormalidades bioquímicas séricas se deben a la producción de sustancias bioactivas por las células cancerosas (paraneoplasia) o insuficiencia orgánica secundaria a la infiltración de la neoplasia. En líneas generales, el hemograma completo y perfil de bioquímica rara vez contribuyen al diagnóstico del linfoma felino o canino.

Las alteraciones hematológicas habituales incluyen anemia, leucocitosis, neutrofilia (con o sin desvío a la izquierda), monocitosis, células linfoides anormales en la sangre periférica (leucemia de células linfosarcomatosas), trombocitopenia, citopenias aisladas o combinadas y reacciones leucoeritroblásticas, entre otras. La linfocitosis es rara en perros y gatos con linfoma.

Las anormalidades de la bioquímica sérica parecen ser más comunes en perros que en gatos con linfoma y consisten sobre todo en hipercalcemia y gammapatías. La hipercalcemia es una de las manifestaciones paraneoplásicas más comunes del linfoma canino, que se reconoce en aproximadamente el 10-40% de los pacientes, pero es bastante excepcional en los felinos. La hipercalcemia parece ser más prevalente en los perros con linfoma mediastínico que en aquellos con las formas multicéntrica, alimentaria o extranodal.

El mecanismo molecular primario de la hipercalcemia en el linfoma canino todavía no ha sido revelado, pero en la mayoría de los casos se considera que provendría de la producción de una proteína parecida a la hormona paratiroidea, denominada *proteína relacionada a la PTH*, por parte de las células neoplásicas. En pacientes humanos con linfoma e hipercalcemia se documentó un marcado incremento de las concentraciones séricas de 1,25-vitamina D. En forma reciente, hemos reconocido una condición similar en 5 perros con linfoma e hipercalcemia (en su mayoría Boxers con linfoma mediastínico).

La hiperproteinemia es otra anormalidad paraneoplásica que rara vez ocurre en gatos y perros con linfoma. Por lo regular es secundaria a la producción de una proteína monoclonal por las células linfomatosas y puede causar el desarrollo de síndromes de hiperviscosidad. Las gammapatías policlonales también pueden presentarse en los gatos y perros con linfoma.

Características radiológicas y ultrasonográficas Los patrones roentgenográficos en los gatos y perros con linfoma varían con las diferentes formas anatómicas, pero en general son secundarios a linfadenopatía u organomegalia (hepatomegalia, esplenomegalia, renomegalia); en ocasiones, la infiltración de otros órganos (por ej., pulmones) puede llevar al reconocimiento de signos radiográficos adicionales.

Los cambios radiográficos en los gatos y perros con linfoma multicéntrico comprenden linfadenopatía traqueobronquial o esternal, o ambos; infiltrados pulmonares intersticiales, broncoalveolares o mixtos; efusión pleural (rara); linfadenopatía intraabdominal (por ej., mesentérica o ilíaca); hepatomegalia; esplenomegalia; renomegalia; o masas intraabdominales. Rara vez, se identifican lesiones esqueléticas líticas o proliferativas en las placas abdominales o torácicas simples.

En los gatos y perros con linfoma mediastínico, los cambios radiográficos por lo usual se restringen a la detección de una masa mediastínica anterior (o más rara vez, posterior), con o sin efusión pleural. En los casos de linfoma alimentario, en ocasiones se reconocen anormalidades en las placas abdominales simples (menos del 50%). Cuando se presentan, varían en carácter, pero incluyen sobre todo hepatomegalia, esplenomegalia y masas medioabdominales. La radiología de contraste positivo del canal gastrointestinal anterior suele revelar anormalidades en la mayoría de los animales. En una serie reciente de perros con linfoma alimentario evaluados en nuestro hospital, las anormalidades se reconocieron en todos los casos estudiados con radiología de contraste positivo e inclu-

yeron irregularidades de la mucosa, defectos en el lleno luminal y engrosamiento mural irregular, sugestivo de un proceso infiltrativo.

La ultrasonografía constituye una herramienta invalorable en la evaluación de los gatos y perros con sospecha o confirmación de linfoma intraabdominal. El procedimiento también es de utilidad en la evaluación de las masas mediastínicas en ambas especies (véase pág. 1196). Los cambios en la ecogenicidad de los órganos parenquimatosos (hígado, bazo, riñones) detectados con esta técnica suelen reflejar las alteraciones texturales secundarias a la infiltración neoplásica. Asimismo, los órganos o estructuras linfoides agrandadas se reconocen sin dificultad con este estudio. En los gatos y perros con linfoma intraabdominal es habitual detectar varias anormalidades ecográficas, las cuales incluyen hepatomegalia, esplenomegalia, cambios en la ecogenicidad del hígado o bazo (ecogenicidad mixta o áreas hipoecoicas múltiples), linfadenopatía, masas esplénicas y efusión. En un estudio reciente de 11 gatos con linfoma alimentario evaluados con ultrasonografía en nuestro hospital, encontramos masas hipoecoicas en la pared gástrica o intestinal, engrosamiento mural gástrico focal o difuso, espesamiento simétrico de la pared intestinal, pérdida de la apariencia estratificada normal de la pared gastrointestinal y linfadenopatía abdominal. La aspiración con aguja fina y la biopsia también se realizan sin inconvenientes bajo la guía ecográfica.

Diagnóstico

Las manifestaciones clínicas y hallazgos del examen físico descriptos en las secciones previas por lo usual sugieren un linfoma. Sin embargo, antes de instituir el tratamiento, el diagnóstico se debe confirmar con citología o histopatología. Asimismo, debe obtenerse una base de datos mínima consistente en hemograma completo, perfil de bioquímica sérica y análisis de orina si el propietario contempla un tratamiento.

En la mayoría de los gatos y perros con linfoma multicéntrico, extranodal superficial, mediastínico o alimentario, el diagnóstico puede obtenerse con facilidad mediante la citología de muestras obtenidas con aspiración con aguja fina. Las técnicas para la aspiración con aguja fina y los rasgos citológicos del linfoma se describen en detalle en el capítulo 77.

En nuestra clínica, los linfomas pueden diagnosticarse con citología en aproximadamente el 90% de los perros y 70-75% de los gatos así evaluados (por lo regular en apenas el 10% de los perros y 25-30% de los gatos es necesario realizar la evaluación histopatológica de un ganglio extraído con cirugía para establecer el diagnóstico). Hasta que exista evidencia concluyente de que la clasificación histopatológica de los linfomas caninos y felinos ofrece información con valor pronóstico, no se indica la extracción quirúrgica de un ganglio linfático o masa extranodal para histopatología en un paciente con diagnóstico citológico de linfoma. El diagnóstico basado en la citología más que en la histopatología de una biopsia ganglionar escisional también ofrece dos beneficios mayores: 1) se asocia con mínima o nula morbilidad y 2) es de costo aceptable para la mayoría de los propietarios (el costo aproximado de una aspiración ganglionar es de $ 30 a 40 mientras que para la biopsia e histopatología es de $ 150 a 200).

Después de confirmar el diagnóstico de linfoma, se procede a la estadificación del proceso para poder emitir el pronóstico. Durante las dos últimas décadas un esquema desarrollado por la Organización Mundial de la Salud ha sido empleado para la estadificación de los gatos y perros con linfoma (tabla 82-3). En este esquema, derivado del sistema TNM (tumor, nodo, metástasis) para neoplasias humanas, la información clínica y clinicopatológica del animal se aprovecha intentando determinar el alcance de la enfermedad y su correlación con el pronóstico. Lamentablemente, no se la puede emplear con fines pronósticos (los pacientes con enfermedad de estadio I tienen sobrevidas similares a los casos de estadio IV). Hasta que se desarrolle un nuevo sistema, recomendamos determinar el pronóstico sobre la base de la condición clínica, estado de ViLeF o VIF (en felinos) y la presencia de signos constitucionales o anormalidades hematológicas y bioquímicas pronunciadas.

Como mínimo solicitamos el hemograma completo, perfil bioquímico sérico y análisis de orina en todos los gatos y perros con linfoma cuyos propietarios contemplan el tratamiento. Sumado a ello, en los gatos se solicitan análisis para ViLeF y VIF. La base de datos mínima resultante puede rendir información que ayuda al propietario (y clínico) a decidirse por el tratamiento o no del animal. Además, una vez tomada la decisión de tratar, la naturaleza de cualquier anormalidad clinicopatológica determina el o los tratamientos a implementar. Por ejemplo, en un paciente canino con citopenias pronunciadas inducidas por la infiltración linfomatosa de la médula ósea, la quimioterapia combinada muy mielosupresora redundará en neutropenia marcada y sepsis y por ello debe evitarse.

En los gatos y perros con linfoma del neurópilo, se recomienda efectuar el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR). La detección de grandes cantidades de células linfoides neoplásicas y el incremento de la concentración proteica en tal muestra posibilitan el diagnóstico. El diagnóstico de las masas extradurales por lo usual requiere la recolección de una muestra quirúrgica para la evaluación citológica o histopatológica.

TABLA 82-3

Sistema de estadificación TNM para pacientes caninos y felinos con linfoma

Estadio	Características clínicas
I	Compromiso de ganglio linfático solitario
II	Más de un ganglio linfático agrandado pero sobre un lado del diafragma (craneal o caudal)
III	Afección generalizada de ganglios linfáticos
IV	Hallazgos del estadio III más hepatomegalia y/o esplenomegalia
V	Cualquiera de los anteriores, más compromiso extranodal o de la médula ósea

Tratamiento

Establecido el diagnóstico citológico o histopatológico de linfoma, deben analizarse el pronóstico y potenciales opciones terapéuticas con el propietario. Las tasas de remisión en gatos y perros con linfoma tratados con diversos protocolos de quimioterapia son de alrededor del 65-75% y 80-90%, respectivamente. La mayor parte de los gatos con linfoma tratados con protocolos de quimioterapia combinada viven de 6 a 9 meses. Cerca del 20% de los gatos viven más de 1 año. Muchos perros con linfoma tratados en forma similar viven 12-16 meses; casi el 20% vive 2 años después del diagnóstico. Los tiempos de sobrevida aproximados en gatos y perros con linfoma sin tratar son de 4-8 semanas. Probablemente el motivo más importante para la menor sobrevida en los felinos es que las remisiones son de reinducción difícil una vez que recurre el cáncer. Asimismo, los procesos no linfomatosos asociados con los retrovirus que afectan a los gatos con linfoma también disminuyen los tiempos de sobrevida (la infección con el VILeF es un factor pronóstico negativo en los gatos con linfoma).

En nuestra experiencia, incluso si un paciente tiene linfoma extranodal de estadio I en la presentación, la diseminación sistémica suele ocurrir en semanas a meses después del diagnóstico. Por lo tanto, la base del tratamiento para el linfoma es la quimioterapia, considerando que es (o será) una neoplasia sistémica. La cirugía o terapia radiante, o ambos, pueden emplearse para tratar linfomas localizados antes o durante la quimioterapia. Las pautas generales para el manejo de los animales con linfoma se describen a continuación. Los protocolos recomendados en este capítulo se han utilizado en nuestro hospital con una tasa de éxito comparable a los guarismos para otros tratamientos publicados en la bibliografía.

El tratamiento de los felinos y caninos con linfoma se divide en varias fases o estrategias: inducción de remisión, intensificación, mantenimiento y reinducción de remisión o "rescate" (tabla 82-4). En seguida después del diagnóstico, un protocolo combinado relativamente agresivo (ciclofosfamida, vincristina [Oncovin], arabinósido de citosina, prednisona [COAP]) se emplea para *inducir la remisión*. Durante esta fase, que dura 6-8 semanas, los animales son evaluados semanalmente, en cuyo momento se administra un antimitótico (vincristina, EV) y se realiza el examen físico de rutina (con o sin hemograma completo). Si al final de esta fase el paciente se considera en remisión completa (RC) (todas las masas neoplásicas han desaparecido por completo), se inicia la fase de *mantenimiento*. Durante esta fase, se emplea por ruta oral un protocolo consistente en tres drogas (clorambucilo [Leukeran], metotrexato, prednisona [LMP]) de modo que el animal requiere una vigilancia menos intensiva (1 vez cada 6-8 semanas). Esta fase continúa hasta la recurrencia tumoral (pérdida de la remisión), en cuyo momento se da comienzo a la fase de *reinducción*. Esta fase es similar a la de inducción, porque se utilizan tratamientos intensivos. Obtenida la remisión, se vuelve a comenzar un protocolo de mantenimiento que suele ser una modificación del original (en la Universidad Estatal de Ohio usamos el protocolo LMP, pero cambiando el metotrexato por Cytosar en dosis de 200-300 mg/m^2 SC semana por medio). Si al final de la fase de inducción el paciente no está en RC, se recomienda la intensificación con L-asparaginasa antes que se inicie la fase de mantenimiento. Además del tratamiento descripto en esta sección, una variedad de protocolos se han utilizado con buenos resultados en el manejo de los gatos y perros con linfoma. (Véanse las Lecturas sugeridas para información adicional.) El costo del tratamiento de un paciente felino con linfoma es de aproximadamente $ 800-1000, mientras que para un perro de 30-32 kg los valores son de $ 1500-1800.

Inducción de la remisión Nuestro protocolo de elección para la inducción de la remisión es el COAP. Los agentes de este protocolo consisten en ciclofosfamida (Cytoxan; Mead-Johnson, Evansville, Ind.), vincristina (Oncovin; Eli Lilly, Indianapolis, Ind.), arabinósido de citosina (Cytosar-U; Upjohn, Kalamazoo, Mich.) y prednisona; estas cuatro drogas en la actualidad están disponibles como productos genéricos. Las dosis se encuentran en la tabla 82-4. Estas drogas pertenecen a cuatro categorías diferentes, tienen diferentes mecanismos de acción, parecen ser efectivas como agentes aislados en gatos y perros con linfoma y no tienen toxicidades superpuestas (con la excepción de la ciclofosfamida y arabinósido de citosina, con la última empleada sólo durante un intervalo reducido); por ello, satisfacen los criterios básicos de la quimioterapia

TABLA 82-4

Protocolos de quimioterapia empleados para el tratamiento del linfoma felino y canino* en el Hospital Escuela de la Universidad Estatal de Ohio

1. Inducción de la remisión

Protocolo COAP**

Ciclofosfamida (Cytoxan): 50 mg/m^2 bucal 4 días por semana (o día por medio); en gatos, la ciclofosfamida se administra en dosis de 200-300 mg/m^2 bucal cada 3 semanas para reducir la probabilidad de anorexia.
Vincristina (Oncovin): 0,5 mg/m^2 EV 1 vez por semana.
Arabinósido de citosina (Cytosar-U): 100 mg/m^2 por día como goteo EV o SC durante sólo 2 días en gatos y 4 días en perros.
Prednisona: 50 mg/m^2 bucal cada 24 horas durante 1 semana, luego 20 mg/m^2 bucal día por medio.

2. Intensificación

CANINOS
L-asparaginasa (Elspar): 10.000-20.000 UI/m^2 SC (una dosis)
o
Vincristina (Oncovin): 0,5-0,75 mg/m^2 EV cada 1-2 semanas.
FELINOS
Doxorrubicina (Adriamycin): 25 mg/m^2 EV cada 3 semanas
o
Mitoxantrona (Novantrone): 4-6 mg/m^2 EV cada 3 semanas.

3. Mantenimiento***

Protocolo LMP

Clorambucilo (Leukeran): 20 mg/m^2 bucal semana por medio.
Metotrexato (Methotrexate): 2,5 mg/m^2 bucal 2 o 3 veces por semana.
Prednisona: 20 mg/m^2 bucal día por medio.

Protocolo COAP

Empleado como se describiera semana por medio durante 6 tratamientos, luego cada tercera semana por 6 tratamientos adicionales, luego tratar de mantener al paciente con un tratamiento cada 4 semanas. La terapia de mantenimiento se continúa hasta la recurrencia tumoral.

4. Rescate

CANINOS

Protocolo D-MAC (ciclo de 14 días)

Dexametasona: 0,5 mg/lb (0,23 mg/kg) bucal o SC en días 1 y 8.
Actinomicina D (Cosmegen): 0,75 mg/m^2 como bolo EV en día 1.
Arabinósido de citosina (Cytosar): 200-300 mg/m^2 como goteo EV durante 4 horas o SC en día 1.
Melfalan (Alkeran): 20 mg/m^2 bucal en día 8.[5]

Protocolo AC (ciclo de 21 días)

Doxorrubicina (Adriamycin): 30 mg/m^2 EV día 1.
Ciclofosfamida (Cytoxan): 100-150 mg/m^2 bucal en días 15 y 16.

Protocolo ADIC (ciclo repetido cada 21 días)

Doxorrubicina (Adriamycin): 30 mg/m^2 EV en día 1.
Dacarbazina (DTIC): 700-1000 mg/m^2 en infusión EV (durante 6-8 horas) en día 1.

Protocolo CHOP (ciclo de 21 días)

Ciclofosfamida (Cytoxan): 100-150 mg/m^2 EV en día 1.
Doxorrubicina (Adriamycin): 30 mg/m^2 EV en día 1.
Vincristina (Oncovin): 0,75 mg/m^2 EV en días 8 y 15.
Prednisona: 20-25 mg/m^2 bucal día por medio.

FELINOS

Protocolo MiC (ciclo de 21 días)

Mitoxantrona (Novantrone): 4-6 mg/m^2 como goteo EV durante 4-6 horas en día 1.
Ciclofosfamida (Cytoxan): 200-300 mg/m^2 bucal en días 15 o 16.

Protocolo AC (ciclo de 21 días)

Doxorrubicina (Adriamycin): 25 mg/m^2 EV en día 1.

(La tabla continúa en la pág. sig.)

TABLA 82-4

Protocolos de quimioterapia empleados para el tratamiento del linfoma felino y canino* en el Hospital Escuela de la Universidad Estatal de Ohio (*cont.*)

4. Rescate (*cont.*)

Ciclofosfamida (Cytoxan): 200-300 mg/m^2 bucal en días 15 o 16.

Protocolo MICA (ciclo de 21 días)
Mitoxantrona (Novantrone): 4-6 mg/m^2 como goteo EV durante 4-6 horas en día 1.
Ciclofosfamida (Cytoxan): 200-300 mg/m^2 bucal en días 15 o 16.
Arabinósido de citosina (Cytosar-U): 200 mg/m^2 en goteo EV durante 4-6 horas (mezclado en la misma bolsa con mitoxantrona) en día 1.

Protocolo CHOP (ciclo de 21 días)
Ciclofosfamida (Cytoxan): 200-300 mg/m^2 bucal en día 10.
Doxorrubicina (Adriamycin): 20-25 mg/m^2 EV en día 1.
Vincristina (Oncovin): 0,5 mg/m^2 EV en días 8 y 15.
Prednisona: 20-25 mg/m^2 bucal día por medio.

Protocolo DOMAC (ciclo de 21 días)
Dexametasona: 0,5 mg/lb (0,23 mg/kg) bucal o SC en días 1, 8 y 15.
Vincristina (Oncovin): 0,5 mg/m^2 EV en días 8 y 15.
Mitoxantrona (Novantrone): 4-6 mg/m^2 como goteo EV durante 4-6 horas en día 1.
Arabinósido de citosina (Cytosar-U): 200 mg/m^2 en goteo EV durante 4-6 horas (mezclado en la misma bolsa con mitoxantrona) en día 1.
Ciclofosfamida (Cytoxan): 200-300 mg/m^2 bucal en días 15 o 16.

*A menos que se especifique lo contrario, los protocolos pueden emplearse en caninos y felinos.
**Emplear durante 6-10 semanas; luego utilizar LMP.
***Emplear hasta que ocurra la recurrencia, luego ir al "rescate".
^{3}Después de 4 dosis, cambiar el Alkeran por Leukeran (20 mg/m^2, bucal, cada 2 semanas).

combinada descripta en el capítulo 79. El arabinósido de citosina suele administrarse por la ruta SC, porque, considerando su vida media corta, la inyección EV redunda en mínima destrucción celular; la administración SC es dolorosa en los gatos. La infusión EV del agente también se asocia con mielosupresión. La fase de inducción dura 6-8 semanas y durante este tiempo de requieren visitas semanales al consultorio.

Durante la fase de inducción, la toxicidad es mínima (menos de 15-20%) y el cumplimiento del cliente es alto, porque la mayor parte de los signos tóxicos son hematológicos (citopenias) y por lo regular no redundan en manifestaciones que puedan ser detectadas por el propietario. La toxicidad limitante de la dosis de este protocolo de inducción es la hematológica (mielosupresión que conduce a la neutropenia); el nadir de los neutrófilos suele ocurrir al día 7 u 8, lo cual explica por qué los dos agentes mielosupresores se administran durante los 2-4 días iniciales del tratamiento. En la mayoría de los casos la neutropenia es leve (2000-3500 células/μl). La neutropenia es pronunciada si hay infiltración neoplásica de la médula ósea antes de iniciar el tratamiento, mielodisplasia u otras mielopatías resultantes del ViLeF o VIF, o se utiliza arabinósido de citosina mediante infusión EV constante más que por ruta SC. Las modificaciones terapéuticas efectuadas en los pacientes con desarrollo de neutropenia se describen en la página 1186. La toxicidad gastrointestinal es mínima a inexistente; sin embargo, los gatos tratados con ciclofosfamida en ocasiones experimentan anorexia. Si se presenta la anorexia, se indica el tratamiento con ciproheptadina (Periactin; Merck Sharp & Dohme, West Point, Pa.), un compuesto antiserotonina, en dosis de 1-2 mg/gato bucal cada 12 horas. La caída del pelo también es despreciable. Ocurre primariamente en los perros de mantos lanudos (por ej., Caniche, Bichón frisé); los gatos (y algunos perros) pueden pelechar los pelos táctiles durante el tratamiento.

Durante esta fase, los propietarios son instruidos para vigilar el apetito y nivel de actividad de la mascota, medir sus ganglios linfáticos (si en principio hubo linfadenopatía superficial) y tomar la temperatura rectal a diario (la pirexia por lo regular es secundaria a la neutropenia y sepsis). Si se detecta pirexia, el propietario debe contactar al veterinario a los efectos de efectuar el examen físico y hemograma completo. El tratamiento con COAP redunda en RC dentro de 1-14 días del comienzo de la terapia en la mayoría de los animales (más del 85% de los perros y 70-75% de

los gatos). Esta remisión suele mantenerse durante toda la fase de inducción.

En los perros con linfoma alimentario difuso y en aquellos con micosis fungosa o linfoma mucocutáneo, utilizamos un protocolo más agresivo con la presencia de doxorrubicina (CHOP; véase tabla 82-4), porque la tasa de respuesta al COAP es reducida. Este protocolo es más oneroso y con mayor probabilidad de causar efectos adversos que el COAP.

En los perros y gatos con linfoma multicéntrico confirmado (o cualquier otra forma anatómica) que tienen signos neurológicos, utilizamos el protocolo COAP, pero administramos el arabinósido de citosina como infusión EV continua (200 mg/m^2 como infusión EV durante 24 horas por 1-4 días). Este protocolo tiende a causar mielosupresión marcada en los felinos, por ello en esta especie la infusión del arabinósido de citosina (200 mg/m^2) la hacemos durante 12-24 horas. Más adelante hay mayor información sobre el tratamiento de los perros y gatos con linfoma del SNC confirmado o sospechado.

Mantenimiento El protocolo recomendado para la fase de mantenimiento es el LMP, que consiste en clorambucilo (Leukeran; Burroughs Wellcome, Research Triangle Park, N.C.), metotrexato (Methotrexate; Lederle, Wayne, N.J.) y prednisona (véase tabla 82-4). Estas tres drogas también operan mediante tres mecanismos de acción diferentes, tienen distintas toxicidades y demostraron eficacia como agentes aislados en gatos y perros con linfoma. Las ventajas de este protocolo incluyen su reducido costo, en comparación con aquel de la fase de inducción; su facilidad de administración (todas las drogas se administran bucalmente por los propietarios); su mínima toxicidad y el hecho que no se requiere la supervisión profesional intensiva.

Las toxicidades asociadas con la quimioterapia de mantenimiento LMP son mínimas. De las tres drogas de este protocolo, sólo el metotrexato se asocia con toxicidad moderada a intensa. En aproximadamente el 25% de los perros y gatos tratados con metotrexato, desarrollan signos gastrointestinales (anorexia, vómito o diarrea). La anorexia y el vómito son más comunes que la diarrea y por lo regular ocurren después de administrar la droga durante más de 2 semanas. En estos casos, el tratamiento con un antiemético como metoclopramida (Reglan; A.H. Robins, Richmond, Va.) en los días que el animal recibe el metotrexato, en dosis de 0,1-0,3 mg/kg bucal cada 8 horas, alivia o elimina los signos digestivos anteriores. En los casos de diarrea asociada al metotrexato, el tratamiento con un producto que contenga subsalicilato de bismuto (Pepto-Bismol) también puede aliviar o eliminar los signos; sin embargo, a menudo es necesario suspender la droga. La toxicidad hematológica asociada con la terapia LMP es mínima o inexistente.

Durante esta fase el paciente es examinado cada 6-8 semanas, en cuyo momento se realiza el examen físico y hemograma completo. Como en los protocolos de inducción, el propietario es instruido para supervisar la actividad, apetito, comportamiento, temperatura rectal y tamaño de los ganglios linfáticos.

La mayoría de los animales tratados con este protocolo se mantienen en remisión durante alrededor de 3 a 6 meses. Si ocurre la recidiva, se instituye la reinducción de la remisión (como se describe a continuación). Después de reinducir la remisión, los animales pueden tratarse con un protocolo de mantenimiento modificado.

Reinducción de la remisión o rescate Casi todos los pacientes con linfoma tratados con quimioterapia de mantenimiento finalmente recurren; esto en general sucede 6-8 meses después de iniciar la terapia de inducción. En este momento, está indicada la reinducción de la remisión. En nuestra experiencia, la remisión puede reinducirse 1-4 veces adicionales en más del 70% de los perros con linfoma recidivante. La reinducción de la remisión por lo usual no es tan exitosa en el gato como en el perro (la remisión no puede reinducirse en la mayoría de los gatos con linfoma recidivante). En consecuencia, la siguiente descripción sobre el "rescate" se basa sobre todo en los pacientes caninos con linfoma.

En la actualidad utilizamos el protocolo D-MAC (véase tabla 82-4), consistente en dexametasona, melfalan (Alkeran; Burroughs Wellcome), arabinósido de citosina (Cytosar-U) y actinomicina D (Cosmegen; Merck). Este protocolo ha logrado cerca de un 80% de remisión en perros con linfoma recidivante tratados en nuestro hospital; tiene una toxicidad relativamente reducida, en comparación con los protocolos que contienen doxorrubicina; y demanda visitas al consultorio cada 2 semanas. Como la administración crónica del melfalan se asocia con trombocitopenia crónica moderada a intensa, después de cuatro ciclos se lo cambia por clorambucilo (20 mg/m^2; Leukeran). Si se alcanzan remisiones completas o parciales luego de la administración de 4-6 ciclos de D-MAC, el paciente puede volver a recibir el protocolo de mantenimiento.

Si la respuesta al D-MAC es inadecuada (la enfermedad progresa), recomendamos utilizar el protocolo ADIC (véase tabla 82-4), consistente en doxorrubicina (Adriamycin) y dacarbazina (DTIC). Nuestro protocolo comprende dos ciclos de ADIC una vez que el cáncer ha recidivado; si se obtiene la RC, se inicia la quimioterapia de mantenimiento al final del segundo ciclo de ADIC. El protocolo de mantenimiento en estos animales también incluye LMP, con el posible agregado de vincristina (0,5-0,75 mg/m^2 EV 1 vez por semana o semana por medio, alternando las semanas con el Leukeran) o arabinósido de citosina (200-400 mg/m^2

SC semana por medio, alternando las semanas con el Leukeran).

Después de la segunda recurrencia, se administra D-MAC o ADIC por dos ciclos adicionales, como se describiera en la sección precedente. En nuestra experiencia, después de la segunda y tercera recidivas, el porcentaje de pacientes en los cuales se puede reinducir la remisión disminuye con cada ciclo posterior. Esto tal vez surge a partir del desarrollo de resistencia a múltiples drogas por las células tumorales. Nosotros y otros autores estamos evaluando protocolos destinados a superar este inconveniente. Otros protocolos que han sido satisfactorios en la reinducción de la remisión en perros con linfoma se listan en la tabla 82-4. Aunque la probabilidad de reinducir la remisión es considerablemente menor en gatos que en perros, uno de los protocolos listados en la tabla 82-4 puede utilizarse para esta finalidad.

Intensificación Si un paciente canino es sometido a la terapia de inducción pero sólo se obtiene remisión parcial (RP), se puede indicar la intensificación con una o dos dosis de L-asparaginasa (Elspar) (10.000 a 20.000 UI/m^2 SC o IM repetida 1 vez a intervalos de 2-3 semanas). Esta droga puede inducir RC con rapidez en la mayoría de los perros con linfoma que han mostrado sólo RP tratados con COAP. La L-asparaginasa no debe emplearse en perros con antecedentes de pancreatitis o en aquellos con alto riesgo de pancreatitis aguda (perras obesas de edad media o avanzada). La L-asparaginasa parece ser menos efectiva en los gatos que en los perros; la doxorrubicina (25 mg/m^2, EV) o mitoxantrona (4-6 mg/m^2 EV 1 vez cada 3 semanas; Novantrone; Lederle) pueden emplearse como agentes intensificadores en los pacientes felinos.

Manejo de los linfomas solitarios y extranodales El clínico enfrenta un problema cuando confronta un perro o gato con linfoma solitario, prescindiendo de ser nodal (enfermedad en estadio IA) o extranodal (masa cutánea solitaria). ¿La masa (o ganglio linfático) debería tratarse como cualquier otra lesión maligna solitaria (mediante ablación quirúrgica amplia)? ¿El animal debería ser tratado en primer lugar con quimioterapia? ¿El paciente debería ser tratado con una combinación de cirugía, irradiación y quimioterapia? Desafortunadamente, no existen respuestas exactas para estas preguntas.

En nuestra experiencia, los linfomas solitarios se vuelven sistémicos en la mayoría de los casos. Si bien se lograron curas mediante la ablación quirúrgica o irradiación de los linfomas solitarios, estos casos son bastante excepcionales. En consecuencia, no subestimamos el comportamiento maligno de esta neoplasia tratando al paciente sólo con una modalidad local como la cirugía o terapia radiante. Las siguientes pautas pueden emplearse con este subgrupo de pacientes:

1. Si el tumor es resecable (por ej., masa cutánea, ganglio linfático superficial, masa intraocular) y el procedimiento quirúrgico no representa un riesgo considerable para el enfermo, la masa debe extraerse y evaluarse con histopatología y se lo trata con quimioterapia.
2. Si la masa es difícil o imposible de resecar o si un procedimiento quirúrgico mayor crea riesgos indebidos para el animal, debe obtenerse un aspirado con aguja fina o biopsia del tumor y el animal se trata con quimioterapia (con o sin radioterapia de la lesión primaria con escisión incompleta).

La terapia radiante constituye un tratamiento excelente para los perros y gatos con linfomas solitarios, porque las células linfomatosas son radiosensibles. Las respuestas marcadas (RC o RP) se aprecian dentro de las horas o días de comenzar el tratamiento. Se han empleado diferentes fuentes y protocolos en gatos y perros con linfoma, pero en general se administran 3-5 Gy (300-500 rad) por fracción, para un total de 6-10 fracciones (dosis total, 30-50 Gy o 3000-5000 rad). Como se mencionara con anterioridad, este tratamiento puede emplearse junto con la quimioterapia. Los casos especiales en los cuales la terapia radiante es de beneficio incluyen los linfomas del SNC (véase a continuación) y de vías aéreas altas que ocasionan insuficiencia respiratoria.

Otra decisión a tomar en caso de querer implementar la quimioterapia es el protocolo y tiempo de administración. Tampoco existen pautas para esto. Empleamos un protocolo (COAP) de inducción estándar en la mayoría de los gatos y perros con linfoma solitario después de la escisión quirúrgica o irradiación. Después de completar la fase de inducción, los animales se tratan con un protocolo de mantenimiento (LMP) y la remisión es reinducida según se requiera (como en las otras formas del linfoma). En nuestra experiencia, las recurrencias tempranas ocurren en la mayoría de los animales tratados sólo con quimioterapia de mantenimiento después de la ablación quirúrgica de los linfomas solitarios.

Linfoma del sistema nervioso central El tratamiento de elección para los gatos y perros con linfoma epidural primario o secundario es la terapia radiante más la quimioterapia combinada. Si no hay disponibilidad de radioterapia, la quimioterapia combinada es una alternativa que parece ser efectiva. En nuestra impresión clínica la ablación quirúrgica de tales masas no tiene ventajas significativas sobre la quimioterapia sola o radioterapia más quimioterapia, considerando que las dos últimas formas de tratamiento inducen remisiones rápidas (dentro de las 12-36 horas del inicio de la terapia). Sin embargo, como la cirugía puede ser necesaria para confirmar el diagnósti-

co, la escisión quirúrgica de la masa por lo regular se intenta en ese momento. Si hay disponibilidad de terapia radiante, se indican tres dosis semanales de 3,6-4 Gy, en dosis total de 25-30 Gy. El protocolo COAP solo ha sido efectivo induciendo remisión en este grupo de animales.

En los gatos y perros con linfoma del neurópilo (linfoma verdadero del SNC), la quimioterapia con o sin radioterapia es el protocolo preferido. En los animales en los cuales es posible localizar la lesión (examen neurológico, tomografía computada o resonancia magnética), la radioterapia debe emplearse junto a la quimioterapia. Si esto no es factible, se puede realizar la irradiación craneoespinal difusa (3,5-4 Gy 3 veces por semana, para un total de 25-30 Gy).

Empleamos quimioterapia intratecal en gatos y perros con linfoma del neurópilo confirmado o muy probable. La droga de elección es el arabinósido de citosina (Cytosar-U) porque es casi atóxico, económico y de fácil administración. Esta droga se administra por ruta intratecal en dosis de 20-40 mg/m^2 2 veces por semana, después de la extracción de una cantidad equivalente de LCR, por un total de 6-8 dosis. El diluyente incluido con el arabinósido de citosina no debe ser empleado para la administración intratecal porque contiene alcohol bencílico; en su lugar, la droga se diluye con solución de Ringer lactato o LCR. Una vez diluida, el resto de la droga debe ser descartado o empleado dentro de las 24 horas sólo para la *ruta sistémica (el frasco nunca debe reutilizarse para* la inyección intratecal). Durante la administración se debe emplear una técnica aséptica estricta.

Las respuestas para el tratamiento intratecal con arabinósido de citosina por lo usual son bastante espectaculares. Los *perros y gatos que son* tetraparéticos, dementes o comatosos por lo usual normalizan el estado neurológico dentro de las 6-48 horas de recibir la primera dosis de este agente. Asimismo, la desaparición de las células neoplásicas del LCR puede documentarse dentro de las horas de la inyección.

Si no puede emplearse la terapia radiante o quimioterapia intratecal porque la anestesia incrementa el riesgo para el enfermo, puede utilizarse la quimioterapia sistémica que se asocia con cierto grado de éxito. Los protocolos empleados deben incluir arabinósido de citosina, porque excepto los corticosteroides, es la única droga que parece alcanzar altas concentraciones en el LCR con mínima toxicidad sistémica. El costo del tratamiento también es relativamente reducido. El arabinósido de citosina debe administrarse como goteo EV lento, porque su vida media es bastante corta. Las concentraciones alcanzadas en el LCR cuando se lo administra por esta ruta son similares a aquellas en sangre. Es un agente con especificidad de fase de ciclo celular. Las dosis empleadas varían desde 200 hasta 400 mg/m^2 durante 1-4 días de infusión continua. Como la administración de la droga por esta ruta suele asociarse con marcada mielosupresión *que lleva a la neutropenia y sepsis, pueden* estar indicados los antibióticos profilácticos (véase cap. 80). Hemos logrado inducir remisión clínica y citológica (estado neurológico normal y desaparición de las células neoplásicas del LCR) en varios gatos y perros con linfoma primario o secundario del SNC tratados con COAP (utilizando el arabinósido de citosina como infusión EV).

Si bien las remisiones se alcanzan con facilidad en los perros y gatos con linfoma del SNC, su duración es relativamente corta, en comparación con las remisiones logradas para la enfermedad en otras residencias anatómicas. La mayoría de los perros y gatos con linfoma del SNC recurren dentro de los 2-4 meses del diagnóstico; sin embargo, puede haber remisiones prolongadas (6-12 meses).

Linfoma ocular El linfoma ocular puede tratarse empleando una variedad de modalidades. Sin embargo, el ojo se comporta de manera similar a la barrera hematoencefálica, dado que en general es difícil alcanzar concentraciones quimioterápicas adecuadas a nivel intraocular. Si el clínico y propietario desean preservar el ojo, existen varias alternativas a la enucleación. Una de ellas es la quimioterapia subconjuntival utilizando arabinósido de citosina. Las dosis y precauciones son similares a las empleadas con la administración intratecal de esta droga (véanse secciones previas), incluyendo el uso de la solución de Ringer lactato para diluir la droga. Estas inyecciones pueden administrarse 2 o 3 veces por semana durante un total de 2-4 semanas. En un número limitado de animales *tratados de esta manera, las respuestas fueron rápidas* y sostenidas y las complicaciones oculares mínimas o inexistentes. Como en los pacientes con linfoma del SNC, la administración del arabinósido de citosina en goteo EV lento suele redundar en la remisión tumoral.

Linfoma cutáneo El linfoma cutáneo es la *forma* extranodal más común del linfoma canino atendido en el Hospital Escuela de la Universidad Estatal de Ohio. En los perros con afección cutánea secundaria al linfoma multicéntrico, utilizamos un protocolo de quimioterapia estándar (COAP). En los casos de micosis fungosa, linfoma cutáneo "histiocítico" o linfoma mucocutáneo empleamos protocolos que contengan doxorrubicina (CHOP; véase tabla 82-4), porque estos perros suelen no responder a las combinaciones convencionales. Aunque hemos utilizado retinoides para tratar perros con esta forma de enfermedad, rara vez son beneficiosos.

Linfoma alimentario Empleamos protocolos de quimioterapia estándar (CHOP) en los pacientes con compromiso mural o nodal solitario (por ej., ganglios

linfáticos mesentéricos o ileocecocólicos). Aun cuando la cirugía no sea una indicación necesaria para tales pacientes, un número significativo es derivado luego de la cirugía exploratoria o biopsia incisional o escisional. En general la respuesta en estos animales es buena, aun cuando los tiempos de sobrevida sean más cortos en perros y gatos con la forma multicéntrica (6-8 meses para los perros y 3-6 meses para los gatos). Los perros y gatos con linfoma intestinal difuso por lo usual apenas responden a la quimioterapia. Las respuestas a los protocolos que contienen doxorrubicina (CHOP) parecen ser mucho mejores que aquellas al COAP, aunque los tiempos de sobrevida son cortos (4-6 meses).

LECTURAS SUGERIDAS

Carter RF et al: Chemotherapy of canine lymphoma with histopathologic correlation: doxorubicin alone compared to COP as first treatment regimen, *J Am Anim Hosp Assoc* 23:587, 1987.

Cotter SM: Treatment of lymphoma and leukemia with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone. I. Treatment of dogs, *J Am Anim Hosp Assoc* 19:159, 1983.

Cotter SM: Treatment of lymphoma and leukemia with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone. II. Treatment of cats, *J Am Anim Hosp Assoc* 19:166, 1983.

Couto CG: Canine lymphomas: something old, something new, *Compend Cont Educ Pract Vet* 7:291, 1985.

Couto CG: Extranodal lymphomas. In Kirk RW, editor: *Current veterinary therapy IX: small animal practice*, Philadelphia, 1986, WB Saunders.

Couto CG et al: Gastrointestinal lymphoma in 20 dogs, *J Vet Intern Med* 3:73-78, 1989.

Crooters AM et al: Ultrasonographic appearance of feline alimentary lymphoma, *Vet Radiol Ultrasound* 35:468-472, 1994.

Jeglum KA et al: Chemotherapy for lymphoma in cats, *J Am Vet Med Assoc* 190:174, 1987.

Keller E et al: Evaluation of prognostic factors and sequential combination chemotherapy for canine lymphoma, *J Vet Intern Med* 7:289-295, 1993.

Loar AS: The management of feline lymphosarcoma, *Vet Clin North Am* 14:1299, 1984.

MacEwen EG et al: Some prognostic factors for advanced multicentric canine lymphosarcoma, *J Am Vet Med Assoc* 190:564, 1987.

Mooney SC et al: Renal lymphoma in cats: 28 cases (1997-1984), *J Am Vet Med Assoc* 191:1473-1477, 1987.

Postorino N et al: Single-agent therapy with adriamycin for canine lymphoma, *J Am Anim Hosp Assoc* 25:221-225, 1989.

Teske E et al: Prognostic factors for treatment of malignant lymphoma in dogs, *J Am Vet Med Assoc* 205:1722-1728, 1994.

Vail DM: Recent advances in chemotherapy for lymphoma in dogs and cats, *Compend Cont Educ* 15:1031, 1993.

Wellman ML et al: Lymphoma involving large granular lymphocytes in cats: 11 cases (1982-1991), *J Am Vet Med Assoc* 201: 1265-1269, 1992.

CAPITULO 83

Leucemias

DEFINICIONES Y CLASIFICACION, *1211*

LEUCEMIAS EN PERROS, *1212*
Leucemias agudas, *1213*
Leucemias crónicas, *1216*

LEUCEMIAS EN GATOS, *1217*
Leucemias agudas, *1217*
Leucemias crónicas, *1218*

SINDROMES MIELODISPLASICOS, *1219*

DEFINICIONES Y CLASIFICACION

Las leucemias son neoplasias malignas que se originan a partir de las células precursoras hematopoyéticas en la médula ósea. Estas células son incapaces de experimentar la diferenciación terminal, por ello se autorreplican como clon de células en general inmaduras (y afuncionales). Las células neoplásicas pueden o no aparecer en la circulación periférica, por tal motivo se aplican los términos confusos *aleucémica* y *subleucémica* para describir las leucemias en las cuales las células neoplásicas proliferan dentro de la médula ósea pero faltan o son escasas en la circulación.

A nivel filogenético, las leucemias se clasifican en dos amplias categorías de acuerdo a la línea celular de origen: *mieloides* (o no linfoides) y *linfoides* (tabla 83-1). El término *enfermedad o desorden mieloproliferativo* también se emplea para hacer referencia a las leucemias mieloides. Sobre la base del curso clínico y características citológicas de la población celular leucémica, las leucemias también se pueden clasificar como agudas o crónicas. Las leucemias agudas están caracterizadas por un comportamiento biológico agresivo (la muerte ocurre poco después del diagnóstico si el paciente no es tratado) y la presencia de cé-

TABLA 83-1

Clasificación de las leucemias en perros y gatos

Clasificación	Especie
Leucemias agudas	
Leucemia mieloide (mielógena) aguda (LMA)	
Leucemia mieloide indiferenciada (LMA-M_0)	C, F
Leucemia mielocítica aguda (LMA-M_{1-2})	C, F
Leucemia progranulocítica aguda (LMA-M_3)	–
Leucemia mielomonocítica aguda (LMMA; LMA-M_4)	C, F
Leucemia monoblástica/monocítica aguda (LMoA; LMA-M_5)	C, F
Eritroleucemia aguda (LMA-M_6)	F, C?
Leucemia megacarioblástica aguda (LMA-M_7)	C, F
Leucemia linfoblástica aguda (LLA)	
LLA-L_1	C, F
LLA-L_2	C, F
LLA-L_3	F, C?
Leucemia aguda de linfocitos granulosos grandes (LGG)	C, F?
Leucemias subagudas y crónicas	
Leucemia mieloide (mielocítica) crónica (LMC)	C>F
Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC)	C
Leucemia linfoide (linfocítica) crónica (LLC)	C>F
Variante a linfocitos granulosos grandes (LGG)	C
Leucemia mielomonocítica subaguda (crónica)	C

C, Caninos; F, felinos.

lulas inmaduras (blásticas) en la médula ósea o sangre, o ambas. Las leucemias crónicas tienen un curso prolongado, a menudo indolente y la célula predominante es un precursor tardío bien diferenciado (linfocito en la leucemia linfocítica crónica y neutrófilo en la leucemia mielógena crónica). En los perros la leucemia mielógena crónica (LMC) puede experimentar la *transformación blástica* (crisis blástica), durante la cual la enfermedad se comporta como una leucemia aguda y por lo usual es refractaria al tratamiento. Las crisis blásticas no parecen ocurrir en perros o gatos con leucemia linfocítica crónica (LLC).

Las leucemias agudas son de clasificación morfológica difícil como mieloides o linfoides, sobre la base de los hallazgos en los extendidos sanguíneos o medulares coloreados con Giemsa o Wright, porque los blastos escasamente diferenciados parecen similares en la microscopia convencional. En medicina veterinaria, los colorantes citoquímicos se emplean de rutina en varios laboratorios de diagnóstico para establecer si los blastos son linfoides o mieloides y también subclasificar las leucemias mieloides, como se describe más adelante (mieloide vs monocítica vs mielomonocítica). Estos colorantes citoquímicos revelan la presencia de diferentes enzimas en el citoplasma de los blastos, lo cual colabora en el establecimiento de su origen (tabla 83-2).

Un esquema de clasificación para la leucemia aguda humana fue recomendado por un grupo de investigadores franceses, americanos y británicos (esquema FAB) y fundamentado en las características morfológicas de las células en los extendidos de sangre y médula ósea coloreados con Giemsa. Como tal esquema no demostró ser aplicable para el pronóstico o tratamiento en caninos o felinos, no se lo detallará. Sin embargo, en las Lecturas sugeridas se encuentra información adicional sobre tal esquema.

El término *síndrome preleucémico* o *síndrome mielodisplásico* (SMD o mielodisplasia) refiere a un síndrome de disfunción hematopoyética que precede al desarrollo de la leucemia mielógena aguda en meses o años. El síndrome está caracterizado por citopenias y una médula ósea hipercelular y parece ser más corriente en felinos que en caninos. Las características clínicas y hematológicas de los gatos y perros con SMD se analizan al final de este capítulo.

LEUCEMIAS EN PERROS

En los perros, las leucemias representan menos del 10% de todas las neoplasias hemolinfáticas y por lo tanto se las considera raras. Sin embargo, en nuestro hospital, la proporción de leucemia:linfoma es de aproximadamente 1:5 a 1:7. Esta relación es artificial, porque la mayor parte de los perros con linfoma suelen ser tratados por sus veterinarios de cabecera, mientras que muchos con leucemia son derivados para el tratamiento. Aunque la mayoría de las leucemias caninas se consideran espontáneas, la radiación y partículas virales se identificaron como posibles factores etiológicos en los perros con esta enfermedad.

TABLA 83-2

Coloraciones citoquímicas de las células leucémicas agudas en perros y gatos

Colorante citoquímico	LMA	LMoA	LMMA	LLA
MPO	+	–	±	–
CAE	+	–	±	–
ANBE	–	+	±	–(+)
LIP	–	+	±	–
LAP	+	–	±	–(+)

LMA, Leucemia mielógena aguda (LMA-M_{1-2}); *LMoA*, leucemia monoblástica/monocítica aguda (LMA-M_5); *LMMA*, leucemia mielomonocítica aguda (LMA-M_4); *LLA*, leucemia linfoblástica aguda; *MPO*, mieloperoxidasa; *CAE*, cloroacetato esterasa; *ANBE*, α-naftil butirato esterasa; *LIP*, lipasa; *LAP*, leucocito fosfatasa alcalina; +, positivo; –, negativo; ±, positivo o negativo.

Leucemias agudas

Prevalencia

Las leucemias mieloides agudas son más comunes que las linfoides agudas en los perros, representando cerca de tres cuartas partes de los casos de leucemia aguda. No obstante, cabe destacar que a nivel morfológico (evaluación del extendido de sangre o médula ósea coloreado con Wright o Giemsa) la mayor parte de las leucemias agudas al inicio se clasifican como linfoides. Después de proceder con la coloración citoquímica de los frotis, casi un tercio a la mitad de los casos se reclasifican como mieloides. Aproximadamente la mitad de los perros con leucemia mieloide tienen diferenciación mielomonocítica cuando se realiza la coloración citoquímica (véase tabla 83-2).

Características clínicas

Los signos clínicos y hallazgos del examen físico en los perros con leucemia aguda por lo usual son indefinidos e inespecíficos. Estos se resumen en la tabla 83-3. En forma sucinta, muchos propietarios llegan a la consulta cuando el animal está letárgico o anoréxico o desarrollan fiebre persistente o recurrente, pérdida ponderal, claudicación alternante u otras manifestaciones inespecíficas; en ocasiones se detectan signos neurológicos. La esplenomegalia, hepatomegalia, palidez, fiebre y linfadenopatía generalizada leve son hallazgos comunes durante el examen físico de rutina. El bazo por lo usual está muy agrandado y tiene una superficie lisa a la palpación. La inspección cuidadosa de las membranas mucosas en los perros con leucemia aguda a menudo revela petequias o equimosis, o ambas, además de la palidez. La ictericia también puede detectarse si hay infiltración leucémica marcada del hígado o hemólisis. La linfadenopatía generalizada identificada en perros con leucemia aguda por lo usual es leve, en contraste con la observada en perros con linfoma, en la cual los ganglios linfáticos tienen agrandamiento masivo. La mayoría de los perros leucémicos también exhiben signos constitucionales (tienen enfermedad clínica), mientras que la mitad de los casos de linfoma son asintomáticos. Aunque por lo regular es imposible diferenciar entre leucemia mieloide y linfoide aguda sobre la base de los hallazgos del examen físico, existen algunas diferencias sutiles: sobre todo, la claudicación alternante, fiebre y lesiones oculares son más comunes en la leucemia mieloide, mientras que los signos neurológicos son más corrientes en los perros con leucemia linfoide.

TABLA 83-3

Signos clínicos y hallazgos del examen físico en perros y gatos con leucemias agudas*

Observación	Caninos	Felinos
Signos clínicos		
Letargia	>70	>90
Anorexia	>50	>80
Pérdida ponderal	30-40	40-50
Claudicación	20-30	?
Fiebre persistente	30-50	?
Vómito/diarrea	20-40	?
Hallazgos físicos		
Esplenomegalia	>70	>70
Hepatomegalia	>50	>50
Linfadenopatía	40-50	20-30?
Palidez	30-60	50-70?
Fiebre	40-50	40-60?

?, Desconocido.
*Los resultados se expresan como porcentajes aproximados de pacientes que exhiben la anormalidad.

Características hematológicas

Los cambios hematológicos pronunciados suelen estar presentes en los perros con leucemia aguda. Couto (1985) y Grindem y col. (1985) publicaron revisiones detalladas de las características hematológicas en los perros con leucemia aguda. Las células anormales (leucémicas) se observan en la sangre periférica de muchos perros con leucemia mieloide aguda (LMA) y leucemia linfoblástica aguda (LLA), aunque son algo más corrientes en la última enfermedad (los blastos circulantes faltan en algunos perros con LMA) (fig. 83-1). Las citopenias aisladas, bicitopenias o pancitopenia se presentan en casi todos los perros con LMA y LLA. Las reacciones leucoeritroblásticas se detectan en aproximadamente la mitad de los perros con LMA, pero son raras en los casos de LLA. Los recuentos leucocitario total y de blastos son más elevados en los perros con LLA (mediana, 298.200/µl; rango, 4000-628.000/µl) y como regla general sólo los perros con LLA tienen recuentos leucocitarios mayores de 150.000/µl. La mayor parte de los perros con LMA y LLA son anémicos, pero los perros con LMA-M_5 (LMoA) tienen anemia menos marcada (hematócrito del 30% vs 23% en los restantes grupos). Muchos perros con leucemias agudas también son trombocitopénicos, aunque la trombocitopenia también parece ser menos pronunciada en los casos de LMA-M_5 (mediana, 102.000/µl; rango, 39.000-133.000/µl).

Diagnóstico

El diagnóstico presuntivo en los perros con leucemia aguda por lo usual se establece sobre la base de la anamnesis y hallazgos del examen físico; el hemograma completo por lo usual es confirmatorio, aunque

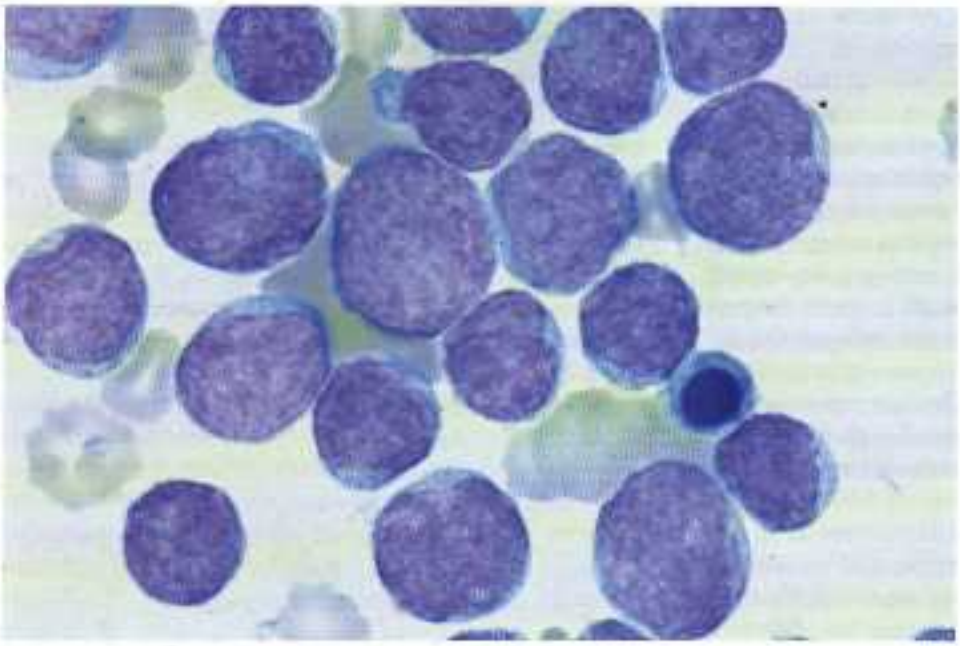


Figura 83-1 Extendido sanguíneo de un paciente canino con leucemia linfoblástica aguda y recuento de glóbulos blancos cercano a 1.000.000/µl. Nótese el predominio de las células linfoides inmaduras voluminosas con grandes núcleos, cromatina en grumos y nucléolos (magnificación 1000 X).

los cambios hematológicos en los perros con "leucemia aleucémica" pueden recordar a la ehrlichiosis o aplasia/hipoplasia de la médula ósea. Para evaluar el alcance de la enfermedad, se indica la aspiración o biopsia de la médula ósea. Los aspirados esplénicos, hepáticos o linfoglandulares para la evaluación citológica también pueden obtenerse con facilidad, aunque la información resultante puede no ayudar a establecer el diagnóstico o pronóstico. Por ejemplo, si un perro tiene linfadenopatía generalizada leve y la única muestra remitida al laboratorio es un aspirado de ganglio linfático, la detección de blastos indiferenciados en el extendido orienta hacia un diagnóstico citológico de leucemia aguda o linfoma (las células linfoides neoplásicas en el linfoma y leucemia son indiferenciables a nivel morfológico). En tales casos, se necesita la información clínica y clinicopatológica (grado y extensión de la linfadenopatía, presencia de hepatoesplenomegalia, hemograma completo y biopsia o aspiración de la médula ósea) para establecer el diagnóstico.

Puede ser difícil diagnosticar el tipo tumoral en un perro con linfadenopatía generalizada, hepatoesplenomegalia y un número reducido de linfoblastos circulantes. Los principales diagnósticos diferenciales son LLA y linfoma con blastos circulantes (leucemia de células linfosarcomatosas). Es importante discriminar entre estas dos condiciones, porque el pronóstico para los perros con linfoma es mucho mejor que para los casos de leucemia. Estas dos entidades pueden ser de diferenciación esquiva sobre la base de la información clínica, hematológica y citológica, pero las siguientes pautas pueden emplearse para tratar de arribar a un diagnóstico definitivo:

1. Si la linfadenopatía es masiva, es más probable el linfoma.
2. Si hay enfermedad sistémica, es más probable la leucemia aguda.
3. Si hay bicitopenia o pancitopenia, la leucemia aguda es más probable.
4. Si el porcentaje de linfoblastos en la médula ósea es mayor de 40-50%, es probable la LLA.
5. Si hay hipercalcemia, es más probable el linfoma.

Cuando las células neoplásicas están escasamente diferenciadas, se requiere la coloración citoquímica para establecer el diagnóstico definitivo (véase tabla 83-2). Esto es importante si el propietario contempla el tratamiento, porque la terapia y pronóstico en los perros con LMA difieren de aquellos en los casos de LLA (el tiempo de sobrevida en los perros con LMA es más corto en comparación para la LLA).

Además del linfoma, los diagnósticos diferenciales en los pacientes con leucemias agudas o crónicas comprenden otras condiciones de los sistemas mononuclear-fagocítico o hematopoyético, como la histiocitosis maligna o sistémica, enfermedad sistémica de células cebadas (leucemia de células cebadas), infecciones rickettsiales (ehrlichiosis canina), hemobartonelosis, enfermedades por almacenamiento y tuberculosis.

Los siguientes principios diagnósticos básicos son aplicables a todos los pacientes con sospecha de leucemia:

1. Si en la sangre periférica hay citopenias o célu-

las anormales, obtener un aspirado o biopsia de la médula ósea.
2. Si hay agrandamiento del bazo o hígado, obtener un aspirado con aguja fina de los órganos interesados para la evaluación citológica.
3. Si existen blastos, remitir extendidos de sangre y médula ósea a un laboratorio de referencia veterinario para la coloración citoquímica.
4. Solicitar otros estudios complementarios (por ej., serología o PCR para *Ehrlichia canis)* si es conveniente.

El diagnóstico de la leucemia aguda puede ser muy directo (un perro evaluado por pérdida ponderal, letargia, hepatoesplenomegalia, palidez y signos del SNC y con un recuento leucocitario mayor de 500.000/µl, muchos de los cuales son blastos, sugiere una LLA) o representar un desafío (un perro con citopenias inexplicables de larga duración en el cual luego desarrolla una LMA-M_1 aleucémica).

Tratamiento

El tratamiento de los perros con leucemias agudas por lo regular es infructuoso. Gran parte de los pacientes apenas responden a la terapia y las remisiones prolongadas son raras. Los fracasos terapéuticos suelen originarse en uno o más de los siguientes factores:

1. Falla en la inducción de remisión (más común en la LMA que en la LLA).
2. Falla en el mantenimiento de la remisión.
3. Presencia o desarrollo de insuficiencia orgánica resultante de la infiltración de células leucémicas. Esto no permite el uso de la quimioterapia combinada agresiva (debido a la toxicidad potenciada).
4. Desarrollo de sepsis o sangrado fatal, o ambos, debido a las citopenias ya existentes o inducidas por el tratamiento.

Las remisiones prolongadas en los perros con LMA tratados con quimioterapia son raras en extremo. En la mayoría de los perros con LMA, rara vez se observan remisiones en respuesta a cualquiera de los protocolos listados en la tabla 83-4. Si hay respuesta, la remisión suele ser de muy corta duración y la sobrevida pocas veces supera los 3 meses. Asimismo, más de la mitad de los perros fallecen durante la inducción como resultado de la sepsis masiva o sangrado profuso. Sumado a ello, el tratamiento de sostén necesario en tales pacientes (por ej., agentes quimioterápicos, hemoderivados, supervisión intensiva) resulta financieramente inaceptable para muchos propietarios (el costo del tratamiento para un perro de 31,5 kg con leucemia aguda varía de $ 1500 a 3000 durante el primer mes) *además de la elevada carga emocional.* En consecuencia, los propietarios deben ser advertidos de todos estos factores antes de decidir tratar a su mascota con la quimioterapia.

TABLA 83-4

Protocolos de quimioterapia para perros y gatos con leucemias agudas

Leucemia linfoblástica aguda

1. Vincristina: 0,5 mg/m² EV 1 vez por semana.
   Prednisona: 40-50 mg/m² bucal cada 24 horas durante 1 semana; luego 20 mg/m² bucal día por medio.
2. Vincristina: 0,5 mg/m² EV 1 vez por semana.
   Prednisona: 40-50 mg/m² bucal cada 24 horas durante 1 semana; luego 20 mg/m² bucal día por medio.
   Ciclofosfamida: 50 mg/m² bucal día por medio.
3. Vincristina: 0,5 mg/m² EV 1 vez 1 semana.
   Prednisona: 40-50 mg/m² bucal cada 24 horas durante 1 semana; luego 20 mg/m² bucal día por medio.
   L-asparaginasa: 10.000-20.000 UI/m² IM o SC 1 vez cada 2-3 semanas.
4. Vincristina: 0,5 mg/m² EV 1 vez por semana.
   Prednisona: 40-50 mg/m² bucal cada 24 horas durante 1 semana; luego 20 mg/m² bucal día por medio.
   Ciclofosfamida: 50 mg/m² bucal día por medio.
   Arabinósido de citosina: 100 mg/m² SC o EV por día durante 2-4 días.*

Leucemia mielógena aguda

1. Arabinósido de citosina: 5-10 mg/m² SC cada 12 horas durante 2-3 semanas; luego en semanas alternadas.
2. Arabinósido de citosina: 100 mg/m² SC o EV diarios durante 2-6 días.
   6-tioguanina: 50 mg/m² bucal cada 24 horas a día por medio.
3. Arabinósido de citosina: 100 mg/m² SC o EV diarios durante 2-6 días.
   6-tioguanina: 50 mg/m² bucal cada 24 horas a día por medio.
   Doxorrubicina: 10 mg/m² EV 1 vez por semana.
4. Arabinósido de citosina: 100-200 mg/m² en goteo EV durante 4 horas.
   Mitoxantrona: 4-6 mg/m² en goteo EV durante 4 horas; repetir cada 3 semanas.

*La dosis diaria debe ser dividida en dos a cuatro administraciones.

El pronóstico puede mejorar en los perros con LLA; sin embargo, las respuestas al tratamiento y tiempos de sobrevida en tales casos son considerablemente menores que aquellos con linfoma. Las tasas de remisión en los perros con LLA son de alrededor del 20-40%, en contraste con los casos de linfoma, que se aproximan al 90%. Los tiempos de sobrevida en los perros con LLA también son más cortos que aquellos con linfoma (promedio, 1-3 meses) tratados con quimioterapia. Los perros sin tratar suelen vivir menos de 2 semanas. Los protocolos de quimioterapia empleados en pacientes caninos con leucemia aguda se listan en la tabla 83-4.

Leucemias crónicas

Prevalencia

En los perros, la LLC es más común que la LMC; sin embargo, la última está mal caracterizada. En nuestro hospital, evaluamos cerca de 6 a 8 perros con LLC por año, mientras que vemos aproximadamente 1 perro con LMC cada 3-5 años. La LLC es una de las leucemias más diagnosticadas en la mayoría de los laboratorios de referencia.

Características clínicas

Similar a sus contrapartes agudas, las manifestaciones clínicas en los perros con LLC o LMC son indefinidas e inespecíficas; sin embargo, existen antecedentes de signos clínicos crónicos e indefinidos en casi la mitad de los perros con leucemia crónica. Muchos casos de leucemia crónica se diagnostican de manera incidental durante el examen físico y patología clínica de rutina (los pacientes son asintomáticos). Los signos clínicos se presentan en aproximadamente la mitad de los perros con LLC e incluyen letargia; anorexia; vómito; poliuria/polidipsia; ganglios linfáticos agrandados, advertidos por el propietario; claudicación intermitente; diarrea o vómito intermitente y pérdida ponderal. Los hallazgos del examen físico en estos perros comprenden linfadenopatía generalizada leve, esplenomegalia, hepatomegalia, palidez y pirexia. Los signos clínicos y hallazgos del examen físico en los perros con LMC parecen ser similares a los encontrados en los casos de LLC.

Un fenómeno terminal en los perros con LLC es el desarrollo de un linfoma difuso de células grandes, denominado *síndrome de Richter*. Este se caracteriza por linfadenopatía generalizada masiva y hepatoesplenomegalia. Una vez que desarrolla este linfoma multicéntrico, se dificulta la inducción de remisiones duraderas con la quimioterapia y se acortan los tiempos de sobrevida.

La crisis blástica, consistente en la emergencia de células blásticas inmaduras en sangre y médula ósea, se presenta en pacientes humanos y caninos con LMC meses o años después del diagnóstico inicial. En los seres humanos estos blastos son mieloides o linfoides; en los perros no se determinó el origen celular en las crisis blásticas. Las crisis blásticas ocurrieron en 5 de 11 perros con LMC descriptos en la bibliografía, para los cuales hubo suficiente información clínica y hematológica. Las crisis blásticas no parecen presentarse en los perros con LLC.

Características hematológicas

La anormalidad hematológica más corriente en los perros con LLC es la linfocitosis marcada que redunda en leucocitosis. Los linfocitos por lo regular son de morfología normal, aunque en ocasiones se presentan linfocitos granulosos grandes. Los recuentos linfocitarios varían de 8000/µl hasta más de 100.000/µl, pero los valores mayores de 500.000/µl son raros. Además de la linfocitosis, que puede ser diagnóstica per se (un perro con un recuento linfocitario de 100.000/µl sugiere LLC), la anemia se detecta en más del 80% de los casos y la trombocitopenia en aproximadamente la mitad de los perros. Aunque la evaluación citológica de los aspirados de médula ósea en los perros con LLC suele revelar la presencia de muchos linfocitos de morfología normal, en ocasiones se detectan cantidades normales de linfocitos. Esto tal vez se debe a que la linfocitosis en algunos animales con LLC proviene de disturbios en la recirculación más que de la hiperproliferación clonal de los linfocitos en la médula ósea.

Las gammapatías monoclonales se encuentran en casi dos tercios de los perros con LLC en los cuales el suero se evalúa con electroforesis proteica. El componente monoclonal por lo regular es la IgM, pero también se documentaron la IgA e IgG. Esta gammapatía monoclonal puede conducir a la hiperviscosidad. En ocasiones, los perros con LLC tienen alteraciones sanguíneas inmunomediadas paraneoplásicas (por ej., anemia hemolítica, trombocitopenia, neutropenia).

Los hallazgos hematológicos de la LMC canina están mal caracterizados, pero incluyen leucocitosis con desvío a la izquierda hasta mielocitos (o en ocasiones mieloblastos), anemia y posiblemente trombocitopenia; aunque también puede haber trombocitosis. Las anormalidades hematológicas notadas durante la crisis blástica son indiferenciables de aquellas en perros con LMA o LLA.

Diagnóstico

La linfocitosis absoluta es el principal criterio diagnóstico para la LLC canina. Aunque deberían considerarse otras enfermedades (por ej., ehrlichiosis, babesiosis, leishmaniasis, enfermedad de Chagas, enfermedad de Addison) en el diagnóstico diferencial de los perros con linfocitosis leve (7000 a 20.000/µl), la linfocitosis marcada (más de 20.000/µl) es casi patognomónica para la LLC. Si se encuentran los hallazgos físicos y anormalidades hematológicas ya descriptos (linfadenopatía leve, esplenomegalia, gammapatía monoclonal, anemia), se puede facilitar el diagnóstico de LLC en perros con linfocitosis, aunque tales cambios también se pueden presentar en casos de ehrlichiosis crónica (véase cap. 101).

El diagnóstico de la LMC puede ser un desafío, en particular porque este síndrome está mal caracterizado en los pacientes caninos. Algunos de los marcadores empleados en el diagnóstico de la LMC humana no se utilizan en el perro. Por ejemplo, el cromosoma

Filadelfia 1 y nivel de fosfatasa alcalina son utilizados en pacientes humanos para diferenciar entre LMC y reacciones leucemoides (las células de la LMC tienen cromosoma Filadelfia 1 y el contenido de la fosfatasa alcalina en los neutrófilos incrementa en las reacciones leucemoides y disminuye en la LMC). Lamentablemente, no se identificó el cromosoma Filadelfia 1 en los perros y los neutrófilos maduros caninos (y felinos) carecen de fosfatasa alcalina. En consecuencia, el *diagnóstico final de la LMC sólo debería efectuarse* después de la evaluación minuciosa de los hallazgos clínicos y hematológicos y descartar las causas inflamatorias e inmunes de la neutrofilia.

Tratamiento

El clínico se enfrenta al dilema de tratar o no al paciente canino con leucemia crónica. Si el perro es sintomático o tiene organomegalia o anormalidades hematológicas concurrentes, se indica el tratamiento con un alquilante (con o sin corticosteroides). Si no hay síndromes paraneoplásicos (hemólisis o trombocitopenia inmune, gammapatías monoclonales), recomendamos emplear clorambucilo (Leukeran) en dosis de 20 mg/m^2 bucal 1 vez cada 2 semanas (tabla 83-5). Si existen síndromes paraneoplásicos, puede ser de beneficio la incorporación de los corticosteroides (prednisona, 50-75 mg/m^2 bucal cada 24 horas durante 1 semana, luego 25 mg/m^2 bucal día por medio).

Como la fracción de crecimiento de los linfocitos neoplásicos en la LLC parece ser reducida, es habitual el retardo en la respuesta al tratamiento. En una elevada proporción de perros con LLC tratados con clorambucilo o clorambucilo y prednisona, puede pasar más de 1 mes (y hasta 6 meses) para que resuelvan las anormalidades hematológicas y físicas. Esto contrasta con los perros que padecen linfoma y leucemias agudas, en los cuales la remisión por lo regular es inducida en 2-7 días.

Los tiempos de sobrevida en los perros con LLC son bastante extensos. Por cierto, incluso sin tratamiento, son comunes las sobrevidas mayores de 2 años. Más de dos tercios de los perros con LLC tratados con clorambucilo (con o sin prednisona) en nuestro hospital sobrevivieron más de 2 años. En efecto, *la mayor parte de los perros con LLC no fallecen por* causas relacionadas con la leucemia sino por otras condiciones geriátricas.

El tratamiento de los perros con LMC empleando hidroxiurea (véase tabla 83-5) puede redundar en remisión prolongada, siempre que no ocurra la crisis blástica. Sin embargo, el pronóstico no parece ser tan bueno como en el caso de la LLC (sobrevidas de 4-15 meses con tratamiento). El tratamiento de las crisis blásticas por lo usual es infructuoso.

TABLA 83-5

Protocolos de quimioterapia para perros y gatos con leucemias crónicas

Leucemia linfocítica crónica

1. Clorambucilo: 20 mg/m^2 bucal 1 vez cada 2 semanas.
2. Clorambucilo: similar anterior, más prednisona, 50 mg/m^2 bucal cada 24 horas durante 1 semana; luego 20 mg/m^2 bucal día por medio.
3. Ciclofosfamida: 200-300 mg/m^2 EV 1 vez cada 2 semanas; vincristina: 0,5-0,75 mg/m^2 EV 1 vez cada 2 semanas (alternando las semanas con la ciclofosfamida); prednisona: similar a 2, este tratamiento se continúa durante 6-8 semanas, en cuyo momento se puede utilizar el protocolo 1 o 2 para mantenimiento.

Leucemia mielógena crónica

1. Hidroxiurea: 50 mg/kg bucal cada 24 horas durante 1-2 semanas; luego día por medio.

LEUCEMIAS EN GATOS

Leucemias agudas

Prevalencia

Las leucemias verdaderas son raras en los felinos, representando el 15-35% de todas las neoplasias hemolinfáticas. Aunque no disponemos de guarismos exactos concernientes a las incidencias de las leucemias y linfomas en el gato, el veterinario atenderá muchas más leucemias en felinos que en caninos.

Si se realiza la coloración citoquímica para clasificar las leucemias agudas en el gato, aproximadamente dos tercios son mieloides y un tercio linfoides. Sin embargo, en contraste a los perros, las leucemias mielomonocíticas (M_4) parecen ser raras en el gato.

El virus de leucemia felina (ViLeF) comúnmente es incriminado como causa de enfermedades linfoproliferativas y mieloproliferativas en los gatos; sin embargo, el papel del virus de inmunodeficiencia felina (VIF) en la patogenia de estas neoplasias todavía es incierto. En líneas generales, cerca del 90% de los gatos con leucemias linfoides y mieloides son positivos al p27 del ViLeF en el análisis enzimoinmunosorbente o en los estudios de inmunofluorescencia.

Características clínicas

Las características clínicas y hallazgos del examen físico en los gatos con leucemias agudas son similares a los destacados para el perro y se resumen en la tabla 83-3. La claudicación alternante y los signos neurológicos no parecen ser tan comunes en los gatos como en los perros con leucemias mieloides.

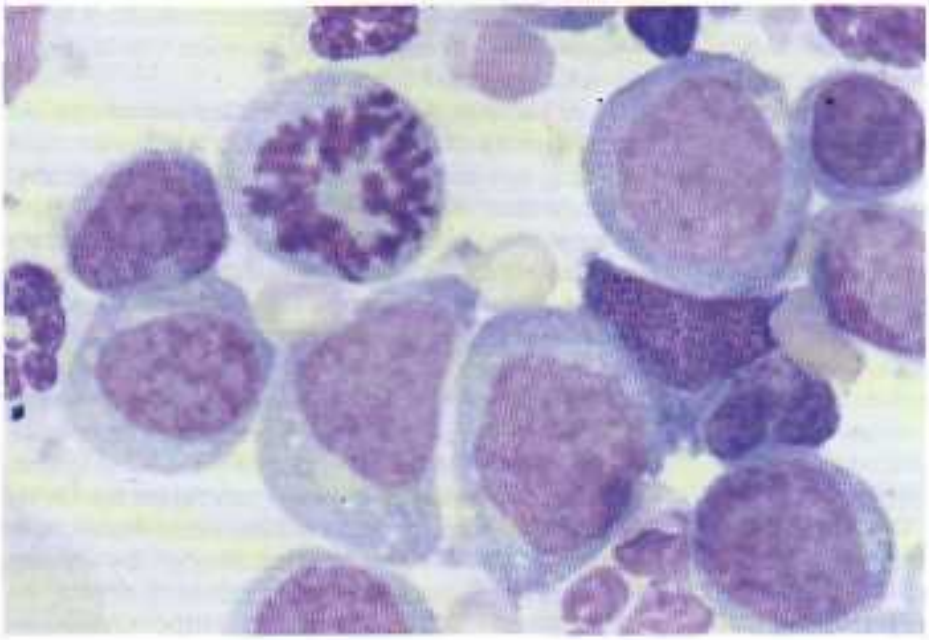


Figura 83-2 Aspirado de médula ósea de un paciente felino con citopenias en sangre periférica y ausencia de blastos circulantes. Nótese el predominio de las células mieloides inmaduras voluminosas, caracterizadas por núcleos redondos a reniformes. Se aprecia una figura mitótica (magnificación 1000 X).

Características hematológicas

Más de tres cuartos de los gatos con LMA y LLA padecen citopenias; las reacciones leucoeritroblásticas son comunes en los gatos con LMA pero raras en extremo en aquellos con LLA. A diferencia de los perros, los blastos circulantes parecen ser más corrientes en los gatos con LMA que en aquellos con LLA.

Los estudios secuenciales de los gatos con leucemias mieloides revelaron que las características citomorfológicas pueden cambiar de un tipo celular al otro en el mismo paciente (por ej., los diagnósticos secuenciales de mielosis eritrémica, eritroleucemia y leucemia mieloblástica aguda son comunes en un gato dado). Este es uno de los motivos de por qué muchos patólogos clínicos prefieren el término *desorden mieloproliferativo (DMP)* para referirse a esta leucemia en los felinos.

Diagnóstico y tratamiento

La pesquisa diagnóstica en los gatos con sospecha de leucemia aguda sigue la misma secuencia general que en los caninos. Si los cambios en el hemograma completo no son específicos, un aspirado de la médula ósea puede brindar información que confirme el diagnóstico (fig. 83-2). Asimismo, los gatos con leucemias agudas sospechadas o confirmadas deben ser evaluados por el p27 del ViLeF circulante y anticuerpos séricos contra el VIF.

Con el tratamiento, los gatos con LLA parecen tener una mejor sobrevida que aquellos con LMA. Los tiempos de sobrevida en los gatos con LLA tratados con quimioterapia combinada varían de 1 a 7 meses.

Hay varios informes publicados de gatos con leucemias mieloides tratados con uno o varios quimioterápicos. Los protocolos han incluido ciclofosfamida o arabinósido de citosina como agentes aislados así como también combinaciones de ciclofosfamida, arabinósido de citosina y prednisona; arabinósido de citosina y prednisona; ciclofosfamida, vinblastina, arabinósido de citosina y prednisona; y doxorrubicina, ciclofosfamida y prednisona. Los tiempos de sobrevida en estos gatos por lo regular variaron de 2 a 10 semanas, con una mediana aproximada a las 3 semanas. Por lo tanto, como en los perros, la quimioterapia intensiva no parece ser de beneficio en los gatos con leucemias agudas.

En la actualidad se están explorando nuevas alternativas para el tratamiento de los DMP felinos. Sobre todo se ha probado el arabinósido-C en dosis baja (10 mg/m^2 SC cada 12 horas; Cytosar-U; Upjohn, Kalamazoo, Mich.) como inductor de la diferenciación del clon neoplásico. En varios estudios este tratamiento produjo remisión completa o parcial en el 35-70% de las personas con SMD y DMP. Además, si bien en algunos pacientes se detectó mielosupresión, el tratamiento tuvo excelente tolerancia y se asoció con toxicidad mínima.

Hemos tratado a varios gatos con DMP utilizando tal esquema y en muchos observamos remisiones completas o parciales, con mejoría hematológica temporal. Aunque no se detectaron toxicidades significativas, las remisiones fueron de corta duración (3-8 semanas).

Leucemias crónicas

Como ya se describiera, las leucemias crónicas son excepcionales en el gato. La LLC en ocasiones se descu-

bre de un modo incidental durante el examen físico de rutina. Con mayor frecuencia los gatos con LLC son atendidos por antecedentes crónicos de una enfermedad indefinida, incluyendo anorexia, letargia y signos gastrointestinales. En los gatos con LLC, los linfocitos maduros bien diferenciados predominan en la sangre periférica y médula ósea y la respuesta a la terapia parece ser buena. Dos de tres gatos con LLC evaluados en nuestra clínica mostraron remisión completa en respuesta al clorambucilo y prednisona. Un gato murió por falla renal* crónica casi 5 años después del diagnóstico inicial, pero en la necropsia no se detectaron indicios de la LLC. Los restantes gatos sobrevivieron más de 1 año. Como en los perros, la LMC está mal caracterizada en los felinos.

SINDROMES MIELODISPLASICOS

En los pacientes humanos, una variedad de anormalidades hematológicas y signos clínicos indefinidos caracterizados por citopenias en presencia de una médula ósea normocelular o hipercelular preceden el surgimiento de la LMA en meses o años. La LMA desarrolla en aproximadamente el 10-45% de los pacientes humanos con SMD 1 mes a 25 años después del diagnóstico inicial.

Sumadas a las anormalidades morfológicas en la sangre y médula ósea, las alteraciones funcionales de los granulocitos y plaquetas están bien documentadas en las personas con SMD. En consecuencia, las infecciones recurrentes o tendencias hemorrágicas espontáneas, o ambas, son comunes en tales pacientes, aun cuando los recuentos de neutrófilos y plaquetas estén dentro de los límites normales. Estas anormalidades también fueron observadas en gatos con SMD (véase a continuación).

Los SMD fueron reconocidos en pacientes caninos y felinos, pero parecen ser más prevalentes en los últimos. Todos los perros demostraron letargia, depresión y anorexia. Los hallazgos del examen físico incluyeron hepatoesplenomegalia, palidez y pirexia; los cambios hematológicos estuvieron caracterizados por pancitopenia o bicitopenia, macrocitosis, normoblastemia y reticulocitopenia. La LMA desarrolló a los 3 meses después del diagnóstico inicial del SMD en 1 de 3 perros comunicados en la bibliografía. Los otros 2 perros murieron o fueron sacrificados durante la fase citopénica. Las anormalidades citológicas de la médula ósea fueron similares a las descriptas en felinos y se analizan a continuación.

En la bibliografía existen varios informes sobre SMD felinos. Más del 80% de los gatos en los cuales se investigó el estado de ViLeF demostraron viremia. La mayor parte de los gatos fueron atendidos por manifestaciones clínicas inespecíficas, tales como letargia, pérdida ponderal y anorexia. En unos pocos casos se observaron otros signos, como disnea, infecciones recurrentes y sangrado espontáneo. El examen físico reveló hepatoesplenomegalia en más de la mitad de los gatos; la linfadenopatía generalizada y pirexia se detectaron en cerca de un tercio.

Las anormalidades hematológicas en los gatos con SMD son similares a las observadas en los perros e incluyen citopenias aisladas o combinadas, macrocitosis, reticulocitopenia, normoblastemia y macrotrombocitos. Los cambios morfológicos en la médula ósea comprenden una celularidad normal o aumentada, menos de 30% de blastos, incremento de la proporción mieloide:eritroide, diseritropoyesis, dismielopoyesis y distrombopoyesis. Los precursores eritrocitarios megaloblásticos son comunes, con ocasionales rubricitos o metarrubricitos binucleados, trinucleados o tetranucleados. Las anormalidades morfológicas en la línea celular mieloide incluyen metamielocitos gigantes y maduración núcleo/citoplasma asincrónica.

La leucemia aguda desarrolló a las semanas o meses del diagnóstico en aproximadamente un tercio de los gatos con SMD descriptos en la bibliografía. Es habitual que el SMD progrese hacia la LMA en las personas, con sólo informes aislados de evolución hacia la LLA. No obstante, de acuerdo a Maggio y col. (1978), en una serie de 12 gatos con SMD, la LLA se presentó tiempo después en 9. Esto puede reflejar el hecho que no se realizó la coloración citoquímica para clasificar las células leucémicas y que éstas se clasificaron morfológicamente como linfoides cuando en realidad eran mieloides. De cualquier manera, como todos los gatos que mostraron progresar hacia la LLA también eran virémicos (ViLeF), los cambios hematológicos que precedieron el surgimiento de la leucemia no reflejaron un disturbio hemático "espontáneo" (como se aprecia en pacientes humanos y caninos) sino una manifestación de las alteraciones morfológicas y funcionales inducidas por el ViLeF.

El manejo de los perros y gatos con SMD todavía es controvertido. En pacientes humanos con SMD se utilizó una variedad de tratamientos; sin embargo, ninguno demostró eficacia. La quimioterapia, terapia de sostén, esteroides anabólicos, inductores de la diferenciación, factores de crecimiento hematopoyéticos y esteroides androgénicos, entre otros, se destacaron por sus beneficios en algunos casos de SMD humanos. En la actualidad la modalidad preferida en medicina humana es tratar con terapia de sostén e inductores de la diferenciación o factores de crecimiento hematopoyéticos. Como la mayor parte de los afectados son ancianos, la quimioterapia no constituye la primera opción terapéutica, considerando su toxicidad. Recomendamos emplear terapia de sostén

*Véase capítulo 44 para las definiciones de falla/insuficiencia renal.

(por ej., líquidos, hemoderivados, antibióticos) y arabinósido de citosina en dosis baja como inductor de la diferenciación (véase tabla 83-4). Los esteroides anabólicos (decanoato de nandrolona, 1-4 mg/kg IM 1 vez cada 2-3 semanas) pueden incorporarse al protocolo como estimulantes inespecíficos de la médula ósea, aunque su valor es cuestionable. Empleando tal protocolo, documentamos respuestas objetivas de corta duración en un número limitado de gatos con SMD.

LECTURAS SUGERIDAS

Bennett JM et al: Proposal for the classification of acute leukemias, *Br J Haematol* 33:451-458, 1976.

Blue JT et al: Non-lymphoid hematopoietic neoplasia in cats: a retrospective study of 60 cases, *Cornell Vet* 78:21-42, 1988.

Cotter SM: Treatment of lymphoma and leukemia with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone. II. Treatment of cats, *J Am Anim Hosp Assoc* 19:166-172, 1983.

Couto CG: Clinicopathologic aspects of acute leukemias in the dog, *J Am Vet Med Assoc* 186:681-685, 1985.

Couto CG, Kallet AJ: Preleukemic syndrome in a dog, *J Am Vet Med Assoc* 184:1389-1392, 1984.

Facklam NR, Kociba GJ: Cytochemical characterization of feline leukemic cells, *Vet Pathol* 23:155-161, 1986.

Grindem CB et al: Morphological classification and clinical and pathological characteristics of spontaneous leukemia in 10 cats, *J Am Anim Hosp Assoc* 21:227-236, 1985.

Grindem CB et al: Morphological classification and clinical and pathological characteristics of spontaneous leukemia in 17 dogs, *J Am Anim Hosp Assoc* 21:219-226, 1985.

Jain NC et al: Proposed criteria for classification of acute myeloid leukemia in dogs and cats, *Vet Clin Pathol* 20:63-82, 1991.

Leifer CE, Matus RE: Chronic lymphocytic leukemia in the dog: 22 cases, *J Am Vet Med Assoc* 189:214-217, 1986.

Leifer CE et al: Chronic myelogenous leukemia in the dog, *J Am Vet Med Assoc* 183:686-689, 1983.

Maggio L et al: Feline preleukemia: an animal model of human disease, *Yale J Biol Med* 51:469-476, 1978.

Matus RE et al: Acute lymphoblastic leukemia in the dog: a review of 30 cases, *J Am Vet Med Assoc* 183:859-862, 1983.

Wellman ML et al: Lymphocytosis of large granular lymphocytes in three dogs, *Vet Pathol* 26:158-163, 1989.

Weiss DJ et al: Myelodysplastic syndrome in two dogs, *J Am Vet Med Assoc* 187:1038-1040, 1985.

CAPITULO 84

Neoplasias seleccionadas en perros y gatos

HEMANGIOSARCOMA CANINO, *1221*

OSTEOSARCOMA CANINO Y FELINO, *1224*

TUMORES DE CELULAS CEBADAS EN PERROS Y GATOS, *1226*

Tumores de células cebadas caninos, *1226*

Tumores de células cebadas felinos, *1229*

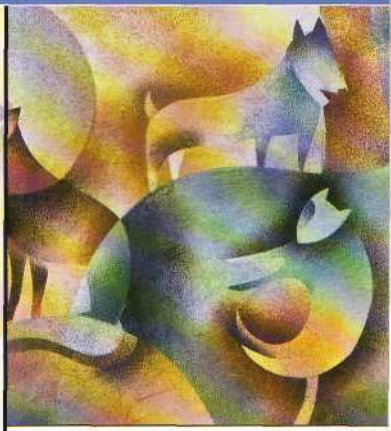
NEOPLASIAS OROFARINGEAS CANINAS Y FELINAS, *1230*

Neoplasias orofaríngeas en perros, *1230*

Neoplasias orofaríngeas en gatos, *1231*

Aproximación al paciente con una masa orofaríngea, *1231*

SARCOMA VACUNAL FELINO, *1232*



HEMANGIOSARCOMA CANINO

El hemangiosarcoma (HSA, hemangioendotelioma, angiosarcoma) es una neoplasia maligna que se origina a partir del endotelio vascular. En varios estudios representó el 0,3-2% de todas las necropsias caninas y aproximadamente el 7% de todas las neoplasias. Se presentan con predominio en perros gerontes (8-10 años) y en machos; el Pastor alsaciano y Retriever dorado tienen elevado riesgo para esta neoplasia.

El bazo, atrio derecho y subcutáneo son los sitios afectados comunes en el momento de la presentación. En una revisión de 220 casos de HSA comunicados en la bibliografía y diagnosticados en nuestro hospital, cerca del 50% de los tumores se originaron en el bazo, 25% en el atrio derecho, 13% en el tejido subcutáneo, 5% en el hígado, 5% en hígado-bazo-atrio derecho y 1-2% simultáneamente en otros órganos (riñón, vejiga urinaria, hueso, lengua, próstata). El último se conoce como *tumor múltiple, primario indeterminado.*

En líneas generales, el comportamiento biológico de esta neoplasia es muy agresivo, con la mayoría de las formas anatómicas que son infiltrativas y hacen metástasis en el curso temprano del proceso. La única

excepción es el hemangiosarcoma dérmico primario, el cual tiene menor potencial metastásico que los tumores originados en los tejidos subcutáneos.

Características clínicas y clinicopatológicas

Los motivos de consulta y los signos clínicos en la presentación suelen estar relacionados con el sitio de la afección y asiento de las lesiones metastásicas, o provienen de la ruptura tumoral, coagulopatías o arritmias cardíacas. Más de la mitad de los perros con HSA son evaluados debido al colapso agudo después de la ruptura espontánea del tumor primario o lesión metastásica. Algunos episodios de colapso pueden originarse a partir de las arritmias ventriculares, las cuales son relativamente habituales en perros con HSA esplénico o cardíaco. Asimismo, los perros con HSA esplénico a menudo son atendidos por distensión abdominal secundaria al crecimiento tumoral o hemoabdomen.

Los pacientes caninos con HSA cardíaco por lo regular son presentados para la evaluación de insuficiencia cardíaca congestiva derecha (causada por taponamiento cardíaco u obstrucción de la vena cava posterior por la neoplasia) o arritmias (véase sección de Cardiología para información adicional). En el caso de neoplasias cutáneas o subcutáneas, los perros suelen ser atendidos por "bultos".

Dos problemas comunes en los perros con HSA, prescindiendo de la residencia primaria o estadio, son la anemia y sangrado espontáneo. La anemia suele ser el resultado del sangrado intracavitario o hemólisis microangiopática, mientras que el sangrado espontáneo suele estar asociado con la coagulación intravascular diseminada (CID) o trombocitopenia secundaria a la microangiopatía (véase más adelante). El HSA se asocia tanto con CID clínica, que en nuestro hospital los perros con CID de comienzo agudo pero sin etiología primaria evidente son evaluados en primer término por HSA.

Los hemangiosarcomas son "el sueño del hematólogo", porque suelen cursar con una amplia variedad de anormalidades hemáticas y hemostáticas. Las anormalidades hematológicas en los perros con HSA están bien caracterizadas e incluyen anemia; trombocitopenia; presencia de glóbulos rojos nucleados, fragmentos (esquistocitos) y acantocitos en los extendidos sanguíneos; y leucocitosis con neutrofilia, desvío a la izquierda y monocitosis. Asimismo, las anormalidades hemostáticas son comunes en los perros con HSA espontáneo e inducido por radiación.

En 20 de 24 perros con HSA evaluados en forma reciente en nuestra clínica hubo anemia; más de la mitad tuvo fragmentación eritrocítica y acantocitosis. Los coagulogramas pretratamiento de estos 24 pacientes fueron normales en apenas 4 casos. La mayoría (75%) tuvo trombocitopenia con un recuento plaquetario medio de 137.000/µl. Alrededor de la mitad de los coagulogramas satisficieron tres o más criterios de CID, mientras que menos del 12% fueron compatibles con trombocitopenia microangiopática. Aproximadamente el 25% de estos perros falleció como resultado de sus anormalidades hemostáticas.

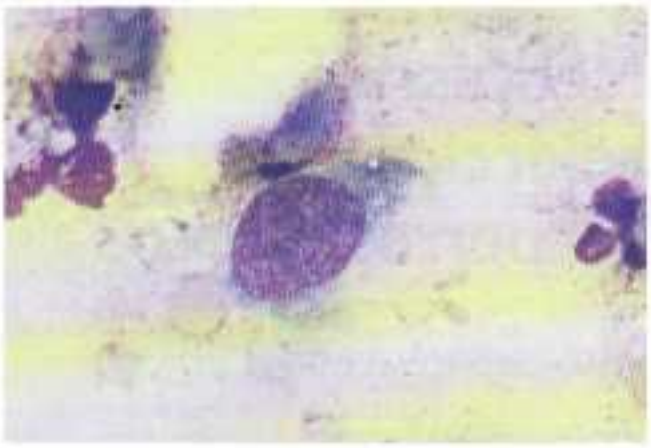


Figura 84-1 Características citológicas del hemangiosarcoma canino. Nótense las células fusiformes, con citoplasma vacuolado oscuro y el patrón cromatínico nuclear fino con nucléolo prominente (1000 X).

Diagnóstico

Los hemangiosarcomas pueden diagnosticarse mediante citología a partir de aspirados con aguja fina o improntas. Las células neoplásicas son similares a las de otros sarcomas, porque son fusiformes, tienen núcleos voluminosos con un patrón cromatínico parecido al encaje y uno o más nucléolos y citoplasma gris-azulado en general vacuolado (fig. 84-1). Si bien las células del HSA son de identificación relativamente sencilla en los aspirados o improntas tisulares, su reconocimiento es muy difícil en las efusiones. El rendimiento citológico en las efusiones es de casi el 25%. Un inconveniente adicional con las efusiones es que la muestra puede contener células mesoteliales reactivas que imitan a las cancerosas, promoviendo resultados positivos falsos de HSA.

En general el diagnóstico clínico o citológico presuntivo de HSA debería confirmarse con histopatología. Sin embargo, debido al enorme tamaño de algunos HSA esplénicos, deben remitirse muestras múltiples (de diferentes áreas morfológicas) en un fijador apropiado. A nivel histoquímico, las células del HSA son positivas para el antígeno relacionado al factor VIII en aproximadamente el 90% de los casos.

La estadificación de los HSA puede hacerse empleando un sistema modificado a partir del formulado por Russell y col. (1970). Este sistema se funda-

TABLA 84-1

Protocolo de estadificación clínica para el hemangiosarcoma canino

T: Tumor primario
T0= Sin evidencia de tumor
T1= Tumor < 5 cm de diámetro, pero confinado a un sitio primario
T2= Tumor > 5 cm de diámetro o ruptura tumoral
T3= Tumor infiltrativo
N: Ganglios linfáticos
N0= Sin afección de ganglio linfático
N1= Compromiso de ganglio linfático regional
N2= Compromiso de ganglio linfático distante
M: Metástasis
M0= Ausencia de metástasis
M1= Presencia de metástasis
Estadios
I= T0 o T1, N0, M0
II= T1 o T2, N0 o N1, M0
III= T2 o T3, N0 o N1 o N2, M1

Modificado de Russell WO y col.: A clinical and pathologic system for soft tissue sarcomas, *Cancer* 40:1562-1570, 1977.

menta en el esquema TNM (tumor, nodo, metástasis) de la Organización Mundial de la Salud (tabla 84-1). Los asientos metastásicos pueden identificarse con radiología o ultrasonografía. Nuestro sistema de estadificación de rutina para el HSA canino comprende hemograma completo, perfil de bioquímica sérica, panel hemostático, análisis de orina, radiología torácica y abdominal, ultrasonografía abdominal y ecocardiografía. La ecocardiografía se emplea para identificar masas cardíacas y determinar la fracción de acortamiento basal antes de instituir la quimioterapia a base de doxorrubicina (véase sección sobre Tratamiento y pronóstico).

La ultrasonografía constituye un medio confiable para evaluar a los pacientes caninos con HSA sospechado o confirmado por enfermedad intraabdominal. Las lesiones neoplásicas se presentan como nódulos de ecogenicidad variable, que varían de anecoicos a hiperecoicos (fig. 84-2). Las lesiones metastásicas hepáticas a menudo pueden identificarse empleando esta técnica imagenológica. Sin embargo, debe recordarse que los "nódulos metastásicos" en el hígado de un perro con masa esplénica pueden representar una hiperplasia regenerativa más que lesiones metastásicas verdaderas.

Tratamiento y pronóstico

Históricamente la base del tratamiento para el HSA canino ha sido la cirugía. Los tiempos de sobrevida varían con la residencia y estadio del tumor, pero en general (con la excepción del HSA dérmico), son bastante cortos (alrededor de 20-60 días, con una sobrevida al año < 10%). La figura 84-3 muestra en forma gráfica los tiempos de sobrevida comunicados para los perros con HSA esplénicos y cardíacos tratados con diferentes modalidades. Las modalidades terapéuticas resumidas en el gráfico incluyen esplenectomía (*SPX*); auriculectomía (*AX*); esplenectomía más vacuna bacteriana mixta (*MBV*); esplenectomía más vacuna bacteriana mixta y vincristina, metotrexato y ciclofosfamida (*VMC*) y escisión quirúrgica más vincristina, doxorrubicina (Adriamycin) y ciclofosfamida (*SX + VAC*).

Figura 84-2 Ultrasonograma de un hemangiosarcoma intraabdominal.

En un estudio de 18 perros con HSA tratados con el protocolo VAC (véase Protocolos de quimioterapia en la pág. 1234), los tiempos medianos de sobrevida fueron de aproximadamente 190 días, con una tasa de sobrevida al año del 30%. Los efectos adversos aso-

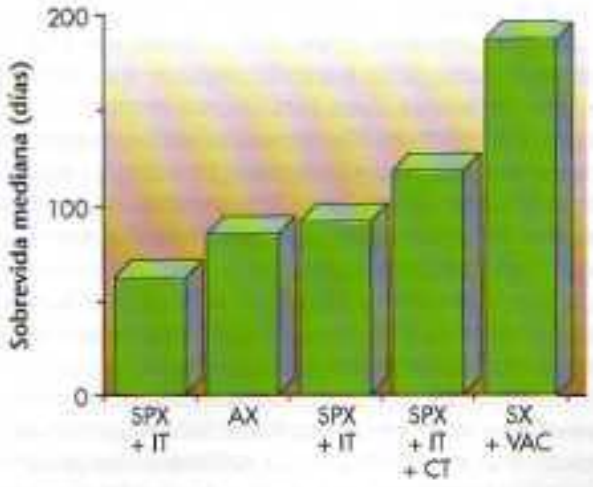


Figura 84-3 Tiempos de sobrevida en pacientes caninos con HSA.

ciados con este protocolo incluyeron mielosupresión, gastroenteritis, alopecia e hiperpigmentación y cardiotoxicidad. No hubo diferencias evidentes en los tiempos de sobrevida entre los perros con enfermedad extensa (sin citorreducción quirúrgica) y aquellos sometidos a la cirugía. En forma reciente, se comunicaron resultados similares para perros tratados con doxorrubicina y ciclofosfamida o con doxorrubicina sola. Las coagulopatías en tales pacientes deben manejarse en forma simultánea, como se analiza en el capítulo 89.

En resumen, los HSA por lo usual se diagnostican sobre la base de los hallazgos en el examen físico y patología clínica, junto con los cambios ultrasonográficos y radiográficos. El diagnóstico morfológico por lo usual puede hacerse en función de los resultados citológicos o histopatológicos. Si bien la cirugía es el tratamiento preferido, los tiempos de sobrevida son cortos en extremo. La quimioterapia adyuvante posoperatoria con protocolos que contienen doxorrubicina parece prolongar la sobrevida en los perros con esta enfermedad maligna.

OSTEOSARCOMA CANINO Y FELINO

Etiología y epidemiología

Las neoplasias esqueléticas primarias son relativamente comunes en pacientes caninos y raras en felinos. La mayor parte de los tumores óseos primarios en los perros son malignos, porque suelen conducir a la muerte como resultado de la infiltración local (por ej., fracturas patológicas o dolor extremo que justifica la eutanasia) o metástasis (por ej., metástasis pulmonares en el osteosarcoma). En los gatos, la mayoría de las neoplasias esqueléticas primarias, si bien malignas a nivel histopatológico, con frecuencia se curan mediante escisión quirúrgica amplia (amputación). Las neoplasias que hacen metástasis al hueso son muy excepcionales en gatos y perros; algunas que lo hacen de manera ocasional en caninos son el carcinoma de células transicionales de las vías urinarias, osteosarcoma del esqueleto apendicular, hemangiosarcoma, adenocarcinomas mamario y prostático. Las neoplasias que hacen metástasis esqueléticas son llamativamente raras en los felinos.

Los osteosarcomas (OSA) constituyen los tumores óseos primarios más corrientes en el perro. Pueden afectar el esqueleto apendicular o axial y ocurren en primer lugar en ejemplares de edad media o avanzada de razas grandes (y gigantes). Su comportamiento biológico se caracteriza por la infiltración local agresiva de los tejidos circundantes y la rápida diseminación hematógena (por lo regular al pulmón). Si bien antes se pensaba que los osteosarcomas del esqueleto axial tenían un reducido potencial metastásico, ahora parece que su tasa metastásica es similar a la conocida para los OSA apendiculares.

Características clínicas

Los OSA apendiculares predominan en las metáfisis del radio distal, tibia distal y húmero proximal, aunque también pueden comprometerse otras metáfisis. Como se mencionara, se afectan machos caninos de razas grandes (y gigantes) y el motivo de la consulta suele ser por claudicación o tumefacción del miembro afectado. El examen físico por lo regular revela una tumefacción dolorosa en el área involucrada, con o sin afección de partes blandas. El dolor y la tumefacción pueden ser de comienzo agudo, llevando al diagnóstico presuntivo de un problema ortopédico no tumoral y por ello a un considerable retraso en el diagnóstico y tratamiento definitivo de la neoplasia.

Diagnóstico

A nivel radiográfico, los OSA exhiben un patrón lítico/proliferativo mixto en la región metafisaria del hueso afectado (fig. 84-4). La osteoformación perióstica ad-

Figura 84-4 Apariencia radiográfica de un osteosarcoma típico del radio en un paciente canino. Nótense los cambios líticos y proliferativos característicos de esta neoplasia. (Cortesía de RM Gamblin.)

yacente conduce al desarrollo del triángulo de Codman, que está compuesto por la corteza del área afectada y la proliferación perióstica. Los OSA no suelen invadir el espacio articular, pero pueden infiltrar el hueso adyacente (por ej., lisis cubital resultante de un OSA radial adyacente). Sin embargo, dado que otras neoplasias óseas primarias y algunas lesiones de osteomielitis pueden simular los cambios radiográficos de los OSA, deberían obtenerse las biopsias de toda lesión esquelética lítica o lítica-proliferativa antes que el propietario decida un tratamiento específico.

Una vez que se establece el diagnóstico radiográfico presuntivo y si el propietario contempla la terapia, deben solicitarse placas radiográficas del tórax y/o hueso (simples del esqueleto) para definir el alcance de la enfermedad. Por lo usual indicamos tres proyecciones radiográficas del tórax y no hacemos el estudio óseo. El pronóstico es muy sombrío si hay lesiones metastásicas, porque con muy contadas excepciones en la actualidad carecemos de tratamientos provechosos para los perros con OSA metastásico. De cualquier manera, sólo cerca del 10% de los casos tienen al inicio lesiones pulmonares detectables en los estudios radiográficos.

El diagnóstico radiográfico puede confirmarse antes de la cirugía (amputación o salvataje del miembro) sobre la base de las observaciones obtenidas mediante aspiración con aguja fina (AAF) (si hay suficiente lisis cortical) o aspiración de la zona afectada utilizando una aguja para aspiración de médula ósea. Las células del OSA suelen ser redondas a ovales, tienen bordes citoplasmáticos definidos, citoplasma granuloso azul brillante y núcleos excéntricos con o sin nucléolos (fig. 84-5). El diagnóstico preamputación también puede realizarse a partir de especímenes de biopsia de la zona afectada. Una aguja de Jamshidi calibre 13 u 11 (Monoject) se emplea para ello y se obtienen un mínimo de dos (y de preferencia tres) muestras de sustancia tisular desde el centro lesional y área entre el hueso enfermo y sano. El rendimiento diagnóstico de este procedimiento es bastante elevado (aproximadamente un 70-75%).

En tanto los propietarios comprendan el comportamiento biológico de la neoplasia (la alta probabilidad de que su perro muera por enfermedad pulmonar metastásica dentro de los 6 meses de la amputación si no se emplea quimioterapia) y las características clínicas y radiográficas de la lesión sean muy sugestivas de un OSA, el miembro puede ser amputado sin el concurso del diagnóstico histopatológico. No obstante, siempre debería remitirse el miembro amputado (o muestras representativas) para el estudio histopatológico.

Tratamiento y pronóstico

El tratamiento de elección para los perros con OSA

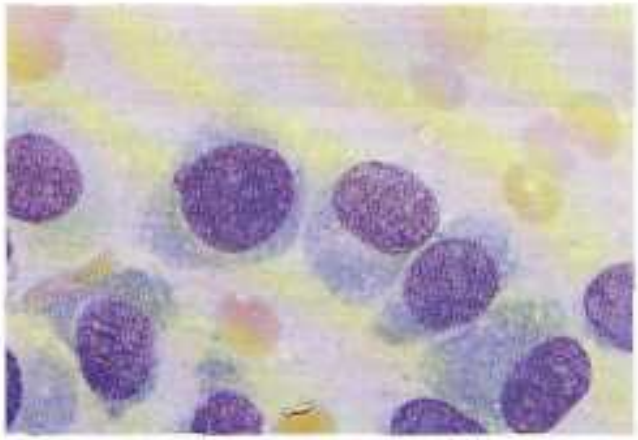


Figura 84-5 Rasgos citológicos característicos del osteosarcoma en un AAF de una lesión lítica/proliferativa en la escápula proximal de un Terrier pelo duro de 12 años. Nótense las formas ovales a redondas, núcleos excéntricos con patrón cromatínico delicado y nucléolos prominentes (1000 X).

todavía es la amputación, junto a la quimioterapia con una sola droga o combinada. El tiempo mediano de sobrevida en perros con OSA apendicular tratado con amputación sola es de aproximadamente 4 meses, mientras que en aquellos manejados con amputación y cisplatino, amputación y carboplatino o amputación y doxorrubicina es de más o menos 1 año. Las posologías y medios recomendados para administrar la quimioterapia para el OSA se encuentran en la tabla 84-2. En nuestro hospital, si el OSA se diagnostica antes de la amputación programada, se administra quimioterapia con cisplatino 1-4 días antes de la intervención y luego cada 3 semanas por un total de 4 a 6 dosis. Si no hay diagnóstico hasta la cirugía, la quimioterapia se inicia tan pronto se conoce el informe histopatológico. El costo de la quimioterapia con cisplatino para un perro de 45 kg es de casi $ 2000.

Una nueva modalidad terapéutica para los perros con osteosarcomas radiales distales que se emplea en la actualidad en las Universidades Estatales de Colorado y Carolina del Norte consiste en la conservación del miembro enfermo. En lugar de ser amputado, el hueso afectado se reseca y sustituye por un aloinjerto cadavérico. Los perros también son tratados con cisplatino o carboplatino local o EV y en líneas generales tienen una función casi normal. Los tiempos de sobrevida en tales pacientes son comparables con aquellos sometidos a la amputación más cisplatino o carboplatino, con el beneficio agregado de una mascota con todos sus miembros.

Si el propietario rechaza la amputación, la terapia radiante local más cisplatino puede ser de algún beneficio. No obstante, en nuestra limitada experiencia,

TABLA 84-2

Protocolo de cisplatino para pacientes caninos con osteosarcoma apendicular

1. Obtener hemograma completo, perfil de bioquímica sérica y análisis de orina.
2. Colocar catéter EV permanente y realizar diuresis con solución salina al 0,9% (120-150 ml/kg/día) durante 8 horas.
3. Si el laboratorio no revela la presencia de enfermedad renal, administrar manitol (0,5 g/kg mediante inyección EV lenta).
4. Iniciar el tratamiento con cisplatino (Platinol) (70 mg/m^2); la dosis del cisplatino se diluye en el volumen de solución salina al 0,9% para administrarse durante 8 horas, calculado sobre la base de 120-150 ml/kg/24 horas (40-50 ml/kg).
5. Si hay vómitos durante la administración del cisplatino, se indica metoclopramida (Reglan) en dosis de 0,3 mg/kg, SC.
6. Después de completar el goteo de cisplatino, se administra solución salina al 0,9% durante otras 8 horas como goteo EV.
7. El paciente recibe el alta y es readmitido cada 3 semanas para tratamientos adicionales.

la mayor parte de los enfermos finalmente son sacrificados dentro de los 3-4 meses del diagnóstico inicial debido a la presentación de fracturas patológicas (después de la radioterapia el tumor no es tan doloroso y al retomar su función normal el animal se fractura el área), osteomielitis o enfermedad metastásica.

La quimioterapia en apariencia modifica el comportamiento biológico del tumor, porque las metástasis óseas se vuelven más prevalentes y las pulmonares menos comunes en los perros así tratados. Además, el tiempo de duplicación (tasa de crecimiento) de las lesiones metastásicas parece ser más prolongado que en los perros no tratados con quimioterapia y habría menos nódulos metastásicos en los tratados que en aquellos sin tratar. En consecuencia, puede recomendarse la remoción quirúrgica de los nódulos metastásicos (metastasectomía) seguida por la terapia adicional con cisplatino o carboplatino para un perro que ha sido tratado con quimioterapia después de la amputación y en el cual se detectan una a tres lesiones metastásicas pulmonares.

Como ya se describiera, el tratamiento de elección para el OSA felino es la amputación del miembro. En tales pacientes son habituales las sobrevidas muy extensas (mayores de 2 años). Según lo destacado en la página 1192, el cisplatino es muy tóxico en el gato y por lo tanto se lo contraindica en esta especie. Si hay necesidad, en su lugar se puede emplear carboplatino.

TUMORES DE CELULAS CEBADAS EN PERROS Y GATOS

Los tumores de células cebadas (MCT; "mastocitoma") son uno de los tipos más corrientes de neoplasia tegumentaria en caninos y son relativamente comunes en felinos. Se originan a partir de las células cebadas ("mastocitos"), las cuales tienen participación central en el control local del tono vascular y contienen un gran conjunto de moléculas bioactivas intracitoplasmáticas, incluyendo heparina, histamina, leucotrienos y diversas citocinas. Considerando su comportamiento biológico impredecible, se prefiere la denominación *tumor de células cebadas* en lugar de *mastocitoma* o *sarcoma de células cebadas*. Debido a las diferencias en los rasgos clínicos y patológicos de los MCT caninos y felinos, se los describe por separado.

Tumores de células cebadas caninos

Etiología y epidemiología

Los MCT constituyen alrededor del 20-25% de los tumores cutáneos y subcutáneos atendidos por el veterinario general. Las razas braquiocefálicas (Boxer, terrier de Boston, Bull Mastiff, Bulldog inglés) parecen tener un riesgo elevado. Estas neoplasias también son más comunes en perros de edad media o avanzada (promedio aproximado de 8,5 años) que en los jóvenes, pero sin predilección sexual. Los MCT se han detectado en sitios de inflamación o lesión crónica, como cicatrices de quemadura.

Características clínicas y patológicas

Los MCT se presentan como masas dermoepidérmicas (masa superficial que se mueve con la piel) o subcutáneas (la piel superpuesta se mueve con libertad sobre el tumor); aproximadamente el 50% de los tumores se localizan en el tronco y perineo, 40% en las extremidades y 10% en cabeza y región cervical. A simple vista, los MCT pueden simular a la mayoría de las lesiones tegumentarias primarias y secundarias, incluyendo máculas, pápulas, nódulos, tumores y costras. Cerca del 10-15% de todos los MCT caninos son clínicamente indiferenciables de los lipomas subcutáneos comunes. Como regla, no puede diagnosticarse un MCT en forma definitiva hasta que la lesión se evalúe a nivel citológico o histopatológico.

La mayoría de los MCT son solitarios, aunque pueden ser multifocales. La linfadenopatía regional causada por enfermedad metastásica también es común en perros con MCT invasor. En ocasiones, hay esplenomegalia o hepatomegalia en perros con diseminación sistémica.

Considerando el hecho que las células cebadas elaboran una variedad de sustancias bioactivas (principal-

mente vasoactivas), los perros con MCT por lo común son evaluados debido a una tumefacción difusa (edema e inflamación alrededor del tumor primario o su lesión metastásica), eritema o magullamiento del área lesional. Estos episodios pueden ser agudos y ocurrir durante o brevemente después de la actividad física. La AAF percutánea de una tumefacción subcutánea inexplicable debería ser parte de la pesquisa rutinaria.

Un MCT "típico" es una lesión dermoepidérmica, cupuliforme, alopécica y eritematosa. Sin embargo, como ya se describiera, los MCT rara vez tienen apariencia típica. Una característica clínica que puede colaborar con el diagnóstico de un MCT es el signo de Darier, el cual es la formación de eritema y roncha después de un trauma (raspado o compresión) ligero del tumor.

La mayoría de los perros con MCT tienen hemograma normal, aunque pueden presentarse la eosinofilia (en ocasiones pronunciada), basofilia, mastocitemia, neutrofilia, trombocitosis o anemia, o una combinación de estos. Las anormalidades de la bioquímica sérica son poco comunes.

Desde el punto de vista histopatológico, los MCT se clasifican en tres categorías: bien diferenciados (grado 1), moderadamente diferenciados (grado 2) y escasamente diferenciados (grado 3). Los estudios previos demostraron que los perros con tumores de grado 1 tratados con cirugía o radioterapia tienen sobrevidas más prolongadas que aquellos con tumores de grado 3 tratados de igual forma, sobre todo porque las neoplasias bien diferenciadas tienen menor potencial metastásico (la mayoría de los casos con enfermedad de células cebadas sistémica son de grado 3) (tabla 84-3). Se pueden necesitar coloraciones especiales para identificar los gránulos intracitoplasmáticos típicos en las neoplasias escasamente diferenciadas.

Además de graduar al tumor, el patólogo debe suministrar suficiente información referida a la entereza de la escisión. Un perro con un MCT escindido en forma incompleta rara vez se cura con el procedimiento quirúrgico inicial y requiere una segunda cirugía o irradiación del área afectada.

TABLA 84-3

Tiempos de sobrevida para los perros con tumores de células cebadas tratados con cirugía y/o radioterapia

Tratamiento	Estadio	Grado	% de sobrevivientes a los 15 meses
Cirugía*	–	1	83
Cirugía	–	2	44
Cirugía	–	3	6
Radioterapia**	I	–	82
Radioterapia	II,III,IV	–	55

*Datos de Patnaik AK y col.: Canine cutaneous mast cell tumors: morphologic grading and survival in 83 dogs, *Vet Pathol* 21:469-474, 1984.

**Datos de Turrell JM y col.: Prognostic factors for radiation treatment of mast cell tumors in 85 dogs, *J Am Vet Med Assoc* 193:936-940, 1988.

Comportamiento biológico

El comportamiento biológico de los MCT caninos puede resumirse en una sola palabra: impredecible. Aun cuando diversos criterios pueden colaborar en el establecimiento del comportamiento biológico de estas neoplasias, rara vez son aplicables en el paciente individual (ellos pueden ser significativos desde el punto de vista estadístico).

En general, los MCT cutáneos solitarios bien diferenciados (grado 1) tienen bajo potencial metastásico y escasas probabilidades de hacer diseminación sistémica. Empero, no es inusual encontrar un paciente con varias docenas de MCT cutáneos, que a la evaluación histopatológica parecen ser masas bien diferenciadas.

Los tumores de grados 2 y 3 tienen mayor potencial metastásico y altas probabilidades de hacer diseminación sistémica. Las metástasis a los ganglios linfáticos regionales son comunes, aunque en ocasiones un tumor "salta" el ganglio satélite y hace metástasis en el segundo o tercer ganglio regional (por ej., un MCT digital se disemina hasta un ganglio ilíaco o sublumbar). Las metástasis pulmonares son raras en extremo. Aunque no evidente a partir de los datos clínicos previamente publicados, parece ser que los MCT en ciertas residencias anatómicas son más agresivos que los tumores en otras regiones. Por ejemplo, los MCT distales (por ej., digitales), perineales, inguinales y extracutáneos (por ej., orofaríngeos, intranasales) parecen tener un mayor potencial metastásico que las masas de grado similar en otras ubicaciones (por ej., tronco, cuello).

Otra característica biológica de los MCT caninos es que pueden volverse sistémicos, comportándose como una condición hematopoyética maligna (linfoma o leucemia). Estos perros por lo usual tienen antecedentes de un MCT cutáneo que ha sido escindido. La mayor parte de los pacientes con enfermedad de células cebadas sistémica (ECCS) son evaluados debido a letargia, anorexia, vómito y pérdida ponderal, en asociación con esplenomegalia, hepatomegalia, palidez y en ocasiones, masas cutáneas detectables. El hemograma completo de los afectados por lo común revela citopenias, con o sin células cebadas circulantes.

Estos tumores pueden elaborar sustancias bioactivas que desencadenan edema, eritema o magullamiento del área afectada. La ulceración gastrointestinal también puede ocurrir como resultado de la hiperhistaminemia (aproximadamente el 80% de los perros sacrificados debido a MCT avanzados tienen ulceración gastroduodenal). En consecuencia, todo paciente canino con MCT debería ser estudiado por sangre oculta fecal. El sangrado intra y posoperatorio

profuso y el retardo cicatrizal se verifican en algunos casos como una consecuencia de las sustancias bioactivas liberadas desde las células cebadas.

Diagnóstico

La evaluación de un paciente canino con sospecha de MCT debería incluir la AAF de la o las zonas afectadas. Los MCT son de diagnóstico citológico muy sencillo. Consisten en una población monomórfica de células redondas con gránulos púrpuras intracitoplasmáticos prominentes; los eosinófilos son frecuentes en el extendido (véase fig. 77-6). En aproximadamente un tercio de los MCT, los gránulos no se colorean con Diff-Quik; por ello, si se encuentran células redondas agranulosas en una masa dérmica o subcutánea que se parece a un MCT, debe teñirse con Giemsa o Wright para revelar los gránulos purpurinos característicos. El diagnóstico citológico del MCT permite discutir las opciones terapéuticas con el propietario y planear las estrategias de tratamiento (véase sección sobre Tratamiento y pronóstico).

La evaluación clínica de un perro con MCT confirmado mediante citología debe incluir la palpación minuciosa del área afectada y sus ganglios linfáticos drenantes; palpación, radiología o ultrasonografía abdominal para descartar hepatoesplenomegalia; hemograma completo, perfil de bioquímica sérica y urianálisis y radiología torácica si la neoplasia está en la mitad anterior del cuerpo (para detectar linfadenopatía intratorácica). Si hay linfadenopatía, hepatomegalia o esplenomegalia, debe realizarse la AAF del ganglio u órgano agrandado para detectar células cebadas (neoplasia local vs tumor metastásico vs ECCS).

El empleo de los extendidos de la capa flogística para investigar la presencia de células cebadas circulantes todavía es motivo de controversias. Se considera que la existencia de células cebadas en un frotis de la capa flogística indica diseminación sistémica y por ende un pronóstico malo. Sin embargo, los perros con MCT solitario potencialmente curable en ocasiones tienen cantidades reducidas de células cebadas circulantes que desaparecen de la circulación después de escindir o irradiar el tumor primario. Por lo tanto la evaluación citológica de un aspirado de médula ósea puede ser más provechosa en el establecimiento del diagnóstico. Los perros con más de 5 células cebadas cada 500 células nucleadas se consideran pacientes con ECCS; sin embargo, también se comprobó que las células cebadas medulares desaparecen después de la escisión o irradiación del tumor primario.

Según lo detallado con anterioridad, todos los perros con MCT deberían ser testeados por sangre oculta fecal, incluso sin evidencia de melena. Existen varios análisis para este propósito (véase pág. 400). La presencia de sangre en la materia fecal es sugestiva de sangrado gastrointestinal anterior. Si se la detecta en análisis repetidos, el paciente debe tratarse con antihistamínicos H_2 (cimetidina, ranitidina), con o sin un agente protector (sucralfato) (véase cap. 30). Una vez que se obtiene esta información clínica, el tumor debe ser "estadificado" para determinar el alcance de la enfermedad (tabla 84-4).

TABLA 84-4

Esquema de estadificación clínica para pacientes caninos con tumores de células cebadas

Estadio	Descripción
I	Un tumor confinado a la dermis sin compromiso del ganglio linfático regional
	a. Sin signos sistémicos
	b. Con signos sistémicos
II	Un tumor confinado a la dermis con compromiso del ganglio linfático regional
	a. Sin signos sistémicos
	b. Con signos sistémicos
III	Múltiples tumores dérmicos o tumor voluminoso infiltrativo con o sin compromiso del ganglio linfático regional
	a. Sin signos sistémicos
	b. Con signos sistémicos
IV	Cualquier tumor con metástasis distantes o recurrencia con metástasis

Tratamiento y pronóstico

Como se mencionara, es fundamental conocer si la masa a extraer es un MCT, porque esta información se aprovecha para analizar las opciones de tratamiento con el propietario y planear las estrategias terapéuticas. Los perros con MCT pueden tratarse con cirugía, terapia radiante, quimioterapia o una combinación de estos. Sin embargo, las primeras dos opciones terapéuticas son potencialmente curativas, mientras que la quimioterapia es sólo paliativa. Las pautas de tratamiento se encuentran en la tabla 84-5.

Un MCT solitario en un área donde es factible la escisión quirúrgica completa debe extraerse con resección en bloque agresiva (3-5 cm de márgenes alrededor y por debajo del tumor). Si se obtiene la escisión completa (de acuerdo a la evaluación patológica del espécimen) y no hay lesiones metastásicas, no hay necesidad de tratamiento adicional (el paciente suele curarse). Si la escisión es incompleta, se puede seguir uno de dos cursos de acción: 1) realizar una segunda intervención quirúrgica en el intento de eliminar el tumor remanente (el área extraída debe remitirse para el examen histopatológico a los efectos de valorar la entereza de la ablación) o 2) irradiar el campo operatorio

TABLA 84-5

Pautas terapéuticas para los pacientes caninos con tumores de células cebadas

Estadio	Grado	Tratamiento recomendado	Seguimiento
I	1,2	Escisión quirúrgica	Completa → observar Incompleta → cirugía o radioterapia
I	3	Escisión quirúrgica o radioterapia	Radioterapia ¿Prednisona? (50 mg/m^2 bucal cada 24 horas durante 1 semana; luego 20-25 mg/m^2 bucal día por medio)
II	1,2,3	Escisión quirúrgica o radioterapia	Prednisona (ídem anterior) o CVP**
III, IV	1,2,3	Quimioterapia*	Continuar quimioterapia

*Prednisona, 50 mg/m^2 bucal cada 24 horas durante 1 semana; luego 20-25 mg/m^2 bucal día por medio indefinidamente; o

**CVP: ciclofosfamida (Cytoxan), 50 mg/m^2 bucal día por medio; vinblastina (Velban), 2-3 mg/m^2 EV 1 vez por semana; y prednisona, 20-25 mg/m^2 bucal día por medio.

(35-40 Gy suministrados en 10 a 12 fracciones). Ambas opciones parecen ser igualmente eficaces.

Un MCT solitario en una región donde la escisión quirúrgica es difícil o imposible o en un sitio donde los resultados cosméticos o funcionales serían inaceptables (por ej., prepucio o párpado), puede tratarse con terapia radiante. Aproximadamente dos tercios de los perros con un MCT localizado tratado con radioterapia sola se curan. La irradiación también se recomienda para el manejo de tumores en áreas de "alto riesgo". También pueden emplearse inyecciones intralesionales de corticosteroides (triamcinolona [Vetalog], 1 mg intralesional/cm de diámetro tumoral cada 2-3 semanas) para contraer el tumor (aunque tal medida suele ser paliativa). Las inyecciones intralesionales de agua desionizada también demostraron ser beneficiosas en el manejo de los MCT locales.

Una vez que desarrollan los MCT metastásicos o diseminados (o ECCS), rara vez se alcanza la cura. El tratamiento en tales pacientes consiste en la quimioterapia y tratamiento de sostén y se orienta a paliar el tumor y sus complicaciones. Aunque todavía no se publicaron los resultados de los estudios prospectivos de la quimioterapia en los perros con MCT, dos protocolos quimioterápicos son de amplia utilización (véase tabla 84-5): 1) prednisona y 2) protocolo CVP (ciclofosfamida, vinblastina y prednisona). En nuestra impresión las tasas de respuesta y tiempos de sobrevida son similares en los perros tratados con cualquiera de las dos modalidades (no parece haber beneficios con la quimioterapia a base de múltiples agentes). Se han empleado muchos quimioterápicos para el tratamiento de pacientes caninos con MCT avanzado; sin embargo, no pudieron documentarse respuestas predecibles o sostenidas.

En general utilizamos prednisona (véase tabla 84-5), acompañada o no con cimetidina y/o sucralfato, en los perros con MCT avanzado. Si dentro de 1-2 semanas no se aprecia una respuesta iniciamos la quimioterapia con CVP. El tratamiento con prednisona redunda en tasas variables de remisión y sobrevida. Durante el tratamiento con CVP, el paciente debe ser supervisado por la emergencia de mielosupresión, como se describiera en la página 1185. Algunos perros que fracasan con la prednisona se benefician con una quimioterapia combinada; sin embargo, el porcentaje que parece hacerlo es reducido (aproximadamente un 10-15%). La quimioterapia debe continuarse en forma indefinida (hasta la muerte o recurrencia tumoral) en el intento de encontrar la dosis más baja posible de prednisona que mantenga la remisión de la enfermedad. Asimismo, considerando el riesgo de la cistitis hemorrágica estéril en los perros tratados con CVP, después de 8-12 semanas de tratamiento la ciclofosfamida se sustituye por clorambucilo (Leukeran).

Tumores de células cebadas felinos

Etiología y epidemiología

Si bien los MCT son relativamente comunes en el gato, rara vez ocasionan los problemas clínicos significativos observados en los pacientes caninos. La mayoría de los gatos con MCT son de edad media o avanzada (mediana, 10 años), sin aparente predilección sexual y el Siamés puede tener mayor riesgo. El virus de leucemia felina y virus de inmunodeficiencia felina no participan en la génesis de este tumor.

A diferencia del perro, en el cual la mayor parte de los MCT son cutáneos o subcutáneos, el MCT felino tiene dos formas de presentación principales: visceral y cutánea. Existen controversias referidas a si las formas cutáneas son más corrientes que las viscerales y si ambas formas pueden coexistir en el mismo animal. En nuestro hospital la forma cutánea es considerablemente más frecuente que la visceral y es bastante inusual la coexistencia de ambas presentaciones.

Características clínicas y patológicas

Los MCT viscerales se caracterizan por el compromi-

so hemolinfático o intestinal. Los gatos con enfermedad hemolinfática se clasifican como ECCS (o leucemia de células cebadas), porque suelen afectarse la médula ósea, bazo, hígado y sangre. La mayoría de los gatos inicialmente tienen signos inespecíficos como anorexia y vómito; sin embargo, la distensión abdominal causada por esplenomegalia es un rasgo constante. Como en los perros, las anormalidades hematológicas en los gatos con ECCS son muy variables e incluyen citopenias, mastocitemia, basofilia o eosinofilia, o una combinación de estas; no obstante, un elevado porcentaje de gatos pueden tener hemogramas normales. Los gatos con la forma intestinal de la ECCS por lo usual son evaluados por signos gastrointestinales, como anorexia, vómito o diarrea. Las masas abdominales se palpan en alrededor de la mitad de estos gatos. La mayor parte de los tumores residen en el intestino delgado, donde pueden ser solitarios o múltiples. La enfermedad metastásica que afecta los ganglios linfáticos mesentéricos, hígado, bazo y pulmones por lo común se detecta en el momento de la presentación. Las masas intestinales múltiples en los gatos suelen asociarse con linfoma y MCT, aunque ambas neoplasias pueden coexistir. La ulceración gastrointestinal también fue documentada en los gatos afectados.

Los gatos con MCT cutáneos en principio suelen tener masas múltiples, diminutas (2-15 mm), blancas a rosas, dermoepidérmicas primariamente en la cabeza y región cervical, aunque también puede haber masas dermoepidérmicas o subcutáneas solitarias en otros lugares. Además puede haber MCT dermoepidérmicos solitarios. Sobre la base de los hallazgos clínicos, epidemiológicos e histopatológicos, se comunicó que los MCT felinos pueden clasificarse como tipos mastocíticos (comunes) o histiocíticos (raros). Los gatos con MCT mastocíticos por lo usual tienen más de 4 años y presentan masas dérmicas solitarias; no hay predilección racial evidente. Los gatos con MCT histiocíticos son sobre todo siameses menores de 4 años. Tales pacientes tienen masas subcutáneas múltiples (miliares) con un comportamiento biológico benigno. Algunas de estas neoplasias parecen regresar de manera espontánea. En nuestro hospital no hemos reconocido el tipo histiocítico de la enfermedad, incluso en Siameses con múltiples nódulos dermoepidérmicos. Los MCT subcutáneos comúnmente identificados en pacientes caninos son excepcionales en los felinos. A diferencia de los perros, el grado histopatológico no parece tener buena correlación con el comportamiento biológico del MCT felino.

Diagnóstico y tratamiento

La aproximación al diagnóstico en los gatos con MCT es similar a la referida para el perro. Como en los caninos, algunas células cebadas felinas están escasamente granuladas y los gránulos pueden no identificarse durante la evaluación citológica o histopatológica de rutina.

El tratamiento para los gatos con MCT es controvertido. En general las pautas brindadas en la tabla 84-5 también son aplicables en el gato (con la excepción de la dosis de prednisona –véase más adelante). Sin embargo, parece ser que la mayor parte de los MCT felinos son menos agresivos que los caninos y no se identificaron áreas de "alto riesgo". La combinación de esplenectomía y prednisona está recomendada para los gatos con ECCS, con tiempos de sobrevida de casi 1 año. La esplenectomía sola no redunda en una sobrevida prolongada. La escisión quirúrgica y prednisona se recomiendan para los gatos con MCT intestinal. La prednisona sola (4-8 mg/kg bucal cada 24-48 horas) también puede ser provechosa en los casos de MCT sistémico o metastásico. La escisión quirúrgica suele ser curativa en los gatos con MCT cutáneos solitarios o con 3-5 masas dermoepidérmicas. Los gatos con múltiples MCT cutáneos se tratan mejor con prednisona, en la posología antes destacada. Si bien la terapia radiante es tan efectiva en felinos como en caninos, rara vez es necesaria en los gatos con esta neoplasia.

NEOPLASIAS OROFARINGEAS CANINAS Y FELINAS

Las neoplasias orofaríngeas son comunes en perros y gatos, con una representación aproximada al 5% de todas las enfermedades malignas. La mayor parte de las neoplasias orofaríngeas en los perros y gatos son malignas y muchos pacientes llegan a la consulta por halitosis, disfagia, babeo o dolor. En ocasiones hay tumefacción facial. Considerando las diferencias en la presentación clínica, comportamiento biológico y tratamiento de estos tumores en caninos y felinos, se los describe por separado. Las recomendaciones terapéuticas se encuentran en el capítulo 78 y página 1234.

Neoplasias orofaríngeas en perros

Pueden reconocerse cuatro tipos tumorales principales en la cavidad orofaríngea del perro: melanoma maligno (MM), fibrosarcoma (FSA), carcinoma de células escamosas (CCE) y épulis. Los MM, FSA, CCE y épulis acantomatosos son malignos; los épulis fibromatosos y osificantes son benignos. Los MM, FSA y CCE representan cada uno el 30% de todos los tumores orofaríngeos; los machos caninos parecen tener un riesgo elevado. La mayoría de los tumores orofaríngeos se tratan sobre todo con métodos quirúrgi-

cos, aunque en algunos casos la terapia radiante es de beneficio (véase más adelante).

Melanoma maligno

El MM es la neoplasia orofaríngea más común notada en algunos estudios y de mayor prevalencia en perros de edad media o avanzada con membranas mucosas pigmentadas; los machos pueden tener mayor riesgo. Estas lesiones son masas solitarias, brillosas, pigmentadas. Pueden residir en cualquier parte de la mucosa orofaríngea, pero la gingiva y mucosa labial o bucal son los sitios más corrientes. Con frecuencia los MM son apigmentados o con pigmento parcial. Considerando su comportamiento biológico agresivo, la invasión ósea y lesiones metastásicas son comunes en el momento de la presentación. La invasión ósea ocurre en cerca de dos tercios de los casos y las lesiones metastásicas en los ganglios linfáticos regionales o pulmones, o ambos, se presentan en aproximadamente la mitad de los pacientes. La mayor parte de los perros con melanoma mueren como resultado de la recurrencia o enfermedad metastásica.

Fibrosarcoma

Los FSA son el segundo o tercer tumor orofaríngeo más común en la mayoría de los estudios y son predominantes en perros jóvenes, con el Retriever dorado y Doberman pinscher que tienen mayor riesgo. Los machos se afectan con mayor frecuencia. Las lesiones por lo regular son masas rosas, sésiles, carnosas, firmes en la gingiva o paladar con infiltración profunda de los tejidos blandos y hueso. A diferencia de los MM, la mayoría de los FSA sólo invaden localmente y tienen un reducido potencial metastásico (menos del 10% de los casos tienen lesiones metastásicas en la presentación). En consecuencia, la escisión quirúrgica completa suele ser curativa (véase la sección sobre Tratamiento y pronóstico).

Carcinoma de células escamosas

Los CCE representan el segundo o tercer tumor orofaríngeo más frecuente en la mayoría de las publicaciones afectando con predominio a perros de edad media o avanzada. Son masas sésiles, carnosas, friables, o con mayor regularidad, lesiones ulcerativas e infiltrativas progresivas (por lo usual con invasión ósea). La linfadenopatía regional es común en los perros afectados, aunque con frecuencia causada por hiperplasia más que por enfermedad metastásica. El comportamiento biológico de estos tumores depende de su residencia. La mayoría de los tumores en la cavidad orofaríngea rostral son localmente invasores y tienen reducido potencial metastásico, mientras que gran parte de las neoplasias en la cavidad orofaríngea caudal (por ej., tonsilas, base de la lengua, paladar blando, faringe) muestran comportamiento infiltrativo y metastásico muy acelerado.

Epulis

Los épulis por lo usual son tumores carnosos benignos de la gingiva. De los tres tipos histológicos reconocidos, los épulis fibromatosos y osificantes son benignos y por ello pueden curarse con cirugía conservadora; los acantomatosos son tumores localmente invasores que si se dejan sin tratar pueden originar deformación facial significativa e interferencia mecánica con la masticación. Los épulis acantomatosos son comunes en la gingiva mandibular rostral o premaxilar de las perras de edad media o avanzada; son masas rosas, sésiles, carnosas muy invasoras (es habitual la osteólisis promovida por el tumor).

Neoplasias orofaríngeas en gatos

La mayor parte de los tumores orofaríngeos felinos son malignos; consisten primariamente en CCE (tres cuartos) y FSA (menos de un cuarto). Las características morfológicas macroscópicas y el comportamiento biológico de estas neoplasias son similares a las referidas para el perro (la mayoría de los CCE son ulcerativos, mientras que muchos FSA son proliferativos). La invasión ósea que simula un tumor esquelético primario es común en los pacientes felinos con CCE mandibulares. Considerando el comportamiento alimentario melindroso del gato cuando está enfermo, la mayoría de los pacientes con tumores orales voluminosos están desnutridos al momento de la presentación. Por ello, sumado al tratamiento tumoral, es vital suministrar el soporte nutricional, implementando la alimentación con tubo nasogástrico o de gastrostomía percutánea.

Aproximación al paciente con una masa orofaríngea

Como ya se mencionara, la mayoría de los gatos y perros con tumores orofaríngeos son evaluados debido a halitosis, disfagia, dolor o deformación facial. La halitosis por lo regular se debe a la infección bacteriana anaeróbica secundaria de la neoplasia y puede erradicarse tratando con antibacterianos como la clindamicina (5 mg/kg bucal cada 12 horas) o metronidazol (20-25 mg/kg bucal cada 12 horas) antes de instituir un tratamiento definitivo para el proceso tumoral.

Una vez que se ha identificado la masa o úlcera orofaríngea (con frecuencia durante la atención dental), se obtiene material de biopsia antes de implementar el tratamiento definitivo. Es muy importante conocer el tipo tumoral antes de analizar las opciones terapéuticas con el propietario. Por ejemplo, la cirugía agresiva (por ej., mandibulectomía o maxilectomía)

es tan efectiva como la terapia radiante en los perros con épulis acantomatoso infiltrativo, aunque la radioterapia puede ser más aceptable para algunos propietarios que no desean los resultados cosméticos inadecuados de un proceso quirúrgico radical.

La AAF para el estudio citológico no es muy confiable en el caso de los perros y gatos con neoplasias orales. Sin embargo, siempre se aconseja la AAF de un ganglio linfático agrandado para descartar la enfermedad metastásica. Las placas radiográficas del tórax también se indican para investigar la existencia de enfermedad metastásica pulmonar. Con el paciente bajo anestesia general, se recomiendan las radiografías del área afectada para determinar el alcance del compromiso óseo y así planear un tratamiento específico. Las radiografías lesionales por lo usual se obtienen en el momento de realizar la biopsia.

Tratamiento y pronóstico

Cirugía El tratamiento de elección para los tumores orofaríngeos localizados sin enfermedad metastásica es la escisión quirúrgica agresiva. La ablación quirúrgica también se indica como medida paliativa en pacientes caninos y felinos con lesiones metastásicas. Con la creación de las maxilectomías y mandibulectomías hace más de una década, una gran proporción de perros y gatos con tumores que antes eran inoperables ahora pueden curarse. Estos procedimientos están indicados para los animales con neoplasias orofaríngeas, porque considerando la elevada prevalencia de invasión ósea, estos tumores rara vez pueden eliminarse con un procedimiento conservador ("seccionar el tumor con un electrocauterio"). Los resultados cosméticos y funcionales por lo usual tienen buena aceptación por el propietario; sin embargo, en nuestra experiencia, estas cirugías orales agresivas son mejor toleradas por los perros que por los gatos. En líneas generales, la cirugía agresiva es curativa si la escisión completa puede alcanzarse durante el primer procedimiento (siempre que no existan lesiones metastásicas). Las tasas de sobrevida a 1 año en los perros sometidos a cirugía sola son de aproximadamente el 25-40% en aquellos con FSA y del 20-25% en casos de MM. (Véanse las Lecturas sugeridas para la descripción de las técnicas y resultados.)

Terapia radiante La terapia radiante puede ser empleada con buenos resultados en algunos perros y gatos con CCE orofaríngeos (por ej., aquellos con una masa gingival diminuta) y por lo usual resulta curativa en los pacientes caninos con épulis acantomatosos. Un segundo tumor puede desarrollar en el sitio irradiado (por lo regular un CCE) en el 20% de los perros curados con ortovoltaje. Los tiempos de sobrevida en los perros con CCE en la cavidad oral rostral tratados con terapia radiante son mucho mejores que aquellos en pacientes con CCE en residencia tonsilar o lingual. Más de la mitad de los perros en el primer grupo pueden curarse con la terapia radiante. Los tiempos medianos de sobrevida en los perros con CCE tonsilar o lingual tratados con cirugía o radioterapia son de aproximadamente 3-4 meses.

El control local de los CCE felinos rara vez se alcanza empleando cirugía o terapia radiante; la mayor parte de los afectados fallecen dentro de los 4 meses del diagnóstico, con menos del 10% de vivos a 1 año. Los FSA y MM se consideran radiorresistentes. Sin embargo, la radioterapia en combinación con la hipertermia rinde un control local a largo plazo en más de la mitad de los perros con FSA así tratados; también se logra el control local a largo plazo cuando se combina con la cirugía. Se observaron respuestas mayores al 50% en perros con MM orofaríngeos tratados con los protocolos recientes de fraccionamiento grosero.

Quimioterapia

Según ya se mencionara, la mayoría de las neoplasias orofaríngeas son enfermedades locales que se pueden curar mediante cirugía o terapia radiante. Sin embargo, la quimioterapia puede ser provechosa en algunos pacientes caninos y felinos. Los perros con FSA de escisión incompleta, inoperables o metastásicos de grado histológico alto a intermedio pueden beneficiarse con una combinación de doxorrubicina (Adriamycin, 30 mg/m^2 EV cada 3 semanas) y dacarbazina (DTIC, 1 g/m^2 como goteo EV durante 8 horas inmediatamente después de la doxorrubicina). La quimioterapia rara vez es de beneficio en los perros con CCE o MM. Se emplearon diversos protocolos con monodrogas o combinaciones en perros con CCE, pero los resultados han sido desalentadores. En los gatos, puede ser de utilidad una combinación de mitoxantrona (Novantrone, 4-6 mg/m^2 EV, cada 3 semanas) y ciclofosfamida (Cytoxan, 200-300 mg/m^2 bucal 10 días después de la mitoxantrona) o carboplatino solo (Paraplatin, 200-220 mg/m^2 EV, cada 3 semanas).

La dacarbazina sola (DTIC, 1 g/m^2 como goteo EV durante 8 horas y repetida cada 3 semanas), cisplatino (Platinol, 70 mg/m^2 como goteo EV cada 3 semanas) o carboplatino (Paraplatin, 300 mg/m^2 EV cada 3 semanas) pueden ser de provecho en el 10% de los pacientes caninos con MM inoperables o metastásicos. Una combinación de radioterapia, doxorrubicina (30 mg/m^2 EV día 1) y cisplatino (60 mg/m^2 EV día 8), repetidos cada 3 semanas, rindieron resultados preliminares promisorios en perros con CCE tonsilares. Para los protocolos de quimioterapia adicionales véase página 1234.

SARCOMA VACUNAL FELINO

Una asociación entre vacunación y desarrollo de sar-

comas se ha reconocido en forma reciente en los gatos y los estudios epidemiológicos han confirmado tal asociación. En este síndrome, desarrollan FSA (o a veces otros tipos de sarcomas) en el subcutáneo o músculo, o ambos, de la región interescapular o muslo, sitios habituales de la vacunación. Se calcula que un sarcoma desarrolla en 1 a 2 cada 10.000 gatos vacunados. Aunque la patogenia exacta todavía es incierta, los adyuvantes y la respuesta inmune local contra los antígenos fueron incriminados como los agentes causales.

Una masa de tejido blando de rápido crecimiento aparece en la región semanas a meses después de una vacunación en los gatos con esta clase de sarcoma (SAV). Una reacción inflamatoria asociada con la vacuna puede preceder el desarrollo de esta neoplasia. En consecuencia, debería sospecharse un SAV en todo gato con una masa superficial o profunda en las regiones interescapular o del muslo y se debería intentar obtener el diagnóstico sin dilaciones. Si bien los hallazgos de la AAF pueden rendir una respuesta definitiva, con mayor asiduidad se requiere la biopsia quirúrgica, porque los sarcomas no siempre exfolian células (véase cap. 77).

Aunque la mayor parte de los FSA caninos y felinos tienen un potencial metastásico reducido, los SAV son bastante agresivos y deben tratarse en correspondencia. Si bien en la actualidad se están llevando a cabo estudios, sobre la base de los resultados comunicados en la bibliografía y observaciones en nuestro hospital, la tasa de metástasis de los SAV es elevada (probablemente de hasta el 50-70%). Las lesiones metastásicas pulmonares pueden detectarse en la presentación en una alta proporción de los casos; también hemos reconocido las metástasis oculares como característica principal en unos pocos gatos con SAV.

El tratamiento de elección para los gatos con SAV es la escisión quirúrgica agresiva (véase cap. 78). Según la máxima "cortar de una", la resección en bloque (incluyendo los recorridos de las biopsias) debe ser inmediata una vez definido el diagnóstico, siempre que no exista enfermedad metastásica. La escisión quirúrgica completa de un SAV relativamente diminuto (menos de 2 cm de diámetro) por lo regular se asocia con remisiones a largo plazo. Aunque el papel de la quimioterapia adyuvante posoperatoria no se ha evaluado en forma detallada, los gatos con tumores voluminosos o de escisión incompleta pueden beneficiarse con el tratamiento a base de mitoxantrona y ciclofosfamida o con carboplatino (véase la sección sobre Aproximación al paciente con una masa orofaríngea). Si la enfermedad metastásica ya está presente, la quimioterapia por lo usual no es efectiva. Para obtener más información sobre este problema emergente, se ha creado un comité de investigación ("fuerza de tareas") y se desarrollaron pautas específicas para los sitios de vacunación (visite el website http://www.vin.com/mainpub/feline/vaccines/fpvacmain.htm).

LECTURAS SUGERIDAS

Bateman KE et al: 0-7-21 Radiation therapy for the treatment of canine oral melanoma, *J Vet Intern Med* 8:267-272, 1994.

Birchard S, Carothers M: Aggressive surgery for the management of oral neoplasia, *Vet Clin North Am* 20:1117-1140, 1989.

Blackwood L, Dobson JM: Radiotherapy of oral malignant melanomas in dogs, *J Am Vet Med Assoc* 209:98-102, 1996.

Brown NO et al: Canine hemangiosarcoma: retrospective analysis of 104 cases, *J Am Vet Med Assoc* 186:56, 1985.

Couto CG: Oncology. In Sherding RG, editor: *The cat—diseases and management*, New York, 1989, Churchill Livingstone.

Esplin DG et al: Postvaccination sarcomas in cats, *J Am Vet Med Assoc* 202:1245-1247, 1992.

Hammer AS et al: Efficacy and toxicity of VAC chemotherapy (vincristine, doxorubicin, and cyclophosphamide) in dogs with hemangiosarcoma, *J Vet Intern Med* 5:16-166, 1991.

Hammer AS et al: Hemostatic abnormalities in dogs with hemangiosarcoma, *J Vet Intern Med* 5:11-14, 1991.

Kass PH et al: Epidemiologic evidence for a causal relation between vaccination and fibrosarcoma tumorigenesis in cats, *J Am Vet Med Assoc* 203:396-405, 1993.

LaRue SM et al: Limb-sparing treatment for osteosarcoma in dogs, *J Am Vet Med Assoc* 195:1734-1744, 1989.

Lester S et al: Vaccine-site associated sarcomas in cats: clinical experience and a laboratory review (1982-1993), *J Am Anim Hosp Assoc* 32:91-95, 1996.

Macy DW, MacEwen EG: Mast cell tumor. In Withrow SJ, MacEwen EG, editors: *Clinical veterinary oncology*, Philadelphia, 1989, JB Lippincott.

Macy DW, Bergman PJ: Vaccine-associated sarcomas in cats, *Feline Pract* 23:24-27, 1995.

O'Brien MG et al: Resection of pulmonary metastases in canine osteosarcoma: 36 cases, *Vet Surg* 22:105-109, 1993.

Ogilvie GK et al: Surgery and doxorubicin in dogs with hemangiosarcoma, *J Vet Intern Med* 10:379-384, 1996.

O'Keefe DA: Canine mast cell tumors, *Vet Clin North Am* 20:1105-1115, 1990.

Prymak C et al: Epidemiologic, clinical, pathologic, and prognostic characteristics of splenic hemangiosarcoma and splenic hematomas in dogs: 217 cases (1985), *J Am Vet Med Assoc* 193:706-712, 1988.

Russell WO et al: A clinical and pathologic system for soft tissue sarcomas, *Cancer* 40:1562-1570, 1977.

Salisbury SK, Lantz GC: Long-term results of partial mandibulectomy for the treatment of oral tumors in 30 dogs, *J Am Anim Hosp Assoc* 24:285-294, 1988.

Sorenmo KU et al: Chemotherapy of canine hemangiosarcoma with doxorubicin and cyclophosphamide, *J Vet Intern Med* 7:370-376, 1993.

Turrel JM et al: Prognostic factors for radiation treatment of mast cell tumors in 85 dogs, *J Am Vet Med Assoc* 193:936-940, 1988.

Withrow SJ, Holmberg DL: Mandibulectomy in the treatment of oral cancer, *J Am Anim Hosp Assoc* 19:273-286, 1983.

Protocolos de quimioterapia antineoplásica de empleo habitual en el Hospital Escuela de la Universidad Estatal de Ohio

I. Linfoma
A. Inducción de remisión
1. Protocolo COAP
Ciclofosfamida (Cytoxan): 50 mg/m² bucal 4 días por semana o día por medio durante 8 semanas en caninos; 200-300 mg/m² bucal cada 3 semanas en felinos.
Vincristina (Oncovin): 0,5 mg/m² EV 1 vez por semana durante 8 semanas.
Arabinósido de citosina (Cytosar-U): 100 mg/m² EV o SC dividido cada 12 horas durante 4 días.
Prednisona: 40-50 mg/m² bucal por día durante 1 semana; luego 20-25 mg/m² bucal día por medio durante 7 semanas.
En felinos, el arabinósido de citosina se administra sólo durante 2 días y las restantes drogas (ciclofosfamida, vincristina, prednisona) se administran durante 6 semanas más que 8.
2. Protocolo COP
Ciclofosfamida (Cytoxan): 50 mg/m² bucal 4 días por semana o día por medio; o 300 mg/m² bucal cada 3 semanas*.
Vincristina (Oncovin): 0,5 mg/m² EV 1 vez por semana.
Prednisona: 40-50 mg/m² bucal por día durante 1 semana; luego 20-25 mg/m² bucal día por medio.
3. Protocolo CLOP
Como en el protocolo COP, pero con el agregado de L-asparaginasa (Elspar) en dosis de 10.000-20.000 UI/m² SC 1 vez cada 4-6 semanas.
4. Protocolo CHOP (ciclos de 21 días)
Ciclofosfamida (Cytoxan): 100-150 mg/m² EV día 1.
Doxorrubicina (Adriamycin): 30 mg/m² EV día 1.
Vincristina (Oncovin): 0,75 mg/m² EV días 8, 15.
Prednisona: 40-50 mg/m² bucal diario días 1-7; luego 20-25 mg/m² bucal día por medio en días 8-21.
Sulfa-trimetoprima: 15 mg/kg bucal cada 12 horas.
B. Mantenimiento
1. Clorambucilo (Leukeran): 20 mg/m² bucal semana por medio.
Prednisona: 20-25 mg/m² bucal día por medio.
2. Protocolo LMP: Clorambucilo (Leukeran) y prednisona, como antes, más metotrexato, 2,5-5 mg/m² bucal 2 o 3 veces por semana.
3. Clorambucilo (Leukeran): 20 mg/m² bucal semana por medio.
Prednisona: 20-25 mg/m² bucal día por medio.
Arabinósido de citosina (Cytosar): 200-400 mg/m² SC cada 2 semanas, alternando con Leukeran.
4. Protocolo COP empleado semana por medio durante 6 ciclos; luego cada 3 semanas durante 6 ciclos; luego 1 vez por mes.
C. "Rescate"
CANINOS
1. Protocolo D-MAC (repetir en forma continua durante 10-16 semanas):
Dexametasona: 0,5 mg/lb (0,23 mg/kg) bucal o SC días 1-8.
Actinomicina D (Cosmegen): 0,75 mg/m² EV día 1.
Arabinósido de citosina (Cytosar): 200-300 mg/m² goteo EV durante 4 horas día 1.
Melfalan (Alkeran): 20 mg/m² bucal en día 8 (después de 4 dosis de melfalan, sustituir con Leukeran en la misma dosis).
2. Protocolo ADIC
Doxorrubicina (Adriamycin): 30 mg/m² EV cada 3 semanas.
DTIC (Dacarbazine): 700-1000 mg/m² goteo EV durante 6-8 horas cada 3 semanas.
3. L-asparaginasa (Elspar): 10.000-30.000 UI/m² SC cada 2-3 semanas.
4. Protocolo CHOP si es segunda recidiva en respuesta al protocolo COAP o si hubo una buena respuesta previa al Adriamycin.
FELINOS
1. Arabinósido de citosina (Cytosar-U): 100-200 mg/m²/día goteo EV durante 1-2 días.
Mitoxantrona (Novantrone): 4 mg/m² goteo EV, mezclado en la bolsa con el Cytosar.
Dexametasona: 0,5-1 mg/lb (0,23-0,45 mg/kg) bucal 1 vez por semana. Repetir cada 3 semanas.

(La tabla continúa en la pág. opuesta)

Protocolos de quimioterapia antineoplásica de empleo habitual en el Hospital Escuela de la Universidad Estatal de Ohio (*cont.*)

II. *Leucemia linfoide aguda (LLA)*
Protocolos COAP, CLOP o COP.

III. Leucemia linfocítica crónica (LLC)
1. Clorambucilo (Leukeran): 20 mg/m^2 bucal semana por medio (con o sin prednisona, 20 mg/m^2 bucal día por medio).
2. Ciclofosfamida (Cytoxan): 50 mg/m^2 bucal 4 días por semana.
Prednisona: 20 mg/m^2 bucal día por medio.

IV. Leucemia mielógena aguda
1. Arabinósido de citosina (Cytosar-U): 100 mg/m^2/día goteo EV o SC (dividido cada 12 horas) durante 4 días.
6-tioguanina (6-TG): 40-50 mg/m^2 bucal por día o día por medio.
2. Cytosar y 6-TG más Adriamycin (10 mg/m^2 EV en días 2 y 4 del ciclo).
3. Arabinósido de citosina (Cytosar-U): 100-200 mg/m^2/día goteo EV durante 1-2 días.
Mitoxantrona (Novantrone): 4 mg/m^2 goteo EV, mezclada en la bolsa con el Cytosar.
Repetir cada 3 semanas.

V. Leucemia mielógena crónica
1. *Hidroxiurea (Hydrea): 50 mg/kg bucal dividido cada 12 horas, por día o día por medio hasta la normalización del* recuento leucocitario.

VI. Mieloma múltiple
1. Melfalan (Alkeran): 2-4 mg/m^2 bucal por día durante 1 semana; luego día por medio.
Prednisona: 40-50 mg/m^2 bucal por día durante 1 semana; luego 20 mg/m^2 bucal día por medio. También puede administrarse a razón de 6-8 mg/m^2 bucal durante 5 días, repitiendo cada 21 días.
2. Como en III.2

VII. Tumores de células cebadas (sistémicos)
1. Prednisona: 40-50 mg/m^2 bucal por día durante 1 semana; luego 20-25 mg/m^2 bucal día por medio.
2. Prednisona: 40-50 mg/m^2 bucal por día durante 1 semana; luego 20-25 mg/m^2 bucal día por medio.
Cimetidina (Tagamet): 5-10 mg/kg bucal cada 6 horas (opcional).
3. Protocolo CVP
Vinblastina (Velban): 2 mg/m^2 EV 1 vez por semana.
Ciclofosfamida (Cytoxan): 50 mg/m^2 bucal día por medio o 4 días por semana.
Prednisona: 20-25 mg/m^2 bucal día por medio.

VIII. *Sarcomas de partes blandas – caninos*
1. Protocolo ADIC
Doxorrubicina (Adriamycin): 30 mg/m^2 EV cada 3 semanas.
DTIC (Dacarbazine): 700-1000 mg/m^2 goteo EV durante 6-8 horas; repetir sulfa-trimetoprima: 15 mg/kg bucal cada 12 horas cada 3 semanas.
2. Protocolo VAC (ciclo de 21 días)
Vincristina (Oncovin): 0,75 mg/m^2 en días 8, 15.
Doxorrubicina (Adriamycin): 30 mg/m^2 EV día 1.
Ciclofosfamida (Cytoxan): 100-200 mg/m^2 EV día 1.
Sulfa-trimetoprima: 15 mg/kg bucal cada 12 horas.

IX. Sarcomas de partes blandas – felinos
1. Protocolo VAC (ciclo de 28 días)
Vincristina (Oncovin): 0,5 mg/m^2 EV días 8, 15, 22.
Doxorrubicina (Adriamycin): 20-30 mg/m^2 EV día 1.
Ciclofosfamida (Cytoxan): 50 mg/m^2 bucal por día en días 15, 16, 17, 18 (o 200 mg/m^2 en día 15).
2. *Protocolo MiC (ciclo de 21 días)*
Mitoxantrona (Novantrone): 4-6 mg/m^2 en goteo EV durante 4 horas día 1.
Ciclofosfamida (Cytoxan): 200-300 mg/m^2 bucal día 10.
3. Protocolo MiCO (ciclo de 21 días)
Mitoxantrona (Novantrone): 4-6 mg/m^2 en goteo EV durante 4 horas día 1.
Ciclofosfamida (Cytoxan): 200-300 mg/m^2 bucal día 10.
Vincristina (Oncovin): 0,5-0,6 mg/m^2 EV días 8, 15.
4. Carboplatino (Paraplatin): 200-240 mg/m^2 EV cada 3 semanas.

(La tabla continúa en la pág. sig.)

Protocolos de quimioterapia antineoplásica de empleo habitual en el Hospital Escuela de la Universidad Estatal de Ohio (*cont.*)

X. Osteosarcoma – caninos
1. Cisplatino (Platinol): 50-70 mg/m^2 en goteo EV cada 3 semanas. Se requiere una diuresis intensiva previa (véase tabla 84-2).
2. Carboplatino (Paraplatin): 300 mg/m^2 EV cada 3 semanas.
3. Doxorrubicina (Adriamycin): 30 mg/m^2 EV cada 2 semanas, por 6 dosis.

XI. Carcinomas – caninos
1. 5-fluorouracilo (5-FU): 150 mg/m^2 EV 1 vez por semana.
   Ciclofosfamida (Cytoxan): 50 mg/m^2 bucal 4 días por semana o día por medio.
2. Protocolo CMF
   5-fluorouracilo (5-FU): 150 mg/m^2 EV 1 vez por semana.
   Ciclofosfamida (Cytoxan): 50 mg/m^2 bucal 4 días por semana o día por medio.
   Metotrexato: 2,5 mg/m^2 bucal 2 o 3 veces por semana.
3. Protocolo VAF
   Vincristina (Oncovin): 0,75 mg/m^2 EV en días 8, 15.
   Doxorrubicina (Adriamycin): 30 mg/m^2 EV día 1.
   5-fluorouracilo (5-FU): 150 mg/m^2 EV días 1, 8, 15.
4. Protocolo VAC
5. Cisplatino (Platinol): 70 mg/m^2 en goteo EV cada 3 semanas. Se requiere diuresis intensiva previa (véase tabla 84-2).
6. Protocolo FAC
   5-fluorouracilo (5-FU): 150 mg/m^2 EV días 8, 15
   Doxorrubicina (Adriamycin): 30 mg/m^2 EV día 1.
   Ciclofosfamida (Cytoxan): 100-200 mg/m^2 EV día 1.
   Sulfa-trimetoprima: 15 mg/kg bucal cada 12 horas.

XII. Carcinomas – felinos

El 5-fluorouracilo es tóxico en el gato, produciendo signos graves del SNC y a menudo fatales. El cisplatino también es tóxico en extremo, causando toxicidad pulmonar aguda en esta especie.

1. Vincristina (Oncovin): 0,5 mg/m^2 EV 1 vez por semana.
   Ciclofosfamida (Cytoxan): 50 mg/m^2 bucal 4 días por semana o día por medio.
2. Idem anterior más metotrexato: 2,5 mg/m^2 bucal 2 o 3 veces por semana.
3. Protocolo VAC (ciclo de 28 días)
   Vincristina (Oncovin): 0,5 mg/m^2 EV días 8, 15, 22.
   Doxorrubicina (Adriamycin): 20-30 mg/m^2 EV día 1.
   Ciclofosfamida (Cytoxan): 50 mg/m^2 bucal por día en días 15, 16, 17, 18 (o 200 mg/m^2 en día 15).
4. Protocolo MiC (ciclo de 21 días)
   Mitoxantrona (Novantrone): 4-6 mg/m^2 en goteo EV durante 4 horas día 1.
   Ciclofosfamida (Cytoxan): 200-300 mg/m^2 bucal día 10.
5. Protocolo MiCO (ciclo de 21 días)
   Mitoxantrona (Novantrone): 4-6 mg/m^2 en goteo EV durante 4 horas día 1.
   Ciclofosfamida (Cytoxan): 200-300 mg/m^2 bucal día 10.
   Vincristina (Oncovin): 0,5-0,6 mg/m^2 EV días 8, 15.
6. Carboplatino (Paraplatin): 200-240 mg/m^2 EV cada 3 semanas.

*La duración de la quimioterapia empleando este protocolo es variable.

PARTE 12

Hematología e inmunología

C. GUILLERMO COUTO

85 Anemia, *1238*
86 Eritrocitosis, *1253*
87 Leucopenia y leucocitosis, *1257*
88 Citopenias combinadas y leucoeritroblastosis, *1267*
89 Anormalidades hemostáticas, *1272*
90 Linfadenopatía y esplenomegalia, *1289*
91 Hiperproteinemia, *1301*
92 Enfermedades inmunomediadas: generalidades y diagnóstico, *1304*
93 Drogas inmunosupresoras, *1309*
94 Lupus eritematoso sistémico, *1313*
95 Fiebre de origen indeterminado, *1315*
96 Infecciones recurrentes, *1320*

Anemia

DEFINICION, *1238*

EVALUACION CLINICA Y CLINICOPATOLOGICA, *1238*

PRINCIPIOS DE MANEJO DEL PACIENTE ANEMICO, *1242*

ANEMIAS REGENERATIVAS, *1242*
Anemia hemorrágica, *1242*
Anemia hemolítica, *1242*

ANEMIAS ARREGENERATIVAS, *1246*
Anemia de la enfermedad crónica, *1247*
Anemias hipoproliferativas, *1248*
Anemia por deficiencia de hierro, *1249*
Anemia de la enfermedad renal, *1250*
Hemólisis o hemorragia aguda y peraguda (primeras 48-96 horas), *1250*

PRINCIPIOS DE LA TERAPIA TRANSFUSIONAL, *1251*
Grupos sanguíneos, *1251*
Pruebas de compatibilidad y tipificación sanguínea, *1251*
Administración de sangre, *1251*
Complicaciones de la terapia transfusional, *1252*

DEFINICION

La anemia se define como la disminución de la masa de glóbulos rojos y en términos prácticos puede definirse como la reducción del volumen celular aglomerado (VCA), concentración de hemoglobina (Hb) o recuento eritrocitario por debajo de los valores de referencia para la especie. En circunstancias especiales, la anemia se diagnostica en un paciente dado con un VCA que ha declinado con el tiempo, aun cuando todavía puede encontrarse dentro de los valores de referencia. Como los valores de referencia reflejan el estado real en el 95% de las poblaciones canina y felina, en ocasiones un valor "anormal" por cierto es normal para un animal particular, incitando una evaluación innecesaria en la búsqueda de otras anormalidades. Debería destacarse que la anemia no constituye un diagnóstico primario; en consecuencia, se debe intentar identificar su etiología.

EVALUACION CLINICA Y CLINICOPATOLOGICA

Cuando se interpreta el VCA, concentración de Hb o

TABLA 85-1

Manifestaciones clínicas de la anemia en felinos y caninos

Anamnesis
1. Antecedentes familiares
2. Intolerancia a la actividad, episodios sincopales
3. Palidez, ictericia
4. Sangrado localizado o generalizado
5. Infección con virus de leucemia o inmunodeficiencia felina
6. Desnutrición, malabsorción
7. Inflamación crónica, cáncer
8. Antecedentes de viajes

Examen físico
1. Palidez, ictericia, petequias, equimosis
2. Linfadenopatía
3. Hepatomegalia, esplenomegalia
4. Taquicardia, soplo cardíaco, cardiomegalia, hipertrofia izquierda
5. Sangre oculta en la materia fecal
6. Hematuria

recuento eritrocitario, el clínico debe recordar que en algunas circunstancias tales valores están por encima (por ej., lebreles) o por debajo (por ej., cachorro, gestación) de los rangos de referencia para la especie. Desde el punto de vista práctico, cuando se evalúan las series eritroides, no se necesita medir todos los valores del hemograma, porque varios rinden información idéntica. Por ejemplo, el VCA, concentración de Hb y recuento eritrocitario aportan el mismo tipo de información (el incremento del número de glóbulos rojos suele aumentar al VCA y concentración de Hb y viceversa). Por ello, cuando se evalúa el eritrón en un hemograma completo, el VCA se emplea como índice indirecto de la masa (o número) de eritrocitos.

Las principales manifestaciones clínicas de la anemia en los gatos y perros comprenden membranas mucosas pálidas o ictéricas, letargia, intolerancia al esfuerzo, pica y disminución de la actividad global (tabla 85-1). Estos signos clínicos pueden ser agudos o crónicos y variar en intensidad. Los propietarios también pueden detectar algunos de los cambios de adaptación a la anemia, tales como taquicardia o incremento del choque precordial. Existen varias preguntas de importancia:

- ¿Se está empleando en la actualidad alguna medicación? –Ciertas drogas pueden ocasionar hemólisis, hemorragia gastrointestinal o hipoplasia de la médula ósea.
- ¿Se notaron deposiciones con sangre u oscuras (alquitranadas)? –El sangrado del tubo gastrointestinal a partir de una úlcera o tumor estomacal puede llevar a la anemia por deficiencia de hierro.
- ¿Cuándo fue testeado por las infecciones con el virus de leucemia felina (ViLeF) o de inmunodeficiencia felina (VIF)? –Los retrovirus pueden causar hipoplasia de la médula ósea, mielodisplasia o leucemias, que conducen a las citopenias sanguíneas.
- ¿Se observaron garrapatas sobre el animal? –La ehrlichiosis puede causar hemólisis o hipoplasia de la médula ósea; la babesiosis puede ocasionar hemólisis.
- ¿Se realizaron vacunas recientes? –Las vacunas vivas modificadas pueden causar sangrado como resultado de la disfunción plaquetaria o trombocitopenia o inducir hemólisis inmunomediada.
- ¿Se administraron "abortivos" por un coito no deseado reciente? –Los derivados estrogénicos pueden ocasionar aplasia o hipoplasia de la médula ósea.

Sumadas a estas preguntas, deben obtenerse los antecedentes detallados sobre viajes y farmacoterapias. Ciertas enfermedades infecciosas asociadas con anemia tienen una distribución geográfica definida (por ej., babesiosis en el sudeste de los Estados Unidos). Las medicaciones que se relacionaron con anemia en gatos y perros se destacan en la tabla 85-2.

Cuando se evalúa un paciente con palidez, debe determinarse si ella está causada por hipoperfusión o

TABLA 85-2

Drogas y toxinas que fueron vinculadas con anemia felina y canina

Acetaminofeno
Antiarrítmicos
Anticonvulsivos
Antiinflamatorios (no esteroides)
Azul de metileno
Benzocaína
Cimetidina
Cloranfenicol
Derivados de la sulfa
Fenotiazinas
Glicol de propileno
Griseofulvina
Levamisol
Metimazol
Metionina
Metronidazol
Penicilinas y cefalosporinas
Propiltiouracilo
Quimioterápicos
Sales de oro
Vitamina K
Zinc

TABLA 85-3

Condiciones anémicas comúnmente asociadas con hepatomegalia, esplenomegalia y/o linfadenopatía

Enfermedad	Frecuencia	Especie
Linfoma	Fr	C, F
Hemobartonelosis	Fr	F > C
Leucemias agudas	Fr	F > C
Ehrlichiosis	Fr*	C
Enfermedad de células cebadas sistémica	R	F > C
Hipoplasia de médula ósea	R	F, C
Anemia hemolítica inmune	Fr	C > F
Hiperesplenismo	R	C > F

Fr, Frecuente; *R*, raro; *C*, caninos; *F*, felinos.
*Variaciones geográficas.

anemia. El método más sencillo es evaluar el VCA y tiempo de relleno capilar (TRC). Los perros y gatos con enfermedad cardiovascular e hipoperfusión por lo usual tienen un VCA normal o con reducción marginal y signos clínicos adicionales. En ocasiones los perros y gatos con insuficiencia cardíaca congestiva tienen anemia dilucional originada por la retención hídrica intravascular. El TRC puede ser de evaluación difícil en los pacientes anémicos debido a la ausencia de contraste (resultante de la palidez). El clínico también debe buscar petequias, equimosis y evidencia de sangrado profundo en los animales con palidez. Estos son hallazgos sugestivos de un déficit asociado en las plaquetas o factores coagulantes (como se aprecia en los pacientes con síndrome de Evans, coagulación intravascular diseminada (CID) o leucemias agudas –véase pág. 1272). Debe brindarse una particular atención a los órganos linforreticulares tales como los ganglios linfáticos y bazo, porque varias condiciones anémicas cursan con linfadenopatía, hepatoesplenomegalia o ambas (tabla 85-3). Las placas radiográficas abdominales en un perro con hemólisis intravascular pueden mostrar cuerpos extraños metálicos en el estómago, los cuales son una fuente de zinc que con frecuencia provoca lisis de los hematíes.

El grado de anemia es de utilidad para determinar su etiología. Para ello, las anemias se gradúan de la siguiente manera:

	VCA	
	Caninos	Felinos
Leve	30-36%	20-24%
Moderada	18-29%	15-19%
Intensa	< 18%	< 14%

La magnitud de la anemia por lo usual se correlaciona con su patogenia. Por ejemplo, si un perro o gato anémico tiene manifestaciones clínicas leves pero la anemia es *intensa*, las causas agudas (sangrado, hemólisis) pueden descartarse en lo inmediato (la disminución aguda del VCA hasta menos del 15-18% suele producir signos clínicos pronunciados; la mayoría de los mecanismos compensatorios ya están ajustados en la anemia crónica). La anemia de la enfermedad crónica también puede descartarse, porque siempre es leve a moderada. Por ello, el paciente puede tener un problema de médula ósea, anemia de la enfermedad renal o hemorragia crónica.

Cuando se evalúa el VCA, el plasma debe examinarse por la evidencia de ictericia o hemólisis y el contenido proteico debería determinarse con un refractómetro. El tubo de microhematócrito debe inspeccionarse con cautela por signos de autoaglutinación (véase pág. 1244).

Una vez que se establece que el paciente es anémico, debería determinarse si la anemia es regenerativa o arregenerativa. Esto suele lograrse con el recuento reticulocitario durante el hemograma completo de rutina; refleja la patogenia de la anemia, por ende dictamina la metodología más lógica para el diagnóstico y tratamiento (tabla 85-4). En resumen, las anemias *regenerativas* siempre se originan en causas extramedulares, porque la presencia de reticulocitos (glóbulos rojos inmaduros) en la circulación es una clara indicación de una médula ósea funcional. Las anemias regenerativas derivan de las hemólisis o hemorragias. Las anemias *arregenerativas* pueden estar motivadas por enfermedades medulares y extramedulares, como la hipoproliferación eritroide, enfermedad inflamatoria crónica, enfermedad renal crónica y hemorragia o hemólisis aguda (primeras 48-96 horas). Aunque tradicionalmente las anemias por deficiencia de hierro se clasificaron como arregenerativas, muchos perros con hemorragia

TABLA 85-4

Clasificación patogénica de las anemias

Regenerativa (IR ≥ 2,5)	Arregenerativa (IR ≤ 2,5)
Hemorragia (después de las 48-96 hs)	Anemia de la enfermedad crónica
Hemólisis	Anemia de la enfermedad renal
	Anemias hipoproliferativas (enfermedad de médula ósea)
	Anemia por deficiencia de hierro
	Hemorragia (primeras 48-96 hs)
	Anemia endocrina

IR, Índice reticulocitario.
De Couto CG, Hammer AS: Hematologic and oncologic emergencies. En Murtaugh R, Kaplan P, editores: *Veterinary emergency and critical care medicine*. St. Louis, 1992, Mosby-Year Book.

TABLA 85-5

Interpretación de las anormalidades eritrocitarias morfológicas en felinos y caninos

Anormalidad morfológica	Condiciones comúnmente asociadas
Macrocitosis	Característica racial (Caniche); infección con virus de leucemia o inmunodeficiencia felina; regeneración; deficiencia de folato; diseritropoyesis (enfermedad de la médula ósea)
Microcitosis	Característica racial (Akita, Shar Pei, Shiba Inu); deficiencia de hierro; anastomosis portosistémica; policitemia (eritrocitosis)
Hipocromía	Deficiencia de hierro
Policromasia	Regeneración
Poiquilocitosis	Regeneración; deficiencia de hierro; hipoesplenismo
Esquistocitosis (fragmentos)	Microangiopatía; hemangiosarcoma; coagulación intravascular diseminada; hipoesplenismo
Esferocitosis	Anemia hemolítica inmune; neoplasia fagocítica mononuclear
Acantocitosis (células con espolones)	Hemangiosarcoma; enfermedad hepática; hipoesplenismo
Equinocitosis (células nudosas)	Artificio; enfermedad renal; anemia por deficiencia de piruvato cinasa
Eliptocitosis	Eliptocitosis congénita (canina)
Cuerpos de Heinz	Lesión oxidativa de los glóbulos rojos
Cuerpos de Howell-Jolly	Hipoesplenismo; regeneración
Autoaglutinación	*Anemia hemolítica inmune*
Metarrubricitosis	Característica racial (Schnauzer, Dachshund); hematopoyesis extramedular; regeneración; intoxicación con plomo; hemangiosarcoma
Leucopenia	Véase texto
Trombocitopenia	Véase texto
Pancitopenia	Enfermedad de médula ósea; hiperesplenismo

Modificado de Couto CG, Hammer AS: Hematologic and oncologic emergencies. En Murtaugh R, Kaplan P, editores: *Veterinary emergency and critical care medicine*, St. Louis, 1992, Mosby-Year Book.

crónica que lleva a deficiencia de hierro desarrollan un grado leve (a moderado) de regeneración. Las anemias regenerativas por lo usual son agudas mientras que las arregenerativas son peragudas (hemorragia o hemólisis de menos de 48 horas de duración) o crónicas.

Durante la evaluación clínica inicial del paciente anémico, el examen del extendido sanguíneo por lo usual es suficiente para determinar si la médula ósea está respondiendo con adecuación a la anemia (si la anemia es regenerativa). Durante el examen de un extendido sanguíneo coloreado y de buena calidad pueden obtenerse datos de interés, incluyendo tamaño y morfología de los eritrocitos, presencia de autoaglutinación, cantidades aproximadas y morfología de los glóbulos blancos y plaquetas, presencia de glóbulos rojos nucleados, policromasia (indicativa de regeneración) y eritroparásitos. El clínico puede (y debería) realizar esta rápida evaluación del extendido sanguíneo y la muestra debe remitirse a un laboratorio de diagnóstico para su análisis y evaluación adicionales por un patólogo clínico. Algunas de las anormalidades detectadas durante el examen cauteloso del extendido sanguíneo y su importancia clínica están resumidas en la tabla 85-5. Es importante conducir esta evaluación en un campo en monocapa (en el cual los eritrocitos están en un estrato simple y el 50% de las células se están tocando) bajo inmersión en aceite.

El hemograma completo y recuento reticulocitario en el paciente anémico, si pueden obtenerse, pueden rendir datos más absolutos para valorar el grado de la regeneración:

1. Si los índices hematimétricos son *macrocítico* e *hipocrómico*, la anemia tal vez se asocie con la presencia de grandes cantidades de reticulocitos (que son más voluminosos y contienen menos Hb que los eritrocitos maduros); en consecuencia, la anemia probablemente sea regenerativa.
2. Si el recuento reticulocitario es mayor de 60.000 a 100.000/µl y la anemia no es intensa (VCA en el rango de 20 o por debajo de los 30), es probable que la anemia sea regenerativa.
3. Si el índice reticulocitario (IR) en un perro (tabla 85-6) es mayor de 2,5 la anemia es regenerativa.

Cuando se evalúa un paciente con anemia regenerativa, resulta provechoso determinar la concentración de proteínas en suero o plasma, porque la hemorragia suele llevar a la hipoproteinemia, a diferencia de la hemólisis. Otros hallazgos del examen físico y patología clínica que diferencian entre anemias hemorrágicas y hemolíticas se encuentran en la tabla 85-7.

TABLA 85-6

Cálculo del índice reticulocitario en caninos

1. $\frac{\text{VCA del paciente}}{45} \times \text{porcentaje de reticulocitos} = A$

   donde 45 es el VCA promedio del perro; esto corrige el artificio originado por la anemia (con un VCA reducido, el porcentaje de reticulocitos exagera el número absoluto de células).
2. Si hay policromasia en el extendido sanguíneo, *dividir A por 2* para corregir por el tiempo de maduración en la circulación.
3. Si los resultados son > 2,5, la anemia es regenerativa.

De Couto CG, Hammer AS: Hematologic and oncologic emergencies. En Murtaugh R, Kaplan P, editores: *Veterinary emergency and critical care medicine*. St. Louis, 1992, Mosby-Year Book.

PRINCIPIOS DE MANEJO DEL PACIENTE ANEMICO

El primer principio básico en el manejo de los pacientes anémicos (o hemorrágicos) es recolectar *todas* las muestras de sangre antes de implementar cualquier medida terapéutica. Dado que la condición en la mayoría de estos pacientes constituye una verdadera emergencia en el momento de la presentación, a menudo no se obtienen las muestras hasta que el estado global del paciente se estabilice por completo, con lo cual se inducen cambios medicamentosos en los valores hematológicos o bioquímicos séricos.

Como regla general, debido al comienzo agudo de estos disturbios, los pacientes con anemias regenerativas (hemorragia o hemólisis) requieren una terapia más agresiva que aquellos con las formas arregenerativas. La terapia específica debe instituirse una vez que el clínico ha determinado que la condición es estable y la anemia del tipo regenerativo. El diagnóstico y manejo de las diferentes formas de anemia felina y canina se analizan en detalle en el resto de este capítulo.

TABLA 85-7

Criterios para diferenciar entre anemias hemorrágicas y hemolíticas

Variable	Hemorragia	Hemólisis
Concentración sérica (plasmática) de proteína	Baja normal	Alta normal
Evidencia de sangrado	Común	Rara
Ictericia	No	Común
Hemoglobinemia	No	Común
Esferocitosis	No	Común
Inclusiones eritrocitarias	No	Ocasionales
Hemosiderinuria	No	Sí
Autoaglutinación	No	Ocasional
Reacción de Coombs directa	Negativa	Usualmente positiva (en AHI)
Esplenomegalia	No	Común

De Couto CG, Hammer AS: Hematologic and oncologic emergencies. En Murtaugh R, Kaplan P, editores: *Veterinary emergency and critical care medicine*. St. Louis, 1992, Mosby-Year Book.

ANEMIAS REGENERATIVAS

Anemia hemorrágica

La hemorragia aguda produce reticulocitosis (regeneración [IR mayor de 2,5]) dentro de las 48-96 horas. Por lo tanto, los animales atendidos al poco tiempo de la lesión traumática y hemorragia copiosa por lo usual tienen anemias arregenerativas con concentraciones de proteínas séricas (o plasmáticas) bajas a normales. Debe identificarse la fuente del sangrado y detenérselo. Si el animal está sangrando como resultado de un defecto hemostático sistémico, debe iniciarse el tratamiento específico (véase pág. 1272). A menudo en los pacientes anémicos por hemorragia aguda se requiere la fluidoterapia EV agresiva con cristaloides o coloides, o la transfusión de sangre o hemoderivados.

Anemia hemolítica

En los seres humanos la médula ósea es capaz de experimentar hiperplasia hasta incrementar su producción en aproximadamente 6 a 8 veces y lo mismo tal vez sea cierto en caninos y felinos. Como consecuencia, debe destruirse un número considerable de glóbulos rojos antes de la emergencia de la anemia. Como en los gatos y perros con anemia hemorrágica, los pacientes con hemólisis peraguda pueden encontrarse en un estado arregenerativo en el momento de la presentación, porque la médula ósea todavía no ha sido capaz de montar una respuesta regenerativa. Asimismo, en algunos perros con hemólisis inmunomediada, la destrucción de los precursores eritroides en la médula ósea redunda en la ausencia de regeneración.

Sobre la base de su patogenia, las anemias hemolíticas pueden clasificarse como *extravasculares* (los eritrocitos son destruidos por las células fagocíticas mononucleares) o *intravasculares* (los eritrocitos son lisados por anticuerpo-complemento, drogas, toxinas o bandas de fibrina). En función de la edad del paciente en la presentación, las anemias pueden ser congénitas o adquiridas (tabla 85-8). La mayoría de los perros y gatos con anemia hemolítica atendidos en nuestro hospital padecen hemólisis extravascular adquirida.

En la hemólisis *extravascular* los glóbulos rojos son fagocitados por el sistema fagocítico mononuclear (SFM) en el bazo, hígado y médula ósea. Los estímulos que disparan la fagocitosis eritrocitaria consisten

TABLA 85-8

Etiologías de la anemia hemolítica canina y felina

Condición	Especie	Raza
Congénita (¿hereditaria?)		
Deficiencia de piruvato cinasa	C	Basenji, Beagle, Terrier blanco de West Highland
Deficiencia de fosfofructocinasa	C	Springer spaniel inglés, Cocker spaniel
Anemia/condrodisplasia	C	Malamute de Alaska
Anemia hemolítica no esferocítica	C	Caniche, Beagle
Adquirida		
Anemia hemolítica inmune	C > F	Todas
Isoeritrólisis neonatal	F	Británicas, Abisinio, Somalí (otros gatos tipo B)
Anemia hemolítica microangiopática	C > F	Todas
Infecciosas		
Hemobartonelosis	F > C	Todas
Babesiosis	C > F	Todas
Cytauxzoonosis	F	Todas
Ehrlichiosis	C	Todas
Hipofosfatemia	C, F	Todas
Oxidantes		
Acetaminofeno	F	Todas
Fenotiazinas	C, F	Todas
Benzocaína	F	Todas
Vitamina K	C, F	Todas
Azul de metileno	F > C	Todas
Metionina	F	Todas
Glicol de propileno	F	Todas
Drogas que ocasionan hemólisis inmune		
Sulfas	C > F	Doberman, Retriever Labrador
Anticonvulsivos	C	Todas
Penicilinas y cefalosporinas	C > F	Todas
Propiltiouracilo	F	Todas
Metimazol	F	Todas
¿Antiarrítmicos?	C	Todas
Zinc	C	Todas

C, Caninos; F, felinos.

Modificado de Couto CG, Hammer AS: Hematologic and oncologic emergencies. En Murtaugh R, Kaplan P, editores: *Veterinary emergency and critical care medicine*, St. Louis, 1992, Mosby-Year Book.

principalmente en inclusiones intracelulares, como eritroparásitos o cuerpos de Heinz (habituales en gatos) y cobertura de la membrana con inmunoglobulinas (Ig) G o M (común en caninos). Las enzimopatías eritrocitarias congénitas también pueden desencadenar la hemólisis extravascular. Una vez que se reconocen glóbulos rojos anormales, el SFM los fagocita con celeridad, disminuyendo el número de eritrocitos circulantes y motivando la generación de células con cambios morfológicos específicos (por ej., esferocitos). La anemia desarrolla si continúa la destrucción de los glóbulos rojos. Los esferocitos son "sobrantes" eritrocitarios, por cuanto después que una célula fagocítica mononuclear "muerde" el citoplasma y la membrana, ésta es resellada. Son característicos de la anemia hemolítica inmune (AHI). La hemólisis inmune es la causa más común de la anemia hemolítica extravascular en los perros atendidos en nuestro hospital. La hemólisis de origen medicamentoso (por ej., antibióticos β-lactámicos) y hemobartonelosis son dos de las etiologías más frecuentes en los pacientes felinos. Otras causas de anemia hemolítica extravascular en los perros y gatos se encuentran en la tabla 85-8.

La hemólisis *intravascular* puede ocurrir como una consecuencia de la lisis eritrocitaria directa causada por antibióticos-complemento (por ej., hemólisis inmunomediada), agentes infecciosos (por ej., babesiosis), drogas o toxinas (por ej., zinc en peniques acuñados después de 1983, cerrojos de transportes de mascotas, otros herrajes y ungüentos que contienen óxido de zinc), desequilibrios metabólicos (por ej., hipofosfatemia en perros y gatos con diabetes mellitus tratados con insulina) o incremento en el "deslizamiento" de los eritrocitos (microangiopatía, CID). La

hemólisis intravascular es considerablemente menos común en perros y gatos que la hemólisis extravascular, con la notable excepción de la CID en pacientes caninos con hemangiosarcoma, toxicidad de zinc e hipofosfatemia. Ciertas enzimopatías congénitas en el perro también cursan con hemólisis intravascular.

Los perros con anemias hemolíticas *congénitas* (con frecuencia familiares) pueden tener cursos clínicos relativamente prolongados en el momento de la presentación, con la notable excepción del Springer spaniel inglés con hemólisis inducida por deficiencia de fosfofructocinasa, en la cual los episodios hemolíticos agudos suceden después de hiperventilarse durante la actividad física (hemólisis alcalina). Los perros y gatos con anemias hemolíticas *adquiridas* por lo usual son evaluados por signos clínicos agudos consistentes en palidez con o sin ictericia (en nuestra experiencia sólo alrededor de la mitad de los perros y gatos con anemia hemolítica son ictéricos); la esplenomegalia puede ser un hallazgo prominente. Si existe trombocitopenia asociada (por ej., síndrome de Evans, CID), pueden producirse petequias y equimosis. Las anormalidades clínicas y hallazgos del examen físico asociados con la enfermedad primaria también pueden presentarse en los casos de anemias hemolíticas secundarias.

Cuando se evalúa un perro o gato con anemia hemolítica, es fundamental el examen minucioso del extendido sanguíneo. Las anormalidades morfológicas patognomónicas o altamente sugestivas de una etiología particular a menudo se descubren de esta manera (véase tabla 85-5). La muestra también debe analizarse por autoaglutinación colocando una gota grande de sangre sobre un portaobjetos a temperatura ambiente y a 4°C. La aglutinación puede diferenciarse de la formación de pilas de monedas diluyendo la sangre 5:1 en solución salina (que disgrega a las monedas). En los perros y gatos con sospecha de hemólisis siempre debería efectuarse la reacción directa de Coombs para detectar Ig ligadas a los eritrocitos (véase más adelante). La presencia de una cobertura de Ig sobre los glóbulos rojos indica que existe hemólisis inmunomediada. Sin embargo, una reacción de Coombs positiva debe interpretarse con cautela, porque ciertas medicaciones y eritroparásitos pueden fomentar la unión de anticuerpos a los hematíes, con lo cual causan hemólisis inmune secundaria (por ej., gatos con hemobartonelosis). El pretratamiento de un animal con corticosteroides también puede disminuir la unión de las moléculas de Ig a la superficie eritrocitaria, promoviendo resultados negativos falsos. La reacción de Coombs directa no es necesaria en los pacientes con autoaglutinación, porque este fenómeno denota la presencia de Ig sobre la superficie de los glóbulos rojos (reacción de Coombs "biológica"). La crioaglutinación (aglutinación de los glóbulos rojos si la muestra sanguínea es refrigerada durante 6-8 horas) ocurre en una gran proporción de los gatos con hemobartonelosis y por lo usual se asocia con una cobertura de IgM sobre los eritrocitos.

Si no puede identificarse un agente etiológico (eritroparásitos, drogas, peniques en el estómago), el paciente debe ser tratado por AHI primaria o idiopática mientras se aguardan los resultados de los estudios complementarios (por ej., serología por eritroparásitos). Como se mencionara, la AHI primaria es considerablemente más corriente en perros que en gatos; por ello, se debe intentar identificar la etiología de la hemólisis en el gato, como drogas o eritroparásitos. La próxima sección contiene una descripción detallada sobre la AHI.

Las anemias hemolíticas no asociadas con la destrucción inmune de los glóbulos rojos se tratan eliminando la causa (droga, agente infeccioso, cuerpo extraño gástrico) y terapia de sostén. Pueden administrarse corticosteroides (véase más adelante) para suprimir la actividad del SFM mientras el agente etiológico está siendo eliminado, aunque no siempre es de beneficio. La doxiciclina (5-10 mg/kg bucal, cada 12-24 horas durante 14-21 días) por lo regular redunda en la resolución de los signos en perros y gatos con hemobartonelosis y en perros con ehrlichiosis.

Anemia hemolítica inmune

La AHI constituye la forma más corriente de hemólisis canina. Si bien se reconocen dos categorías patogénicas de anemia hemolítica (primaria o idiopática y secundaria), la mayoría de los casos de AHI en perros son primarios (no se puede definir una causa después de una evaluación clínica y clinicopatológica detallada). La destrucción inmunomediada de los glóbulos rojos puede ocurrir en respuesta a medicaciones (por ej., antibióticos β-lactámicos) o vacunación. Con la excepción de la hemólisis inmune secundaria a hemoparasitismo, la AHI es rara en los pacientes felinos. El curso clínico en los perros es agudo, pero también son habituales las presentaciones peragudas.

En este disturbio, los glóbulos rojos son cubiertos por la IgG o IgM, lo cual lleva a su eliminación temprana por el SFM, primariamente en el bazo e hígado. Como consecuencia, se producen esferocitos; por lo tanto, la presencia de esferocitos en el extendido sanguíneo de un perro anémico es casi patognomónica de AHI. Los esferocitos son de identificación difícil en el gato.

Las manifestaciones clínicas en los perros con AHI comprenden depresión de comienzo agudo (o peragudo), intolerancia al esfuerzo y palidez o ictericia, en ocasiones acompañados por vómito o dolor abdominal. Los hallazgos del examen físico por lo usual consisten en palidez, petequias y equimosis (si también

está presente la trombocitopenia inmune), ictericia, esplenomegalia y soplo cardíaco. Como se notara con anterioridad, la ictericia puede faltar en el perro con AHI. Durante los últimos años, hemos reconocido un subgrupo de perros con AHI aguda (o peraguda) con ictericia (y por lo usual autoaglutinación) que muestran deterioro clínico dentro de las horas o días de admisión, resultante de enfermedad tromboembólica multifocal o falta de respuesta a la terapia convencional. Estos pacientes se tratan en forma más agresiva que los perros con la AHI típica (véase pág. 1246).

Los hallazgos hematológicos en los perros con AHI comprenden anemia muy regenerativa, leucocitosis causada por neutrofilia con desvío a la izquierda y monocitosis, incremento en el número de glóbulos rojos nucleados, policromasia y esferocitosis. La concentración de proteínas en suero (plasma) por lo regular es normal o aumentada y puede haber hemoglobinemia o bilirrubinemia (plasma rosa o amarillo). Como se destacara, la autoaglutinación es prominente en algunos perros. La trombocitopenia también se presenta en los perros con síndrome de Evans o en aquellos con CID.

La presencia de policromasia con autoaglutinación y esferocitosis en un perro con enfermedad y anemia de comienzo agudo es virtualmente patognomónica de AHI. En tales circunstancias no suele necesitarse la reacción de Coombs directa. En los perros sin alguno de estos hallazgos físicos y hematológicos, la reacción de Coombs directa debería ser realizada para detectar Ig adsorbida a la membrana eritrocitaria.

La reacción de Coombs directa es negativa en casi el 10-30% de los perros con AHI, aunque responden a la terapia inmunosupresora. En estos casos, puede haber suficientes moléculas de Ig ligadas a la membrana eritrocitaria para inducir la fagocitosis por el SFM, pero no las necesarias para promover una reacción de Coombs positiva. En general se acepta que la hemólisis puede ocurrir en las personas con más o menos 20-30 moléculas de Ig unidas a los eritrocitos, mientras que la reacción de Coombs directa sólo puede detectar más de 200-300 moléculas de Ig por célula. Otra explicación para los hallazgos en este subgrupo de pacientes es que la administración previa de corticosteroides exógenos produjo disminución del ligamiento de los anticuerpos a la superficie eritrocitaria. Si muchas moléculas de Ig están unidas a las células, puede ocurrir un efecto prozona (aglutinación en títulos altos pero no con títulos bajos); si esto sucede, la dilución de la muestra por lo regular redunda en una lectura positiva.

Las dosis inmunosupresoras de corticosteroides (equivalentes a 2-4 mg/kg de prednisona cada 12-24 horas en caninos y hasta 8 mg/kg cada 12-24 horas en felinos) constituyen el tratamiento de elección para la AHI primaria. Si bien la dexametasona puede utilizarse inicialmente, no se la debe emplear como terapia de mantenimiento durante períodos prolongados debido a su mayor potencial de inducir ulceración gastrointestinal y pancreatitis y porque si se administra en días alternados, todavía ocasiona interferencia con el eje hipotálamo-pituitaria-adrenal. En dosis equivalentes, la dexametasona no parece ser más beneficiosa que la prednisona en estos pacientes.

Un alto porcentaje de los perros tratados con corticosteroides muestra una marcada mejoría dentro de las 24-96 horas (fig. 85-1). Los corticosteroides actúan mediante tres mecanismos diferentes: suprimen el SFM, reducen la unión del complemento y anticuerpo a las células y anulan la producción de Ig. Los dos primeros son de comienzo rápido (horas), mientras que el último es retardado (1-3 semanas). Otros efectos de los corticosteroides sobre el sistema inmune se analizan en la página 1310.

Hemos comprobado un número creciente de perros con AHI aguda Coombs-positiva en general asociada con ictericia y autoaglutinación que muestran un rápido deterioro y suelen fallecer por tromboembolismo de hígado, pulmones y riñones, a pesar de la corticoterapia agresiva. Tratamos tales pacientes con ciclofosfamida (Cytoxan; Mead Johnson, Evansville, Ind.) en dosis de 200-300 mg/m^2 EV o bucal administrada en una sola dosis durante 5-10 minutos, junto con una dosis EV de fosfato sódico de dexametasona (1-2 mg/kg). También recomendamos el empleo de la terapia heparínica profiláctica, porque los perros con hemólisis tienen alto riesgo de CID y trombosis. Como rutina utilizamos una minidosis (5-10 UI/kg, SC

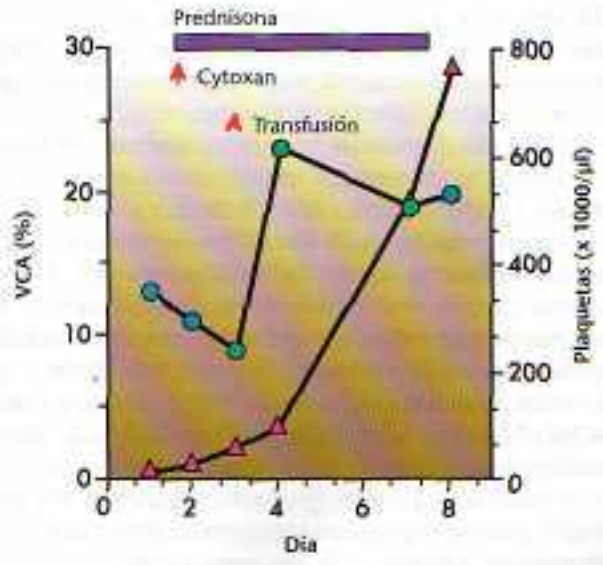


Figura 85-1 Respuesta al tratamiento en un perro con anemia hemolítica inmune y trombocitopenia inmunomediada (síndrome de Evans). *VCA*, Volumen celular aglomerado; –•–, *VCA*; –Δ– plaquetas; ↑, tratamiento administrado.

cada 8 horas) o dosis baja (100-200 UI/kg, SC, cada 8 horas) de heparina. Estas dosis de heparina en general no causan la prolongación del tiempo de coagulación activada (TCA) o de tromboplastina parcial activada, los análisis rutinarios para evaluar la heparinización. Si hay evidencia clínica de tromboembolismo (véase pág. 1287), recomendamos el uso de heparina en dosis alta (700-1000 UI/kg, SC, cada 8 horas) o en dosis que prolonguen el TCA hasta 2,5 veces el valor normal o basal. Como los perros con AHI tienen alto riesgo de fenómenos tromboembólicos, evitamos colocar tubuladuras venosas centrales; la trombosis de la vena cava anterior comúnmente lleva a una marcada efusión pleural en estos pacientes. Si hay sangrado excesivo como resultado de la hiperheparinización, puede administrarse sulfato de protamina mediante infusión EV lenta (1 mg por cada 100 UI de la última dosis de heparina; el 50% de la dosis calculada se administra 1 hora después de la heparina y 25% a las 2 horas). El resto de la dosis puede administrarse, si se indica clínicamente. Sin embargo, el sulfato de protamina debe suministrarse con cautela en los perros, porque en esta especie ha causado anafilaxia aguda. La fluidoterapia agresiva debe realizarse con estos tratamientos en el intento de irrigar los microagregados de eritrocitos aglutinados desde la microcirculación. Empero, también debe recordarse que dependiendo del grado de anemia, la hemodilución resultante puede ser nociva para el enfermo. Si se juzga necesaria, también se emplea la oxigenoterapia. La Ig EV humana (Gammamune; 0,5-1,5 g/kg EV) se utilizó en forma reciente con cierto éxito en los perros con AHI refractaria. Este tratamiento se orienta a bloquear los receptores Fc en el SFM con una inmunoglobulina extraña, con lo cual se reduce la fagocitosis de los glóbulos rojos cubiertos con anticuerpo. Asimismo, este tratamiento parece tener otros efectos inmunomodulantes.

Las drogas empleadas para el tratamiento de mantenimiento de los perros con AHI comprenden prednisona (1 mg/kg bucal cada 48 horas) y azatioprina (50 mg/m^2 bucal cada 24-48 horas; Imuran; Burroughs Wellcome, Research Triangle Park, N.C.), empleadas solas o en combinación. La azatioprina se asocia con pocos efectos adversos, aunque se requiere una supervisión hematológica cercana debido a su potencial para suprimir la función de la médula ósea. Si ocurre la mielosupresión debe reducirse la dosis (véase pág. 1185).

En general, los perros (y quizás gatos) con AHI necesitan tratamiento inmunosupresor prolongado (a menudo de por vida). Si un animal requiere tratamiento continuo se lo determina sobre la base del ensayo y error (se administran dosis decrecientes de la o las drogas inmunosupresoras durante un período determinado [en general 2-3 semanas], en cuyo momento el paciente es revaluado clínica y hematológicamente). Si el VCA no declina y el paciente tiene estabilidad clínica (o muestra evolución favorable), la dosis se vuelve a reducir. Este procedimiento se repite hasta que la o las drogas se suspenden. En nuestra experiencia, más de dos tercios de los pacientes caninos con AHI requiere tratamiento de por vida.

Los tratamientos alternativos para los perros con AHI refractaria incluyen plasmaféresis terapéutica, danazol (5-10 mg/kg bucal cada 12 horas; Danocrine; Winthrop, New York, N.Y.), ciclosporina (10 mg/kg, bucal cada 12-24 horas; Sandimmune; Sandoz) y posiblemente esplenectomía. Sin embargo, la esplenectomía rara vez ha sido de beneficio en los perros con AHI tratados en nuestro hospital (véase cap. 95) y nuestra experiencia es restringida con el uso del danazol y ciclosporina.

El clorambucilo (Leukeran; 20 mg/m^2 bucal cada 2 semanas) parece ser la mejor opción para la inducción y mantenimiento en pacientes felinos con AHI refractaria a los corticosteroides. En nuestra experiencia, la azatioprina ocasiona una marcada mielosupresión en esta especie.

El máximo dilema que enfrenta el clínico en el tratamiento de un perro con AHI es la administración o no de sangre o hemoderivados. Como regla general, la transfusión no debe evitarse si representa un procedimiento de salvataje. Empero, los pacientes con AHI ya están destruyendo sus propios eritrocitos cubiertos con anticuerpos, de modo que también pueden ser proclives a realizar lo mismo con los glóbulos rojos transfundidos. Nuestra recomendación es administrar una transfusión en todo paciente con AHI que "requiere eritrocitos" (sin transfusión el animal moriría). Por lo regular pretratamos estos pacientes con fosfato sódico de dexametasona (0,5-1 mg/kg, EV), administramos líquidos mediante un catéter EV adicional y continuamos la heparinización. Si bien se indica la prueba de compatibilidad, por lo usual no se la realiza para ganar tiempo. No hay pautas (VCA, falta de respuesta a la oxigenoterapia) sobre el momento en que debe iniciarse una transfusión. El clínico debe emplear su criterio para determinar cuándo se requiere una transfusión de sangre o hemoderivados. Finalmente, si son accesibles, deberían emplearse glóbulos rojos aglomerados en lugar de sangre entera, porque ofrecen una mayor capacidad transportadora de oxígeno en un volumen más pequeño y su infusión no suele fomentar hipervolemia.

ANEMIAS ARREGENERATIVAS

Con la excepción de la anemia de la enfermedad crónica (AEC), las anemias arregenerativas (IR menor de

TABLA 85-9

Clasificación y etiologías de la anemia arregenerativa felina y canina

- Anemia de la enfermedad crónica
- Anemias hipoproliferativas
  - Aplasia/hipoplasia de médula ósea (o eritroide)
  - Mielotisis
  - Síndromes mielodisplásicos
  - Mielofibrosis
  - Osteosclerosis/osteopetrosis
- Anemia por deficiencia de hierro
- Anemia de la enfermedad renal
- Hemorragia o hemólisis aguda (primeras 48-96 horas)
- Anemia de la enfermedad endocrina
  - Hipoadrenocorticismo
  - Hipotiroidismo

2,5) no son de presentación clínica tan frecuente como las regenerativas en los caninos, mientras que lo contrario es válido en los felinos.

Cinco formas de anemia arregenerativa se reconocen en gatos y perros aunque, como se mencionara con anterioridad, la anemia por deficiencia de hierro (ADH) puede ser leve a moderadamente regenerativa (véanse tablas 85-4 y 85-9). Una sexta forma, la anemia de la enfermedad endocrina, se analiza en los capítulos 51 y 53. En líneas generales, la mayoría de las anemias arregenerativas en gatos y perros son de carácter crónico, permitiendo la adaptación fisiológica a la reducción de la masa eritrocitaria. Como consecuencia, estos tipos de anemia pueden detectarse de manera incidental durante la evaluación rutinaria de un paciente que es asintomático para su propietario. En muchos casos (por ej., AEC) la anemia es leve y falta la sintomatología. Aunque la mayoría de las anemias arregenerativas son crónicas, en dos situaciones habituales este tipo de anemia es agudo: hemorragia aguda (primeras 48-96 horas) y hemólisis peraguda. En estas circunstancias la médula ósea no tiene el tiempo suficiente para montar una respuesta reticulocitaria regenerativa.

Cuando se evalúan los perros y gatos con anemias arregenerativas de comienzo agudo, el clínico debe tratar de responder las siguientes preguntas:

- ¿El paciente ha tenido hemorragia aguda o anemia hemolítica y todavía no fue capaz de montar una respuesta regenerativa (desde el episodio transcurrieron menos de 48-96 horas)?
- ¿El paciente tiene leucemia aguda que causa mielotisis y citopenias?
- ¿El paciente experimenta aplasia eritrocitaria pura?
- ¿El paciente tiene anemia crónica pero ahora es sintomático por una enfermedad intercurrente (por ej., insuficiencia cardiaca, sepsis)?

Si la respuesta a estos interrogantes es no, el paciente debe ser tratado en forma sintomática (tratamiento orientado al diagnóstico presuntivo primario) y *tal vez debería recibir una transfusión de glóbulos* rojos aglomerados. En lo posible, se debería eliminar el factor desencadenante (por ej., la leucemia debería tratarse con quimioterapia).

La mayoría de las anormalidades clínicas y clinicopatológicas en los gatos y perros con anemia arregenerativa ya han sido detalladas (véase pág. 1238). En general, los eritrocitos en los perros y gatos con anemias arregenerativas son normocíticos y normocrómicos, aunque suelen ser macrocíticos y normocrómicos en los gatos con anemias hipoproliferativas inducidas por ViLeF o VIF y microcíticos e hipocrómicos en los gatos y perros con ADH.

La evaluación clínica del perro o gato con anemia arregenerativa difiere de aquella del paciente con las formas regenerativas, porque la ausencia de regeneración suele reflejar las anormalidades primarias o secundarias de la médula ósea (anemias hipoproliferativas, AEC). En consecuencia, después que se descartan *las causas extramedulares, suele estar indicada la aspi*ración o biopsia medular.

Anemia de la enfermedad crónica

La AEC constituye la forma más corriente de anemia arregenerativa en los gatos y perros. Es secundaria a una variedad de condiciones inflamatorias crónicas, degenerativas o neoplásicas y debido a su magnitud, no suele cursar con signos clínicos. En muchos gatos con AEC, los valores del VCA varían de altos a medios, mientras que en los perros lo hacen de medios a bajos. En consecuencia, la AEC por lo usual se excluye en gatos y perros con VCA menores del 20%. Los eritrocitos son normocíticos y normocrómicos y el hemograma puede reflejar la naturaleza del proceso primario (por ej., leucocitosis, neutrofilia, monocitosis, hiperproteinemia resultante de una gammapatía policlonal); algunos gatos con AEC tienen índices hematimétricos microcíticos-hipocrómicos.

*Los procesos inflamatorios sostenidos o neoplási*cos causan secuestro del hierro dentro de las células fagocíticas de la médula ósea y por lo tanto no está disponible para que los precursores eritroides realicen la eritropoyesis normal. Esta ausencia de hierro está mediada principalmente por la lactoferrina y otros reactores de fase aguda liberados desde los neutrófilos durante la inflamación. En los gatos y perros con AEC la concentración sérica de hierro y capacidad ligadora total de éste (o concentración de transferrina) por lo usual están disminuidas y la saturación de la Hb está reducida. Considerando la patogenia de la

TABLA 85-10

Rasgos diferenciales entre la anemia de la enfermedad crónica y por deficiencia de hierro en pacientes caninos

Parámetro	AEC	ADH
Concentración sérica de hierro	↓	↓↓
Capacidad ligadora de hierro total	N	N
Porcentaje de saturación	↓	↓↓
Depósitos de hierro en médula ósea	↑	↓
Recuento plaquetario	N, ↓, ↑	↑, ↑↑
Sangre oculta fecal	H	+ (–)
Ferritina	N	↓

AEC, Anemia de la enfermedad crónica; *ADH*, anemia por deficiencia de hierro; ↓, bajo; ↓↓, marcadamente bajo; ↑, alto; ↑↑, marcadamente alto; *N*, normal; *H*, hepático; +(–), positiva o negativa.

anemia, los depósitos de hierro en la médula ósea están incrementados (tabla 85-10). Aunque las concentraciones séricas de ferritina son el principal rasgo que diferencia entre AEC y ADH (elevada en la AEC y reducida en la ADH) en los pacientes humanos, los resultados de tal análisis en caninos con ADH y AEC no están bien marcados. Por ello, para diferenciar entre AEC y ADH es importante evaluar los depósitos de hierro medulares mediante la coloración con azul de Prusia. Después de confirmar el diagnóstico de la AEC, se debe intentar identificar la causa del problema (si todavía no es evidente).

Los perros y gatos con AEC por lo general no requieren terapia específica o de sostén; el tratamiento del disturbio primario produce la resolución de la anemia. Aunque algunos recomendaron el empleo de los esteroides anabólicos en perros y gatos con AEC, estas drogas parecen tener mínimos o nulos beneficios. Si se los emplea, las dosis son similares a las utilizadas para los pacientes con anemias hipoproliferativas (véase pág. 1249).

Anemias hipoproliferativas

Las anemias hipoproliferativas son secundarias a las enfermedades neoplásicas, hipoplásicas o displásicas de la médula ósea. En estas condiciones, existe un "amontonamiento" de los precursores eritroides normales por las células cancerosas o inflamatorias (mielotisis), escasez o ausencia de los precursores eritroides (hipoplasia o aplasia, respectivamente) o un freno en la maduración de los precursores eritroides (displasia). Todos estos problemas, con la excepción de la aplasia eritrocitaria pura (AEP), afectan las tres líneas celulares y los pacientes son pancitopénicos (véase cap. 88). En general estas condiciones son crónicas y los signos clínicos corresponden a los de la anemia (véase pág. 1238), acompañados o no con manifestaciones de la enfermedad de base. Aunque se obtiene cierta información referida a la patogenia de esta anemia con la evaluación de los datos clínicos y hematológicos, el diagnóstico definitivo por lo regular se establece sobre la base de la apariencia citológica o histopatológica de la médula ósea y posiblemente de los resultados de la serología por agentes infecciosos (por ej., ViLeF, VIF, *Ehrlichia canis*).

Aplasia-hipoplasia de médula ósea (o eritroide)

Esta alteración de la médula ósea se caracteriza por la aplasia o hipoplasia de todas las líneas celulares medulares (aplasia-hipoplasia medular o pancitopenia aplásica) o de los precursores eritroides (aplasia-hipoplasia eritrocitaria o AEP). Esta forma de anemia (o citopenias combinadas) puede estar causada por una variedad de agentes o entidades (tabla 85-11). Para una descripción adicional, véase el capítulo 88. La siguiente descripción sólo corresponde a la AEP.

Clínicamente los perros y gatos con AEP son evaluados debido a la sintomatología ya destacada. En contraste a la AEC, en la cual el grado de la anemia y por ello el alcance de los signos clínicos es leve, los

TABLA 85-11

Enfermedades asociadas con anemias hipoproliferativas en felinos y caninos

- Aplasia/hipoplasia medular (o eritroide)
  - ViLeF (F)
  - Inmunomediada (C > F)
  - Estrógenos (C)
  - Fenilbutazona (C)
- Otras medicaciones (C, F)
  - Idiopática (C, F)
- Mielotisis
  - Leucemias agudas (C, F)
  - Leucemias crónicas (C > F)
  - Mieloma múltiple (C > F)
  - Linfoma (C, F)
  - Enfermedad de célula cebada sistémica (F > C)
  - Carcinoma metastásico (C rara, F)
  - Histoplasmosis (C rara, F)
- Síndromes mielodisplásicos
  - ViLeF (F)
  - VIF (F)
  - Síndrome preleucémico (C, F)
  - Idiopático (C, F)
- Mielofibrosis
  - ViLeF (F)
  - Anemia por deficiencia de piruvato cinasa (C)
  - Idiopática (C, F)
- Osteosclerosis/osteopetrosis
  - ViLeF (F)

ViLeF, Virus de leucemia felina; *VIF*, virus de inmunodeficiencia felina; *C*, caninos; *F*, felinos.

gatos y perros con AEP por lo regular tienen VCA menores del 15% y por lo tanto son sintomáticos. A nivel hematológico, la única anormalidad suele ser la anemia arregenerativa marcada; la macrocitosis en ausencia de reticulocitos es un hallazgo constante en los gatos con AEP relacionada con ViLeF o VIF. El gran volumen eritrocitario en tales casos se atribuye a la displasia eritroide o diseritropoyesis inducida por el virus. En ocasiones, los perros con AEP tienen esferocitos circulantes, sugiriendo una base inmune para la anemia. La reacción de Coombs directa también es positiva en algunos de estos casos y su anemia responde a la terapia inmunosupresora. Los gatos y perros con aplasia-hipoplasia de la médula ósea son pancitopénicos (véase pág. 1267).

Sumado a lo anterior, deben realizarse los análisis de ViLeF y VIF en todos los gatos con AEP. También debería obtenerse una aspiración o biopsia de médula ósea para descartar otras formas de anemia hipoproliferativa.

La proteína p15E de la envoltura del ViLeF suprime la eritropoyesis in vitro y se la incriminó como causa de la AEP en los gatos infectados con el ViLeF. La anemia en estos gatos por lo usual es crónica e intensa (son relativamente comunes los VCA del 5-6%) y pese a la terapia de sostén, la condición del paciente se deteriora llevando a los propietarios a solicitar la eutanasia. El tratamiento de sostén de estos gatos consiste en transfusiones de sangre entera o glóbulos rojos aglomerados, según se requiera; por lo regular el intervalo entre las transfusiones se acorta con cada tratamiento, hasta que las necesidades se vuelven semanales. Los esteroides anabólicos pueden ser de beneficio en algunos gatos, aunque ninguna evidencia clínica sustenta tal supuesto. Hemos utilizado el decanoato de nandrolona (Deca-Durabolin) en dosis de 2-4 mg/kg, IM, 1 vez cada 2-3 semanas u oximetolona (Anadrol) en dosis de 1 mg/kg bucal cada 24 horas con éxito limitado; los corticosteroides no parecen ser provechosos. En ocasiones, los gatos ViLeF-negativos con AEP responden a las dosis inmunosupresoras de los corticoides, equivalentes a 4-8 mg/kg bucal cada 24 horas de prednisona. El uso de la eritropoyetina (Epo) recombinante humana (véase más adelante) no parece estar indicado en estos enfermos, porque su actividad eritropoyetina endógena es más alta que en los gatos normales. Asimismo, el empleo crónico de la Epo recombinante humana suele conducir a la emergencia de anticuerpos anti-Epo.

La AEP de supuesto origen inmune es relativamente corriente en los caninos. El mecanismo postulado es similar al de la AHI, excepto que en la AEP los anticuerpos (o inmunidad mediada por células) se dirigen contra los precursores eritroides. Los factores humorales que bloquean la eritropoyesis in vitro están bien caracterizados en los perros con AEP. Como se mencionara, la reacción de Coombs directa es positiva en algunos de estos perros y responden bien a la terapia inmunosupresora y de sostén. El tratamiento es similar al empleado durante la fase de mantenimiento de la AHI (prednisona, 2-4 mg/kg bucal cada 24-48 horas y/o azatioprina [Imuran; Burroughs Wellcome], 50 mg/m^2 bucal cada 48 horas). Por lo regular se requiere un tratamiento crónico (de por vida). A menudo son necesarios el tratamiento de sostén y las transfusiones de sangre o hemoderivados. Sin embargo, como estos perros son normovolémicos y por lo usual tienen concentraciones proteicas plasmáticas normales, se prefieren las transfusiones de glóbulos rojos aglomerados. Como en algunos perros las transfusiones se administran en serie, se recomienda la prueba de compatibilidad antes de administrar cada una de ellas. En los animales que reciben transfusiones se debe tener presente que uno de los mecanismos de adaptación a la hipoxia crónica (por ej., anemia) es el incremento de la concentración intraeritrocitaria del 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), que redunda en una menor afinidad por el oxígeno (se facilita la oferta del oxígeno a los tejidos). Por lo tanto, como los eritrocitos almacenados tienen menores concentraciones de 2,3-DPG, las células transfundidas tienen mayor afinidad por el oxígeno. Como resultado, la transfusión de sangre almacenada a un paciente con anemia crónica puede generar una descompensación transitoria, porque deben transcurrir alrededor de 24 horas para que los eritrocitos almacenados transfundidos retomen el 50% de las concentraciones normales del 2,3-DPG.

Mielotisis, síndromes mielodisplásicos, mielofibrosis, osteosclerosis-osteopetrosis

Estas condiciones se analizan en las páginas 1219 y 1271.

Anemia por deficiencia de hierro

La ADH suele clasificarse como arregenerativa, aun cuando los perros por lo regular exhiben regeneración leve a moderada. Esta forma de anemia está bien caracterizada en los perros con hemorragia crónica. En los gatos, la ADH sólo está bien caracterizada en los gatitos lactantes, en los cuales la suplementación de hierro lleva a la rápida resolución de las anormalidades clínicas y hematológicas. La ADH es rara en los gatos adultos. Considerando esta rareza en los felinos, la siguiente descripción refiere sobre todo a la ADH canina.

La hemorragia crónica que lleva a la depleción de hierro es común en los perros con sangrado gastrointestinal causado por ulceraciones gástricas, neoplasias o endoparásitos (por ej., anquilostomiasis) y en aquellos con abundante infestación de pulgas. Otras cau-

sas de hemorragia crónica como el sangrado urogenital y hemorragias iatrogénicas son raras en extremo.

Los perros con ADH son evaluados debido a los signos de anemia o por manifestaciones gastrointestinales como diarrea o melena. En ocasiones, la ADH leve se reconoce durante la evaluación rutinaria de perros muy parasitados (sobre todo cachorros). A nivel hematológico, la mayoría de los perros con ADH tienen índices microcíticos-hipocrómicos, reticulocitosis leve (1-5%), elevado ancho de distribución eritrocitaria (RDW) con ocasional población bimodal de eritrocitos, trombocitosis, concentraciones séricas de hierro y TIBC (transferrina) reducidas, porcentaje de saturación reducido en extremo (por lo usual menor del 10%), baja concentración sérica de ferritina y depósitos de hierro disminuidos en la médula ósea (véase tabla 85-10). El RDW generado por un contador de partículas representa el histograma de los tamaños globulares; un RDW elevado indica anisocitosis.

Como la causa más corriente de la ADH en los perros adultos es el sangrado gastrointestinal crónico, siempre debería evaluarse la materia fecal por sangre oculta utilizando los análisis disponibles en el comercio (por ej., Seroccult, Hemoccult) y si son negativos, repetirlos 2 o 3 veces durante un período en el cual el animal no ingiera alimento enlatado (la mioglobina en el alimento canino enlatado puede redundar en reacciones positivas falsas). Si hay sangre oculta fecal, debe descartarse la presencia de neoplasias gastrointestinales. Los tumores comúnmente asociados con ADH en los perros comprenden leiomiomas, leiomiosarcomas y linfomas, aunque la hemorragia crónica también se presenta en pacientes caninos con carcinomas gastrointestinales. Otra condición que suele motivar ADH es el sangrado gastrointestinal anterior crónico secundario a ulceración gastroduodenal (véase pág. 456). En los cachorros con ADH, son fundamentales la flotación fecal o extendido directo por anquilóstomos y el examen físico detallado (investigación por pulgas), porque estas son las causas más frecuentes de ADH en perros juveniles.

La ADH por lo usual resuelve dentro de las 6-8 semanas después que se elimina la causa primaria. La suplementación de hierro oral o IM puede acelerar la resolución de las anormalidades hematológicas; sin embargo, una dieta sana suele alcanzar el mismo efecto. Puede utilizarse sulfato ferroso oral en dosis de 100-300 mg/perro/día (o 50-100 mg/gato/día), aunque puede redundar en vómito, diarrea y deposiciones oscuras. El hierro dextrán administrado por ruta IM también puede emplearse en dosis de 10 mg/kg 1 o 2 veces por semana. Esta forma de terapia se asocia con dolor en el sitio de la inyección y el potencial de reacciones anafilácticas. Como regla general, si puede eliminarse la causa, no prescribimos la suplementación con sulfato ferroso. Mientras se recuperan de la ADH, los perros y gatos deben ingerir una dieta sana que contenga hierro. El requerimiento dietético de hierro para perros y gatos adultos es de aproximadamente 1,3 mg/kg/día.

Anemia de la enfermedad renal

El riñón es el principal sitio de elaboración de la Epo, el más importante estímulo de la eritropoyesis. Asimismo, el lapso de vida de los glóbulos rojos es considerablemente más corto y hay sangrado gastrointestinal subclínico a clínico en los perros y gatos con falla* renal crónica. Debido a estos factores, la anemia es habitual en tales pacientes. La anemia por lo regular es normocítica-normocrómica, con escasos (si los hay) reticulocitos. Los VCA en los perros y gatos con AER suelen estar en el rango de 20-30%, aunque son comunes los valores por debajo del 20%.

La mejoría de la función renal puede incrementar la masa eritrocitaria. Se ha recomendado el uso de los esteroides anabólicos en gatos y perros con AER, aunque no hay disponibilidad de estudios clínicos controlados. Con frecuencia empleamos decanoato de nandrolona en dosis de 1-4 mg/kg IM 1 vez cada 2-3 semanas. En forma reciente, la Epo recombinante humana (Epogen; Amgen, Thousand Oaks, Calif.) se utilizó con éxito para tratar la anemia en gatos (y algunos perros) con falla renal crónica. Una dosis de 100-150 UI/kg SC 2 veces por semana se administra hasta que el VCA retorne al rango de referencia, luego el intervalo entre las inyecciones se prolonga para la terapia de mantenimiento. El VCA por lo usual retorna a la normalidad dentro de las 3-4 semanas de iniciar el tratamiento. Considerando el hecho que esta Epo es extraña en perros y gatos, una respuesta de anticuerpo apropiada puede anular los efectos beneficiosos de la terapia crónica (6-8 semanas) en hasta el 50% de los casos.

Hemólisis o hemorragia aguda y peraguda (primeras 48-96 horas)

Después de un episodio agudo de hemorragia o hemólisis, la médula ósea tarda cerca de 48-96 horas para liberar suficientes reticulocitos que redunden en un IR mayor de 2,5. En consecuencia, las anemias hemorrágicas o hemolíticas son arregenerativas durante las fases iniciales de la recuperación.

En la mayoría de los perros y gatos con hemorragia aguda, existen antecedentes o evidencias clínicas de un sangrado profuso. Si no hay evidencias francas de sangrado o si el paciente tiene hemorragias múltiples, debe evaluarse el sistema hemostático para descartar una coagulopatía.

Una vez que se detiene el sangrado, la anemia re-

*Véase capítulo 44 para las definiciones de falla/insuficiencia renal.

suelve dentro de días a semanas. El manejo inicial de un episodio hemorrágico debería incluir terapia de sostén, así como también cristaloides o expansores plasmáticos EV. Si es necesario, se transfunden sangre o glóbulos rojos aglomerados.

PRINCIPIOS DE LA TERAPIA TRANSFUSIONAL

La transfusión de sangre entera o hemoderivados (por ej., glóbulos rojos aglomerados, plasma rico en plaquetas o plasma) está indicada en varias situaciones clínicas. La transfusión de sangre entera o glóbulos rojos aglomerados suele ser necesaria para restaurar la capacidad transportadora de oxígeno en los pacientes anémicos. Debe utilizarse sangre entera si el paciente es hipovolémico o necesita factores coagulantes, mientras que los glóbulos rojos aglomerados se recomiendan para los perros y gatos anémicos y normovolémicos (AEP, AER, hemólisis). La terapia transfusional debe emplearse con extrema cautela en pacientes con AHI (véase pág. 1244), porque puede haber una reacción transfusional masiva.

Las deficiencias de factores coagulantes (véase pág. 1272) que redundan en hemorragia pueden corregirse mediante la administración de sangre entera reciente (si hubo hemorragia copiosa) o, en la situación ideal, plasma reciente o reciente congelado. Las transfusiones de plasma rico en plaquetas o plaquetarias, si están disponibles, pueden emplearse en perros y gatos con trombocitopenia marcada que cursa con sangrado espontáneo. Sin embargo, el recuento plaquetario del receptor rara vez aumenta lo suficiente para detener la hemorragia. Asimismo, las transfusiones de plasma rico en plaquetas y plaquetarias no deben emplearse en animales con destrucción trombocítica periférica (por ej., trombocitopenia inmunomediada), porque las plaquetas son eliminadas de la circulación inmediatamente después de la transfusión. La transfusión de sangre entera reciente, plasma rico en plaquetas o plasma reciente congelado también está indicada para el manejo de los pacientes con CID (véase pág. 1284).

Con menor frecuencia, el plasma se prescribe para corregir la hipoalbuminemia. Empero, sólo rara vez se logra incrementar la concentración sérica de albúmina del receptor. Los coloides son más eficaces en la restauración de la presión oncótica del plasma.

Grupos sanguíneos

Se han reconocido varios grupos sanguíneos en los perros; estos comprenden el dog erythrocyte antigen (DEA) 1,1 y 1,2 (antiguamente grupo sanguíneo A) y DEA 3 a 8. Las reacciones transfusionales son probables si se emplea sangre positiva para DEA 1,1, 1,2 o 7 (los hemodadores deben ser negativos para aquellos antígenos).

Los grupos sanguíneos en el gato comprenden A, B y AB. Los gatos testeados en los Estados Unidos casi con exclusividad son A-positivos; la prevalencia de los gatos B-positivos varía bastante de región a región y entre las razas. Las razas en las cuales el 15-30% de los gatos son tipo B comprenden Abisinio, Birmano, Himalayo, Persa, Fold escocés y Somalí; las razas en las cuales más del 30% de los gatos pertenece a ese tipo son británica pelicorto y Devon Rex. Como las reacciones transfusionales fatales suelen ocurrir en gatos tipo B que reciben sangre tipo A, los gatos de cualquiera de las razas antes mencionadas deberían ser tipificados antes de recibir una transfusión. Como hemodador debe utilizarse un gato tipo B.

Prueba de compatibilidad y tipificación sanguínea

La prueba de compatibilidad es una alternativa de la tipificación sanguínea en los dadores de consultorio o animales que recibieron transfusiones, en gatos de razas con elevada proporción del tipo B o en animales que necesitarán múltiples transfusiones. La prueba de compatibilidad detecta muchas incompatibilidades, pero no garantiza una compatibilidad completa. El procedimiento para la compatibilidad mayor y menor se describe en la tabla 85-12. En forma reciente, quedaron disponibles unas tarjetas de tipificación rápida para el CAE 1,1 en perros y A, B y AB en gatos (Rapid Vet-H, dms/laboratories, Inc; Flemington, NJ).

Administración de sangre

La sangre refrigerada debe calentarse antes o durante la administración, de manera particular en perros pequeños o gatos; no obstante, debe evitarse el calor excesivo porque puede ocurrir la precipitación del fibrinógeno o autoaglutinación. El equipo de administración debe poseer un filtro (Travenol Laboratories, Deerfield, IL) para eliminar los coágulos y otras materias particuladas, como los agregados plaquetarios. La sangre por lo usual se administra a través de las venas cefálica, safena o yugular. Sin embargo, la infusión intraósea puede realizarse en animales pequeños, neonatos o pacientes con escasa circulación periférica. Para administrar líquidos o sangre intraósea, la piel sobre el fémur se prepara en forma aséptica y la piel y periostio de la fosa trocantérica femoral son anestesiados con lidocaína al 1%. Se coloca una aguja de médula ósea (calibre 18) dentro de la cavidad medular en paralelo con la diáfisis femoral. La succión con una jeringa de 10 ml debería rendir elementos medulares (grasa, espículas y sangre), confirmando la correcta colocación de la aguja. La sangre se administra mediante el equipo convencional.

TABLA 85-12

Procedimiento de compatibilidad para perros y gatos

1. Recolectar 2 ml de sangre del hemodador y receptor en tubos EDTA.
2. Centrifugar las muestras a 3000 *g* durante 1 minuto; remover y retener el plasma.
3. Resuspender los eritrocitos en solución salina, centrifugar y descartar el sobrenadante; repetir 3 veces.
4. Preparar una suspensión de hematíes al 2% con 0,02 ml de eritrocitos lavados y 0,98 ml de solución salina.
5. Compatibilidad mayor:
   Dos gotas de la suspensión de eritrocitos del dador.
   Dos gotas de plasma del receptor.
6. Compatibilidad menor:
   Dos gotas de la suspensión de eritrocitos del receptor.
   Dos gotas de plasma del dador.
7. Control:
   Dos gotas de la suspensión de eritrocitos del dador.
   Dos gotas de plasma del dador.
8. Incubar todas las muestras a 25°C durante 30 minutos.
9. Centrifugar todos los tubos a 3000 *g* durante 1 minuto.
10. La aglutinación es un resultado positivo.

EDTA, Ácido etilenodiaminotetraacético.

El ritmo del goteo es variable, pero no debería superar los 22 ml/kg/día (hasta 20 ml/kg/hora para pacientes hipovolémicos). Los perros y gatos en insuficiencia cardíaca pueden no tolerar una dosis mayor de 5 ml/kg/día. Para evitar la contaminación bacteriana, la sangre no debe ser expuesta a temperatura ambiente durante la administración por más de 4-6 horas. Si es necesario, pueden administrarse dos volúmenes reducidos de sangre en sucesión. La sangre nunca debe suministrarse con solución de Ringer lactato porque puede ocurrir la quelación del calcio con el citrato y la resultante formación de coágulos. En su lugar se utiliza solución salina normal (0,9% ClNa). Una regla simple para predecir el incremento del VCA del receptor es recordar que 2,2 ml/kg de sangre transfundida incrementarán el VCA en 1% si el hemodador tiene un VCA de aproximadamente el 40%.

Complicaciones de la terapia transfusional

Las complicaciones relacionadas con la transfusión pueden dividirse en aquellas con mediación inmunológica y las de origen no inmunológico. Las reacciones inmunomediadas comprenden urticaria, hemólisis y fiebre. Las complicaciones no inmunomediadas incluyen fiebre resultante de la transfusión de sangre con almacenamiento inadecuado, sobrecarga circulatoria, intoxicación con citrato, transmisión de enfermedades y la carga metabólica asociada con la transfusión de sangre envejecida. Los signos de la hemólisis inmunomediada inmediata aparecen dentro de los minutos de comenzar la transfusión e incluyen tremores, emesis y fiebre. Las reacciones hemolíticas retardadas son más comunes y se manifiestan primariamente mediante una declinación inesperada del VCA postransfusión, en asociación con hemoglobinemia, hemoglobinuria e hiperbilirrubinemia. La sobrecarga circulatoria puede manifestarse con vómito, disnea o tos. La intoxicación con citrato ocurre cuando el ritmo de la infusión es excesivo o el hígado es incapaz de metabolizar el citrato. Los signos de la intoxicación con citrato se relacionan con la hipocalcemia y abarcan tremores y arritmias cardíacas. Si se reconocen los signos de una reacción transfusional, el procedimiento debe reducirse o suspenderse.

LECTURAS SUGERIDAS

Authement JM et al: Canine blood component therapy: product preparation, storage, and administration, *J Am Anim Hosp Assoc* 23:483-493, 1987.

Boyce JT et al: Feline leukemia virus–induced erythroid aplasia: in vitro hemopoietic culture studies, *Exp Hematol* 9:990-1001, 1981.

Callan MB et al: Canine red blood cell transfusion practice, *J Am Anim Hosp Assoc* 32:303-311, 1996.

Duvall D, Giger U: Vaccine-associated immune-mediated hemolytic anemia in the dog, *J Vet Intern Med* 10:290-295, 1996.

Feldman BF et al: Anemia of inflammatory disease in the dog: clinical characterization, *J Am Vet Med Assoc* 42:1109-1113, 1981.

Giger U, Bucheler J: Transfusion of type-A and type-B blood to cats, *J Am Vet Med Assoc* 198:411-418, 1991.

Harvey JW et al: Chronic iron deficiency anemia in dogs, *J Am Anim Hosp Assoc* 18:946-960, 1982.

Jacobs RM et al: Use of a microliter Coombs' test for study of age, gender, and breed distributions in immunohemolytic anemia in the dog, *J Am Vet Med Assoc* 185:66-69, 1984.

Jonas LD et al: Nonregenerative form of immune-mediated hemolytic anemia in dogs, *J Am Anim Hosp Assoc* 23:201-204, 1987.

Klag AR, Giger U, Shofir FS: Idiopathic immune-mediated hemolytic anemia in dogs: 42 cases (1986-1990), *J Am Vet Med Assoc* 202:783-788, 1993.

Klein MK, Dow SW, Rosychuk RAW: Pulmonary thromboembolism associated with immune-mediated hemolytic anemia in dogs: ten cases (1982-1987), *J Am Vet Med Assoc* 195:246-250, 1989.

Weiser MG: Correlative approach to anemia in dogs and cats, *J Am Anim Hosp Assoc* 17:286-299, 1981.

Weiss DJ: Antibody-mediated suppression of erythropoiesis in dogs with red blood cell aplasia, *Am J Vet Res* 12:2646-2648, 1986.

Eritrocitosis

DEFINICION Y CLASIFICACION, *1253*

Hallazgos clínicos y clinicopatológicos, *1254*

Diagnóstico y tratamiento, *1254*

DEFINICION Y CLASIFICACION

La *eritrocitosis* es el incremento del número de glóbulos rojos circulantes y se expresa en la hematología como un aumento del volumen celular aglomerado (VCA) por encima de los valores de referencia. Ciertas razas caninas, como la mayoría de los lebreles, pueden tener VCA por encima del rango de referencia para la especie. Esto también puede ocurrir en perros que viven a grandes alturas. El incremento en el número de los eritrocitos puede fomentar alteraciones hemorreológicas marcadas, que a su vez originan sintomatología secundaria a la hiperviscosidad. Aunque con frecuencia se aplica el término *policitemia* a esta anormalidad hematológica, es incorrecto porque en realidad significa incremento en la cantidad de todas las células circulantes (poli: múltiple).

Sobre la base de su patogenia, la eritrocitosis puede clasificarse como *relativa o absoluta (tabla 86-1)*. El término *eritrocitosis relativa* refiere a hemoconcentración y se caracteriza por incremento del VCA, por lo regular en asociación con aumento de la concentración de proteínas en plasma o suero. La masa eritrocitaria es normal en perros y gatos con eritrocitosis relativa. En la *eritrocitosis absoluta* o verdadera hay in-

TABLA 86-1

Clasificación y etiologías de la eritrocitosis felina y canina

- Eritrocitosis relativa (seudoeritrocitosis)
  - Hemoconcentración
- Eritrocitosis absoluta
  - Primaria
    - Policitemia rubra vera
  - Secundaria
    - Apropiada (secundaria a oxigenación tisular reducida)
      - Enfermedad pulmonar
      - Cortocircuitos cardiovasculares derecha a izquierda
      - Grandes alturas
      - Hemoglobinopatías (?)
    - Inapropiada (oxigenación tisular normal)
      - Hiperadrenocorticismo
      - Hipertiroidismo
      - Masas renales
      - Neoplasias en otras áreas

?, No bien documentado en caninos o felinos.

cremento de la masa eritrocitaria; se la puede clasificar como primaria o secundaria, dependiendo de la etiología y concentración sérica de eritropoyetina (Epo). La *eritrocitosis primaria* (policitemia rubra vera) proviene de la proliferación autónoma (Epo-independiente) de los precursores eritrocitarios en la médula ósea. Como una consecuencia, la mayoría de los perros y gatos con eritrocitosis primaria tienen concentraciones séricas de Epo reducidas o indetectables. La *eritrocitosis secundaria* se debe al incremento de la producción de Epo ortotópica o heterotópica. La producción ortotópica de la Epo (fisiológicamente apropiada) ocurre en respuesta a la hipoxia tisular, tal como la que ocurre a grandes alturas y en presencia de enfermedad cardiopulmonar crónica, cortocircuitos cardiovasculares derecha a izquierda y carboxihemoglobinemia. La eritrocitosis asociada a neoplasia (producción de Epo heterotópica u ortotópica) se ha comprobado en pacientes humanos con una amplia variedad de tumores, en perros con masas renales y en un paciente canino con fibrosarcoma nasal. Los estímulos hormonales también pueden disparar la eritrocitosis en animales con oxigenación tisular normal, como en los perros hiperadrenales y gatos hipertiroideos. En nuestro hospital, la eritrocitosis secundaria es más frecuente en perros y la policitemia vera es más común en el gato. Sin embargo, es rara en ambas especies. Si bien las enfermedades renales infiltrativas (por ej., linfoma, peritonitis infecciosa felina) son bastante corrientes en los felinos, en contadas ocasiones cursan con eritrocitosis secundaria.

Hallazgos clínicos y clinicopatológicos

Los signos clínicos pueden ocurrir en forma aguda y consisten en primer lugar en anormalidades funcionales del sistema nervioso central (cambios conductuales, motores o sensorios); en los gatos, son comunes los signos de una mielopatía transversa. Una manifestación común de la eritrocitosis canina es el estornudo paroxístico, atribuido al incremento de la viscosidad sanguínea en la mucosa nasal. Los signos cardiopulmonares pueden presentarse de manera ocasional. Aunque la eritrocitosis suele desarrollar en forma gradual, la mayoría de los afectados no exhiben sintomatología hasta que los glóbulos rojos alcanzan una masa crítica (o un cierto porcentaje de VCA). Es relativamente común encontrar VCA del 70-90% en gatos y perros con eritrocitosis absoluta. Los antecedentes y datos del examen físico en perros y gatos con eritrocitosis también pueden incluir membranas mucosas rojo ladrillo (plétora), eritema, poliuria, polidipsia, esplenomegalia, masas renales o neoplasia.

Las anormalidades hematológicas por lo usual se limitan a la eritrocitosis, aunque la trombocitosis puede estar presente en gatos y perros con policitemia vera. La microcitosis causada por hematopoyesis con deficiencia relativa de hierro (el eritrón es activo en extremo y es relativamente deficiente en hierro) es común en los perros con eritrocitosis.

Diagnóstico y tratamiento

En primer lugar debe descartarse la eritrocitosis relativa (deshidratación). Esto se realiza sobre todo en la concentración proteica en suero (o plasma), que está aumentada en los perros y gatos con esta forma de eritrocitosis. Sin embargo, en ciertas circunstancias, como la gastroenteritis hemorrágica, los perros pueden tener un VCA elevado pero una concentración sérica proteica relativamente normal. Las determinaciones radioisotópicas de la masa eritrocitaria son frecuentes en las personas con eritrocitosis, pero este análisis no suele realizarse en los animales pequeños.

La aproximación inicial empleada en los animales pequeños con eritrocitosis absoluta es reducir la viscosidad sanguínea disminuyendo el número de glóbulos rojos circulantes. Esto puede lograrse con flebotomías terapéuticas, en las cuales se recolecta un cierto volumen de sangre (20 ml/kg) desde una vena central mediante un equipo de colección sanguínea. En los gatos suele emplearse un catéter mariposa de calibre 19 acoplado a una jeringa de 60 ml con 500-600 U de heparina diluida en 3-5 ml de solución salina para recolectar la sangre desde la vena yugular. La flebotomía gradual (5 ml/kg, repetido según se requiera) se recomienda para los animales con cortocircuitos derecha a izquierda y eritrocitosis, porque el incremento de la

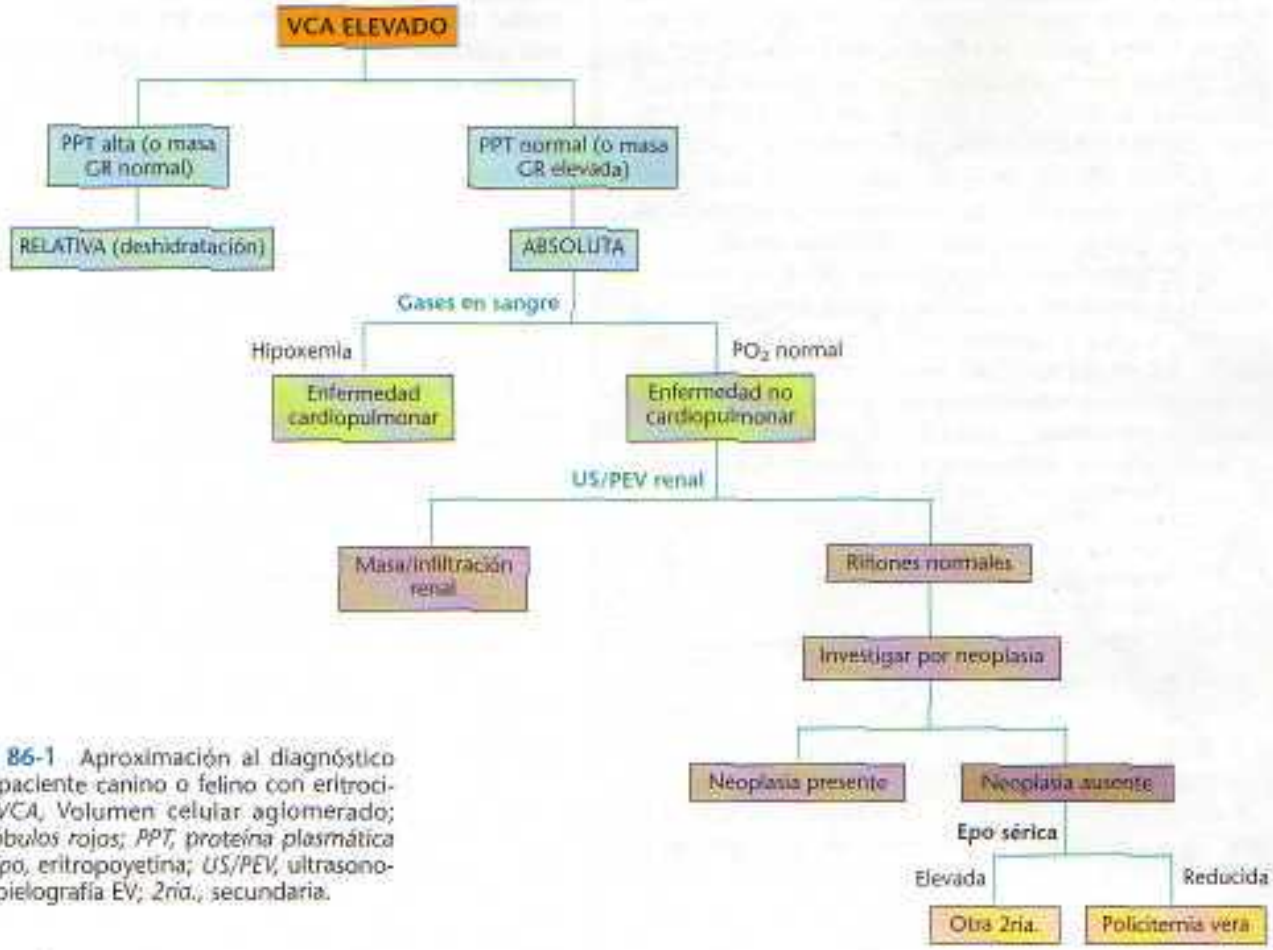


Figura 86-1 Aproximación al diagnóstico de un paciente canino o felino con eritrocitosis. *VCA*, Volumen celular aglomerado; *GR, glóbulos rojos; PPT, proteína plasmática* total; *Epo*, eritropoyetina; *US/PEV*, ultrasonografía/pielografía EV; *2ria.*, secundaria.

masa eritrocitaria parece ser el medio corporal para aumentar la oferta de oxígeno a los tejidos, que compensa la *hipoxemia crónica en estos pacientes. Como* la disminución repentina de la volemia puede causar hipotensión marcada, se utiliza un catéter endovenoso periférico para administrar un volumen equivalente de *solución salina al mismo tiempo que se recolecta* la sangre. Como resultado de su elevada viscosidad, puede ser muy difícil obtener sangre mediante un catéter relativamente pequeño (por ej., calibre 19).

Una vez que ha sido estabilizada la condición del animal, debería abordarse la etiología de la eritrocitosis (fig. 86-1). La metodología recomendada es la siguiente. Primero, debe evaluarse el estado cardiopulmonar del paciente (auscultación, palpación precordial, radiología torácica, ecocardiografía) (véase pág. 2); debe obtenerse una muestra sanguínea arterial para el análisis de los gases (descartar hipoxemia). En algunos animales con eritrocitosis la viscosidad sanguínea es tan pronunciada que el analizador de gases (que suele depender del flujo) no puede generar resultados. En tal situación, debe realizarse la flebotomía terapéutica antes de remitir la muestra para el estudio (el contenido de oxígeno sanguíneo [Po_2] no se modifica después de la flebotomía terapéutica). Si la *Po_2 es normal, debe realizarse la urografía excretora* (pielografía EV) o ultrasonografía para determinar si existen masas o lesiones infiltrativas en los riñones. Si no se descubren lesiones infiltrativas, el paciente probablemente *no tenga eritrocitosis secundaria renal*, de modo que debe investigarse una neoplasia extrarrenal. Debe remitirse una muestra de suero para la determinación de la actividad Epo (o concentraciones) para análisis a un laboratorio confiable (por ej., Dr. Urs Giger, Departamento de Genética, Escuela de Medicina Veterinaria, Universidad de Pennsylvania). En nuestra experiencia, las evaluaciones de la médula ósea en los perros y gatos con eritrocitosis son inespecíficas, porque en la mayoría de los casos la única anormalidad es la disminución de la proporción mieloide/eritroide resultante de la hiperplasia eritroide.

Si se establece que el paciente tiene policitemia rubra vera, se administra hidroxiurea (30 mg/kg bucal cada 24 horas; Hydrea; E.R. Squibb & Sons, Princeton, N.J.) durante 7-10 días, después de lo cual la dosis e intervalo de dosificación pueden reducirse en

forma gradual para satisfacer las necesidades del enfermo. En los gatos las cápsulas de hidroxiurea (500 mg) deben ser manipuladas por un farmacéutico o debajo de un dispositivo de flujo laminar. Las flebotomías deben repetirse según lo dictaminado por la sintomatología del paciente. Si el diagnóstico final es de eritrocitosis secundaria, deben tratarse las condiciones primarias (por ej., cirugía para una masa renal).

Si se tratan con hidroxiurea (con o sin flebotomías) la mayoría de los perros y gatos con policitemia rubra vera tienen tiempos de supervivencia prolongados en extremo (más de 2 años). Como esta droga es potencialmente mielosupresora, deben solicitarse hemogramas completos cada 4 a 8 semanas y la dosis se reduce para mantener el recuento neutrofílico (véase cap. 80). El pronóstico en los pacientes caninos y felinos con eritrocitosis secundaria depende del carácter de la enfermedad primaria.

LECTURAS SUGERIDAS

Campbell KL: Diagnosis and management of polycythemia in dogs, *Compend Cont Educ* 12:443-450, 1990.

Cook SM, Lothrop CD: Serum erythropoietin concentrations measured by radioimmunoassay in normal, polycythemic, and anemic dogs and cats, *J Vet Intern Med* 8:18-25, 1994.

Giger U: Erythropoietin and its clinical use, *Compend Cont Ed* 14:25-34, 1992.

Hasler AH, Giger U: Serum erythropoietin values in polycythemic cats, *J Am Anim Hosp Assoc* 32:294-301, 1996.

Peterson ME, Randolph JF: Diagnosis and treatment of polycythemia, In Kirk RW, editor: *Current veterinary therapy VIII*, Philadelphia, 1983, WB Saunders.

Leucopenia y leucocitosis

GENERALIDADES, 1257

MORFOLOGIA Y FISIOLOGIA LEUCOCITARIAS NORMALES, *1258*
Neutrófilos, *1258*
Eosinófilos, *1259*
Basófilos, *1259*
Monocitos, *1259*
Linfocitos, *1260*

CAMBIOS LEUCOCITARIOS EN LA ENFERMEDAD, *1260*
Neutropenia, *1260*
Neutrofilia, *1262*
Eosinopenia, *1263*
Eosinofilia, *1263*
Basopenia, *1264*
Basofilia, *1264*
Monocitopenia, *1264*
Monocitosis, *1264*
Linfopenia, *1265*
Linfocitosis, *1265*

GENERALIDADES

El leucograma, evaluado como parte del hemograma completo, incluye la cuantificación del número total de glóbulos blancos y el recuento leucocitario diferencial. Si bien rara vez se reconoce un proceso específico sobre la base del leucograma, la información obtenida puede ser de utilidad para restringir el número de diagnósticos diferenciales o predecir la intensidad de la enfermedad y su pronóstico. Los leucogramas secuenciales también pueden ser provechosos en la supervisión de la respuesta al tratamiento.

Con las técnicas de laboratorio convencionales, durante el recuento leucocitario se contabilizan todas las células nucleadas (incluyendo los eritrocitos nucleados). Los leucogramas diferenciales obtenidos con los contadores de partículas en los laboratorios de referencia humanos no son válidos para felinos o caninos. Hay leucocitosis si el recuento leucocitario supera el límite superior normal para la especie; la leucopenia es lo opuesto.

El recuento leucocitario diferencial puede expresarse en números relativos (porcentajes) o absolutos (cantidad/μl). Sin embargo, siempre deberían interpretarse los números *absolutos*, más que los porcenta-

jes, porque los últimos pueden ser engañosos, de manera particular si el recuento es muy elevado o reducido. Por ejemplo, un recuento total de 3000/µl y diferencial de 90% de linfocitos y 10% de neutrófilos puede conducir a una de dos conclusiones:

1. Sobre la base de los porcentajes, el perro tiene linfocitosis y neutropenia; en tal situación, el clínico puede focalizarse erróneamente en la "linfocitosis" más que en la neutropenia.
2. Sobre la base de los números absolutos, el perro tiene neutropenia marcada (300 células/µl) con recuento linfocitario normal (2700 células/µl).

Naturalmente, la segunda es la situación clínica real. Luego el clínico debe concentrarse en determinar la etiología de la neutropenia e ignorar el recuento linfocitario normal.

MORFOLOGIA Y FISIOLOGIA LEUCOCITARIAS NORMALES

Desde el punto de vista morfológico, los leucocitos pueden clasificarse como polimorfonucleares o mononucleares. Las células polimorfonucleares incluyen neutrófilos, eosinófilos y basófilos, mientras que las mononucleares comprenden a los monocitos y linfocitos. Sus características morfológicas y fisiológicas básicas se revisan en las siguientes secciones.

Neutrófilos

Cuando se tiñen con un colorante de Wright o Romanowsky, los neutrófilos normales contienen un citoplasma transparente con gránulos neutros a rosa pálidos y un núcleo segmentado polimórfico con cromatina aglutinada. Los neutrófilos inmaduros tienen rasgos nucleares y citoplasmáticos característicos que los diferencian de las células maduras. Los neutrófilos en banda tienen citoplasma maduro con un núcleo con muesca y membranas nucleares paralelas. Los metamielocitos contienen un citoplasma más basofílico con un núcleo elongado ligeramente en muesca (reniforme). Los mielocitos poseen un núcleo redondo con un patrón cromatínico fino. Los progranulocitos son células algo más grandes con gránulos azurófilicos (rojos) finos y núcleo redondo y excéntrico con nucléolo prominente. Los mieloblastos son células más voluminosas que tienen un núcleo redondo grande con nucléolo(s) prominente(s), pero sin gránulos citoplasmáticos.

Los neutrófilos pueden volverse tóxicos en respuesta a noxas. Los neutrófilos tóxicos exhiben cambios citoplasmáticos característicos, incluyendo los cuerpos de Döhle (inclusiones citoplasmáticas azuladas diminutas que consisten en agregados de retículo endoplásmico), basofilia y vacuolación. La granulación tóxica se atribuye a los gránulos citoplasmáticos purpurinos y es el cambio tóxico más pronunciado. Los neutrófilos gigantes, bandas y metamielocitos son células poliploides grandes que pueden derivar de saltos en la división celular. Estas células también son otra manifestación de cambios tóxicos y son más corrientes en felinos que en caninos.

Las anormalidades morfológicas neutrofílicas reconocidas durante el examen minucioso de los extendidos sanguíneos incluyen la anomalía de Pelger-Huët (gatos y perros) y síndrome de Chédiak-Higashi (gatos). La anomalía de Pelger-Huët ocurre cuando el núcleo de los leucocitos polimorfonucleares no logra dividirse pero se completa la maduración de la cromatina nuclear y citoplasma (el núcleo se parece a una banda con cromatina madura y aglutinada). Los gatos y perros con esta anomalía tienen marcados desvíos a la izquierda sin signos clínicos. Sin embargo, con el examen minucioso del extendido, las células desviadas hacia la izquierda son maduras con hiposegmentación nuclear y no son neutrófilos inmaduros. Esta anomalía puede ser adquirida o hereditaria (autosómica dominante), pero por lo usual se la considera de mínimo impacto clínico.

El síndrome de Chédiak-Higashi se caracteriza por gránulos neutrofílicos y eosinofílicos agrandados en asociación con albinismo parcial, fotofobia, incremento de la susceptibilidad a las infecciones, tendencia hemorragípara y melanocitos anormales. Esta condición autosómica recesiva letal se ha documentado en gatos Persas con pelajes ahumados y ojos amarillos.

La hipersegmentación nuclear (cuatro o más lóbulos nucleares definidos) puede derivar de un tiempo de tránsito neutrofílico prolongado. Se presenta en perros hiperadrenales, gatos y perros medicados con corticosteroides, y gatos y perros con procesos inflamatorios crónicos. También puede aparecer en Caniches con macrocitosis.

Las funciones primarias de los neutrófilos son la ingestión y destrucción de microorganismos y hongos. Muchos procesos, incluyendo marginación, emigración, adherencia, quimiotaxis, fagocitosis, desgranulación y acciones bactericidas, son fundamentales para que ocurran tales funciones. Los neutrófilos también pueden secretar pirógenos endógenos (por ej., interleucinas) y mediadores de la inflamación derivados de los leucocitos (por ej., proteasas, elastasas, colagenasas, leucotrienos).

Los neutrófilos se originan a partir de las células madres hematopoyéticas pluripotenciales (CMHP) en la médula ósea. Estas CMHP también originan a otras células hemáticas, como los glóbulos rojos, megacariocitos, linfocitos, eosinófilos, basófilos y monocitos. La diferenciación en líneas celulares hemáticas especí-

Figura 87-1 Compartimientos neutrofílicos teóricos en la médula ósea y la sangre.

ficas está regulada por factores de crecimiento hematopoyéticos (factores estimulantes de colonia [CSF]). El CSF-granulocito (G-CSF) estimula la proliferación de los neutrófilos a partir de los últimos estadios progenitores. El CSF-macrófago (monocito) (M-CSF) estimula la proliferación de los monocitos. Otros factores (CSF-granulocito-macrófago [GM-CSF] y diversas interleucinas) estimulan la proliferación en múltiples estadios de la maduración.

En la médula ósea existen tres compartimientos neutrofílicos fisiológicos teóricos (fig. 87-1). El compartimiento *proliferativo* está compuesto por células en división (mieloblastos, progranulocitos, mielocitos). Los mieloblastos tardan cerca de 48-60 horas para madurar en metamielocitos. El compartimiento de *maduración* consiste en los metamielocitos y neutrófilos en banda; el tiempo de tránsito a través de este compartimiento es de 46-70 horas. El compartimiento de *almacenamiento* está constituido por neutrófilos maduros; el tiempo de tránsito en este compartimiento es de aproximadamente 50 horas y contiene un suministro de neutrófilos para 5 días. Los neutrófilos maduros abandonan la médula ósea mediante un proceso aleatorio que incluye cambios en la deformabilidad y adhesividad celulares.

Dos conjuntos neutrofílicos están presentes en el compartimiento *vascular* (véase fig. 87-1). El *conjunto neutrofílico marginal* (CNM) consiste en los neutrófilos adheridos al endotelio vascular (y por ello no se contabilizan durante el hemograma completo). El *conjunto neutrofílico circulante* (CNC) está conformado por los neutrófilos circulantes en sangre (células contabilizadas durante un recuento leucocitario diferencial). El *conjunto neutrofílico sanguíneo total* está compuesto por el CNM y CNC. En los perros el CNC es aproximadamente igual en tamaño al del CNM. Sin embargo, en los gatos el CNM es de casi 2 a 3 veces el tamaño del CNC. El neutrófilo tiene un tiempo de tránsito sanguíneo promedio de más o menos 6-8 horas en perros y 10-12 horas en gatos, con todos los neutrófilos sanguíneos sustituidos cada 2-2,5 días. Una vez que los neutrófilos abandonan el vaso sanguíneo (mediante diapédesis), bajo condiciones normales no retornan a la circulación y pueden perderse en los pulmones, intestino, otros tejidos, orina o saliva.

Eosinófilos

Los eosinófilos tienen gránulos citoplasmáticos rosa o naranja distintivos y núcleos segmentados. En el perro tienen gránulos de tamaños variados, en comparación con los felinos, los cuales son diminutos y bacilares. Aunque menos efectivos que los neutrófilos, los eosinófilos poseen capacidad fagocítica y bactericida y son eficaces contra los microorganismos como bacterias, *Mycoplasma* y levaduras. La actividad parasiticida, que probablemente dependa de anticuerpos, complemento, o ambos, también es una función importante de ellos. Estas células intervienen además en las reacciones de hipersensibilidad inmediata (tipo I), porque poseen sustancias que contrarrestan los efectos de los mediadores liberados por las células cebadas.

Los eosinófilos son producidos sobre todo en la médula ósea, en respuesta al GM-CSF, multi-CSF (IL-3) e interleucina 5 y son almacenados en la médula (a razón de aproximadamente 300 eosinófilos medulares por cada eosinófilo en sangre periférica). Bajo condiciones normales, el número de eosinófilos presentes en la circulación periférica es reducido. Los eosinófilos migran a los tejidos que tienen interacciones estrechas con materiales extraños (intestino, piel y vías respiratorias). El conjunto eosinofílico tisular es mucho más grande que el circulante. Los eosinófilos no recirculan y su tiempo de tránsito en la sangre es de casi 24-36 horas.

Basófilos

Los basófilos caninos normales tienen gránulos citoplasmáticos violeta-rojizos que pueden ocultar al núcleo lobulado. Los basófilos felinos tienen gránulos naranja-grises contra un fondo grisáceo. Como los gránulos son hidrosolubles pueden disolverse en algunas preparaciones coloreadas. La función del basófilo no se conoce en su totalidad, pero se cree que es similar a la de las células cebadas tisulares. Ambas se desgranulan cuando los antígenos forman complejos con las IgE sobre sus superficies y participan en las reacciones alérgicas e inflamatorias. Estas células tienen capacidad limitada para fagocitar y sus gránulos contienen histamina y otras sustancias vasoactivas, así como también el factor quimiotáctico eosinofílico. Los basófilos se originan en la médula ósea; su producción parece ser antígeno-específica y similar a la de los eosinófilos y neutrófilos. Los basófilos migran hacia los tejidos, donde tienen sobrevidas breves (10-12 días).

Monocitos

Los monocitos son algo más grandes que los neutrófilos.

El citoplasma se tiñe de gris-azul y puede tener aspecto espumoso o de vidrio esmerilado. Puede haber gránulos azurofílicos finos. El núcleo es pleomórfico, con una membrana indefinida y cromatina reticular fina.

Los monocitos se transforman en los macrófagos tisulares, los cuales pueden ser fijos o migrar con libertad. Estos macrófagos fagocitan microorganismos, células senescentes y detritos celulares. Los macrófagos tienen un papel importante en la regulación de la respuesta inmune presentando el antígeno a los linfocitos. También secretan monocinas que activan a otras células inmunes (por ej., linfocitos, neutrófilos), tienen efectos citotóxicos (por ej., contra células tumorales) y secretan una variedad de sustancias bioactivas, incluyendo interleucinas, factor de necrosis tumoral, hidrolasas lisosómicas, prostaglandinas, componentes del complemento y factores procoagulantes. Estos productos son importantes en la fagocitosis, activación inmune y función celular.

Los monocitos se originan a partir de las CMHP en la médula ósea y su progenie incluye a los monoblastos y promonocitos. Probablemente, los monocitos pasan un tiempo reducido en la médula ósea y luego ingresan en la circulación periférica en forma aleatoria. La vida media de los monocitos circulantes en el ganado es de alrededor de 20 horas, pero no está bien documentada en caninos y felinos.

Linfocitos

Los linfocitos normales son pequeños (7-11 µm) y contienen una mínima cantidad de citoplasma azul con un núcleo redondo y cromatina aglutinada. El núcleo puede tener una ligera muesca, pero por lo usual no hay nucléolos. Algunos linfocitos contienen gránulos citoplasmáticos azurofílicos prominentes y se denominan *linfocitos granulosos grandes*. Los linfocitos *reactivos* son algo más grandes, con plegamiento nuclear, basofilia citoplasmática intensa con una zona pálida perinuclear (aparato de Golgi) ocasional o gránulos azurofílicos, o combinaciones de estos. Estos linfocitos suelen aparecer en respuesta a la estimulación antigénica.

Existen dos tipos principales de linfocitos con morfología indiferenciable. Los linfocitos T (derivados del timo) participan en la inmunidad mediada por células, mientras que los B (derivados de la bolsa) se asocian con inmunidad humoral (producción de inmunoglobulina). Sólo aproximadamente el 10% del conjunto linfocitario total circula en sangre periférica. En los gatos y perros sanos, el 70% de los linfocitos sanguíneos son células T.

A diferencia de otros glóbulos blancos, los linfocitos son de larga vida y capaces de transformarse en formas activas más funcionales. Los precursores linfoides inmaduros están en el compartimiento primario o central (timo, médula ósea y equivalente bursal). Estos linfocitos pueden diferenciarse o suministrar los precursores al compartimiento secundario o periférico (ganglios linfáticos, bazo y placas de Peyer).

Los linfocitos recirculan a través de los vasos linfáticos eferentes y conducto torácico hacia la vasculatura sanguínea. Esta recirculación permite la distribución generalizada de las células inmunocompetentes, exposición de los linfocitos a los antígenos tisulares, reubicación de células antigénicamente expuestas y vigilancia inmunológica.

CAMBIOS LEUCOCITARIOS EN LA ENFERMEDAD

Neutropenia

La neutropenia se define como la reducción absoluta en el número de neutrófilos circulantes. Puede derivar de una producción celular reducida (o deteriorada) dentro de la médula ósea o incremento de la marginación o destrucción de los neutrófilos circulantes (tabla 87-1). La neutropenia es relativamente común en felinos y caninos. El clínico debe tener presente, empero, que existe un número bastante elevado de gatos normales con recuentos neutrofílicos de 1800 a 2300/µl; los valores pueden mantenerse en ese rango durante meses o años y no se relacionan con otras anormalidades hematológicas.

Los signos clínicos en los gatos y perros neutropénicos por lo regular son indefinidos e inespecíficos incluyendo anorexia, letargia, pirexia y disturbios gastrointestinales leves. La ulceración bucal, una característica habitual de los síndromes neutropénicos humanos, es rara en extremo en los pacientes veterinarios. Si la neutropenia está motivada por el consumo periférico de los neutrófilos, la mayoría de los casos exhibirán sintomatología. Los perros y gatos con enteritis parvoviral tienen neutropenia en asociación con vómito o diarrea profusos, o ambos. En ocasiones, los pacientes neutropénicos pueden estar en choque endotoxémico (pálidos, hipoperfundidos, hipotérmicos) y deben ser tratados de un modo agresivo.

La evaluación de los gatos y perros neutropénicos debe incluir antecedentes detallados sobre drogas (por ej., estrógenos o fenilbutazona en perros, griseofulvina en gatos), vacunación (por ej., gato vacunado contra panleucopenia o perro contra enteritis parvoviral), examen físico completo en la indagación de un foco séptico, estudios serológicos o virológicos por enfermedades infecciosas (por ej., virus de leucemia felina, virus de inmunodeficiencia felina, ehrlichiosis canina, enteritis parvoviral) y citología o histopatología de la médula ósea. La evaluación de leucogramas

TABLA 87-1

Etiologías de la neutropenia felina y canina

Producción reducida o ineficiente de células en el conjunto proliferativo
Mielotisis (infiltración neoplásica de la médula ósea)
Desórdenes mieloproliferativos (C, F)
Desórdenes linfoproliferativos (C, F)
Enfermedad de células cebadas sistémica (C, F)
Mielofibrosis (C, F)
Carcinoma metastásico (C?, F?)
Medicamentosa
Antineoplásicos e inmunosupresores (F, C)
Cloranfenicol (F)
Griseofulvina (F)
Sulfa-trimetoprima (C, F)
Estrógenos (C)
Fenilbutazona (C)
Fenobarbital (C)
Otros
Toxinas
Compuestos químicos industriales (solventes inorgánicos, benceno) (C, F)
Toxina de *Fusarium sporotrichiella* (F)
Enfermedades infecciosas
Infección parvoviral (C, F)
Infección retroviral (virus de leucemia felina, virus de inmunodeficiencia felina) **(F)**
Síndromes mielodisplásicos o preleucémicos *(F)*
Neutropenia cíclica (F)
Síndrome del tipo panleucopenia (F)
Histoplasmosis (C, F)
Ehrlichiosis (C)
Toxoplasmosis (C, F)
Infección temprana con virus de moquillo canino (C)
Infección temprana con virus de hepatitis canina (C)
Aplasia/hipoplasia medular ósea idiopática (C, F)
Neutropenia cíclica del Collie gris (C)
Neutropenia cíclica adquirida (C, F)
Neutropenia sensible a los esteroides (C, F)

Secuestro de neutrófilos en el conjunto marginal
Choque endotóxico (C, F)
Choque anafiláctico (C, F)
Anestesia (C?, F?)

Demanda, destrucción o consumo tisular excesivos repentinos
Enfermedades infecciosas
Infección bacteriana masiva peraguda
(por ej., peritonitis, neumonía por aspiración, salmonelosis, metritis, piotórax) **(C, F)**
Infección viral (por ej., moquillo o hepatitis canina, estadio preclínico) (C)
Medicamentosa (C, F) (véase anterior)
Inmunomediada (C, F)
Paraneoplásica (C)
"Hiperesplenismo" (C?)

Claves: **Común**; *relativamente común*; poco común; C, caninos; F, felinos; ?, escasamente documentado.

secuenciales en los perros y gatos neutropénicos es de utilidad para excluir la neutropenia transitoria o cíclica (o hematopoyesis cíclica). Si no puede asegurarse la patogenia de la neutropenia, pueden realizarse técnicas diagnósticas sofisticadas como los barridos nucleares leucocitarios o estudios cinéticos. Sin embargo, como ya se describiera, los gatos normales pueden tener recuentos neutrofílicos reducidos. En consecuencia, si un gato con recuento neutrofílico de 1800 a 2300/µl es llevado a evaluación (o, con mayor probabilidad, si se detecta "neutropenia" durante la evaluación hematológica de rutina), se indica un manejo conservador (repetir el hemograma en 2-3 semanas) en tanto no se descubran otras anormalidades clínicas o hematológicas.

Como la neutropenia sensible a los corticoides *está bien caracterizada en felinos y caninos, si se han* descartado las causas infecciosas y neoplásicas de la neutropenia en un paciente neutropénico asintomático, se puede instituir un ensayo terapéutico de dosis inmunosupresoras de corticosteroides (prednisona, 2-4 mg/kg/día en caninos; 4-8 mg/kg/día en felinos). Las respuestas por lo usual se aprecian dentro de las 48-96 horas de comenzar el tratamiento. La terapia se continúa como para el perro con anemia hemolítica inmune y otros procesos inmunomediados (véase cap. 93) (fig. 87-2).

Los pacientes neutropénicos asintomáticos *afebriles* deben ser tratados con antibióticos bactericidas de amplio espectro, porque tienen alto riesgo de sepsis (véase pág. 1186). La droga de elección es una combi-

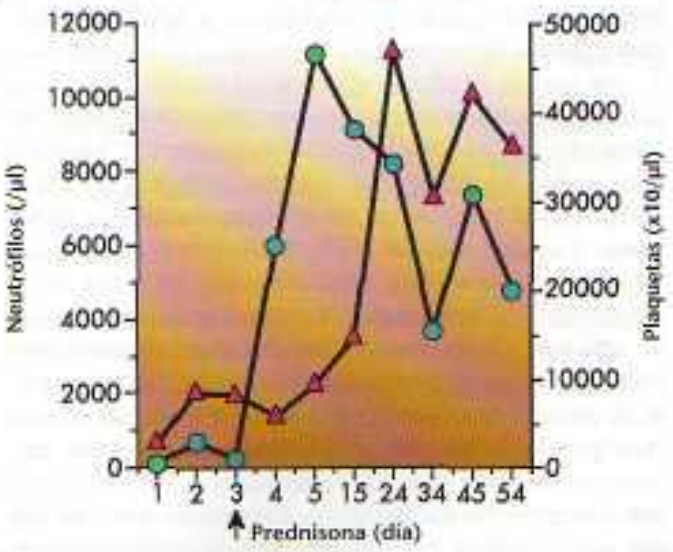


Figura 87-2 Respuesta a la terapia en un Terrier de Airedale, hembra castrada, 6 años, con sospecha de neutropenia y trombocitopenia inmunomediadas. Nótese la rápida respuesta a las dosis inmunosupresoras de prednisona. –•–, neutrófilos polimorfonucleares (µl); –Δ–, plaquetas (x10/µl).

nación de sulfa y trimetoprima en dosis de 15 mg/kg bucal cada 12 horas; otra droga que puede prescribirse en tales pacientes es la enrofloxacina (Baytril; Bayer, Shawnee Mission, Kans.) en dosis de 2,5-5 mg/kg bucal cada 12 horas.

Los gatos y perros neutropénicos *febriles* (o sintomáticos) deben tratarse con antibioticoterapia EV agresiva, según lo detallado en la página 1109. Nuestro tratamiento de elección consiste en cefalotina (20 mg/kg EV cada 8 horas) combinada con gentamicina (2 mg/kg EV cada 8 horas) o amikacina (5-10 mg/kg EV cada 8 horas).

La producción de neutrófilos puede estimularse con la administración de G-CSF o GM-CSF recombinante humano (5 µg/kg SC cada 12 horas). Aunque los resultados son bastante espectaculares, las respuestas por lo regular son de corta duración debido a los efectos adversos de los anticuerpos anti-CSF producidos por el paciente afectado. El carbonato de litio (10 mg/kg bucal cada 12 horas) puede incrementar los recuentos neutrofílicos caninos; sin embargo, la concentración sérica mínima del litio debe ser de aproximadamente 1,8 mmol/L para que la droga sea efectiva. Esta droga debe manejarse con prudencia en los perros con reducción del volumen de filtración glomerular, porque su excreción primaria es renal. El carbonato de litio no parece ser efectivo (y puede ser tóxico) en los felinos.

Neutrofilia

La neutrofilia se define como el incremento absoluto en el número de neutrófilos y constituye la causa más frecuente de leucocitosis en caninos y felinos. Se aplican diversos términos para caracterizar la neutrofilia.

Neutrofilia madura refiere a un incremento en el número de neutrófilos segmentados (maduros) sin aumento de las formas inmaduras (por ej., bandas). *Neutrofilia con desvío a la izquierda* refiere a un incremento en el número de neutrófilos maduros e inmaduros (bandas, más de 300/µl). Un *desvío a la izquierda regenerativo* es una neutrofilia con incremento de los neutrófilos inmaduros, sin superar la cantidad de los maduros. Un *desvío a la izquierda degenerativo* ocurre cuando el número de formas inmaduras supera al de los neutrófilos maduros; el número de los últimos puede ser normal, reducido o elevado. Los desvíos a la izquierda degenerativos por lo regular sugieren una enfermedad agresiva. Las condiciones asociadas por lo común con los desvíos a la izquierda degenerativos comprenden piotórax, peritonitis séptica, neumonía bacteriana, piómetra, prostatitis y pielonefritis aguda. *Reacción leucemoide* refiere a una neutrofilia marcada con desvío a la izquierda intenso, incluyendo metamielocitos y mielocitos. Indica una enfermedad inflamatoria grave y puede ser difícil la diferenciación con la leucemia granulocítica (mielógena) crónica (véase pág. 1216).

Si bien un alto porcentaje de los gatos y perros con neutrofilia tienen procesos infecciosos subyacentes, neutrofilia no es sinónimo de infección. La neutrofilia por lo común es el resultado de afecciones inflamatorias o neoplásicas. Las diversas condiciones que cursan con neutrofilia se listan en la tabla 87-2.

Debe recordarse que la neutrofilia suele derivar de la liberación de epinefrina endógena (neutrofilia fisiológica). Esta neutrofilia, que se asocia con la liberación de los neutrófilos desde el CNM, es transitoria (20-30 minutos después de la liberación endógena de catecolaminas) y por lo regular se acompaña con eritrocitosis y linfocitosis (la última primariamente en felinos).

La liberación endógena o administración exógena de corticosteroides redunda en la neutrofilia inducida por estrés o corticoides, la cual se asocia con reducción del egreso neutrofílico desde la vasculatura e incremento de la liberación medular desde el conjunto de almacenamiento. Otros cambios hematológicos típicos en el leucograma de estrés incluyen linfopenia, eosinopenia y monocitosis (la última sólo en caninos). Estas anormalidades son frecuentes en los perros y gatos enfermos atendidos en nuestro hospital.

La sintomatología en los gatos y perros con neu-

TABLA 87-2

Etiologías de la neutrofilia felina y canina

Neutrofilia fisiológica o inducida por epinefrina
Miedo (F)
Excitación (?)
Ejercicio (?)
Convulsiones (*C, F*)
Parto (?)
Neutrofilia del estrés o inducida por corticoides
Dolor (?)
Anestesia (?)
Traumatismo (C, F)
Neoplasias (C, F)
Hiperadrenocorticismo (C)
Enfermedades metabólicas (?)
Condiciones crónicas (C, F)
Inflamación o incremento de las demandas tisulares
Infección (bacteriana, viral, fúngica, parasitaria) **(C, F)**
Trauma y/o necrosis tisular (C, F)
Enfermedades inmunomediadas (C)
Neoplasias (C, F)
Metabolopatías (uremia, cetoacidosis diabética) (C, F)
Quemaduras (*C, F*)
Anormalidades de la función neutrofílica (C)
Otros (hemorragia aguda, **hemólisis) (C,** F)

Claves: **Común;** *relativamente común;* poco común; C, caninos; F, felinos; ?, escasamente documentado.

trofilia por lo usual es secundaria a la condición subyacente. La pirexia puede o no estar presente. Si el paciente tiene neutrofilia persistente, si los neutrófilos exhiben cambios tóxicos (véase pág. 1258) o si hay desvío a la izquierda degenerativo, se debe intentar identificar un foco séptico o agente infeccioso sin pérdida de tiempo. La pesquisa en tales pacientes debe incluir un examen físico detallado (por ej., abscesos), radiología torácica y abdominal (por ej., neumonía, efusión pleural o abdominal), ultrasonografía abdominal (abscesos pancreáticos o hepáticos) y recolección de sangre, orina, líquido o muestras tisulares para cultivos de bacterias y hongos. Como se describiera, los neutrófilos autólogos o alogénicos marcados con radionúclidos (tecnecio 99m o indio 111) pueden inyectarse por ruta EV y el o los focos sépticos identificarse en cámara gamma.

El tratamiento de los perros y gatos con neutrofilia se orienta a la etiología primaria. La antibioticoterapia empírica con una droga bactericida de amplio espectro (por ej., sulfa-trimetoprima, enrofloxacina, cefalosporina, amoxicilina) es una modalidad aceptable si no puede identificarse la causa de la neutrofilia luego de una evaluación clínica y clinicopatológica exhaustiva.

Eosinopenia

La eosinopenia se define como la reducción absoluta en el número de eosinófilos circulantes. Por lo común se la identifica en un leucograma de estrés y suele carecer de importancia clínica. Las causas de la eosinopenia se listan en la tabla 87-3.

Eosinofilia

La eosinofilia se define como el incremento absoluto del número de eosinófilos. Es relativamente común en los animales pequeños y puede tener una variedad de causas, que se encuentran en la tabla 87-4. La eosinofilia es bastante habitual en las condiciones parasitarias, de modo que en primer término deben excluirse estas etiologías antes de realizar una pesquisa más detallada. En los gatos, la infestación con pulgas por lo regular incrementa en forma marcada el recuento de los eosinófilos. En los perros, la eosinofilia es frecuente en las infestaciones con gusanos redondos y anquilóstomos, dirofilariasis o dipetalonemiasis. Tres causas adicionales bastante comunes en los felinos comprenden el complejo granuloma eosinofílico, asma bronquial y gastroenteritis eosinofílica.

Los signos clínicos en perros y gatos con eosinofilia se relacionan con las enfermedades primarias más que con la anormalidad hematológica. Como la eosinofilia es frecuente en los pacientes con enfermedades parasitarias, la evaluación clínica de estos animales debe orientarse principalmente a excluir tales condiciones. Realizado este paso, deben indagarse otras etiologías de la eosinofilia (véase tabla 87-4) empleando los procedimientos diagnósticos apropiados (por ej., lavado traqueal por infiltrados pulmonares con eosinófilos; biopsia endoscópica por gastroenteri-

TABLA 87-3

Etiologías de la eosinopenia felina y canina

Inducida por estrés o corticoides (véase tabla 87-2)
Inflamación o infección aguda
Secundaria a liberación de corticosteroides endógenos

TABLA 87-4

Etiologías de la eosinofilia felina y canina

Enfermedades parasitarias
Anquilostomiasis (C)
Dirofilariasis (C, F)
Dipetalonemiasis (C)
Ctenocephalidiasis (C, F)
Filaroidiasis (F)
Aelurostrongilosis (F)
Ascariasis (C, F)
Paragonimiasis (C, F)
Demodicosis (C)
Reacciones de hipersensibilidad
Atopia (C, F)
Dermatitis alérgica por pulgas (C, F)
Alergia alimentaria (C, F)
Enfermedades infiltrativas eosinofílicas
Complejo granuloma eosinofílico (F)
Asma bronquial felino (F)
Infiltrados pulmonares con eosinófilos (C)
Gastroenteritis/colitis eosinofílica (C, F)
Síndrome hipereosinofílico (C, F?)
Enfermedades infecciosas
Enfermedades virales respiratorias superiores (F?)
Panleucopenia felina (F?)
Peritonitis infecciosa felina (F?)
Toxoplasmosis (F)
Procesos supurativos (C, F)
Neoplasias
Tumores de células cebadas (C, F)
Linfomas (C, F)
Enfermedades mieloproliferativas (F)
Tumores sólidos (C, F)
Misceláneas
Traumatismo de tejido blando (C?, F?)
Síndrome urológico felino (F?)
Cardiomiopatía (C?, F?)
Falla renal (C?, F?)
Hipertiroidismo (F?)
Estro (?)

Claves: **Común**; *relativamente común*; poco común; C, caninos; F, felinos; ?, escasamente documentado.

tis eosinofílica). El tratamiento suele orientarse hacia la enfermedad primaria.

Un síndrome en el cual existen elevados recuentos eosinofílicos en sangre periférica e infiltración tisular con eosinófilos está bien documentado en los gatos y también puede suceder en los perros. Este proceso se denomina *síndrome hipereosinofílico* y por lo regular es indiferenciable de la leucemia eosinofílica. Estos pacientes tienen signos gastrointestinales primarios, aunque también son frecuentes las anormalidades multisistémicas. El tratamiento con dosis inmunosupresoras de corticosteroides, 6-tioguanina, arabinósido de citosina, ciclofosfamida y otros agentes antineoplásicos (véase cap. 79) ha resultado infructuoso y la mayoría de los gatos afectados fallecen a las semanas del diagnóstico.

Basopenia

La basopenia se define como la reducción absoluta del número de basófilos. Como los basófilos son raros en la circulación, la basopenia no es de importancia clínica.

Basofilia

La basofilia se define como el incremento absoluto en el número de basófilos y por lo común se asocia con la eosinofilia. Como los basófilos son similares a las células cebadas tisulares, sus cantidades incrementan en los problemas caracterizados por excesiva producción y ligamiento de la IgE y en una variedad de condiciones inflamatorias inespecíficas. Las causas de la basofilia se encuentran en la tabla 87-5.

Monocitopenia

El término *monocitopenia* refiere a la reducción absoluta del número de monocitos circulantes. La monocitopenia carece de importancia clínica.

TABLA 87-5

Etiologías de la basofilia felina y canina

- Enfermedades asociadas con la producción/unión de IgE
  - Enfermedad por gusanos cardiacos (**C**, F)
  - Dermatitis por inhalación (C, F)
- Enfermedades inflamatorias
  - Enfermedad del tubo digestivo (C, F)
  - Enfermedad respiratoria (C, F)
  - Neoplasias
    - Tumores de células cebadas (C, F)
    - Granulomatosis linfomatoide (C, F)
    - Leucemia basofílica (C)
- Asociada con hiperlipoproteinemia
  - Hipotiroidismo (C?)

Claves: **Común**; poco común; C, caninos; F, felinos; ?, escasamente documentado.

Monocitosis

Monocitosis refiere al incremento absoluto del número de monocitos. Puede ocurrir en respuesta a estímulos inflamatorios, neoplásicos o degenerativos. Aunque tradicionalmente la monocitosis se ha observado sobre todo en los procesos inflamatorios crónicos, también es habitual en los estados agudos. Las etiologías de la monocitosis en los gatos y perros se encuentran en la tabla 87-6. La monocitosis canina es más pronunciada que la felina.

La monocitosis es parte del leucograma de estrés en los perros y puede derivar de una variedad de enfermedades bacterianas, micóticas y protozoarias. En

TABLA 87-6

Etiologías de la monocitosis felina y canina

- Inflamación
  - **Enfermedades infecciosas**
    - **Bacterias**
      - *Piómetro* (C, F)
      - *Abscesos* (C, F)
      - Peritonitis (C, F)
      - *Piotórax* (C, F)
      - Osteomielitis (C, F)
      - *Prostatitis* (C)
    - Bacterias superiores
      - Nocardiosis (C, F)
      - Actinomicosis (C, F)
      - Micobacteriosis (C, F)
    - Parásitos intracelulares
      - Ehrlichiosis (C)
      - Hemobartonelosis (C, F)
    - Hongos
      - *Blastomyces* (C, F)
      - *Histoplasma* (C, F)
      - Criptococosis (C, F)
      - Coccidioidomicosis (C)
    - Parásitos
      - Gusanos cardíacos (C, F?)
  - Enfermedades inmunomediadas
    - **Anemia hemolítica (C**, F)
    - Dermatitis (C, F)
    - *Poliartritis* (C, F)
- Trauma con aplastamiento grave (C, F)
- Hemorragia en tejidos o cavidades corporales (C, F)
- **Inducida por estrés o corticosteroides (C)**
- *Neoplasias*
  - Asociado con necrosis tumoral (C, F)
  - Linfoma (C, F)
  - Desórdenes mielodisplásicos (C, F)
  - Leucemias
    - Leucemia mielomonocítica (C, F)
    - Leucemia monocítica (C, F)
    - Leucemia mielógena (C, F)

Claves: **Común**; *relativamente común*; poco común; C, caninos; F, felinos; ?, escasamente documentado.

el medioooeste, los procesos micóticos sistémicos (histoplasmosis y blastomicosis) son etiologías relativamente comunes. Como los monocitos son precursores de los macrófagos tisulares, las reacciones granulomatosas y piogranulomatosas suelen redundar en monocitosis (véase tabla 87-6). Asimismo, el daño inmunomediado que provoca destrucción celular (por ej., hemólisis inmune, poliartritis) y ciertas neoplasias (por ej., linfomas) suelen ocasionar monocitosis.

La evaluación clínica de los pacientes con monocitosis es similar a la referida para los casos de neutrofilia, tratando de identificar los focos infecciosos. Si hay sospecha de un proceso inmunomediado, se indica la artrocentesis para obtener material para análisis u otros estudios inmunes (véase cap. 92). El tratamiento debe orientarse hacia la condición primaria.

Linfopenia

La linfopenia se define como la reducción absoluta del recuento linfocitario. Constituye una de las anormalidades hematológicas más comunes en los pacientes hospitalizados o enfermos, en los cuales se atribuye a los efectos de los corticosteroides endógenos (leucograma de estrés). La linfopenia también se identifica en perros y gatos con depleción de linfa, como el quilotórax o linfangiectasia intestinal. También constituye una característica común en ciertas enfermedades virales agudas (tabla 87-7).

En general, los gatos y perros con linfopenia tienen anormalidades clínicas obvias. Como regla general, se la debería "ignorar" (no indagarla) en los gatos y perros enfermos que están recibiendo corticosteroides. El recuento de linfocitos debe ser revaluado después que resuelven las alteraciones clínicas o se suspende la corticoterapia. En contraste con la creencia popular, la linfopenia no parece predisponer a las infecciones.

Linfocitosis

La linfocitosis se define como el incremento absoluto del número de linfocitos. Es común en varias situaciones clínicas, incluyendo miedo (felinos) (véase sección sobre Neutrofilia), vacunaciones (caninos y posiblemente felinos), ehrlichiosis crónica (caninos), enfermedad de Addison (hipoadrenocorticismo) (caninos) y leucemia linfocítica crónica (caninos). En todas estas condiciones los linfocitos son de morfología normal, con la excepción de las reacciones vacunales. Después de la vacunación, son comunes los linfocitos reactivos (véase pág. 1260). También se encuentran cantidades significativas de células linfoides (blásticas) de morfología anormal en perros y gatos con leucemia linfoblástica aguda (véase pág. 1212).

En los gatos con linfocitosis y neutrofilia marcadas, debe descartarse la liberación endógena de las catecolaminas como causa de tales anormalidades hematológicas. Si el gato es reacio y la sangre no puede recolectarse sin forcejeos considerables, el muestreo debería realizarse después de administrar ketamina (10-15 mg/gato EV o 50 mg/gato IM).

La vacunación reciente debe descartarse en los perros con linfocitosis y linfocitos reactivos en el extendido sanguíneo. La mayoría de los perros con recuentos linfocitarios mayores de 10.000 células/µl tiene ehrlichiosis crónica o leucemia linfocítica crónica. Una elevada proporción de estos animales también tiene hiperproteinemia causada por gammapatías monoclonales o policlonales (véase pág. 1301). Los rasgos clíni-

TABLA 87-7

Etiologías de la linfopenia felina y canina

- **Inducida por corticoides o estrés (C, F)** (véase también tabla 87-2)
- Depleción de linfa
  - Linfangiectasia (C, F)
  - Quilotórax (C, F)
- Deterioro de la linfopoyesis
  - **Quimioterapia (C, F)**
  - **Empleo crónico de corticoides (C, F)**
- Enfermedades virales
  - Parvovirosis (C, F)
  - Peritonitis infecciosa felina (F)
  - Virus de leucemia felina **(F)**
  - Virus de inmunodeficiencia felina (F)
  - Moquillo canino (C)
  - Hepatitis infecciosa canina (C)

Claves: **Común**; *relativamente común*; poco común; C, caninos; *F*, felinos; ?, escasamente documentado.

TABLA 87-8

Etiología de la linfocitosis felina y canina

- Fisiológica o inducida por epinefrina (C, F) (véase tabla 87-2)
- Estimulación antigénica prolongada
  - Infección crónica
    - **Ehrlichiosis (C)**
    - Enfermedad de Chagas (C)
    - Babesiosis (C)
    - Leishmaniasis (C)
  - Reacciones de hipersensibilidad (?)
  - Enfermedad inmunomediada (?)
  - Reacción posvacunal (C, F)
- Leucemia
  - **Linfocítica (C, F)**
  - Linfoblástica *(F, C)*
- Hipoadrenocorticismo (F)

Claves: **Común**; *relativamente común*; poco común; C, caninos; *F*, felinos; ?, escasamente documentado.

cos y hematológicos de ambas entidades son bastante similares (citopenias, hiperproteinemia, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía). La serología o reacción de cadena polimerasa para *Ehrlichia canis* y los hallazgos obtenidos con la aspiración de la médula ósea pueden ser de utilidad para diferenciar entre estos dos procesos. La citología de la médula ósea en los pacientes caninos con ehrlichiosis crónica por lo usual consiste en hipoplasia hematopoyética generalizada y plasmacitosis, mientras que la hipoplasia con grandes cantidades de linfocitos es más corriente en los casos de leucemia linfocítica crónica. Las causas de la linfocitosis en los gatos y perros se encuentran en la tabla 87-8.

LECTURAS SUGERIDAS

Carothers M, Couto CG: Disorders of leukocytes. In Fenner WR, editor: *Quick reference to veterinary medicine*, ed 3, New York, JB Lippincott (in press).

Center SA et al: Eosinophilia in the cat: a retrospective study of 312 cases (1975 to 1986), *J Am Anim Hosp Assoc* 26:349-358, 1990.

Couto GC, Wellman M: Disorders of leukocytes and leukopoiesis. In Sherding RG, editor: *The cat: diseases and clinical management*, ed 2, New York, 1994, Churchill Livingstone.

Huibregtse BA, Turner JL: Hypereosinophilic syndrome and eosinophilic leukemia: a comparison of 22 hypereosinophilic cats, *J Am Anim Hosp Assoc* 30:591-599, 1994.

Jain NC: *Schalm's veterinary hematology*, ed 4, Philadelphia, 1986, Lea & Febiger, pp 103-139, 676-939.

CAPITULO 88

Citopenias combinadas y leucoeritroblastosis

DEFINICIONES Y CLASIFICACION, *1267*

DEFINICIONES Y CLASIFICACION

Las citopenias combinadas por lo común se deben a una menor producción medular o incremento de la destrucción o secuestro de las células circulantes. A continuación se brindan las definiciones de varios términos empleados a lo largo de este capítulo. *Bicitopenia* es la disminución del número de dos líneas celulares hemáticas circulantes (anemia y neutropenia, anemia y trombocitopenia, neutropenia y trombocitopenia). Si se afectan las tres líneas celulares (anemia, neutropenia y trombocitopenia) se denomina *pancitopenia* (del griego *pan,* que significa "todo"). En la mayoría de los casos, si hay anemia, es arregenerativa. Si la anemia regenerativa ocurre en asociación con otras citopenias, por lo usual la causa es la destrucción celular periférica. *Reacción leucoeritroblástica* (RLE) (o leucoeritroblastosis) refiere a la presencia de glóbulos blancos inmaduros y eritrocitos nucleados en la circulación (hematíes nucleados y desvío a la izquierda). El recuento leucocitario por lo usual es elevado, pero puede ser normal o rara vez reducido.

Las citopenias sanguíneas pueden presentarse como resultado de una producción reducida o mayor destrucción periférica de la o las líneas celulares afecta-

TABLA 88-1

Etiologías de las bicitopenias y pancitopenias caninas y felinas

- REDUCCION DE LA PRODUCCION CELULAR
  - Hipoplasia/aplasia de la médula ósea
    - Idiopática
    - Sustancias químicas (por ej., derivados del benceno)
    - Hormonas (estrógenos endógenos o exógenos)
    - Drogas (agentes quimioterápicos, antibióticos, antiinflamatorios no esteroides)
    - Terapia radiante
    - Inmunomediada
    - Infecciosa (parvovirus, virus de leucemia felina, virus de inmunodeficiencia felina, *Ehrlichia canis*, *Histoplasma capsulatum*)
  - Necrosis de la médula ósea
    - Procesos infecciosos (sepsis, parvovirus)
    - Toxinas (micotoxinas)
    - Neoplasias (leucemias agudas y crónicas, neoplasias metastásicas)
    - Otras (hipoxia, CID)
  - Fibrosis/esclerosis de médula ósea
    - Mielofibrosis
    - Osteosclerosis
    - Osteopetrosis
  - Mielotisis
    - Neoplasias
      - Leucemias agudas
      - Leucemias crónicas
      - Linfoma
      - Mieloma múltiple
      - Enfermedad de células cebadas sistémica
      - Histiocitosis maligna
      - Neoplasias metastásicas
    - Procesos granulomatosos
      - *Histoplasma capsulatum*
      - *Mycobacterium* sp
      - Enfermedades por almacenamiento
  - Mielodisplasia
- INCREMENTO DE LA DESTRUCCION Y SECUESTRO CELULARES
  - Procesos inmunomediados
    - Síndrome de Evans
  - Sepsis
  - Microangiopatía
    - CID
    - Hemangiosarcoma
  - Esplenomegalia
    - Esplenomegalia congestiva
    - Hiperesplenismo
    - Neoplasia hemolinfática
    - Otras neoplasias

TABLA 88-2

Etiologías de la leucoeritroblastosis canina y felina

- Hematopoyesis extramedular*
- Anemia hemolítica inmune
- Anemia hemorrágica
- Sepsis
- Coagulación intravascular diseminada
- Hipoxia crónica (por ej., insuficiencia cardíaca congestiva)
- Neoplasias
  - Hemangiosarcoma
  - Linfoma
  - Leucemias
  - Mieloma múltiple
- Otros
  - Diabetes mellitus
  - Hipertiroidismo
  - Hiperadrenocorticismo

*La hematopoyesis extramedular puede participar en la patogenia de la reacción leucoeritroblástica en varios de los procesos mencionados en el texto.

das. En general, las bicitopenias y pancitopenias se deben a problemas primarios de la médula ósea (existe una alteración en la "fábrica celular") (tabla 88-1), aunque también pueden asociarse con la destrucción de células hemáticas periféricas, como ocurre en la sepsis, coagulación intravascular diseminada (CID) y en algunas condiciones sanguíneas inmunomediadas.

Las reacciones leucoeritroblásticas se deben a una variedad de mecanismos (tabla 88-2), pero en líneas generales la presencia de células hemáticas inmaduras en la circulación es secundaria a su liberación prematura desde la médula ósea u otros órganos hematopoyéticos (bazo, hígado). Esta liberación prematura puede derivar de: 1) incremento en las demandas de células sanguíneas (por ej., anemia hemolítica, hemorragia, peritonitis), que redunda en menor tiempo de tránsito a través de los compartimientos medulares o 2) "hacinamiento" de los precursores medulares normales (por ej., leucemia, linfoma de médula ósea). También pueden ser liberados en forma prematura desde un sitio de hematopoyesis extramedular (bazo, hígado) como resultado de la ausencia de mecanismos de retroalimentación normales.

Características clinicopatológicas

Los signos clínicos y hallazgos del examen físico en los perros y gatos con citopenias combinadas y RLE suelen relacionarse con la enfermedad de base más que con las anormalidades hematológicas per se, con la excepción de la palidez y sangrado espontáneo (petequias y equimosis) secundarios a la anemia y trombocitopenia, respectivamente. La pirexia puede estar presente si el paciente tiene neutropenia marcada y es séptico.

Un aspecto importante de la evaluación clínica de estos pacientes es la anamnesis. La anamnesis detallada es vital, con particular interés sobre el empleo de

farmacoterapias (por ej., estrógenos y fenilbutazona en caninos, griseofulvina o cloranfenicol en felinos), exposición a derivados benceno, antecedentes de viajes, estado de vacunaciones y contacto con otros animales, *entre otros. La mayoría de las drogas que inducen* anemia también pueden ocasionar citopenias combinadas (véase tabla 85-2).

El examen físico de los perros y gatos con citopenias combinadas puede revelar la presencia de hemorragias espontáneas compatibles con una anormalidad hemostática primaria (trombocitopenia) o palidez secundaria a la anemia acompañante. Diversos hallazgos del examen físico pueden colaborar con el establecimiento de un diagnóstico más presuntivo o definitivo en los pacientes con citopenias o RLE. De particular interés es la detección de signos feminizantes masculinos en un perro (en general criptórquido) pancitopénico, los cuales pueden señalar la presencia de un tumor de células de Sertoli o, con menor frecuencia, un tumor de células intersticiales o seminoma con hiperestrogenismo secundario. El hallazgo de linfadenopatía generalizada, hepatomegalia o esplenomegalia, *o masas intraabdominales o intratorácicas* puede orientar hacia un grupo específico de diagnósticos presuntivos. Por ejemplo, la detección de una masa medioabdominal en un paciente canino con anemia, trombocitopenia y RLE es altamente sugestiva de un hemangiosarcoma esplénico.

La presencia de esplenomegalia difusa indica que el *bazo puede estar secuestrando o destruyendo células* hemáticas circulantes o que está ocurriendo la hematopoyesis extramedular (HEM) en respuesta a una afección primaria de la médula ósea. La evaluación citológica del bazo con material obtenido mediante aspiración con aguja fina percutánea siempre está indicada en los perros y gatos con citopenias y esplenomegalia difusa para determinar si el bazo agrandado es la causa o consecuencia de las citopenias (véase cap. 90).

Los estudios serológicos por lo usual están indicados en los perros y gatos con bicitopenias o pancitopenias. Los procesos asociados con bicitopenias y pancitopenias comúnmente diagnosticados sobre la base de la serología incluyen ehrlichiosis en perros y las infecciones con el virus de leucemia o inmunodeficiencia felina en gatos. Si los rasgos clínicos y hematológicos del caso orientan hacia una enfermedad inmunomediada (presencia de poliartritis o proteinuria, esferocitosis) se *indican la reacción de Coombs directa y prueba de* anticuerpos antinucleares (véase cap. 92). También es de utilidad remitir líquido obtenido a partir de una o más articulaciones para la evaluación citológica, porque la presencia de artritis aséptica supurativa indica una patogenia inmune o enfermedad rickettsial.

Dado que es importante establecer si la citopenia es el resultado de la destrucción celular periférica o un disturbio en la médula ósea, el paso lógico es la evaluación de la "fábrica celular". En consecuencia, debería realizarse la aspiración medular e idealmente la biopsia de sustancia medular para histopatología *en todos los pacientes con citopenias combinadas,* excepto los perros con síndrome de Evans (sospechado o confirmado) y perros y gatos con CID (la anemia es regenerativa; por ello se asume que la "fábrica" está operando con adecuación). Un algoritmo para la evaluación de los hallazgos medulares en caninos y felinos con bicitopenia y pancitopenia se muestra en las figuras 88-1 y 88-2. En la práctica privada por lo usual es más sencillo obtener un aspirado medular; las biopsias de sustancia medular por lo usual se realizan en las instituciones de referencia.

La evaluación de la médula ósea también debería ser parte de la pesquisa clínica en los pacientes con RLE, porque es importante determinar si las células hemáticas inmaduras son secundarias a una mielopatía primaria o alteraciones como la HEM. Como las neoplasias abdominales, en particular hemangiosarcoma, por lo común se asocian con RLE en los perros, *se indican la radiología y ultrasonografía abdominal.* Si se detecta esplenomegalia difusa, debe realizarse aspiración con aguja fina percutánea. Si hay masas esplénicas o hepáticas, o ambas, el paciente debe ser evaluado según lo detallado en el capítulo 90.

Aplasia/hipoplasia de la médula ósea Este fenómeno se caracteriza por citopenias sanguíneas periféricas y escasez o ausencia de precursores hematopoyéticos en la médula ósea. Como se mencionara, la aplasia/hipoplasia medular por lo común se vincula con la administración de ciertas medicaciones, como la griseofulvina o cloranfenicol en felinos y fenilbutazona o estrógenos en caninos. También suele asociarse con enfermedades infecciosas, como la ehrlichiosis canina e infección con el virus de leucemia felina (ViLeF). En forma reciente, se ha reconocido en felinos (y en algunos pacientes caninos) un síndrome sensible a los corticoides de citopenias combinadas o pancitopenia. *Algunos gatos pancitopénicos tienen médulas óseas* hipercelulares (véase más adelante), indicando que las células son destruidas en la periferia.

Los aspirados de médula ósea de perros y gatos con aplasia o hipoplasia muestran hipocelularidad o acelularidad y con frecuencia es necesario realizar una biopsia medular para el análisis histopatológico y alcanzar el diagnóstico definitivo. Una vez que se descartan las enfermedades infecciosas (por ej., título para *Ehrlichia canis,* determinación de p27 de ViLeF) y la exposición a drogas, se justifica el ensayo terapéutico con dosis inmunosupresoras de corticosteroides (con o sin otras drogas inmunosupresoras; véase cap. 93). Los esteroides anabólicos o la eritropoyetina no parecen ser de provecho en estos enfermos.

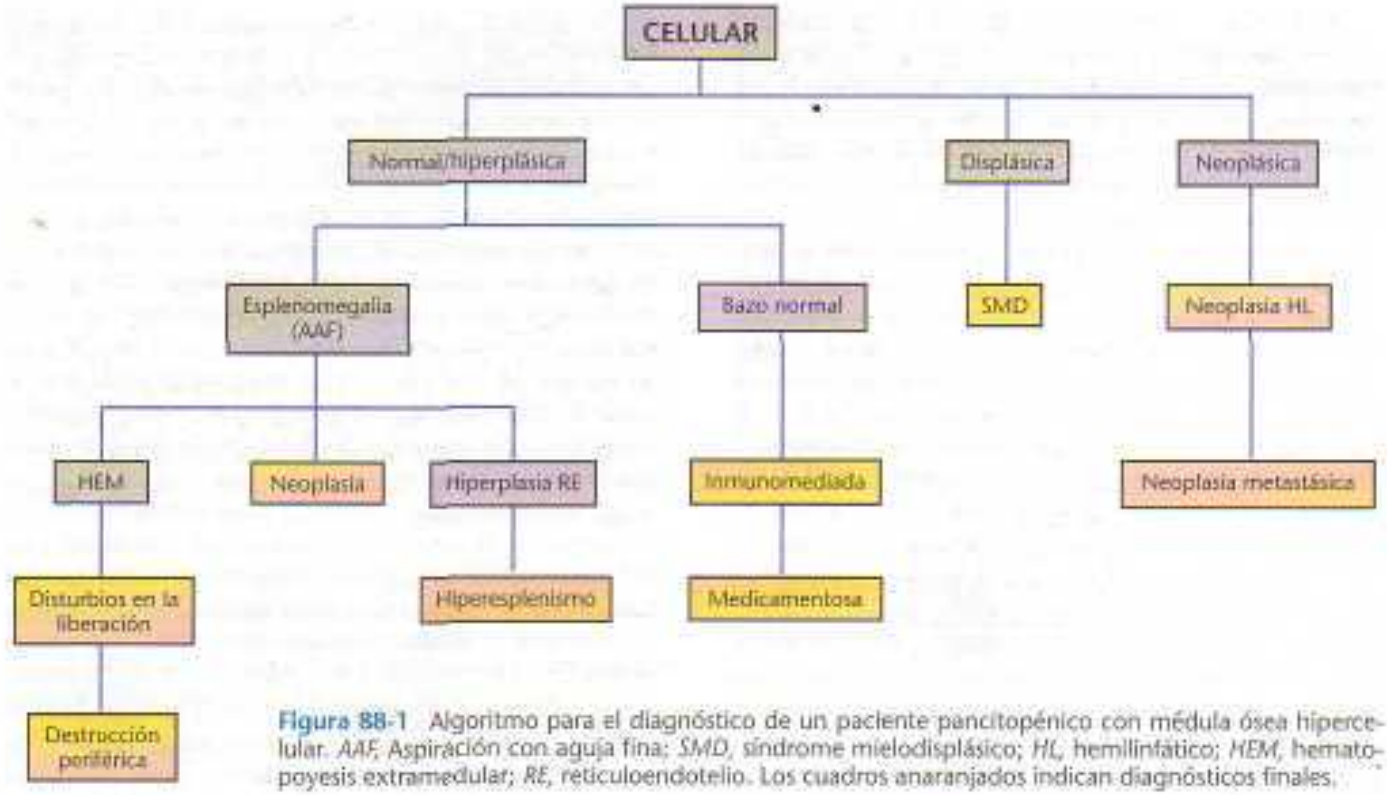


Figura 88-1 Algoritmo para el diagnóstico de un paciente pancitopénico con médula ósea hipercelular. *AAF,* Aspiración con aguja fina; *SMD,* síndrome mielodisplásico; *HL,* hemilinfático; *HEM,* hematopoyesis extramedular; *RE,* reticuloendotelio. Los cuadros anaranjados indican diagnósticos finales.

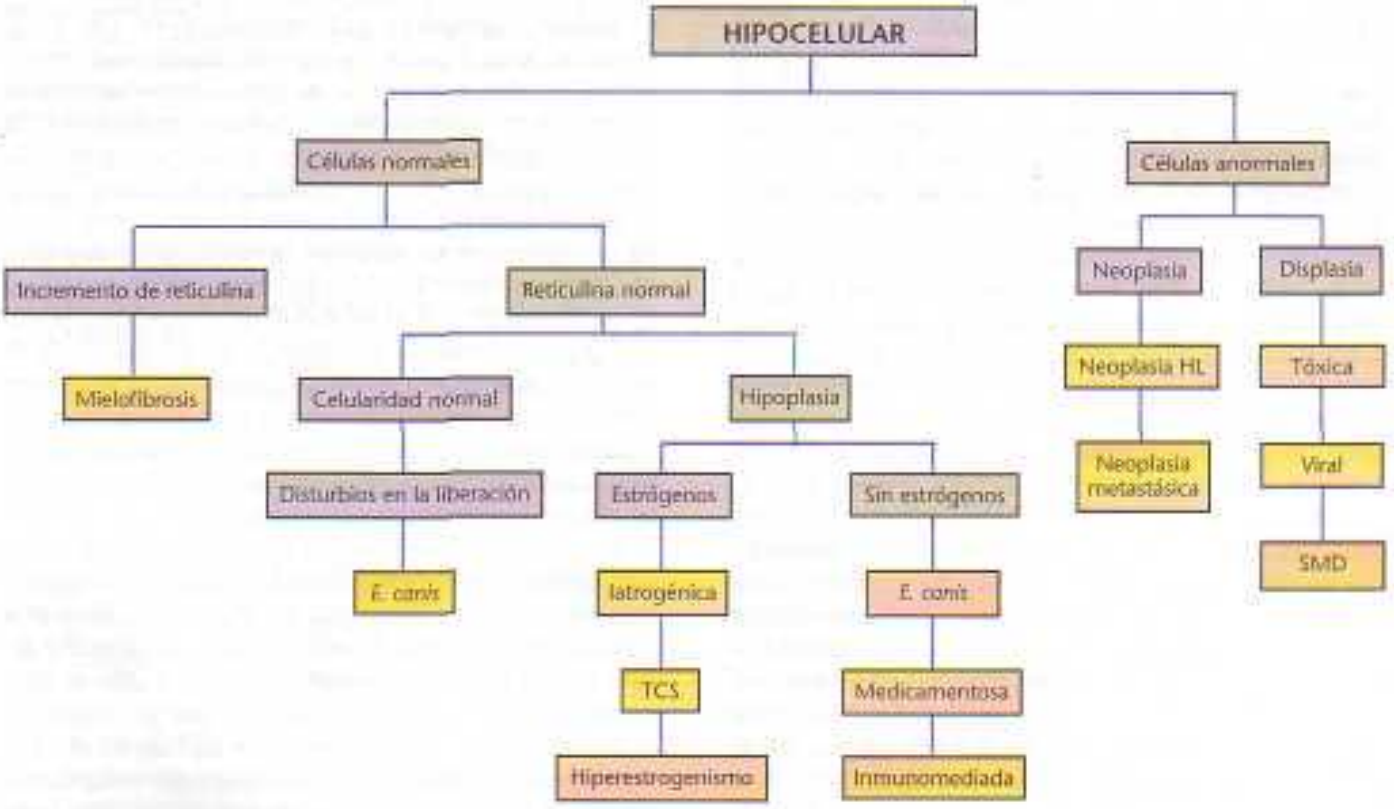


Figura 88-2 Algoritmo para el diagnóstico de un paciente pancitopénico con médula ósea hipocelular. *HL,* Hemilinfático; *SMD,* síndrome mielodisplásico; *TCS,* tumor de células de Sertoli. Los cuadros anaranjados indican diagnósticos finales.

Mielotisis La infiltración de la médula ósea con células cancerosas o inflamatorias puede originar el hacinamiento de los precursores hematopoyéticos normales y por ello el desarrollo de citopenias sanguíneas periféricas. Las condiciones que causan mielotisis se encuentran en la tabla 88-1. A menudo estos pacientes son atendidos por anemia, aunque la fiebre y sangrado causados por la neutropenia y trombocitopenia, respectivamente, también pueden ser los motivos de la consulta. La presencia de hepatomegalia, esplenomegalia o linfadenopatía en un perro o gato con anemia o citopenias combinadas es muy sugestiva de algunas de las condiciones neoplásicas listadas en la tabla 88-1, aunque otras enfermedades (por ej., ehrlichiosis crónica, toxicidad estrogénica y mielodisplasias retrovirales) también deberían tenerse en cuenta en los diagnósticos diferenciales.

El diagnóstico definitivo en los perros y gatos con mielotisis se obtiene evaluando las características citológicas o histopatológicas de muestras de médula ósea. Considerando el hecho que ciertos procesos neoplásicos o granulomatosos pueden mostrar una distribución en manchas o multifocal, los hallazgos rendidos por una biopsia de sustancia medular suelen ser más confiables que los obtenidos a partir de un aspirado. Una vez que se obtiene el diagnóstico citológico o histopatológico, el tratamiento se orienta hacia la neoplasia primaria (con quimioterapia) o agentes infecciosos (véanse secciones específicas para una descripción detallada).

Síndromes mielodisplásicos Los síndromes mielodisplásicos se analizan en la página 1219.

Mielofibrosis, osteosclerosis y osteopetrosis Los fibroblastos u osteoblastos dentro de la médula ósea pueden proliferar en respuesta a las infecciones retrovirales, estímulos nocivos crónicos o causas desconocidas, que conducen a la sustitución fibrosa (u ósea) de la cavidad medular y por lo tanto desplazamiento de los precursores hematopoyéticos. Estos síndromes se denominan *mielofibrosis* y *osteosclerosis-osteopetrosis*, respectivamente. Si bien ambos síndromes son raros, se reconocieron en gatos ViLeF-positivos y en perros con afecciones hemolíticas crónicas, como la anemia por deficiencia de piruvato cinasa en el Basenji y Beagle. Existen informes en la bibliografía sobre un número limitado de perros y gatos con mielofibrosis para la cual no se identificó una causa subyacente evidente. Estos casos se consideran idiopáticos. El diagnóstico presuntivo se hace sobre la base de la presencia de las citopenias combinadas con incremento de la densidad radiográfica ósea y puede confirmarse por medio de una biopsia de sustancia medular. Lamentablemente, no hay disponibilidad de un tratamiento efectivo.

LECTURAS SUGERIDAS

Gilmour M et al: Investigating primary acquired pure red cell aplasia in dogs, *Vet Med* 86:1199-1204, 1991.

Harvey JW: Canine bone marrow: normal hematopoiesis, biopsy techniques, and cell identification and evaluation, *Compend Cont Educ* 6:909-926, 1984.

Kunkle GA, Meyer DJ: Toxicity of high doses of griseofulvin in cats, *J Am Vet Med Assoc* 191:322-323, 1987.

Miura N et al: Bone marrow hypoplasia induced by administration of estradiol benzoate in male Beagle dogs, *Jpn J Vet Sci* 47:731-739, 1985.

Peterson ME et al: Propylthiouracil-associated hemolytic anemia, thrombocytopenia, and antinuclear antibodies in cats with hyperthyroidism, *J Am Vet Med Assoc* 184:806-808, 1984.

Scott-Moncrieff JCR et al: Treatment of nonregenerative anemia with human gamma-globulin in dogs, *J Am Vet Med Assoc* 206:1895-1900, 1995.

Smith M, Turrel JM: Radiophosphorus (^{32}P) treatment of bone marrow disorders in dogs: 11 cases (1970-1987), *J Am Vet Med Assoc* 194:98-102, 1989.

Watson ADJ et al: Phenylbutazone-induced blood dyscrasias suspected in three dogs, *Vet Rec* 107:239-241, 1980.

Weiss DJ: Antibody-mediated suppression of erythropoiesis in dogs with red blood cell aplasia, *Am J Vet Res* 47:2646-2648, 1986.

CAPITULO 89

Anormalidades hemostáticas

GENERALIDADES, *1272*

HEMOSTASIA NORMAL, *1273*

MANIFESTACIONES CLINICAS DE LOS PROCESOS HEMORRAGICOS ESPONTANEOS, *1273*

EVALUACION CLINICOPATOLOGICA DEL PACIENTE HEMORRAGICO, *1275*

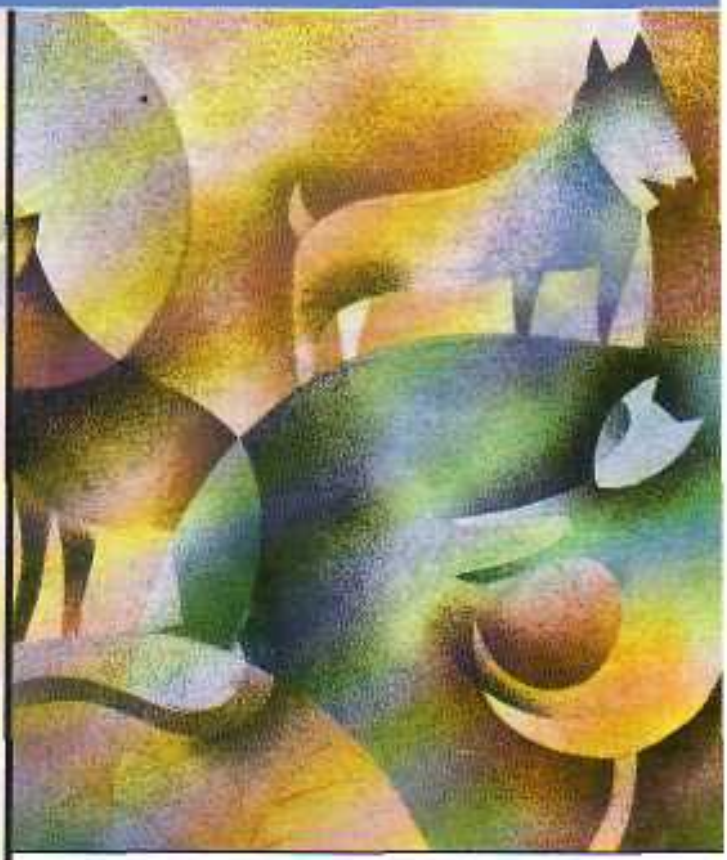
MANEJO DEL PACIENTE HEMORRAGICO, *1277*

DEFECTOS HEMOSTATICOS PRIMARIOS, *1278*
- Trombocitopenia, *1278*
- Disfunción plaquetaria, *1280*

DEFECTOS HEMOSTATICOS SECUNDARIOS, *1282*
- Deficiencias congénitas de los factores coagulantes, *1282*
- Deficiencia de vitamina K, *1283*

DEFECTOS HEMOSTATICOS MIXTOS (COMBINADOS), *1284*
- Coagulación intravascular diseminada, *1284*

TROMBOSIS, *1287*



GENERALIDADES

El sangrado espontáneo o excesivo es relativamente común en los animales pequeños, pero de manera particular en caninos. En general, una anormalidad hemostática es la causa subyacente del sangrado excesivo en pacientes traumatizados o sometidos a un procedimiento quirúrgico y en aquellos evaluados con tendencia a la hemorragia espontánea. Abordando estos pacientes de manera lógica y sistemática, en la mayoría de los casos se puede confirmar un diagnóstico presuntivo.

Sumado al sangrado, los mecanismos hemostáticos anormales también pueden causar trombosis y tromboembolismo, que potencialmente llevan a la insuficiencia orgánica. Los procesos hemorrágicos espontáneos son comunes en extremo en los perros evaluados en nuestro hospital, pero son raros en los gatos. Los fenómenos tromboembólicos rara vez se reconocen en felinos o caninos. El disturbio más común responsable por causar sangrado espontáneo en los perros de nuestra clínica es la trombocitopenia, sobre todo de origen inmunomediado. Otros procesos hemostáticos comunes que llevan al sangrado espontáneo en los perros evaluados en nuestra clínica incluyen coagula-

ción intravascular diseminada (CID) e intoxicación con raticidas. Las deficiencias congénitas de los factores coagulantes que conducen al sangrado espontáneo son raras. Aunque la enfermedad de von Willebrand (EvW) se documenta con regularidad en ciertas razas (véase pág. 1281), rara vez motiva sangrados espontáneos. Como se mencionara, los procesos hemorrágicos espontáneos son excepcionales en extremo en los felinos. No obstante, las anormalidades en los análisis hemostáticos son frecuentes en los gatos con enfermedad hepática, peritonitis infecciosa felina (PIF) o neoplasias, aunque las tendencias hemorrágicas espontáneas son raras en extremo en tales pacientes. La reducida producción de plaquetas (trombocitopenia) o *trombocitopatía viral que cursan con sangrado* espontáneo se identifican en ocasiones en gatos con afecciones medulares inducidas por retrovirus.

HEMOSTASIA NORMAL

Bajo condiciones normales, el daño vascular produce cambios inmediatos (por ej., vasoconstricción) y la activación rápida del sistema hemostático. La exposición de la sangre circulante al colágeno subendotelial causa la rápida adherencia de las plaquetas al área afectada. La adherencia de las plaquetas al subendotelio está mediada por proteínas adhesivas, como el factor de von Willebrand (fvW) y fibrinógeno. Las plaquetas luego se agregan y forman el *tapón hemostático primario*, el cual es de corta duración (segundos) e inestable. El tapón hemostático primario actúa como esqueleto sobre el cual tiene lugar la hemostasia secundaria.

La activación de la fase de contacto de la cascada de la coagulación ocurre casi en forma simultánea con la adherencia y agregación plaquetarias (fig. 89-1). El factor XII es activado mediante contacto con el colágeno subendotelial y tapón plaquetario y una vez que se activa, se forma la fibrina o el *tapón hemostático secundario*. La precalicreína (factor de Fletcher) y el cininógeno de alto peso molecular son cofactores importantes para la activación del factor XII. El tapón hemostático secundario es estable y duradero. Asimismo, si hay traumatismo tisular, la liberación de los procoagulantes hísticos (en conjunto denominados *factor tisular*) lleva a la activación de la cascada de la coagulación extrínseca, la cual también conduce a la formación de la fibrina (véase fig. 89-1). Aunque las rutas de la coagulación intrínseca, extrínseca y común están bien caracterizadas, la coagulación in vivo no necesariamente sigue tales vías, porque los factores XII y XI no parecen ser necesarios para el inicio de la coagulación (por ej., los perros y gatos con deficiencia del factor XII no tienen tendencia hemorrágica espontánea).

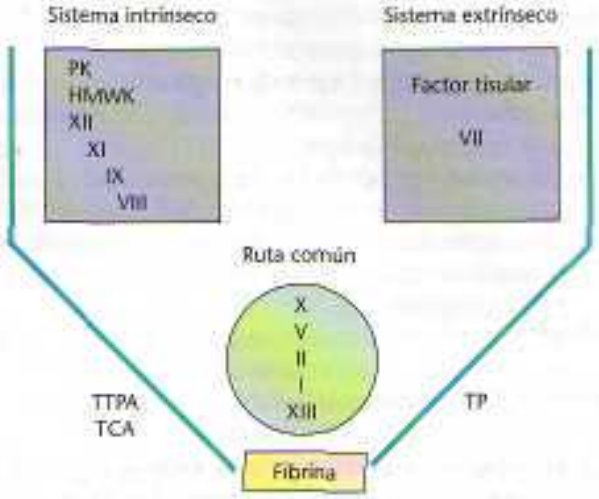


Figura 89-1 Rutas intrínseca, extrínseca y común de la coagulación. *PK*, Precalicreína; *HMWK*, cininógeno de alto peso molecular; *TTPA*, tiempo de tromboplastina parcial activada; *TCA*, tiempo de coagulación activada; *TP*; tiempo de protrombina en un estadio.

Los estímulos que activan la fase de contacto de la coagulación también activan las rutas fibrinolítica y de la cinina. La fibrinólisis es fundamental como mecanismo de seguridad porque impide la excesiva formación de coágulos o trombos. La activación del plasminógeno en plasmina no sólo lleva a la destrucción (lisis) de un coágulo (o trombo) existente, sino también a la interferencia con los mecanismos normales de la coagulación (inhibición de la agregación plaquetaria y de la activación de factores coagulantes). En consecuencia, la fibrinólisis excesiva suele conducir al sangrado espontáneo.

Otros sistemas que se oponen a la coagulación sanguínea también se vuelven operacionales una vez que sucede la coagulación intravascular. Los mejor caracterizados incluyen la antitrombina III (AT III), una proteína sintetizada por los hepatocitos que actúa como cofactor de la heparina e inhibe la activación de los factores IX, X y trombina, y las proteínas C y S, dos anticoagulantes dependientes de la vitamina K también elaborados por hepatocitos. Estos tres factores son algunos de los anticoagulantes naturales que previenen la excesiva formación de coágulos.

MANIFESTACIONES CLINICAS DE LOS PROCESOS HEMORRAGICOS ESPONTANEOS

Cuando se evalúa un gato o perro con sangrado espontáneo o excesivo, es importante efectuar varias

preguntas para obtener indicios adicionales sobre la patogenia de la coagulopatía. Ellas comprenden:

- ¿Este es el primer episodio hemorrágico? –Si se produce en un paciente maduro, se sospecha una coagulopatía adquirida.
- ¿El animal fue operado con anterioridad, y si es así, sangró en forma desmedida? –Si el animal tuvo episodios hemorrágicos previos durante cirugías facultativas, se sospecha en una coagulopatía congénita.
- ¿Algún hermano tuvo manifestaciones clínicas similares? ¿Hubo incremento de la mortalidad perinatal en la camada? –Estos hallazgos corroboran una coagulopatía congénita.
- ¿El animal fue vacunado hace poco con productos vivos modificados? (véase tabla 89-8) –Las vacunas vivas modificadas pueden inducir *trombocitopenia o disfunción plaquetaria, o ambas.*
- ¿El animal está recibiendo alguna medicación (incluyendo aspirinas, sulfas, otros antibióticos, que pueden causar trombocitopenia o disfunción plaquetaria)?
- ¿La mascota tiene acceso a los raticidas o vagabundea libremente? –Esto puede indicar toxicidad por raticidas.

Las manifestaciones clínicas de las anormalidades hemostáticas primarias son bastante diferentes de las secundarias (tabla 89-1). Esto es fácil de conceptualizar si tenemos en cuenta los mecanismos de coagulación normal. Por ejemplo, un tapón hemostático primario no puede formarse en un gato o perro con trombocitopenia intensa. Como este tapón es de corta duración y finalmente es "cubierto" con fibrina (generada mediante los mecanismos hemostáticos secundarios), se producen múltiples sangrados breves que se detienen tan pronto como se forma la fibrina, generando hemorragias diminutas y superficiales multifocales. Esto es análogo al pasaje del agua por una manguera con muchas perforaciones (un irrigador): se liberarán múltiples "chorros" de agua (sangre) adyacentes a la manguera (vaso). Por otra parte, puede formarse un tapón hemostático primario de corta duración en un gato o perro con deficiencias marcadas de factores coagulantes (por ej., intoxicación con raticidas), porque existen suficientes plaquetas funcionales, pero no se puede generar fibrina. El resultado es un sangrado continuo duradero que lleva a la formación de hematomas o hemorragia intracavitaria. Esto es análogo al agua que pasa por una manguera con un solo orificio grande; en tal situación, el agua (sangre) continúa su flujo y se acumula en grandes cantidades en cercanías del orificio (vaso).

TABLA 89-1

Manifestaciones clínicas de los defectos hemostáticos primarios y secundarios

Defecto hemostático primario	Defecto hemostático secundario
Petequias comunes	Petequias raras
Hematomas raros	Hematomas comunes
Sangrado en membranas mucosas	Sangrado en músculos, articulaciones y cavidades corporales
Sangrado en múltiples sitios	–
Sangrado inmediato posvenipuntura	Sangrado retardado posvenipuntura

El sangrado espontáneo es infrecuente en gatos y perros con fibrinólisis excesiva. En forma reciente atendimos 4 perros con nefropatía perdedora de proteínas y síndrome nefrótico en los cuales el sangrado *espontáneo (petequias y equimosis) pareció relacionarse* con una fibrinólisis acrecentada.

En consecuencia, en los gatos y perros con defectos hemostáticos primarios (afecciones plaquetarias o vasculares), las manifestaciones típicas son aquellas del sangrado superficial y consisten en petequias, equimosis, sangrado desde superficies mucosas (por ej., melena, hematoquecia, epistaxis, hematuria) y hemorragia prolongada inmediatamente después de la venipuntura. En la práctica clínica, la vasta mayoría de las anormalidades hemostáticas primarias están causadas por cantidades reducidas de plaquetas circulantes (trombocitopenia). En ocasiones, los defectos hemostáticos primarios provienen de la disfunción plaquetaria (por ej., uremia, EvW, gammapatías monoclonales). Los defectos hemostáticos primarios causados por afecciones vasculares son raros en extremo en felinos y caninos.

Los signos clínicos en gatos y perros con defectos hemostáticos secundarios (deficiencias de factores coagulantes) consisten en sangrado profundo, incluyendo hemorragias en cavidades corporales y articulaciones y hematomas (muchos de los cuales son descubiertos como "bultos"). Ciertas "coagulopatías" congénitas incluyendo las deficiencias de factor XII, precalicreína y cininógeno de alto peso molecular, producen una marcada prolongación en el tiempo de coagulación activada (TCA) o tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) sin sangrado espontáneo o duradero.

La mayor parte de las condiciones hemorrágicas secundarias atendidas en la práctica clínica están causadas por envenenamientos con raticidas o enfermedad hepática; en ocasiones, las deficiencias congénitas selectivas de factores coagulantes también pueden conducir a los fenómenos hemorrágicos secundarios espontáneos. En perros y gatos con CID es habitual una combinación de procesos hemorrágicos primarios y secundarios (disturbios mixtos).

EVALUACION CLINICOPATOLOGICA DEL PACIENTE HEMORRAGICO

La evaluación clinicopatológica del sistema hemostático está indicada en primer lugar en dos subgrupos de pacientes: aquellos con sangrado espontáneo o prolongado y antes de la cirugía en los pacientes con afecciones comúnmente asociadas con tendencias hemorrágicas (por ej., hemangiosarcoma [HSA] esplénico y CID en caninos; enfermedad hepática y deficiencia de factores coagulantes) o con sospecha de coagulopatía congénita (por ej., antes de la ovariohisterectomía en una Doberman pinscher con sospecha de tener EvW subclínica).

Cuando se evalúa un gato o perro con afección hemorrágica espontánea, debe recordarse que el diagnóstico clínico preliminar por lo regular puede confirmarse realizando un puñado de análisis sencillos. Si tales estudios no rinden una respuesta definitiva o si se desea un diagnóstico más específico (por ej., la identificación de deficiencias de factores coagulantes específicos), puede remitirse una muestra de plasma a un laboratorio diagnóstico veterinario o especializado en coagulación (Dr. Marjorie Brooks, Laboratorio Diagnóstico del Estado de Nueva York, Universidad de Cornell, Ithaca, N.Y.)

Estos análisis sencillos incluyen la evaluación de un extendido sanguíneo y la determinación del TCA, concentración de productos de la degradación de la fibrina (PDF) y tiempo de sangría (tabla 89-2). El examen de un *extendido sanguíneo* de buena calidad y coloración (por ej., Diff-Quik) brinda importantes indicios referidos a la cantidad y morfología plaquetarias. El primer aspecto de tal examen debe ser la exploración del preparado a bajo poder para identificar acúmulos de plaquetas; los agregados plaquetarios por lo común redundan en seudotrombocitopenia. Luego, bajo inmersión en aceite, se examinan varios campos en monocapa representativos (donde aproximadamente el 50% de los glóbulos rojos contactan entre sí) y se promedia el número de plaquetas en *cinco campos. En los perros, debería haber 12-15 plaquetas* en cada campo de inmersión, mientras que en los gatos normales se deben reconocer 10-12 plaquetas/campo. Como regla general, cada plaqueta en un campo bajo inmersión en aceite representa unas 12.000-15.000/µl. Los gatos y perros con recuentos plaquetarios mayores de 30.000/µl y función trombocítica normal no suelen experimentar sangrados espontáneos. Por lo tanto, si se visualizan más de 2 a 3 plaquetas en cada campo de inmersión en aceite la causa de la hemorragia no suele ser la trombocitopenia. Mientras se evalúan los recuentos plaquetarios, uno también debería evaluar la morfología de las plaquetas individuales, porque su anormalidad puede reflejar deterioros funcionales.

TABLA 89-2

Análisis sencillos para la clasificación rápida de las anormalidades hemostáticas

Estudio	Resultados	Trastorno más probable si es prolongado (o positivo)
Estimación de las plaquetas en extendido sanguíneo	Reducida	Trombocitopenia
Tiempo de coagulación activada	Prolongado	Defecto del sistema intrínseco
Productos de la degradación de la fibrina	Positivo	Aumento de la fibrinólisis; coagulación intravascular diseminada
Tiempo de sangría de la mucosa bucal	Prolongado	Trombocitopenia, trombocitopatía

El segundo método para testear la capacidad hemostática es el *TCA*. En él, se agregan 2 ml de sangre entera reciente a un tubo que contiene tierra de diatomeas (Becton Dickinson; Franklin Lakes, NJ); ésta activa la fase de contacto de la coagulación, valorando así la integridad de las rutas intrínseca y común (factores XII, XI, IX, VIII, X, V, II y I) (véase fig. 89-1). Si la actividad de los factores coagulantes individuales participantes en estas rutas ha declinado en más del 70-75%, el TCA se prolonga (normal, 60-90 segundos). Las coagulopatías comunes asociadas con la prolongación del TCA se listan en la tabla 89-3. Un nuevo análisis puede ser de utilidad en la evaluación de la cascada de la coagulación extrínseca (Coumatrack; DuPont; Wilmington, DE).

El tercer estudio que se puede realizar sin inconvenientes en el consultorio es la determinación de la concentración (o título) de los *PDF* utilizando el Thrombo Wellco Test (Murex Diagnostics; Dartford, Inglaterra). Esta prueba de aglutinación en látex puede detectar PDF circulantes, los cuales se generan durante el desdoblamiento de la fibrina y fibrinógeno (fibrinólisis). Este análisis por lo común es positivo en perros y gatos con CID y en ocasiones en pacientes con otros disturbios de la fibrinólisis (véase más adelante). La prueba de PDF también es positiva en más de la mitad de los perros con sangrado causado por intoxicación con raticidas (por ej., warfarina); sin embargo, su mecanismo se desconoce porque tales resultados no pueden reproducirse mediante la inyección intracavitaria o intramuscular de sangre anticoagulada en perros normales.

TABLA 89-3

Interpretación del perfil hemostático

Anormalidad	TS	TCA	TP*	TTPA	Plaquetas	Fibrinógeno	PDF
Trombocitopenia	↑	N	N	N	↓	N	N
Trombocitopatía	↑	N	N	N	N	N	N
Enfermedad de von Willebrand	↑	N/↑?	N	N/↑?	N	N	N
Hemofilias	N	↑	N	↑	N	N	N
Intoxicación con raticidas	N	↑	↑	↑	N/↓	N/↓	N/↑
Coagulación intravascular diseminada	↑	↑	↑	↑	↓	N/↓	↑

*El TP y TTPA se consideran prolongados si son del 25% o más que los controles concurrentes.
TS, Tiempo de sangría; *TCA*, tiempo de coagulación activada; *TP*, tiempo de protrombina; *TTPA*, tiempo de tromboplastina parcial activada; *PDF*, productos de la degradación de la fibrina; ↑, alto o prolongado; *N*, normal o negativo; ↓, reducido o acortado; ?, cuestionable.

Se piensa que los antagonistas de la vitamina K pueden activar la fibrinólisis inhibiendo la producción del inhibidor del activador del plasminógeno.

Un cuarto análisis que puede realizarse primariamente en perros es el *tiempo de sangría* (TS) de la mucosa bucal (tabla 89-4), en el cual se emplea una plantilla (Simplate-II; Organon Teknika Corp; Durham, NC) para efectuar 1 o 2 incisiones en la mucosa bucal y determinar el tiempo hasta que cese por completo el sangrado. El tiempo es anormal en los gatos y perros con trombocitopenia, disfunción plaquetaria y tal vez vasculitis. Un TS prolongado indica una disfunción plaquetaria subyacente (por ej., resultante del uso de aspirinas o EvW) o, con menor probabilidad, vasculopatía en un animal con signos clínicos de un fenómeno hemorrágico primario (petequias, equimosis, sangrado de mucosa) y recuento plaquetario normal.

TABLA 89-4

Tiempo de sangría de la mucosa bucal en caninos y felinos

1. Colocar al paciente en decúbito lateral, empleando inyección IM de ketamina (18 mg/kg), atropina (0,07 mg/kg) y acetilpromazina (0,18 mg/kg) para la sujeción química en felinos.
2. Colocar una tira de gasa de 5 cm de ancho alrededor del maxilar para levantar el labio superior, causando congestión moderada de la superficie mucosa.
3. Activar el Simplate-II, después de apoyarlo contra la mucosa del labio superior.
4. Poner en marcha un cronómetro cuando se realizan las incisiones.
5. Secar la sangre con gasa o papel secante colocado a 1-3 mm en ventral de la incisión (sin remover los coágulos).
6. Detener el cronómetro cuando cesa el sangrado en una de las dos incisiones.
7. Ambas incisiones por lo usual dejan de sangrar en forma simultánea (si esto no sucede, la última incisión en dejar de sangrar tiene un vaso lacerado).
8. Los tiempos normales son de 2-3 minutos en caninos y 1,5-2,5 en felinos.

Realizando estos análisis sencillos después de evaluar los rasgos clínicos del fenómeno hemorrágico, el clínico debería ser capaz de estrechar el listado de los diagnósticos diferenciales. Por ejemplo, la evaluación del extendido sanguíneo revela si el paciente es trombocitopénico. Si no es trombocitopénico pero existen petequias y equimosis, un tiempo de sangría prolongado confirma la presencia de un defecto funcional plaquetario. Un TCA prolongado indica que existe una anormalidad en las rutas intrínseca o común y una prueba de PDF positivos sustenta la presencia de fibrinólisis intravascular primaria o secundaria.

Si se requiere la confirmación adicional de un diagnóstico presuntivo, el plasma puede remitirse a un laboratorio de referencia o especializado en coagulación (véase pág. 1275). La mayoría de los laboratorios comerciales evalúan perfiles hemostáticos como rutina. Las muestras deben enviarse en tubo con tapón púrpura (EDTA sódico) para recuento plaquetario, tubo con tapón azul (citrato de sodio) para estudios de coagulación (tiempo de protrombina [TP], TTPA, concentración de fibrinógeno) y tubo con tapón azul especial (Thrombo Wellco Test) para determinación de los PDF (el último tubo suele ser suministrado por el laboratorio de diagnóstico). Es importante remitir las muestras exactas en el anticoagulante apropiado. Los procedimientos para la remisión de muestras a los laboratorios comerciales están resumidos en la tabla 89-5.

El estudio de la coagulación de rutina (o perfil hemostático) por lo usual se compone del TP, TTPA, recuento plaquetario, concentración de fibrinógeno y concentración (o título) de PDF. El TP evalúa primariamente la *ruta extrínseca*, mientras que el TTPA hace lo

TABLA 89-5

Especímenes requeridos para la evaluación de laboratorio de la hemostasia

Muestra	Color del tapón *del tubo*	*Estudio(s)*
Sangre EDTA	Púrpura	Recuento plaquetario
Sangre citratada	Azul	TP, TTPA, fibrinógeno, AT III
Trombina	Azul	PDF

EDTA, Ácido etilenodiaminotetraacético; *TP*, tiempo de protrombina; *TTPA*, tiempo de tromboplastina parcial activada; *PDF*, producto de la degradación de la fibrina.

propio con la *ruta intrínseca*. Como el producto final en estos análisis siempre es la formación de fibrina, ambos estudios también evalúan la *ruta común* (véase fig. 89-1). La interpretación de los perfiles hemostáticos de rutina está resumida en la tabla 89-3.

Si hay sospecha de una coagulopatía inusual o deficiencia de factores coagulantes específicos, la sangre debe remitirse a un laboratorio de coagulación veterinario especializado (véase pág. 1275). Las deficiencias de factores coagulantes selectivas congénitas y adquiridas que se presentan en felinos y caninos se encuentran en la tabla 89-6.

Puesto que la trombocitopenia puede derivar de la reducida producción o aumentada destrucción/consumo/secuestro de las plaquetas, la aspiración de médula ósea se indica para realizar la citología en la mayoría de los gatos y perros con trombocitopenia de etiología desconocida. En los pacientes trombocitopénicos también se pueden solicitar otros estudios, incluyendo determinación de títulos para enfermedades transmitidas por garrapatas, evaluación por infección retroviral, barridos plaquetarios radiactivos y pruebas de anticuerpos antiplaquetarios (véase pág. 1278).

TABLA 89-6

Defectos congénitos y adquiridos de los factores coagulantes

Defectos congénitos de los factores coagulantes
Factor I o hipofibrinogenemia y disfibrinogenemia (San Bernardo y Borzoi)
Factor II o hipoprotrombinemia (Boxer)
Factor VII o hipoproconvertinemia (Beagle y Malamute)
Factor VIII o hemofilia A (muchas razas)
Factor IX o hemofilia B (muchas razas caninas; gatos doméstico pelicorto y británico pelicorto)
Factor X o rasgo de Stuart-Prower (Cocker spaniel)
Factor XI o hemofilia C (Springer spaniel inglés, Gran pirineo, Terrier azul de Kerry)
Factor XII o factor de Hageman (muchas razas caninas y felinas)

Defectos adquiridos de los factores coagulantes
Enfermedad hepática
Producción reducida de los factores
Disturbios cualitativos
Colestasis
Antagonistas de la vitamina K
Enfermedad autoinmune (anticoagulante lúpico)
Coagulación intravascular diseminada

MANEJO DEL PACIENTE HEMORRAGICO

Varios principios básicos son aplicables al manejo de los gatos y perros con anormalidades hemorrágicas espontáneas. Los principios específicos se analizan en las siguientes secciones. En líneas generales, un gato o perro con afección hemorrágica espontánea debe manejarse en forma agresiva (estas condiciones son potencialmente riesgosas para la vida), pero debe minimizarse el sangrado iatrogénico. Como regla general, debe evitarse el trauma y el paciente se mantiene tranquilo, de preferencia confinado a una jaula y caminando con correa, si es necesario. La actividad física debería prohibirse.

Las venipunturas deben realizarse con la aguja de menor calibre posible y presionarse el sitio de la punción durante un mínimo de 5 minutos. También debe aplicarse un vendaje compresivo en el área, una vez que se libera la presión. Si se requieren muestras repetidas para determinación del volumen celular aglomerado (VCA) y proteínas plasmáticas, se las debe obtener a partir de una vena periférica, con una aguja calibre 25 para llenar un tubo microhematócrito mediante capilaridad. Debe colocarse un vendaje después de cada venipuntura.

Los procedimientos invasivos deben minimizarse. Por ejemplo, las muestras de orina no deben recolectarse mediante cistocentesis debido al riesgo de sangrado intraabdominal, intravesical o intramural. Sin embargo, ciertos procedimientos invasivos, pueden realizarse con bastante seguridad. Estos incluyen aspiración de la médula ósea desde la cresta ilíaca o ala ilíaca, aspiración con aguja fina de ganglios linfáticos o masas superficiales, aspiración con aguja fina del bazo (la cápsula fibromuscular espesa del bazo carnívoro sella el orificio de la aguja tan pronto se la extrae) y colocación de catéter EV (aunque la filtración del catéter es común en los pacientes trombocitopénicos).

Ciertos tipos de cirugía también pueden realizarse con seguridad en algunos gatos y perros con coagulopatías. Por ejemplo, la cirugía de pedículo (por ej.,

esplenectomía) puede efectuarse con mínimo sangrado (filtración desde la herida abdominal) en gatos y perros con trombocitopenia marcada (menos de 25.000 plaquetas/µl).

La transfusión de sangre o hemoderivados se indica en algunos perros y gatos con afecciones hemorrágicas espontáneas. Debe usarse la sangre entera reciente (o una combinación de glóbulos rojos aglomerados y plasma reciente congelado), cuando sea posible, si el paciente es anémico y carece de uno o más factores coagulantes. El plasma reciente congelado puede emplearse para sustituir los factores coagulantes en un paciente con VCA normal o levemente reducido (animal asintomático). La sangre almacenada o plasma congelado son deficientes en los factores V, VIII y IX. En líneas generales, las transfusiones de sangre entera reciente, plasma rico en plaquetas y plaquetarias rara vez suministran suficientes plaquetas para abortar un sangrado espontáneo en el paciente trombocitopénico, de manera particular si el episodio hemorrágico es el resultado del consumo plaquetario. (Algunas pautas sobre la terapia transfusional se encuentran en la pág. 1251.)

DEFECTOS HEMOSTATICOS PRIMARIOS

Los defectos hemostáticos primarios se caracterizan por la presencia de sangrado superficial y de mucosa (por ej., petequias, equimosis, hematuria, epistaxis) y por lo usual están causados por trombocitopenia. La disfunción plaquetaria es una causa rara de sangrado espontáneo. Los defectos hemostáticos primarios causados por alteraciones vasculares son raros en extremo y por ello no serán descriptos. Los defectos hemostáticos primarios son la causa más corriente del sangrado espontáneo en los perros atendidos en nuestro hospital.

Trombocitopenia

La trombocitopenia representa la etiología más frecuente de las hemorragias espontáneas caninas identificadas en nuestra clínica. La reducción del número de plaquetas circulantes puede ser el resultado de una o más de las siguientes anormalidades (tabla 89-7):

- Reducida producción de plaquetas
- Aumentada destrucción de plaquetas
- Aumentado consumo de plaquetas
- Aumentado secuestro de plaquetas

La reducida producción de plaquetas parece ser el motivo más corriente de la trombocitopenia felina, sobre todo por enfermedad medular retroviral, pero es excepcional en caninos. Los procesos que suelen causar hipoproducción plaquetarias se resumen en la tabla 89-7.

TABLA 89-7

Etiologías de la trombocitopenia canina y felina

Reducida producción de plaquetas
Aplasia idiopática de la médula ósea
Hipoplasia megacariocítica inmunomediada
Hipoplasia megacariocítica medicamentosa (estrógenos, fenilbutazona, melfalan, β-lactamas)
Infección retroviral
Mielotisis
Trombocitopenia cíclica
Incremento de la destrucción/secuestro/utilización plaquetaria
Coagulación intravascular diseminada
Endotoxemia
Esplenomegalia
Microangiopatía
Necrosis hepática aguda
Neoplasias (inmunomediada, microangiopatía)
Síndrome urémico hemolítico
Torsión esplénica
Trombocitopenia inducida por vacuna viral viva
Trombocitopenia inmunomediada
Trombocitopenia medicamentosa
Vasculitis

El incremento de la destrucción plaquetaria representa la causa más común de trombocitopenia canina en nuestra clínica, pero es bastante excepcional en felinos. Con mayor asiduidad, la destrucción periférica de las plaquetas se debe a mecanismos inmunomediados, medicamentosos (incluyendo vacunación con virus vivos modificados) y sepsis (véase tabla 89-7). El aumento del consumo plaquetario es más común en perros y gatos con CID (véase más adelante) y el secuestro por lo regular se debe a esplenomegalia o, en contadas ocasiones, hepatomegalia (véase tabla 89-7).

Aproximación al paciente trombocitopénico

Una vez que se ha confirmado la trombocitopenia mediante recuento de plaquetas o hallazgos del extendido sanguíneo, debe identificarse su patogenia. El recuento plaquetario absoluto puede ofrecer indicios sobre la etiología; por ejemplo, los recuentos menores de 25.000/µl son comunes en perros con trombocitopenia inmunomediada (TIM), mientras que los valores de 50.000-75.000/µl son más típicos en perros con ehrlichiosis, hiperesplenismo o intoxicación con raticidas.

Deben obtenerse los antecedentes de farmacoterapia y si el animal está recibiendo alguna medicación, la trombocitopenia debería considerarse medicamen-

tosa hasta probar lo contrario. La droga debe suspenderse (si es posible) y el recuento plaquetario revaluarse dentro de los 2-6 días. Si se normaliza, se establece el diagnóstico retrospectivo de trombocitopenia medicamentosa. Las drogas que se vincularon con trombocitopenia en felinos y caninos también pueden ocasionar anemia y se resumen en la tabla 85-2.

Como las condiciones retrovirales suelen afectar la médula ósea y causar trombocitopenia en los gatos, la aspiración de la médula ósea está indicada en el paciente sin antecedentes de medicación previa. El riesgo de sangrado durante o después de la aspiración medular en un paciente trombocitopénico es mínimo. Deben realizarse los análisis para el virus de leucemia felina (ViLeF) y virus de inmunodeficiencia felina (VIF). Si se determina con el laboratorio, el volumen plaquetario medio es elevado en la mayoría de los gatos infectados con ViLeF (macrotrombocitosis); sin embargo, los macrotrombocitos también se reconocen en gatos y perros con destrucción/consumo/ secuestro plaquetarios periféricos, en los cuales pueden ser análogos a los reticulocitos (plaquetas grandes, inmaduras, juveniles).

La evaluación de la médula ósea también puede estar indicada en los perros trombocitopénicos. Considerando la elevada prevalencia de TIM, por lo usual optamos por tratar al perro con un diagnóstico presuntivo de TIM. Si el paciente no responde a los inmunosupresores dentro de los 2-3 días, se realiza la aspiración de la médula ósea.

La hiperplasia de los megacariocitos sucede en respuesta a la destrucción/consumo/secuestro plaquetarios periféricos. En ocasiones, los perros y gatos con TIM tienen cantidades reducidas de megacariocitos y abundancia de núcleos megacariocíticos libres en la médula ósea. Se cree que esto estaría mediado por los anticuerpos dirigidos contra las plaquetas, los cuales también destruyen a los megacariocitos (véase más adelante). Las enfermedades infiltrativas o displásicas de la médula ósea que causan trombocitopenia se reconocen sin dificultad con el examen medular.

Dado que la TIM es un diagnóstico por exclusión, las enfermedades transmitidas por garrapatas (ehrlichiosis canina, fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, trombocitopenia cíclica, babesiosis) deben descartarse mediante la evaluación de la serología adecuada y extendidos sanguíneos. Sin embargo, si el animal no tiene sintomatología extrahemorrágica, es poco probable que la trombocitopenia esté causada por la sepsis o enfermedad transmitida por garrapatas, aunque en ocasiones los perros trombocitopénicos asintomáticos tienen enfermedades rickettsiales subclínicas. Si hay sospecha de sepsis sobre la base de los signos clínicos y hallazgos clinicopatológicos (por ej., fiebre, taquicardia, hipoperfusión, desvío a la izquierda degenerativo en el leucograma), deben obtenerse orina y sangre para los cultivos bacterianos (véase pág. 1174).

La presencia de anemia hemolítica esferocítica en un perro trombocitopénico es sugestiva del síndrome de Evans (combinación de TIM y anemia hemolítica inmune [AHI]). La reacción de Coombs directa por lo regular es positiva en tales casos. En raras ocasiones, una reacción de Coombs directa es positiva en un perro con TIM y anemia marginal, sustentando mucho más un diagnóstico de síndrome de Evans.

El perfil de hemostasia debe realizarse para descartar CID en un paciente trombocitopénico que exhibe fragmentos eritrocitarios en un extendido sanguíneo o evidencia de sangrado secundario (hematomas, hemorragia en cavidades corporales). El resto del perfil hemostático por lo usual es normal en los perros y gatos con trombocitopenia selectiva.

Varios estudios están disponibles para evaluar los anticuerpos antiplaquetarios, incluyendo la prueba de liberación del factor plaquetario 3, inmunofluorescencia directa de los megacariocitos medulares y análisis enzimoinmunosorbentes para anticuerpos circulantes o ligados a plaquetas (véase también cap. 92). Sin embargo, la mayor parte de estos no son clínicamente confiables y el diagnóstico de TIM sólo puede efectuarse después que se descartan otras etiologías de la trombocitopenia (prescindiendo de los resultados de la prueba de anticuerpos antiplaquetarios).

Las placas radiográficas y ultrasonogramas abdominales pueden revelar un bazo agrandado no evidente durante el examen físico. La esplenomegalia puede ser la causa de la trombocitopenia (secuestro esplénico de las plaquetas) o puede reflejar la "hipertrofia por trabajo" (hiperplasia del sistema fagocítico mononuclear) y hematopoyesis extramedular en un paciente canino con TIM.

A menudo el diagnóstico específico de TIM sólo se obtiene después que un ensayo terapéutico con corticosteroides (véase más adelante) redunda en la resolución de la trombocitopenia. Si existen dudas sobre el origen de la trombocitopenia en un perro (enfermedad rickettsial o TIM), pueden administrarse dosis inmunosupresoras de corticosteroides junto con doxiciclina (5-10 mg/kg bucal cada 12-24 horas) hasta conocer los resultados serológicos. Esta combinación de agentes no tiene efectos adversos en los perros con enfermedades rickettsiales.

La sangre o los hemoderivados se transfunden según necesidad (véase pág. 1251). Sin embargo, la transfusión de sangre entera reciente, plasma rico en plaquetas o plaquetas rara vez normalizan los recuentos plaquetarios.

Trombocitopenia inmunomediada

La TIM es la etiología más corriente del sangrado es-

pontáneo en los perros, pero es bastante excepcional en los gatos. Afecta primariamente a perras de edad media y el Cocker spaniel y Antiguo pastor inglés están sobrerrepresentados. Los signos clínicos corresponden a los de un defecto hemostático primario e incluyen petequias, equimosis y sangrado de mucosa. El colapso agudo puede presentarse si el sangrado es profuso. Si la anemia no es pronunciada, la mayoría de los perros son asintomáticos, aunque el vómito es comunicado por algunos propietarios. La TIM es de comienzo agudo o peragudo en la mayoría de los afectados. Durante el examen físico, pueden encontrarse signos de hemorragia (por ej., petequias, equimosis) y esplenomegalia.

El hemograma completo en los perros con TIM se caracteriza por trombocitopenia con o sin anemia (dependiendo del grado de sangrado espontáneo y presencia o ausencia de AHI concurrente); la leucocitosis con desvío a la izquierda también puede estar presente. Si la AHI se asocia con TIM (síndrome de Evans), suele haber anemia regenerativa Coombs-positiva con esferocitosis. La citología de la médula ósea revela hiperplasia de los megacariocitos, aunque la hipoplasia con núcleos megacariocíticos libres es de presentación ocasional. Sumada a la trombocitopenia, el tiempo de sangría es el único resultado anormal (el TCA, TTPA, TP, PDF y concentración de fibrinógeno son normales). Por lo regular existe una correlación lineal inversa entre el recuento plaquetario y el tiempo de sangría (tiempos más prolongados con recuentos más bajos). La ehrlichiosis canina, trombocitopenia medicamentosa y trombocitopenia infecciosa (*Ehrlichia platys*) deben descartarse antes de establecer el diagnóstico de TIM.

Si el índice de sospecha para la TIM es elevado, debe implementarse el ensayo terapéutico con dosis inmunosupresoras de corticosteroides (equivalentes a 2-8 mg/kg/día de prednisona). Las respuestas por lo general se aprecian dentro de las 48-96 horas. No hay evidencias clínicas de que la dexametasona sea más efectiva que la prednisona en el control de la TIM. Por cierto, en nuestra experiencia, la ulceración gastrointestinal aguda es mucho más prevalente en perros tratados con dexametasona que en aquellos con prednisona. Como el sangrado gastrointestinal anterior agudo suele ser catastrófico en un perro trombocitopénico, la prednisona es nuestra droga de elección.

La sangre entera reciente, sangre almacenada o glóbulos rojos aglomerados se administran según necesidad para mantener la capacidad de transporte del oxígeno. Además de las dosis inmunosupresoras de corticosteroides, la ciclofosfamida (Cytoxan; Mead Johnson, Evansville, Ind.) se administra en dosis única de 200-300 mg/m^2 EV para inducir la remisión. No debe emplearse como agente de mantenimiento porque suele ocasionar cistitis hemorrágica estéril cuando es administrada en forma crónica. La vincristina (Oncovin; Eli Lilly, Indianapolis, Ind.), en dosis de 0,5 mg/m^2 EV, tradicionalmente se ha recomendado en perros con TIM, aunque no se efectuaron ensayos clínicos controlados sobre su eficacia en este contexto. Esta droga estimula la endomitosis de los megacariocitos, con lo cual produce liberación plaquetaria temprana desde la médula ósea. Sin embargo, como los alcaloides de la vinca se unen a la tubulina, las plaquetas liberadas en forma prematura pueden ser afuncionales (la tubulina es responsable por la agregación plaquetaria) y los pacientes pueden experimentar sangrado adicional antes de incrementar el recuento plaquetario.

La falla para inducir remisión (normalizar el recuento plaquetario) por lo usual es el resultado de una medicación insuficiente (dosis reducidas o la necesidad de un segundo agente), duración de terapia inapropiada (las drogas no se administran durante el tiempo suficiente para mostrar su eficacia) o el diagnóstico es erróneo. En cualquiera de estos casos, puede corregirse el protocolo terapéutico, siendo su resultado la resolución de la trombocitopenia.

La azatioprina (50 mg/m^2 bucal por día o día por medio; Imuran; Burroughs Wellcome, Research Triangle Park, N.C.) es efectiva en el mantenimiento de la remisión, pero no es un buen agente para inducirla. En algunos pacientes caninos, la azatioprina es mejor tolerada que la corticoterapia crónica, aunque se recomienda la supervisión hematológica cercana, considerando sus propiedades mielosupresoras (véase pág. 1186). El esteroide androgénico danazol (5-10 mg/kg bucal cada 12 horas) parece ser beneficioso en perros con TIM, aunque su costo en los ejemplares grandes por lo usual es prohibitivo.

El pronóstico es bueno en la mayoría de los perros con TIM, si bien requieren tratamiento crónico. Los perros con TIM refractaria se pueden tratar con plaquetas cargadas con vinca, ciclofosfamida en pulsos, inmunoglobulina humana (véase pág. 1246) o esplenectomía.

Disfunción plaquetaria

La presencia de sangrado hemostático primario en un paciente con recuento plaquetario normal es muy sugestiva de un síndrome de disfunción plaquetaria, aunque también deben considerarse las vasculopatías e hiperfibrinólisis. Los síndromes de disfunción plaquetaria pueden ser congénitos o adquiridos (tabla 89-8); sin embargo, rara vez causan sangrado espontáneo. Con mayor frecuencia se nota prolongación del tiempo de sangría en el preoperatorio de un animal de otro modo sano. Los síndromes de disfunción plaquetaria congénita son raros, con la notable ex-

TABLA 89-8

Defectos de la función plaquetaria canina y felina

Hereditarios
Enfermedad de von Willebrand (muchas razas)
Trombopatía trombasténica canina (Otterhound)
Trombopatía canina (Basset hound, Foxhound)
Enfermedades por deficiencia de colágeno o síndrome de Ehlers-Danlos (muchas razas)

Adquiridos
Medicaciones (inhibidores de prostaglandinas, antibióticos, fenotiazinas, vacunas)
Secundarios a enfermedades (desórdenes mieloproliferativos, lupus eritematoso sistémico, enfermedad renal, enfermedad hepática, disproteinemias)

cepción de la EvW. Los disturbios funcionales plaquetarios adquiridos son más comunes; clínicamente son secundarios a la uremia, gammapatías monoclonales, ehrlichiosis, infecciones retrovirales y farmacoterapias. Como la EvW es bastante prevalente en el perro, se la aprovecha como ejemplo de un síndrome de disfunción plaquetaria.

Enfermedad de von Willebrand

La EvW es el trastorno hemorrágico hereditario más corriente de los pacientes humanos y caninos, pero es rara en felinos. Se la puede clasificar en tres tipos (tabla 89-9). Los perros tienen disminución de la concentración o actividad (EvW tipo I) o ausencia (fvW tipo III) del fvW circulante (también conocido como *antígeno relacionado al factor VIII o FVIII:Ag*) o concentraciones bajas a normales de un fvW anormal (fvW tipo II), que redunda en sangrado espontáneo leve (si lo hay) o, con mayor probabilidad, hemorragia quirúrgica prolongada. En los perros puede heredarse como un rasgo autosómico dominante con penetración incompleta o más rara vez, como rasgo autosómico recesivo (véase más adelante). Esta condición se ha comunicado en más de 50 razas caninas, pero es más frecuente en el Doberman pinscher, Pastor alsaciano, Caniche, Retriever dorado y Pastor de Shetland. En estas razas el defecto se hereda como un rasgo autosómico dominante con penetración incompleta. En el Terrier escocés y Pastor de Shetland, se puede heredar como un rasgo autosómico recesivo; los perros homocigotas no tienen concentraciones del fvW detectables y por lo usual están muy afectados. La EvW adquirida también puede ocurrir en asociación con el hipotiroidismo clínico en caninos (véase pág. 756). En estos perros, la suplementación de tiroxina puede normalizar (o mejorar) la actividad fvW. Sin embargo, la mayoría de los estudios controlados no lograron demostrar una asociación entre *EvW e hipotiroidismo*.

TABLA 89-9

Clasificación de la enfermedad de von Willebrand en caninos

Tipo	Defecto	Razas
I	Reducida concentración del fvW normal	Doberman pinscher, Pastor de Shetland, otras
II	Reducida concentración del fvW anormal	Kurzhaar
III	Ausencia del fvW	Terrier escocés, Pastor de Shetland, Chesapeake Bay Retriever

fvW, factor de von Willebrand.

El fvW es elaborado por los megacariocitos y células endoteliales, circula en el plasma en complejos con el factor VIII coagulante (FVIII:C) y es una de las principales proteínas adhesivas en el cuerpo. Es el principal responsable en la adherencia plaquetaria a las estructuras subendoteliales (por ej., colágeno) una vez que ocurre el daño celular endotelial, con lo cual se inicia la formación del tapón hemostático primario (fig. 89-2). Como una consecuencia, la EvW por lo usual se caracteriza por defectos hemostáticos primarios (petequias, equimosis, sangrado de mucosa). Sin embargo, la mayoría de los perros con EvW no sangran de manera espontánea sino que lo hacen en exceso durante o después de la cirugía. La mayoría de los perros con EvW y sangrado espontáneo atendidos en nuestro hospital son evaluados por hemorragia orofaríngea difusa. Como los perros con EvW también pueden tener bajas concentraciones circulantes del FVIII:C, en ocasiones se produce sangrado hemostático secundario espontáneo (hematomas, hemorragia intracavitaria), aunque son raras, simulando los hallazgos clínicos de

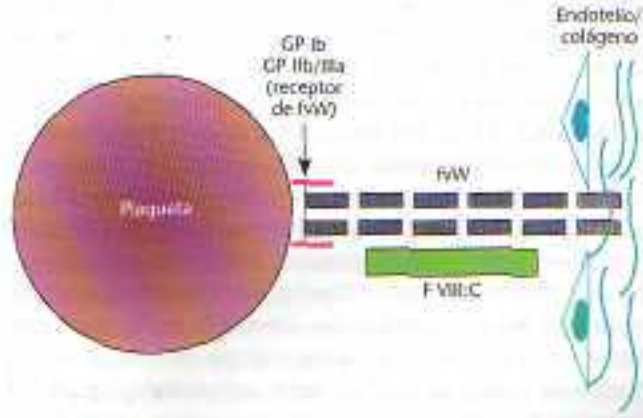


Figura 89-2 Interacción entre fvW, plaquetas y superficies subendoteliales. *GP*, Glucoproteína; *fvW*, factor de von Willebrand; *FVIII:C*, factor coagulante VIII.

la hemofilia A u otras deficiencias congénitas de los factores coagulantes. La mortalidad perinatal o abortos/mortinatos son comunes en las camadas con EvW.

Los perfiles hemostáticos son normales en la mayoría de los perros con EvW, con la posible excepción de un TTPA ligeramente prolongado en un paciente que también tiene deficiencia parcial de FVIII:C. Los recuentos plaquetarios en los perros con EvW también son normales. Sin embargo, el tiempo de sangría en la mucosa bucal por lo regular se correlaciona en forma inversa con el grado de deficiencia del fvW (el tiempo de sangría se prolonga si la concentración o actividad del fvW es reducida). Por cierto, el tiempo de sangría es el método más adecuado para evaluar los perros por EvW. Puede realizarse antes de la cirugía en razas riesgosas o si el propietario o criador desea establecer si su animal porta este disturbio. En nuestra clínica el tiempo de sangría de la mucosa bucal es de evaluación rutinaria antes de la cirugía en los perros con alto riesgo de EvW, de modo que pueda instituirse el tratamiento adecuado antes o durante la intervención (véase a continuación). La retención de plaquetas en una columna de cuentas de vidrio también se reduce en forma marcada en los perros afectados, indicando una disfunción plaquetaria marcada; sin embargo, este estudio no es clínicamente confiable. El diagnóstico de la EvW puede confirmarse cuantificando el fvW con electroforesis o con el cofactor botrocetina. Ambos procedimientos se realizan en general en laboratorios veterinarios especializados en coagulación.

La mayoría de los perros con EvW tipo I pueden tratarse antes de la cirugía (o durante un episodio hemorrágico) con acetato de desmopresina (DDAVP), el cual causa la liberación masiva del fvW a partir de las células endoteliales y acorta el tiempo de sangría dentro de los 30 minutos de la administración. Una sola dosis de 1 µg/kg del DDAVP (preparación intranasal) por ruta SC disminuye el sangrado en los perros con EvW tipo I. La droga no es efectiva en los perros con EvW tipo III (y posiblemente en aquellos con tipo II), porque tales pacientes carecen de fvW o es anormal (afuncional). La administración de plasma reciente congelado, sangre entera reciente o crioprecipitado incrementa las concentraciones circulantes del fvW dentro de minutos. El DDAVP también puede administrarse en el hemodador 1 hora antes de recolectar la sangre para maximizar el rendimiento del fvW. El empleo de los hemostáticos tópicos como la fibrina, colágeno o metacrilato también se indica para el control del sangrado local. La suplementación de tiroxina puede ser de beneficio en los perros con EvW asociada con hipotiroidismo, pero no debería ser el único agente para el control de las diátesis hemorrágicas. Como en el caso de los perros con otros disturbios hereditarios, los pacientes con EvW congénita no deberían ser reproducidos.

Otros defectos funcionales plaquetarios congénitos

Los defectos de la función plaquetaria que llevan al sangrado hemostático primario espontáneo se comunicaron en al menos tres razas caninas (Otterhound, Foxhound y Bassett hound). La sintomatología y anormalidades clinicopatológicas son similares a las reconocidas en los perros con EvW, pero las concentraciones del fvW son normales o elevadas.

DEFECTOS HEMOSTATICOS SECUNDARIOS

Los perros con defectos hemostáticos secundarios por lo usual son evaluados debido a colapso, intolerancia al ejercicio, disnea, distensión abdominal, claudicación o masas. El colapso e intolerancia al esfuerzo por lo usual se deben a la anemia resultante de la hemorragia intracavitaria, la disnea y distensión abdominal se deben al sangrado intracavitario, la claudicación suele estar causada por hemartrosis y las masas o bultos por lo usual representan hematomas. Los gatos y perros con anormalidades hemostáticas secundarias no tienen petequias o equimosis, aunque en ocasiones se reconoce el sangrado de mucosa (por ej., melena, epistaxis). En general la intensidad del sangrado se relaciona en forma directa con la magnitud de la deficiencia del (o los) factor(es) coagulante(s). La enfermedad hepática e intoxicación con raticidas que motivan deficiencia de vitamina K son dos de las causas más corrientes de los defectos hemostáticos secundarios observadas en nuestro hospital. Como se mencionara, estos disturbios parecen ser más comunes en perros que en gatos.

Deficiencias congénitas de los factores coagulantes

Las deficiencias congénitas de los factores coagulantes, así como también las razas afectadas, se resumen en la tabla 89-6. Tales condiciones son relativamente comunes en caninos, pero son raras en felinos. La hemofilia A y B son rasgos ligados al sexo; los modos de herencia de otras coagulopatías varían. En los animales afectados la intensidad del sangrado por lo regular es inversamente proporcional a la concentración del factor coagulante individual interesado (la hemorragia es más copiosa en respuesta a la marcada reducción de la actividad del factor). Los signos clínicos suelen incluir formación de hematomas espontáneos (descriptos por los propietarios como "bultos") y sangrado dentro de las cavidades corporales, así como también signos compatibles con el "síndrome del cachorro apagado" y sangrado

prolongado desde el cordón umbilical luego del nacimiento. Las petequias y equimosis no se aprecian en estos pacientes. Los gatos con deficiencia congénita de factores coagulantes por lo regular no sangran en forma espontánea, sino que lo hacen en el intra o posoperatorio.

Los portadores del defecto pueden ser asintomáticos, pero suelen exhibir tiempos de coagulación prolongados in vitro. Ciertas deficiencias, incluyendo a los factores XII y XI, factor de Fletcher (precalicreína) y cininógeno de alto peso molecular, también se encuentran en pacientes de otro modo asintomáticos (sin sangrado excesivo) con TTPA muy prolongados. Sin embargo, la hemorragia masiva (y a menudo riesgosa para la vida) y posoperatoria (con inicio a las 24-36 horas de la cirugía) es habitual en los perros con deficiencia del factor XI.

La mayor parte de los perros y gatos con coagulopatías congénitas se tratan con terapia de sostén y transfusional; ninguna otra medida parece ser beneficiosa. Similar a los pacientes con otros defectos congénitos, los perros y gatos con coagulopatías no deberían ser reproducidos.

Deficiencia de vitamina K

La deficiencia de vitamina K en los animales pequeños por lo regular se debe a la ingestión de antagonistas (warfarina, difacinona o sus derivados, brodifacum y bromadiolona), aunque también puede suceder en pacientes con colestasis obstructiva, enfermedad intestinal infiltrativa y afecciones hepáticas. Los factores II, VII, IX y X son dependientes de la vitamina K, al igual que las proteínas C y S, dos anticoagulantes naturales. Debido a la importancia clínica del envenenamiento con raticidas, éste es el único que se describe a continuación.

La mayoría de los perros con intoxicación por raticidas son evaluados debido al colapso agudo y posible antecedente de la ingesta; también son habituales la tos, dolor torácico o disnea. Estos animales por lo regular tienen sintomatología compatible con sangrado secundario, como los hematomas y hemorragias intracavitarias. Los sitios más comunes del sangrado en los perros evaluados en nuestra clínica son los intratorácicos e intrapulmonares; algunos perros tienen magullamiento cutáneo superficial. Otras anormalidades comprenden membranas mucosas pálidas, anemia (por lo regular regenerativa si transcurre el tiempo suficiente desde el episodio hemorrágico agudo) e hipoproteinemia. La muerte súbita puede ocurrir como resultado de la hemorragia en el sistema nervioso central o pericárdica.

Si el raticida ha sido ingerido minutos a horas antes de la presentación, la inducción del vómito y administración de carbón activado pueden eliminar o neutralizar la mayor parte del veneno. Si la ingestión es cuestionable y no hay sintomatología de coagulopatía (por ej., hemotórax, hemoabdomen, magullamiento), se recomienda determinar el TP. Como el factor VII es la proteína dependiente de la vitamina K de vida más breve (vida media circulante de 4-6 horas), el TP suele prolongarse antes de que se evidencie el sangrado espontáneo. Los nuevos análisis para las proteínas inducidas por la ausencia de la vitamina K (PIVKA) también pueden colaborar en el diagnóstico temprano de la intoxicación con raticida, pero no se utilizan en nuestro hospital.

El perfil hemostático típico en el gato o perro con deficiencia de vitamina K sintomática revela la marcada prolongación del TP y TTPA. La prueba de PDF es positiva en más de la mitad de los perros afectados y existe trombocitopenia leve (70.000 a 125.000/µl), la cual posiblemente esté causada por el consumo plaquetario excesivo.

Estos animales por lo regular requieren transfusiones inmediatas de sangre entera reciente o plasma congelado reciente (o crioprecipitado) para completar los factores coagulantes (y glóbulos rojos si el paciente es anémico). Sin embargo, pueden transcurrir 12 horas antes que la terapia con vitamina K acorte en forma apreciable el TP (y luego incremente la coagulabilidad).

La vitamina K está disponible en varias formas, con la K_1 como más efectiva. La vitamina K_1 está disponible para uso oral y parenteral. La administración EV de la vitamina K no está recomendada, debido al riesgo de reacciones anafilácticas o formación de cuerpos de Heinz, mientras que las inyecciones IM en un perro con coagulopatía por lo usual redundan en la formación de hematomas. Si el paciente está bien hidratado se prefiere la administración SC de vitamina K_1 empleando aguja calibre 25 (dosis de ataque de 5 mg/kg, seguida en 8 horas por 2,5 mg/kg SC, divididas cada 8 horas). En forma reciente se recomendó la administración de dosis de ataque orales de vitamina K_1 para el tratamiento de los perros con intoxicación por raticidas (5 mg/kg con una comida grasa, luego 2,5 mg/kg dividido cada 8-12 horas). Como la vitamina K es liposoluble, su absorción se potencia si se administra con comidas grasas. Los pacientes con síndromes colestásicos o malabsortivos pueden requerir inyecciones SC continuadas. En los casos riesgosos el TP debe medirse cada 8 horas hasta su normalización.

Si el anticoagulante es warfarina u otra hidroxicumarina de primera generación, 1 semana de vitamina K_1 oral por lo usual es suficiente para revertir la coagulopatía. Sin embargo, si es indanediona o cualquiera de los anticoagulantes de segunda o tercera generación, la terapia oral con vitamina K_1 debe ser man-

tenida durante un mínimo de 3 semanas (y posiblemente hasta 6 semanas). Si se desconoce el raticida ingerido, se recomienda tratar durante 1 semana, en cuyo momento se suspende el tratamiento. Un TP se determina dentro de las 24-48 horas de la última dosis. Si el TP es prolongado, la terapia debe reinstituirse y mantenerse durante 2 semanas más y luego se repite el estudio.

DEFECTOS HEMOSTATICOS MIXTOS (COMBINADOS)

Coagulación intravascular diseminada

La CID, antiguamente denominada *coagulopatía de consumo* o *síndrome de desfibrinación*, es un síndrome complejo en el cual la coagulación intravascular excesiva conduce a las microtrombosis poliorgánicas y sangrado paradójico originado por la inactivación o consumo desmedido de las plaquetas y factores coagulantes secundarios a la hiperfibrinólisis. La CID no es una condición específica sino una ruta común en una variedad de procesos. Asimismo, la CID constituye un fenómeno dinámico en el cual el estado del paciente y los resultados de los estudios hemostáticos cambian en forma marcada, rápida y repetida durante el tratamiento. Este síndrome es relativamente común en caninos y felinos.

Patogenia

Varios mecanismos generales pueden conducir a la activación de la coagulación intravascular y por lo tanto al desarrollo de la CID. Estos abarcan:

- Daño endotelial
- Activación plaquetaria
- Liberación de "procoagulantes" tisulares

El daño endotelial por lo común se debe a la electrocución y golpe de calor, aunque también puede participar en la CID asociada a sepsis. Las plaquetas pueden ser activadas por una variedad de estímulos, pero sobre todo por infecciones virales (por ej., PIF en gatos). Los procoagulantes tisulares son liberados en varias condiciones clínicas comunes, incluyendo traumatismo, hemólisis, pancreatitis, infecciones bacterianas, hepatitis aguda y posiblemente algunas neoplasias (por ej., HSA).

El mejor medio para comprender la fisiopatología de la CID es considerar a todo el sistema vascular como un solo vaso gigante y la patogenia del disturbio como una exageración de los mecanismos hemostáticos normales. Una vez que se ha activado la cascada de la coagulación en este "vaso gigante" (diseminada dentro de la microvasculatura corporal), se producen varios eventos. Aunque se describen de manera secuencial, la mayor parte de ellos en realidad sucede de manera simultánea y la intensidad de cada uno varía con el tiempo, haciendo que el proceso sea dinámico en extremo.

Primero, se forman los tapones hemostáticos primario y secundario (véase pág. 1273); como esto ocurre en múltiples vasos pequeños a la vez, se forman grandes cantidades de trombos en la microcirculación. Si este proceso queda sin control, finalmente ocurre la isquemia. Durante esta excesiva coagulación intravascular se consumen plaquetas en grandes cantidades, fomentando trombocitopenia. Segundo, se activa el sistema fibrinolítico, causando lisis de los coágulos e inactivación (o lisis) de los factores coagulantes y deterioro de la función plaquetaria. Tercero, la AT III y quizás las proteínas C y S son consumidas en el intento de frenar la coagulación intravascular, con lo cual se "agotan" los anticoagulantes normales. Cuarto, la formación de fibrina dentro de la microcirculación lleva al desarrollo de la anemia hemolítica porque por estas bandas de fibrina (eritrocitos fragmentados o esquistocitos) se desgarran los glóbulos rojos.

Cuando se toman en consideración todos estos eventos, es fácil comprender: 1) por qué un animal con múltiple trombosis orgánica (causada por la excesiva coagulación intravascular y depleción de los anticoagulantes naturales) está sangrando en forma espontánea (como resultado de la trombocitopenia, deterioro de la función plaquetaria e inactivación de los factores coagulantes) y 2) por qué una de las opciones terapéuticas (véase pág. 1285) que puede detener el sangrado en animales con CID es la administración paradójica de heparina (si hay disponibilidad suficiente de AT III, la heparina detiene la coagulación intravascular, lo cual a su vez reduce la actividad del sistema fibrinolítico, liberando sus efectos inhibidores sobre los factores coagulantes y función plaquetaria).

Además de los fenómenos descriptos, el deterioro de la perfusión tisular redunda en el desarrollo de los "potenciadores" secundarios de la CID, incluyendo hipoxia; acidosis; disfunción hepática, renal y pulmonar y liberación del factor de depresión miocárdico. La función del sistema fagocítico-mononuclear (SFM) también se deteriora, de modo que los PDF y otros metabolitos, así como también las bacterias absorbidas desde el intestino, no pueden eliminarse desde la circulación. Estos factores también deben abordarse con la terapéutica (véase pág. 1285).

Una variedad de condiciones suelen asociarse con CID en caninos y felinos (tabla 89-10). En nuestra clínica, la CID sintomática (que cursa con sangrado) suele vincularse con HSA, seguida por sepsis, pancreatitis, anemia hemolítica, dilatación/vólvulo estomacal (DVE), enfermedad hepática y otras. La patogenia de la CID en los perros con HSA parece ser compleja y multifac-

TABLA 89-10

Afecciones asociadas con la coagulación intravascular diseminada, en orden relativo de frecuencia, en caninos y felinos

Caninos	Felinos
Hemangiosarcoma	Enfermedad hepática
Sepsis	Neoplasias (principalmente linfoma)
Anemia hemolítica inmune	*Peritonitis infecciosa felina*
Pancreatitis	
Electrocución	
Golpe de calor	
Enfermedad por gusanos cardiacos	
Otras neoplasias	

torial; antes se creía que el principal mecanismo disparador de la coagulación intravascular en los perros con esta neoplasia era el endotelio irregular anormal en el tumor (exposición al colágeno subendotelial y activación de la coagulación). Sin embargo, suponemos que algunos HSA caninos sintetizan un procoagulante, porque los perros con HSA diminutos pueden tener CID marcadas, mientras que algunos con HSA muy diseminados pueden mostrar una hemostasia normal. La CID sintomática es rara en extremo en los felinos, pero la evidencia hemostática de CID es común, representando cerca de dos tercios de los perfiles hemostáticos anormales en esta especie. La CID es común en gatos con enfermedad hepática, neoplasias malignas y PIF. *También hemos detectado CID sintomática en dos gatos* medicados con metimazol (Tapazole; Eli Lilly).

Características clínicas

Existen varias presentaciones clínicas en la CID canina; las dos variantes más comunes son la CID crónica silenciosa (subclínica) y aguda (fulminante). En la forma silenciosa crónica, el animal no presenta sangrado espontáneo pero la evaluación clinicopatológica del sistema hemostático revela anormalidades compatibles con este síndrome (véase a continuación). Esta forma de CID parece ser habitual en perros con cáncer o posiblemente otras condiciones crónicas. La forma aguda (fulminante) puede representar un fenómeno agudo verdadero (por ej., después de un golpe de calor, electrocución o pancreatitis aguda) o con mayor frecuencia, representa la descompensación aguda de un proceso silencioso crónico (por ej., HSA). Prescindiendo de la patogenia, los perros con CID aguda a menudo son atendidos por un sangrado espontáneo profuso, más los signos constitucionales secundarios a la anemia o trombosis parenquimatosa (insuficiencia orgánica terminal). Los signos clínicos de la hemorragia indican un sangrado primario (petequias, equimosis, sangrado de la mucosa) y secundario (sangre dentro de las cavidades corporales). También existe la evidencia clínica y clinicopatológica de disfunción orgánica (véase a continuación). La mayor parte de los gatos con CID reconocidos en nuestra clínica no tienen indicios de sangrado espontáneo. La mayoría de las manifestaciones clínicas en estos gatos corresponde a las asociadas con la enfermedad primaria.

Diagnóstico

Como la CID clínica es poco común en felinos, la descripción del diagnóstico y tratamiento se orienta hacia los caninos. Varias anormalidades hematológicas ayudan a sustentar el diagnóstico clínico presuntivo de la CID e incluyen anemia hemolítica regenerativa (aunque en ocasiones, como el animal tiene un proceso crónico como el cáncer, la anemia es arregenerativa), hemoglobinemia (causada por la hemólisis intravascular), fragmentos eritrocitarios o esquistocitos, trombocitopenia, neutrofilia con desvío a la izquierda y rara vez neutropenia. Muchos de estos rasgos se reconocen con el hematócrito y extendido sanguíneo de rutina.

Las alteraciones bioquímicas séricas en los perros con CID comprenden hiperbilirrubinemia (secundaria a hemólisis o trombosis hepática), azotemia e hiperfosfatemia (si hubo microembolización renal intensa), aumento de las actividades enzimáticas hepáticas (causado por la hipoxia o microembolización hepática), reducción del contenido de dióxido de carbono total (resultante de la acidosis metabólica) y panhipoproteinemia, si el sangrado tiene la magnitud suficiente.

El análisis de orina por lo usual revela hemoglobinuria y bilirrubinuria y en ocasiones proteinuria y cilindruria. Las muestras de orina en los perros con CID aguda no deben obtenerse mediante cistocentesis, porque puede haber sangrado intravesical o intramural marcado.

Las anormalidades hemostáticas en la CID canina incluyen trombocitopenia, prolongación del TP o TTPA (más del 25% del control concurrente), concentración de fibrinógeno normal o reducido, prueba de PDF positiva y reducción en la concentración de AT III. Si se evalúa, la fibrinólisis también demuestra estar incrementada en tales pacientes (por ej., reducida actividad del plasminógeno, aumento de la lisis del coágulo). En nuestra clínica, la CID se diagnostica si el paciente tiene cuatro o más de las anormalidades hemostáticas antes descriptas, de manera particular si existen esquistocitos.

Tratamiento

Una vez que se establece el diagnóstico de CID (o incluso si hay un elevado grado de sospecha) debe implementarse el tratamiento sin dilaciones. Lamentablemente, no hay ensayos clínicos controlados en medici-

TABLA 89-11

Tratamiento de los pacientes caninos y felinos con coagulación intravascular diseminada

Eliminar la causa desencadenante

Detener la coagulación intravascular
- Heparina
  - Minidosis: 5-10 UI/kg SC cada 8 hs
  - *Dosis reducida: 100-200 UI/kg SC cada 8 hs*
  - Dosis intermedia: 300-500 UI/kg SC o EV cada 8 hs
  - Dosis elevada: 750-1000 UI/kg SC o EV cada 8 hs
- Sangre o hemoderivados (suministran antitrombina III y factores coagulantes)

Mantener la perfusión parenquimatosa
- Fluidoterapia agresiva

Prevenir complicaciones secundarias
- Oxígeno
- Corregir desequilibrios ácido/base
- Antiarrítmicos
- Antibióticos

na veterinaria que evalúen los efectos de los diferentes tratamientos en los perros con CID. En consecuencia, la siguiente descripción refleja nuestras creencias en el manejo de la CID canina (tabla 89-11).

Sin lugar a dudas, la remoción o eliminación de la causa desencadenante constituye la principal meta terapéutica en los perros con CID. Empero, esto rara vez es posible. Las condiciones en las que pueden eliminarse las causas desencadenantes incluyen HSA primario (escisión quirúrgica), HSA diseminado o metastásico (quimioterapia; véase pag. 1221), sepsis (tratamiento antimicrobiano apropiado) y anemia hemolítica inmune (tratamiento inmunosupresor). En el resto de las circunstancias (por ej., electrocución, golpe de calor, pancreatitis), rara vez puede erradicarse la causa a corto plazo. Por lo tanto, el tratamiento de los perros con CID se orienta a:

- Detener la coagulación intravascular
- Mantener una buena perfusión parenquimatosa
- Prevenir las complicaciones secundarias

Se debe recordar que si la sangre y hemoderivados estuvieran disponibles en forma ilimitada (tal el caso en muchos hospitales humanos), los perros con CID no morirían por el choque hipovolémico. La mayor parte de los perros con CID mueren por la disfunción pulmonar o renal. En nuestra clínica, los "pulmones de CID" (hemorragias intrapulmonares con microtrombos septales alveolares) parecen ser la causa habitual de la muerte en estos pacientes.

Detención de la coagulación intravascular En nuestra clínica utilizamos una modalidad dual para detener la coagulación intravascular: administración de heparina y de sangre o hemoderivados. Como se mencionara, la heparina es un cofactor de la AT III y por lo tanto no es efectiva para prevenir la activación de la coagulación a menos que exista suficiente actividad AT III en el plasma. Como la actividad AT III en los animales con CID por lo usual es reducida (como resultado del consumo y posiblemente inactivación), el paciente debe estar provisto con suficientes cantidades de este anticoagulante. El medio más eficiente para alcanzar esto es la administración de sangre entera reciente o plasma reciente congelado (o crioprecipitado). El viejo adagio de que la administración de sangre o hemoderivados a un perro con CID es análogo a "echar leña al fuego" no ha sido verdadero en nuestra experiencia. En consecuencia, no deben evitarse la sangre o sus derivados sólo por esta creencia.

La heparina históricamente ha sido empleada en el tratamiento de la CID humana y canina. Sin embargo, todavía existen controversias sobre sus beneficios. En nuestra clínica la tasa de sobrevida en los perros con CID ha incrementado en forma marcada desde que iniciamos la rutina de emplear heparina y hemoderivados. Si bien esto también puede atribuirse a las mejoras en la atención del paciente, suponemos que la heparina es provechosa en tales casos y por cierto puede ser la responsable de la mayor tasa de sobrevida.

La heparina sódica se administra en un amplio rango de dosis. Tradicionalmente existen cuatro rangos posológicos:

- Minidosis: 5-10 UI/kg, SC, cada 8 horas
- Dosis reducida: 100-200 UI/kg, SC, cada 8 horas
- Dosis intermedia: 300-500 UI/kg, SC o EV, cada 8 horas
- Dosis elevada: 750-1000 UI/kg, SC o EV, cada 8 horas

En nuestro hospital como rutina empleamos heparina en minidosis combinada con la transfusión de sangre o hemoderivados. El fundamento es que esta dosis de heparina no prolonga el TCA o TTPA en los perros normales (se requiere un mínimo de 150-250 UI/kg cada 8 horas para prolongar el TTPA en los perros normales) y parece tener actividad biológica en ellos, dado que algunos de los signos clínicos y anormalidades hemostáticas se revierten en los animales que la reciben. El hecho de no prolongar el TTPA o TCA es una enorme ventaja en los perros con CID. Por ejemplo, si un perro con CID recibe heparina en dosis reducida o intermedia, luego es imposible predecir, sobre la base de los parámetros hemostáticos, si la prolongación del TTPA se debe al exceso de la heparina administrada o la progresión del síndrome. Cuando las determinaciones de la heparina tengan mayor disponibilidad, esto puede transformarse en un punto discutible. Hasta entonces, nuestra impresión es que si

un animal con CID recibe heparina en minidosis y muestra prolongación del TCA o TTPA, la condición de base está empeorando y por ende se requiere un cambio terapéutico. La primera dosis de heparina por lo regular se agrega a la sangre o plasma a ser transfundido y se deja reposar a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. Esto puede facilitar una mejor interacción heparina-AT III in vitro, de manera que al administrarse la sangre o plasma, el complejo heparina-AT III ya está formado y activo.

Si hay evidencia de microtrombosis marcada (por ej., azotemia significativa con isostenuria, hiperactividad enzimática hepática), disnea o hipoxemia, puede emplearse heparina en dosis intermedia o elevada, con la meta de prolongar el TCA 2-2,5 veces el valor basal (o normal si el tiempo basal ya estaba prolongado). Si ocurre la hiperheparinización, puede administrarse sulfato de protamina mediante infusión EV lenta (1 mg por cada 100 UI de la última dosis de heparina; 50% de la dosis calculada se administra 1 hora después de la heparina y el 25% a las 2 horas). El resto de la dosis puede suministrarse si hay indicación clínica. El sulfato de protamina debe ser administrado con cautela, porque puede asociarse con anafilaxia aguda en el perro. Una vez que se alcanza la mejoría de los parámetros clínicos y clinicopatológicos, la dosis de heparina debe reducirse en forma gradual (durante 1-3 días).

También puede administrarse la aspirina para prevenir la activación plaquetaria y así detener la coagulación intravascular. Se recomendaron dosis de 5-10 mg/kg bucal, cada 12 horas en perros y cada 3 días en gatos, aunque en nuestra experiencia la aspirina rara vez tiene beneficios clínicos. Si se la emplea, el paciente debe ser vigilado de cerca por sangrado gastrointestinal profuso, porque esta droga antiinflamatoria no esteroide puede inducir ulceración digestiva, la cual podría ser catastrófica en un perro con coagulopatía grave, como la CID.

Mantenimiento de una buena perfusión parenquimatosa Esta medida se logra mejor con fluidoterapia agresiva consistente en cristaloides o expansores plasmáticos como el dextrán (véase tabla 89-11). El propósito de esta terapia es diluir los factores coagulantes y fibrinolíticos en la circulación, irrigar los microtrombos desde la microcirculación y mantener la permeabilidad de las arteriolas precapilares, de modo que la sangre alcance las áreas donde es eficiente el intercambio de oxígeno. Sin embargo, se debe tener la cautela de no sobrehidratar al paciente con menoscabo funcional renal o pulmonar.

Prevención de las complicaciones secundarias Como se mencionara, son numerosas las complicaciones que ocurren en la CID canina. La atención debe dirigirse hacia el mantenimiento de la oxigenación (mediante máscara, jaula o catéter nasofaríngeo), corrección de la acidosis, anulación de las arritmias cardíacas y prevención de las infecciones bacterianas secundarias (la mucosa gastrointestinal isquémica ya no funciona como una barrera efectiva contra los microorganismos, las bacterias son absorbidas y no pueden ser depuradas por el SFM hepático y se produce la sepsis).

El pronóstico para los perros con CID todavía es grave. Sin embargo, si puede controlarse la causa incitante, la mayoría se recuperará en respuesta al tratamiento apropiado.

TROMBOSIS

Los fenómenos trombóticos y tromboembólicos parecen ser considerablemente menos corrientes en felinos y caninos que en los seres humanos. La reducida prevalencia de las condiciones trombóticas en los gatos y perros parece ser real y no artificial (no reconocida).

Diversas situaciones pueden redundar en trombosis o tromboembolismo, incluyendo estasis sanguínea, activación de la coagulación intravascular en un área de endotelio anormal (o lesionado), reducida actividad de los anticoagulantes naturales y disminución (o deterioro) de la fibrinólisis. La trombosis se ha reconocido a nivel clínico en asociación con cardiomiopatía, hiperadrenocorticismo, enteropatía y nefropatía perdedoras de proteínas y anemia hemolítica inmunomediada.

La detención del flujo (y posiblemente una superficie endotelial irregular) parecen ser la principal causa en los gatos con tromboembolismo aórtico (ilíaco) secundario a cardiomiopatía hipertrófica (véase pág. 126). La hipoactividad del anticoagulante natural AT III parece ser responsable por la trombosis presente en perros con nefropatía o enteropatía perdedora de proteínas. Esta reducida actividad puede originarse en el hecho que la AT III es una molécula relativamente pequeña (más o menos 60.000 daltons) que se pierde en la orina o contenidos intestinales de los pacientes con tales enfermedades. La trombosis en los perros con hiperadrenocorticismo se relaciona con el efecto inhibitorio de los corticosteroides sobre la síntesis del activador del plasminógeno por los macrófagos.

En forma reciente se ha reconocido un incremento del riesgo tromboembólico en los perros con AHI. Aunque la patogenia de estos disturbios es esquiva, la liberación de "procoagulantes" desde los eritrocitos lisados fue incriminada como etiología.

Los perros y gatos con alto riesgo de trombosis o tromboembolismo deberían recibir anticoagulantes. Las dos drogas de empleo corriente en los gatos y perros con riesgo de esta condición son la aspirina y heparina. Los derivados cumarínicos son de prescripción rutinaria en pacientes humanos, pero no en caninos o felinos

porque en los animales tratados con ellos se reconocieron sangrados excesivos. En informes recientes de personas con deficiencia de AT III, se sugirió que ciertos esteroides anabólicos como el estanozolol (Winstrol V; Winthrop, Nueva York, N.Y.) también pueden reducir el riesgo de afecciones trombóticas como resultado de su efecto estimulante sobre el sistema fibrinolítico. Las dosis de heparina y aspirina se encuentran en las páginas 1286 y 1287. El reconocimiento y manejo del tromboembolismo pulmonar se detallan en la página 336.

LECTURAS SUGERIDAS

Bick RL: Disseminated intravascular coagulation, *Hematol Oncol Clin North Am* 6:1259-1285, 1992.

Brooks M et al: Epidemiologic features of von Willebrand's disease in Doberman Pinschers, Scottish Terriers, and Shetland Sheepdogs, *J Am Vet Med Assoc* 200:1123-1127, 1992.

Couto CG, Hammer AS: Disorders of hemostasis. In Sherding RG, editor: *The cat: diseases and clinical management*, ed 2, New York, 1994, Churchill Livingstone.

Dodds WJ: Hereditary and acquired hemorrhagic disorders in animals, *Prog Hemost Thromb* 2:215-247, 1974.

Feldman BF: Coagulopathies in small animals, *J Am Vet Med Assoc* 179:559-563, 1981.

Feldman BF et al: Disseminated intravascular coagulation: antithrombin, plasminogen, and coagulation abnormalities in 41 dogs, *J Am Vet Med Assoc* 179:151-154, 1981.

Grindem CB et al: Epidemiologic survey of thrombocytopenia in dogs: a report on 987 cases, *Vet Clin Pathol* 20:38-43, 1991.

Kraus KH et al: Effect of desmopressin acetate on bleeding times and plasma von Willebrand factor in Doberman Pinscher dogs with von Willebrand's disease, *Vet Surg* 18:103-109, 1989.

Lewis DC, Meyers KM: Canine idiopathic thrombocytopenic purpura, *J Vet Intern Med* 10:207-216, 1996.

Millis DL et al: Abnormal hemostatic profiles and gastric necrosis in canine gastric dilatation-volvulus, *Vet Surg* 22:93-97, 1993.

Panciera DL, Johnson GS: Plasma von Willebrand factor antigen concentration in dogs with hypothyroidism, J Am Vet Med Assoc 205:1550-1553, 1994.

Peterson JL et al: Hemostatic disorders in cats: a retrospective study and review of the literature, J Vet Intern Med 9:298-303, 1995.

Ramsey CC et al: Use of streptokinase in four dogs with thrombosis, *J Am Vet Med Assoc* 209:780-785, 1996.

Spurling NW: Hereditary disorders of hemostasis in dogs: a critical review of the literature, *Vet Bull* 50:151-173, 1980.

CAPITULO 90

Linfadenopatía y esplenomegalia

ANATOMIA E HISTOLOGIA APLICADAS, *1289*

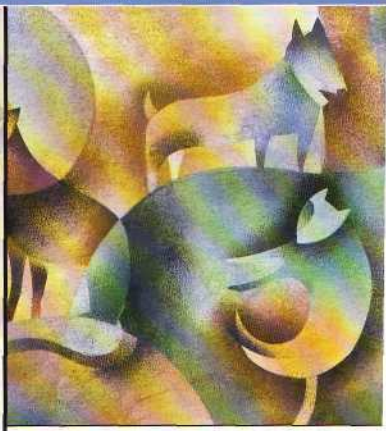
FUNCION, *1290*

LINFADENOPATIA, *1290*

ESPLENOMEGALIA, *1293*

APROXIMACION A LOS PACIENTES CON LINFADENOPATIA O ESPLENOMEGALIA, *1296*

MANEJO DE LOS PACIENTES CON LINFADENOPATIA O ESPLENOMEGALIA, *1299*



ANATOMIA E HISTOLOGIA APLICADAS

Los ganglios linfáticos y bazo constituyen la principal fuente de células inmunológicas y fagocíticas-mononucleares (FM) en el cuerpo. Como estas estructuras linfoides están en un estado dinámico constante, en forma continua cambian de forma y tamaño en respuesta a los estímulos antigénicos. En general la respuesta de las células dentro del ganglio linfático a los diferentes estímulos es similar a la que ocurre en el bazo. Sin embargo, el bazo responde primariamente a los antígenos transportados por la sangre (sobre todo microorganismos no opsonizados), mientras que los ganglios linfáticos responden a los antígenos que arriban por los linfoductos aferentes (respuesta tisular local). En este capítulo se revisan en forma breve las respuestas ganglionares y esplénicas a los diferentes estímulos.

Los ganglios linfáticos caninos y felinos son estructuras reniformes, encapsuladas, bien desarrolladas, responsables por la filtración de la linfa y participación en las reacciones inmunológicas. La figura 90-1 muestra la anatomía microscópica básica de un ganglio linfático en un carnívoro. Está compuesto

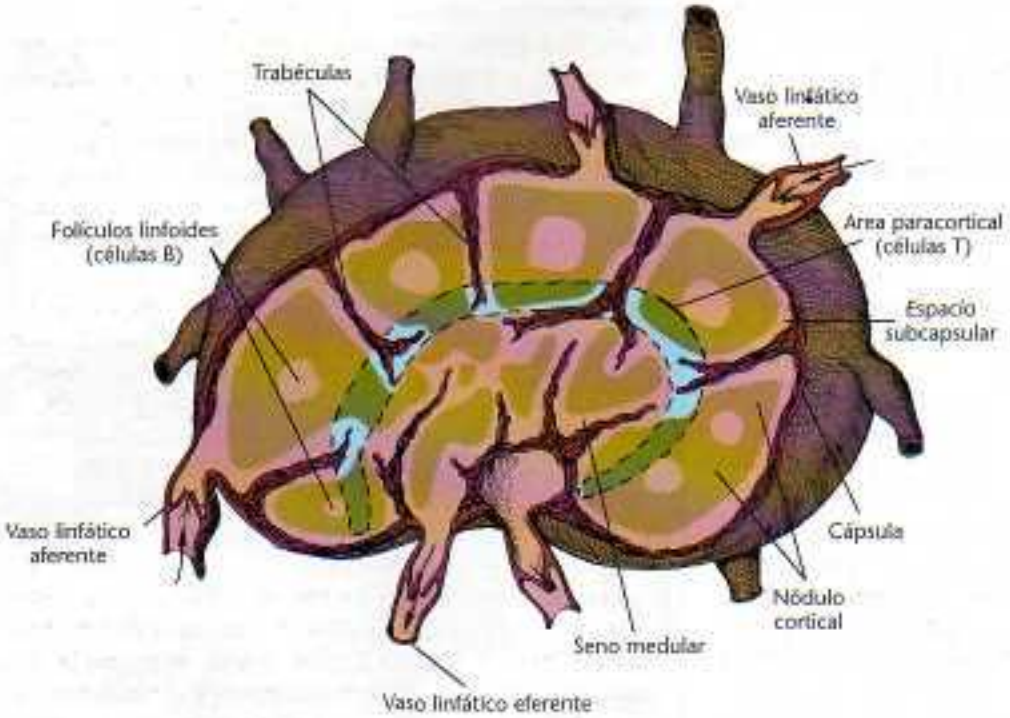


Figura 90-1 Anatomía microscópica de un ganglio linfático típico en un carnívoro. Para una descripción detallada véase el texto. (De Couto CG: Diseases of the lymph nodes and spleen. En Ettinger SJ, editor: *Textbook of veterinary internal medicine–diseases of the dog and cat*, ed 3, Filadelfia, 1989, WB Saunders.)

por una cápsula, espacios subcapsulares, corteza, paracorteza y médula. Cada una de estas áreas tiene funciones específicas. La *cápsula* circunda y soporta las restantes estructuras intraganglionares (estroma). Los *espacios* (o senos) *subcapsulares* contienen sobre todo células FM responsables por la "filtración" de las partículas que arriban a través de los linfoductos aferentes y presentación de los antígenos a las células linfoides. La *corteza* contiene las áreas de células B en los centros germinales. La *paracorteza* está compuesta primariamente por las células T y por lo tanto participa en la inmunidad mediada por células. La *médula* contiene los cordones medulares, donde persisten las células B comisionadas y pueden expandirse hacia las áreas sólidas de células plasmáticas en respuesta a la estimulación antigénica. Entre los cordones medulares, los senos medulares forman un filtro endotelial que contiene cantidades variables de células FM, las cuales "tamizan" la linfa eferente. La linfa fluye desde la médula hasta los linfáticos eferentes en el hilio.

El conocimiento de las diferentes características histológicas y funcionales de estas regiones anatómicas facilita la comprensión de la patogenia de la linfadenopatía. Por ejemplo, un ganglio linfático que reacciona a una infección bacteriana tiene en primer lugar hiperplasia de células B, caracterizada por aumentos en las cantidades de folículos secundarios. Esta compartimentalización histológica/funcional debe recordarse cuando se interpretan las muestras citológicas o histopatológicas del ganglio linfático.

FUNCION

Las dos funciones principales del ganglio linfático son filtrar el material particulado y participar en los procesos inmunológicos. El material particulado se filtra a medida que la linfa fluye a través de las áreas ricas en células FM, mientras transita de los linfoductos aferentes a los eferentes. Durante este tránsito, el material particulado es captado y procesado por las células FM y presentado a las células linfoides para generar una respuesta inmune humoral o celular.

El bazo tiene múltiples funciones, incluyendo la hematopoyesis, filtración y fagocitosis, remodelado de los glóbulos rojos, remoción de las inclusiones intraeritrocíticas, reservorio de la sangre, metabolismo del hierro y funciones inmunológicas. Debido a su naturaleza no sinusal, el bazo felino parece ser menos eficiente en la remoción de las inclusiones intracelulares que su contraparte canina.

LINFADENOPATIA

Etiología y patogenia

La linfadenopatía se define como el agrandamiento del ganglio linfático. De acuerdo a la distribución, se aplican los siguientes términos para caracterizarla. La linfadenopatía *solitaria* o *aislada* es el agrandamiento de un solo ganglio linfático. La *regional* es el agrandamiento de una cadena de ganglios linfáticos que drenan una región anatómica específica. La linfadenopa-

tía *generalizada* es el agrandamiento ganglionar multicéntrico que afecta a más de un área anatómica. Las linfadenopatías también pueden clasificarse como *superficiales* o *profundas* (o *viscerales*), de acuerdo a su localización anatómica.

Los ganglios linfáticos se agrandan como una consecuencia de la proliferación de las células normales o infiltración con células normales o anormales. Rara vez, el agrandamiento ganglionar es el resultado de los cambios vasculares (hiperemia, congestión, neovascularización, edema).

Cuando las células normales proliferan dentro de un ganglio linfático en respuesta a los estímulos antigénicos (por ej., vacunación, infección), se aplica el término *linfadenopatía reactiva* (o *hiperplasia linfoglandular*) para definir la linfadenopatía resultante. Las células linfoides y FM proliferan en respuesta a los estímulos inmunológicos e infecciosos, aunque en ocasiones no puede identificarse la etiología de la linfadenopatía reactiva. Como estas estructuras linfoides suelen recibir muchos antígenos en forma simultánea, la proliferación celular que ocurre en las linfadenopatías reactivas es policlonal (hay una amplia variedad de tipos celulares linfoides y FM en las muestras citológicas o histopatológicas).

Cuando los leucocitos polimorfonucleares o macrófagos predominan en los infiltrados celulares, se emplea la denominación *linfadenitis*. Esta por lo usual, pero no siempre, es secundaria a procesos infecciosos. Dependiendo del tipo celular predominante en el infiltrado, las linfadenitis se clasifican como *supurativa* (predominio de neutrófilos), *granulomatosa* (los macrófagos son las células predominantes), *piogranulomatosa* (predominan los macrófagos y neutrófilos) o *eosinofílica* (los eosinófilos representan el principal tipo celular). Un área focal de inflamación supurativa con liquefacción marcada (pus) se denomina *absceso ganglionar*. Los agentes etiológicos que ocasionan los diferentes tipos de linfadenitis se listan en la tabla 90-1.

Las *linfadenopatías infiltrativas* por lo usual se deben al desplazamiento de las estructuras linfoglandulares normales por células neoplásicas y más rara vez por la hematopoyesis extramedular. Las neoplasias que afectan a los ganglios linfáticos pueden ser tumores hematopoyéticos *primarios* o neoplasias *secundarias* (metastásicas) (véase pág. 1172). La infiltración linfoglandular por tumores hematopoyéticos (linfoma) constituye una de las causas más comunes de la linfadenopatía generalizada en los perros.

Características clínicas

Desde el punto de vista clínico es importante familiarizarse con la localización y características palpatorias de los ganglios linfáticos normales, los cuales siempre deberían ser evaluados durante el examen físico de rutina. Los siguientes ganglios linfáticos son palpables en perros y gatos normales: mandibulares, preescapulares (o cervicales superficiales), axilares (en aproximadamente la mitad de los casos), inguinales superficiales y poplíteos (*fig. 90-2*). Los ganglios linfáticos que sólo son palpables cuando se agrandan en forma marcada incluyen los faciales, retrofaríngeos, mesentéricos e ilíacos (sublumbares).

Cuando se evalúan perros y gatos con linfadenopatía o esplenomegalia difusa, el clínico puede obtener información significativa a partir de la anamnesis. Ciertas enfermedades tienen prevalencia geográfica o estacional definida, incluyendo la leishmaniasis (Mediterráneo europeo), intoxicación por salmón (noroeste del Pacífico) y algunas micosis sistémicas (por ej., histoplasmosis en el valle ribereño de Ohio). Los signos clínicos sistémicos (constitucionales) por lo regular se presentan en perros con micosis sistémicas, intoxicación con salmón, fiebre maculosa de las Montañas Rocosas (FMMR), ehrlichiosis, leishmaniasis y leucemia aguda. Las manifestaciones clínicas son raras o faltan en los perros y gatos con leucemias crónicas, la mayoría de los linfomas y linfadenopatías reactivas que ocurren luego de la vacunación. Los signos clínicos en los perros y gatos con linfadenopatía o es-

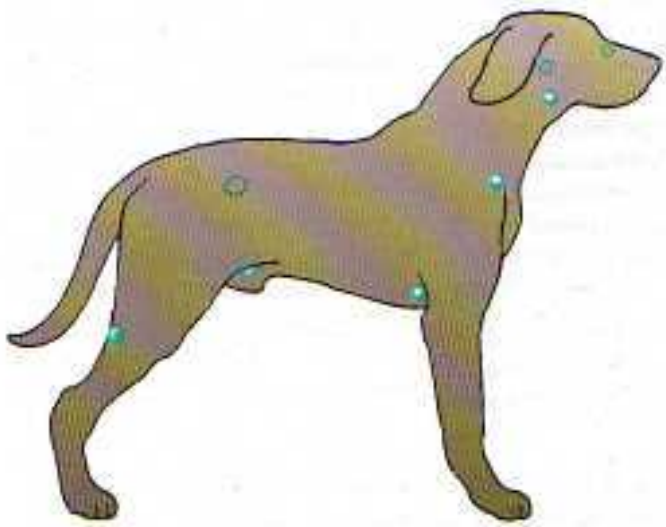


Figura 90-2 Distribución anatómica de los ganglios linfáticos de interés clínico en el perro. Los ganglios felinos respetan la misma localización general. Los ganglios linfáticos representados por círculos oscuros incluyen, desde craneal hacia caudal, mandibular, preescapular, axilar, inguinal superficial y poplíteo. Los ganglios linfáticos mostrados con círculos abiertos incluyen, desde craneal hacia caudal, facial, retrofaríngeo e ilíaco o sublumbar. (De Couto CG: Diseases of the lymph nodes and spleen. En Ettinger SJ, editor: *Textbook of veterinary internal medicine-diseases of the dog and cat*, ed 3, Filadelfia, 1989, WB Saunders.)

TABLA 90-1

Clasificación de las linfadenopatías en caninos y felinos

Tipo	Especie
Linfadenopatías proliferativas e inflamatorias	
Infecciosas	
Bacteriana	
Actinomyces sp	C, F
Borrelia burgdorferi	C
Brucella canis	C
Corynebacterium sp	F
Micobacterias	C, F
Nocardia sp	C, F
Estreptococos	C, F
Linfadenopatía estreptocócica contagiosa	F
Yersinia pestis	F
Infección bacteriana localizada	C, F
Septicemia	C, F
Rickettsial	
Ehrlichiosis	C, F
Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas	C
Intoxicación por salmón	C
Fúngica	
Aspergilosis	C, F
Blastomicosis	C, F
Coccidioidomicosis	C
Criptococosis	C, F
Histoplasmosis	C, F
Faeohifomicosis	C, F
Ficomicosis	C, F
Esporotricosis	C, F
Otras micosis	C, F
Algas	
Protothecosis	C, F
Parasitaria	
Babesiosis	C
Cytauxzoonosis	F
Demodicosis	C, F
Hepatozoonosis	C
Leishmaniasis	C
Neospora caninum	C
Toxoplasmosis	C, F
Tripanosomiasis	C
Viral	
Enteritis virales caninas	C
Virus de inmunodeficiencia felina	F
Peritonitis infecciosa felina	F
Virus de leucemia felina	F
Hepatitis infecciosa canina	C
Sin clasificar	
Pneumocystis carinii	C
No infecciosas	
Linfadenopatía dermatopática	C, F
Reacciones medicamentosas	C, F
Idiopática	C, F
Hiperplasia linfoglandular periférica distintiva	F
Vascularización plexiforme de los ganglios linfáticos	F
Condiciones inmunomediadas	
Lupus eritematoso sistémico	C, F
Artritis reumatoidea	C
Poliartritis inmunomediadas	C, F
Adivas de los cachorros	C
Otras condiciones inmunomediadas	C, F
Inflamación localizada	C, F
Posvacunal	C, F
Linfadenopatías infiltrativas	
Neoplásicas	
Neoplasias hemolinfáticas primarias	
Leucemias	C, F
Linfomas	C, F
Granulomatosis linfomatoide	C, F?
Histiocitosis maligna	C, F
Mieloma múltiple	C, F
Enfermedad de células cebadas sistémica	C, F
Neoplasias metastásicas	
Carcinomas	C, F
Melanomas malignos	C
Tumores de células cebadas	C, F
Sarcomas	C, F
No neoplásicas	
Complejo granuloma eosinofílico	F, C?
Infiltración de células cebadas (no neoplásica)	C, F

C, Caninos; F, felinos; ?, escasamente documentado.
Modificado de Hammer AS, Couto CG: Lymphadenopathy. En Fenner NR: *Quick reference to veterinary medicine*, ed 2, Filadelfia, 1991, JB Lippincott.

plenomegalia son indefinidos e inespecíficos, por lo usual relacionados con la enfermedad primaria y comprenden anorexia, pérdida ponderal, debilidad, distensión abdominal, vómito, diarrea o poliuria/polidipsia (PU/PD) (por ej., perros con hipercalcemia por linfoma), o una combinación de estos. En ocasiones, el agrandamiento ganglionar puede causar signos obstructivos o compresivos (por ej., disfagia por agrandamiento de ganglios retrofaríngeos, tos por linfadenopatía traqueobronquial, edema).

La distribución de la linfadenopatía también es de importancia diagnóstica. En los pacientes con linfadenopatía solitaria o regional, el área drenada por el o los ganglios linfáticos debe examinarse en forma meticulosa, porque en general se localizará la lesión primaria. La mayoría de los casos de linfadenopatías solitaria

TABLA 90-2

Correlación entre presentación clínica y etiología en caninos y felinos con linfadenopatía en el medioeste de los Estados Unidos (en orden relativo de importancia)

	Solitaria/regional	
Generalizada	**Superficial**	**Intracavitaria**
Linfoma	Absceso	Histoplasmosis (A, T)
Histoplasmosis	Enfermedad periodontal	Blastomicosis (T)
Blastomicosis	Paroniquia	aCA glándulas perianales (A)
Posvacunal	Piodermia profunda	aCA glándulas apocrinas (A)
Ehrlichiosis canina	Demodicosis	Tumores pulmonares primarios (T)
Leucemias	MCT	Linfoma (A, T)
Brucelosis	Melanoma maligno	MCT (A, T)
ECCS	CGE	aCA prostático (A)
Mieloma múltiple	Linfoma	GL (T)
Histiocitosis maligna		Tuberculosis (T)
LES		
Otros		

T, Tórax; A, abdomen; aCA, adenocarcinoma; MCT, tumor de células cebadas; ECCS, enfermedad de células cebadas sistémica; CGE, complejo granuloma eosinofílico; GL, granulomatosis linfomatoide; LES, lupus eritematoso sistémico.

o regional superficiales en perros y gatos proviene de procesos inflamatorios (o infecciosos) localizados o de neoplasias metastásicas (menos corriente), mientras que muchos de los pacientes con linfadenopatías solitaria o regional profundas (intraabdominal, intratorácica) se deben a metástasis tumorales o enfermedades infecciosas sistémicas (por ej., micosis sistémicas). Muchos casos de linfadenopatía generalizada se deben a infecciones fúngicas sistémicas o rickettsiales (en perros), hiperplasia inespecífica (principalmente en gatos) o linfoma (en caninos) (tabla 90-2).

Las características palpatorias de los ganglios linfáticos también son importantes. En la mayoría de los perros y gatos con linfadenopatía, prescindiendo de la distribución, los ganglios linfáticos son firmes, irregulares e indoloros; su temperatura es normal al tacto (linfadenopatías frías) y no se adhieren a las estructuras circundantes. Sin embargo, en pacientes con linfadenitis los ganglios linfáticos pueden estar más blandos, sensibles y calientes que lo normal; también pueden adherirse a las estructuras circundantes (linfadenopatía fija). Además las linfadenopatías fijas pueden ser la principal característica en perros y gatos con lesiones metastásicas y linfomas con invasión extracapsular.

El tamaño de los ganglios linfáticos afectados también es de interés. La linfadenopatía masiva (tamaño ganglionar de 5 a 10 veces el normal) ocurre casi con exclusividad en los perros con linfoma o linfadenitis (abscedación ganglionar). En los gatos el síndrome de *hiperplasia ganglionar distintiva suele redundar en* linfadenopatía masiva. Rara vez, los ganglios linfáticos metastásicos exhiben este grado de agrandamiento. Los perros con intoxicación por salmón también pueden tener linfadenopatía generalizada marcada como rasgo principal, precedida o junto con diarrea sanguinolenta. El agrandamiento leve a moderado de los ganglios linfáticos (2 a 4 veces el tamaño normal) ocurre sobre todo en una variedad de linfadenopatías reactivas e inflamatorias (por ej., ehrlichiosis, FMMR, micosis sistémicas, leishmaniasis, enfermedades inmunomediadas) y en las leucemias.

Como ya se mencionara, siempre debe explorarse con cautela el área que drena el o los ganglios linfáticos agrandados, prestando particular atención a la piel, subcutáneo y hueso. En los perros y gatos con linfadenopatía generalizada, también es importante evaluar otros órganos hemolinfáticos, incluyendo bazo, hígado y médula ósea.

ESPLENOMEGALIA

Etiología y patogenia

La esplenomegalia se define como el agrandamiento localizado o difuso del bazo. El término *esplenomegalia localizada* (o *masa esplénica*) refiere a un agrandamiento palpable localizado del bazo. El agrandamiento esplénico difuso ocurre como una consecuencia de la proliferación de células normales o infiltración con células normales o anormales. Rara vez, el agrandamiento esplénico difuso puede producirse como resultado de cambios vasculares (hiperemia, congestión). *La esplenomegalia focal es más común en perros* y la difusa lo es en los gatos.

Existen cuatro categorías principales de *esplenomegalia difusa* en términos de su patogenia: *hiperplasia*

TABLA 90-3

Clasificación patogénica de la esplenomegalia canina y felina

Tipo	Especie
Esplenomegalia inflamatoria e infecciosa	
Esplenitis supurativa	
Heridas abdominales penetrantes	C, F
Cuerpos extraños migratorios	C, F
Endocarditis bacteriana	C, F?
Septicemia	C, F
Torsión esplénica	C
Toxoplasmosis	C, F
Hepatitis infecciosa canina (aguda)	C
Micobacteriosis (tuberculosis)	C, F
Esplenitis necrotizante	
Torsión esplénica	C
Neoplasia esplénica	C
Hepatitis infecciosa canina (aguda)	C
Salmonelosis	C, F
Esplenitis eosinofílica	
Gastroenteritis eosinofílica	C, F?
Síndrome hipereosinofílico	F
Esplenitis linfoplasmocítica	
Hepatitis infecciosa canina (crónica)	C
Ehrlichiosis (crónica)	C
Piómetra	C, F
Brucelosis	C
Hemobartonelosis	C, F
Leishmaniasis	C
Esplenitis granulomatosa	
Histoplasmosis	C, F
Micobacteriosis (tuberculosis)	C, F
Leishmaniasis	C
Esplenitis piogranulomatosa	
Blastomicosis	C, F?
Esporotricosis	C
Peritonitis infecciosa felina	F
Micobacteriosis (tuberculosis)	C, F
Esplenomegalia hiperplásica	
Endocarditis bacteriana	C
Brucelosis	C
Discoespondilitis	C
Lupus eritematoso sistémico	C, F
Desórdenes hemolíticos (véase texto)	C, F
Esplenomegalia congestiva	
Farmacológica (véase texto)	C, F
Hipertensión portal	C, F
Torsión esplénica	C
Esplenomegalia infiltrativa	
Neoplásica	
Leucemias agudas y crónicas	C, F
Mastocitosis sistémica	C, F
Histiocitosis maligna	C, F
Linfoma	C, F
Mieloma múltiple	C, F
Neoplasia metastásica	C, F (rara)
No neoplásica	
Hematopoyesis extramedular	C, F?
Síndrome hipereosinofílico	F
Amiloidosis	C

C, Caninos; F, felinos; ?, escasamente documentada.

Modificado de Couto CG: Diseases of the lymph nodes and spleen. En Ettinger SJ, editor: *Textbook of veterinary internal medicine–diseases of the dog and cat*, ed 3, Filadelfia, 1989, WB Saunders.

linforreticular, cambios inflamatorios (*esplenitis*), *infiltración* con células o sustancias anormales (por ej., amiloidosis) y *congestión* (tabla 90-3).

El bazo comúnmente reacciona a los antígenos presentes en la sangre y destrucción de los eritrocitos con hiperplasia de los componentes FM y linfoides. Esta hiperplasia se ha referido como "hipertrofia por trabajo", porque suele redundar en grados variables de agrandamiento esplénico. La esplenomegalia hiperplásica parece ser común en los perros con endocarditis bacteriana subaguda, lupus eritematoso sistémico y procesos bacteriémicos crónicos tales como la discoespondilitis y brucelosis.

Se ha reconocido durante algún tiempo que la fagocitosis eritrocitaria por el sistema FM esplénico humano lleva a la hiperplasia de esta población celular, promoviendo la esplenomegalia. Lo mismo parece suceder en caninos y felinos con ciertos procesos hemolíticos, incluyendo anemia hemolítica inmune, hemólisis medicamentosa, anemia por deficiencia de piruvato cinasa, anemia por deficiencia de fosfofructocinasa, hemólisis no esferocítica familiar en Caniches y Beagles, hemólisis por cuerpos de Heinz y hemobartonelosis (véase pág. 1243).

Como en los ganglios linfáticos, si predominan los leucocitos polimorfonucleares o macrófagos en el infiltrado celular, se aplica el término *esplenitis*. Los exudados también se clasifican de acuerdo al tipo celular como *supurativos, granulomatosos, piogranulomatosos* o *eosinofílicos*. También pueden formarse *abscesos* esplénicos a menudo en asociación con la perforación por un cuerpo extraño. La esplenitis *necrotizante* causada por microorganismos gasógenos puede ocurrir en perros en asociación con la torsión o neoplasia es-

plénica. Asimismo la esplenitis *linfoplasmocítica* es relativamente común en caninos. Los agentes etiológicos para los diferentes tipos de esplenitis se encuentran en la tabla 90-3.

Las *esplenomegalias infiltrativas* también son frecuentes en los animales pequeños. La esplenomegalia marcada es un hallazgo común en perros y gatos con leucemias agudas y crónicas (aunque parece ser más frecuente en caninos), en perros y gatos con mastocitosis sistémica y en perros con algunas formas de histiocitosis maligna. Asimismo, suele producirse infiltración neoplásica difusa del bazo en perros y gatos con linfoma y mieloma múltiple. Las neoplasias esplénicas metastásicas por lo regular redundan en esplenomegalias focales pero son raras.

Las causas no neoplásicas de la esplenomegalia infiltrativa son poco frecuentes, con la excepción de la *hematopoyesis extramedular* (HEM), la cual es común en perros pero no en felinos. Como el bazo retiene su potencial hematopoyético fetal durante la vida adulta, una variedad de estímulos (destrucción de eritrocitos, *inflamación esplénica o extraesplénica marcada, infiltración neoplásica* del bazo, hipoplasia de la médula ósea y congestión esplénica) puede hacer que el bazo reasuma su función hematopoyética fetal produciendo glóbulos rojos, leucocitos y plaquetas. La HEM se ha detectado en aproximadamente un tercio de los perros con esplenomegalia difusa o focal evaluados en nuestro hospital mediante la aspiración con aguja fina (AAF) del bazo. También hemos observado HEM esplénica en perros con piómetra, hemólisis inmunomediada, trombocitopenia inmunomediada, diversas enfermedades infecciosas y una serie de neoplasias malignas. Otro disturbio que por lo usual redunda en esplenomegalia infiltrativa prominente es el *síndrome hipereosinofílico* de los gatos, una enfermedad caracterizada por eosinofilia en sangre periférica, hiperplasia de los precursores eosinofílicos medulares e infiltración multiorgánica con eosinófilos maduros (véase pág. 1264).

Los bazos caninos y felinos tienen enorme capacidad para almacenar sangre y bajo condiciones normales contienen entre 10 y 20% de la volemia total. Sin embargo, los tranquilizantes y barbitúricos pueden causar acumulación de la sangre en el bazo al incrementar la relajación del músculo liso de la cápsula esplénica, produciendo esplenomegalia *congestiva*. La sangre que se acumula en un bazo agrandado puede representar hasta el 30% de la volemia total. Los anestésicos como el halotano también pueden causar una marcada reducción del volumen celular aglomerado y concentración de proteínas plasmáticas en perros (disminución del 10-20%) como secuela del *mismo mecanismo*.

La hipertensión portal puede fomentar esplenomegalia congestiva; sin embargo, no parece ser tan común en caninos y felinos como en los pacientes humanos. Las etiologías de la hipertensión portal que pueden conducir a la esplenomegalia en los animales pequeños incluyen insuficiencia cardíaca congestiva derecha; obstrucción de la vena cava caudal como resultado de malformaciones congénitas, neoplasias o enfermedad por gusanos cardíacos y obstrucción intrahepática de la vena cava. La evaluación ultrasonográfica del bazo en estos pacientes puede revelar la marcada distensión de las venas esplénicas, portales o hepáticas.

Una causa relativamente común de esplenomegalia congestiva en el perro es la *torsión esplénica*. La torsión del bazo, ya sea aislada o en asociación con el síndrome de la dilatación-vólvulo estomacal (DVE), suele causar esplenomegalia intensa debida a la congestión. La torsión esplénica puede ser independiente del síndrome de DVE. La mayoría de los afectados son perros de razas grandes y tórax profundo, primariamente el Gran danés y Pastor alsaciano. Los signos clínicos son agudos o crónicos. Los perros con torsión esplénica aguda por lo usual son evaluados por dolor y *distensión abdominal aguda, vómito, depresión y anorexia*. Los perros con torsión esplénica crónica muestran una amplia variedad de manifestaciones clínicas, incluyendo anorexia, pérdida ponderal, vómito intermitente, distensión abdominal, PU/PD, hemoglobinuria y dolor abdominal. El examen físico suele revelar esplenomegalia marcada y las radiografías destacan un bazo con forma de C. La ultrasonografía abdominal en tales pacientes puede mostrar venas esplénicas muy distendidas. Las anormalidades hematológicas por lo regular comprenden anemia regenerativa, células en blanco, leucocitosis con desvío a la izquierda regenerativo y leucoeritroblastosis. La coagulación intravascular diseminada parece ser una complicación habitual en los perros con torsión del bazo. Un elevado porcentaje de pacientes caninos con torsión esplénica tienen hemoglobinuria, tal vez como una consecuencia de la hemólisis intravascular o intraesplénica. Dos perros con torsión esplénica y hemoglobinuria atendidos en nuestro hospital tuvieron reacciones de Coombs directas positivas. El tratamiento de elección para los perros con torsión esplénica es la esplenectomía.

Las masas esplénicas parecen ser más frecuentes que la esplenomegalia difusa en los caninos, mientras que lo opuesto es válido en los felinos. La mayoría de las esplenectomías en los perros se llevan a cabo para extraer masas esplénicas. Como existe escasez de información referida a las masas esplénicas felinas, la siguiente descripción corresponde sobre todo a la esplenomegalia localizada en los pacientes caninos.

Las masas esplénicas pueden clasificarse de acuerdo a *sus características histopatológicas y comportamiento biológico* como *neoplásicos* o *no neoplásicas*. Las masas esplénicas *neoplásicas* pueden ser benignas

o malignas e incluyen de manera principal hemangiomas (HA) y hemangiosarcomas (HSA). Otras masas esplénicas neoplásicas que se reconocen en ocasiones comprenden leiomiosarcomas, fibrosarcomas, leiomiomas, mielolipomas y a veces linfomas. Las masas esplénicas no neoplásicas incluyen básicamente hematomas y abscesos, aunque a veces en los perros los infartos esplénicos se describen como masas.

Los HA y HSA son tumores vasculares del bazo; son muy frecuentes en el perro, representando la neoplasia primaria más corriente en los tejidos esplénicos obtenidos con cirugía (esplenectomía). Estas neoplasias son raras en extremo en los felinos. Las características clinicopatológicas del HSA canino se describen en la página 1221.

Características clínicas

La anamnesis y el examen físico en los perros esplenomegálicos son similares a los comentados para los pacientes con linfadenopatía. Los signos clínicos en los perros con esplenomegalia son indefinidos e inespecíficos e incluyen anorexia, pérdida ponderal, debilidad, distensión abdominal, vómito, diarrea o PU/PD, o una combinación de estos. La PU/PD es relativamente común en los perros con esplenomegalia marcada, de manera particular aquellos con torsión esplénica. Aunque la patogenia de la PU/PD es incierta, la polidipsia psicogénica provocada por el dolor abdominal y la distensión de los receptores de estiramiento esplénicos pueden ser mecanismos contribuyentes. La esplenectomía en estos perros por lo usual lleva a la rápida resolución sintomática. Otros signos vinculados con la esplenomegalia son los resultantes de las consecuencias hematológicas del agrandamiento esplénico e incluyen sangrado espontáneo por la trombocitopenia, palidez por la anemia y fiebre por la neutropenia o condición primaria.

Durante el examen físico de rutina en los cachorros y gatos, el bazo normal se palpa sin dificultad como una estructura plana orientada hacia dorsoventral en el cuadrante abdominal anterior izquierdo. En algunos perros de tórax profundo (por ej., Setter irlandés, Pastor alsaciano), el bazo normal también se palpa con facilidad durante el examen de rutina, ya sea en el abdomen medio ventral o cuadrante anterior izquierdo. Esto también se comprueba en el Schnauzer miniatura y algunos Cocker spaniels. La plenitud estomacal determina el grado de palpación del bazo normal en otras razas caninas. Se palpa sin dificultad en el período posprandial, porque su contorno se adapta a la curvatura mayor del estómago, de modo que se ubica en paralelo con la última costilla. Sin embargo, debe recordarse que no todos los bazos agrandados son palpables y que no todos los bazos palpables son anormales. Las características palpatorias del bazo son variables. En la mayoría de los gatos con esplenomegalia marcada, la superficie del órgano es lisa. En los perros un bazo agrandado puede ser liso o irregular. Como se analizara en las secciones precedentes, los pacientes con anormalidades hematológicas secundarias a la esplenomegalia también pueden tener palidez, petequias o equimosis.

APROXIMACION A LOS PACIENTES CON LINFADENOPATIA O ESPLENOMEGALIA

Características clinicopatológicas

Es importante obtener un hemograma completo y perfil de bioquímica sérica, de manera particular en perros y gatos con linfadenopatías generalizadas o regionales y en aquellos con esplenomegalia difusa. Los cambios en el hemograma completo pueden indicar un proceso inflamatorio sistémico (por ej., leucocitosis con neutrofilia, desvío a la izquierda, monocitosis) o neoplasia hemolinfática (por ej., blastos circulantes en la leucemia aguda o linfoma, linfocitosis marcada sugestiva de leucemia linfocítica crónica o ehrlichiosis). En ocasiones, puede identificarse el agente etiológico durante el examen de un extendido sanguíneo (histoplasmosis, hemobartonelosis, tripanosomiasis, babesiosis). El bazo ejerce una marcada influencia sobre el hemograma completo y se reconocen dos patrones de alteraciones hematológicas en los perros y gatos esplenomegálicos: *hiperesplenismo* e *hipoesplenismo* (o asplenia). El hiperesplenismo proviene del incremento de la actividad fagocítica mononuclear, es raro y se caracteriza por citopenias en presencia de una médula ósea hipercelular. Estos cambios resuelven después de la esplenectomía. El hipoesplenismo es más común y causa cambios hematológicos similares a los observados en los pacientes esplenectomizados, como la trombocitosis, acantocitosis, cuerpos de Howell-Jolly e incremento en la cantidad de reticulocitos y glóbulos rojos nucleados.

La anemia en perros y gatos con linfadenopatía/esplenomegalia puede ocurrir como resultado de varios mecanismos (véanse secciones precedentes). La anemia de la enfermedad crónica puede notarse en los procesos inflamatorios, infecciosos o neoplásicos; la anemia hemolítica por lo usual se presenta en pacientes con linfadenopatías o esplenomegalias hemoparasitarias y en aquellos con histiocitosis maligna. La anemia arregenerativa marcada puede identificarse en perros con ehrlichiosis crónica, en gatos con afecciones relacionadas con virus de leucemia felina o virus de inmunodeficiencia felina y en perros y gatos con neoplasias primarias de la médula ósea (por ej., leucemias y mieloma múltiple).

La trombocitopenia es un hallazgo común en los pacientes con ehrlichiosis, FMMR, sepsis, linfomas, leucemias, mieloma múltiple, mastocitosis sistémica, histiocitosis maligna o algunas condiciones inmunomediadas. La pancitopenia es frecuente en los perros con ehrlichiosis crónica, histiocitosis maligna o procesos inmunomediados sistémicos en perros y gatos con linfoma o leucemia y en gatos con afecciones asociadas con infecciones retrovirales.

Dos anormalidades bioquímicas séricas de valor diagnóstico en perros y gatos con linfadenopatía son: hipercalcemia e hiperglobulinemia. La *hipercalcemia* es un síndrome paraneoplásico que ocurre en aproximadamente el 10-20% de los perros con linfoma y mieloma múltiple, aunque también puede presentarse en casos de blastomicosis. Es rara en extremo en los felinos. La *hiperglobulinemia* monoclonal por lo común sucede en perros y gatos con mieloma múltiple y a veces en perros con linfoma, ehrlichiosis o leishmaniasis (véase cap. 91). La hiperglobulinemia policlonal suele reconocerse en perros y gatos con micosis sistémicas, en gatos con peritonitis infecciosa felina y en perros con ehrlichiosis, linfoma o leishmaniasis (véase cap. 91).

Los estudios serológicos y microbiológicos siempre se indican en los perros y gatos con sospecha de linfadenopatía/esplenomegalia infecciosa. Los estudios serológicos para la ehrlichiosis canina, FMMR, brucelosis y micosis sistémica pueden colaborar en el diagnóstico de las linfadenopatías regionales o sistémicas. También deben obtenerse las muestras de ganglios linfáticos para los cultivos bacterianos y fúngicos si se juzgan necesarias.

Imagenología

Las anormalidades radiográficas en los perros con linfadenopatía pueden relacionarse con la condición primaria o reflejan la localización y grado de linfadenopatía. En general, las radiografías simples son beneficiosas en perros y gatos con linfadenopatía solitaria (para investigar inflamación ósea primaria o neoplasia), en aquellos con linfadenopatía periférica (superficial) generalizada (detección de agrandamiento ganglionar intratorácico o intraabdominal) y en aquellos con linfadenopatía regional profunda residente en la cavidad torácica (para determinar la distribución y tamaño de los ganglios afectados y cambios en el parénquima pulmonar y pleuras). Los estudios contrastados (linfangiogramas) pueden ser de utilidad para evaluar los ganglios linfáticos que drenan neoplasias primarias muy metastásicas (por ej., adenocarcinoma de glándulas apocrinas). Sin embargo, debido a las dificultades técnicas en la realización de la linfangiografía, rara vez este procedimiento se emplea en los animales pequeños.

El bazo en condiciones normales se visualiza bien en las placas radiográficas simples del abdomen, pero existe una amplia variación en su aspecto. En las incidencias dorsoventral (DV) o ventrodorsal (VD), el bazo se observa entre el fondo gástrico y riñón izquierdo. El tamaño y localización del bazo son más variables en las placas laterales que en las proyecciones VD o DV. En las radiografías simples, las masas esplénicas voluminosas por lo usual se presentan en el abdomen caudal o mitad del abdomen. La tranquilización o anestesia suelen producir esplenomegalia congestiva difusa, dificultando sobremanera la interpretación roentgenográfica del tamaño esplénico.

La ultrasonografía constituye el procedimiento no invasor de elección para evaluar la linfadenopatía intraabdominal y esplenomegalia, porque puede retratar con precisión y mostrar el tamaño de los ganglios y bazo agrandados, de modo que se puede vigilar la respuesta del paciente a la terapia. Asimismo, las biopsias o AAF ecoguiadas pueden realizarse con mínimas complicaciones. La ultrasonografía abdominal también puede revelar esplenomegalia difusa, masas esplénicas, congestión esplénica, nódulos hepáticos y otros cambios. No obstante, cabe destacar que la presencia de nódulos hepáticos en un perro con masa esplénica no representa un motivo válido para declinar el tratamiento o justificar la eutanasia, porque con frecuencia los nódulos regenerativos son indiferenciables de las lesiones metastásicas.

La imagenología con radionúclidos del bazo (y con menor frecuencia de los ganglios linfáticos) empleando azufre coloidal marcado con tecnecio 99m se ha transformado en un método aceptado para estudiar el bazo de los pacientes humanos y veterinarios. Sin embargo, esta metodología sólo evalúa la capacidad del bazo para eliminar material particulado. La tomografía computada y resonancia magnética también pueden emplearse para visualizar el bazo.

Métodos complementarios

La evaluación de los aspirados o biopsia de sustancia de la médula ósea puede ser de provecho en perros y gatos con linfadenopatía/esplenomegalia generalizadas causadas por neoplasia hemolinfática o enfermedades infecciosas sistémicas. Por ejemplo, la leucemia aguda o crónica en los perros puede ser de reconocimiento esquivo sobre la base de la citología linfoglandular sola, porque el diagnóstico parece al del linfoma (presencia de células linfoides bien o escasamente diferenciadas). La combinación de hallazgos hematológicos y medulares por lo usual facilita el diagnóstico. Siempre debería efectuarse la evaluación de la médula ósea antes de la esplenectomía en los pacientes con citopenias, porque el bazo puede asumir la función hematopoyética primaria en los perros y gatos con afecciones medulares primarias como la hipoplasia o aplasia. La esplenectomía en estos animales eliminaría

la única fuente de células sanguíneas circulantes, conduciendo a la muerte.

La evaluación citológica de los aspirados ganglionares y esplénicos rinde buena información y a menudo constituye el procedimiento diagnóstico definitivo en los animales con linfadenopatía y esplenomegalia difusa. En nuestra experiencia, la evaluación citológica de muestras bien recolectadas rinde hallazgos diagnósticos en aproximadamente el 80% de los perros y gatos con linfadenopatía y en más o menos el 70% de aquellos con esplenomegalia difusa.

Aunque los ganglios linfáticos superficiales pueden aspirarse sin mayores dificultades, la aspiración adecuada de los ganglios intratorácicos o intraabdominales o bazo requiere cierta pericia y en ocasiones debe proceder bajo la guía de técnicas imagenológicas (por ej., fluoroscopia, ultrasonografía) (véase cap. 77). Para obtener un aspirado con aguja fina de un ganglio superficial, no se requiere la preparación quirúrgica. Sin embargo, la aspiración de las estructuras intratorácicas e intraabdominales (por ej., bazo) requiere la preparación quirúrgica del área y la sujeción del paciente. Ciertos ganglios linfáticos intraabdominales (por ej., marcado agrandamiento de los ganglios mesentéricos o ilíacos) se aspiran sin dificultad transabdominalmente con aislamiento manual de la masa. Los ganglios linfáticos ilíacos también pueden aspirarse por vía transrectal empleando una aguja de 2-3 pulgadas (5-7,5 cm). Los aspirados esplénicos se obtienen con el paciente en decúbito lateral o dorsal, empleando la sujeción manual o sedación leve. La AAF esplénica transabdominal en los perros y gatos con sujeción química a base de tranquilizantes fenotiazínicos o barbitúricos por lo usual rinde especímenes diluidos con sangre como resultado de la esplenocongestión. En tales circunstancias puede emplearse diazepam (con o sin ketamina).

En un paciente con linfadenopatía generalizada, hay que decidir qué ganglio aspirar. Es importante aspirar un ganglio en el cual los cambios tisulares sean representativos de la enfermedad activa. En consecuencia, no se aconseja obtener una muestra del ganglio más voluminoso, porque la necrosis central por lo usual impide el diagnóstico definitivo. Como la gingivitis clínica y subclínica es común en los perros y gatos añosos, los ganglios linfáticos mandibulares tampoco deberían aspirarse como rutina, porque suelen ser reactivos y los hallazgos pueden confundir el diagnóstico primario. Las técnicas de AAF se describen en el capítulo 77.

En forma reciente se han publicado en la bibliografía veterinaria varias revisiones de la evaluación citológica de los tejidos linfoides (véanse Lecturas sugeridas). Los ganglios linfáticos normales están compuestos primariamente por linfocitos pequeños (80-90% de todas las células). También puede haber un número reducido de macrófagos, linfocitos medianos o grandes, células plasmáticas y células cebadas. Los bazos normales son similares, excepto que existe una elevada concentración de eritrocitos, considerando su vascularidad. Los ganglios linfáticos *reactivos* y bazos hiperplásicos se caracterizan por cantidades variables de células linfoides en diferentes estadios evolutivos (linfocitos pequeños, medianos y grandes; células plasmáticas). Las características citológicas de la *linfadenitis-esplenitis* varían con el agente etiológico y tipo de reacción inducida (véanse secciones precedentes). Con frecuencia pueden identificarse los agentes etiológicos en los especímenes citológicos de los ganglios con linfadenitis. Las *neoplasias metastásicas* tienen diferentes rasgos citológicos dependiendo del grado de compromiso y tipo celular. Los carcinomas, adenocarcinomas, melanomas y tumores de células cebadas se diagnostican sin dificultad sobre la base de los hallazgos citológicos. Sin embargo, el diagnóstico citológico de los sarcomas puede ser esquivo, porque las células cancerosas de estas masas no se exfolian con facilidad. Las *neoplasias linfoides primarias* (linfomas) se caracterizan por una población monomórfica de células linfoides, que suelen ser inmaduras (patrón cromatínico fino, uno o más nucléolos, citoplasma basofílico, vacuolación) (fig. 90-3). Para una descripción más detallada de los cambios citológicos, véase capítulo 77.

Cuando el examen citológico de un ganglio linfático o bazo agrandado no rinde hallazgos aprovechables para establecer el diagnóstico definitivo, se indica

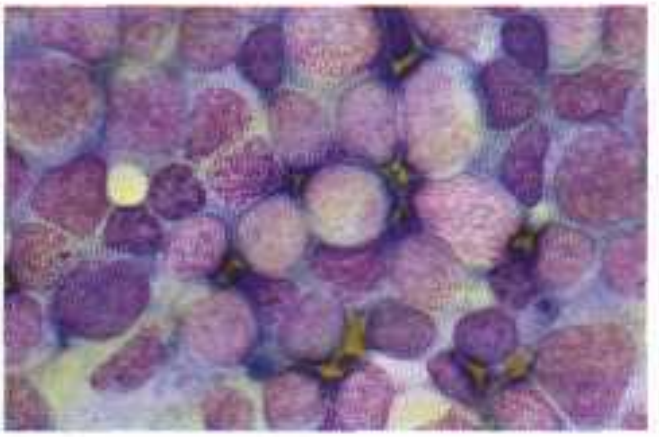


Figura 90-3 Características citológicas de un aspirado ganglionar de un paciente canino con linfadenopatía generalizada masiva (linfoma). Nótese una población monomórfica de células redondas grandes con un patrón cromatínico en encaje (células neoplásicas) entremezcladas con linfocitos pequeños, normales, más oscuros. (Coloración de Wright-Giemsa, 1000 X.)

la escisión del ganglio afectado o biopsia esplénica incisional (incluso escisional) para el examen histopatológico. Es preferible escindir todo el ganglio, porque las biopsias de sustancia son de interpretación difícil al no conservarse la arquitectura linfoglandular. Puede obtenerse una cuña de tejido durante la biopsia esplénica, o si el cirujano lo juzga necesario, se procede con la esplenectomía. Se debe tener cautela en la manipulación de los tejidos durante la intervención quirúrgica, porque el trauma puede inducir considerables cambios artificiales que dificultan la interpretación del espécimen. Los ganglios linfáticos poplíteos son accesibles y por lo usual los únicos escindidos en perros y gatos con linfadenopatía generalizada.

Escindido el ganglio, se lo secciona a lo largo, se preparan improntas para análisis citológico y el ganglio se fija en formol al 10% amortiguado en proporción de una parte de tejido a nueve partes de fijador. Entonces la muestra está lista para ser remitida al laboratorio. Las muestras también deben conservarse para la evaluación citoquímica o histoquímica, estudios ultraestructurales o evaluación microbiológica. Las mismas pautas son aplicables a la preparación de los especímenes esplénicos.

MANEJO DE LOS PACIENTES CON LINFADENOPATIA O ESPLENOMEGALIA

Como se describiera con anterioridad, no hay tratamiento específico para los perros o gatos con linfadenopatía (local, regional o generalizada) o esplenomegalia difusa. El tratamiento debe orientarse a la o las causas, más que al agrandamiento de los ganglios linfáticos o bazo. Las celiotomías exploratorias rinden considerable información referida a la morfología macroscópica de un bazo agrandado y órganos y tejidos adyacentes. Sin embargo, la visualización directa de estas estructuras puede ser engañosa, porque puede ser imposible diferenciar algunas masas esplénicas benignas (hematoma, HA) de sus contrapartes malignas (HSA) sobre la base de la morfología macroscópica sola. Como se mencionara en la sección de imagenología, el cirujano puede recomendar la eutanasia por la presencia de masas esplénicas y nódulos en el hígado, sólo para descubrir que estos últimos representan una hiperplasia nodular o HEM y la masa primaria es benigna (por ej., HA o hematoma).

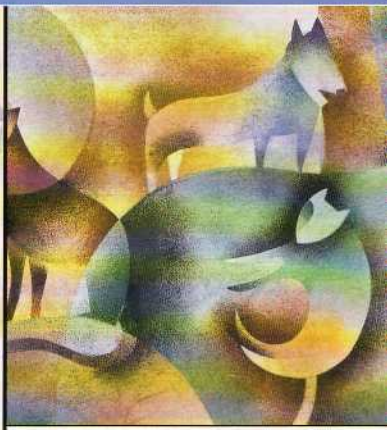
La esplenectomía está indicada en presencia de torsión del bazo, ruptura esplénica, esplenomegalia sintomática o masas esplénicas. El valor de la esplenectomía es cuestionable en los pacientes caninos con afecciones hemáticas inmunomediadas, en perros y gatos esplenomegálicos por linfoma en los cuales la quimioterapia no ha inducido remisión y en perros y gatos leucémicos. La esplenectomía en general está contraindicada en los pacientes con hipoplasia de médula ósea, en los cuales el bazo es el principal sitio hematopoyético.

Aunque raro, se ha documentado un síndrome de sepsis posesplenectomía en aproximadamente el 3% de los perros sometidos a este procedimiento quirúrgico. El síndrome es similar a su contraparte humana. La mayoría de los perros con sepsis posesplenectomía evaluados en nuestro hospital recibieron terapia inmunosupresora en el momento de la cirugía o fueron operados por una neoplasia. Esta sepsis por lo usual es de comienzo rápido (horas a días), de modo que se recomienda la antibioticoterapia bactericida profiláctica posoperatoria. Como rutina utilizamos gentamicina (2 mg/kg EV cada 8 horas) o amikacina (6-10 mg/kg EV cada 8 horas) junto con cefalotina (20 mg/kg EV cada 8 horas) durante 2-3 días de posoperatorio. Todos los perros con sepsis posesplenectomía reconocida clínicamente en nuestra institución fallecieron dentro de las 12 horas de su comienzo, pese a la implementación de una terapia agresiva.

En ocasiones un paciente con agrandamiento linfoglandular padece compresión u oclusión mecánica de una víscera, vía aérea o vaso. Esto puede causar marcadas anormalidades clínicas, como tos intratable, causada por linfadenopatía traqueobronquial; obstrucción colónica, causada por linfadenopatía ilíaca; o síndrome de vena cava anterior, causado por obstrucción caval anterior y del conducto torácico. Para tales situaciones existen diversas opciones terapéuticas. Si el ganglio linfático es resecable con cirugía, se debería intentar la escisión (o drenaje). Si el ganglio es inoperable o si la cirugía o anestesia representan un riesgo elevado para el paciente, pueden seguirse uno o más de los siguientes pasos:

1. La irradiación puede contraer el ganglio linfático y mejorar los signos en los pacientes con lesiones neoplásicas primarias o metastásicas. Esta se puede lograr empleando irradiación intraoperatoria o terapia fraccionada con rayo externo.
2. Pueden emplearse dosis antiinflamatorias de los corticosteroides (0,5 mg/kg bucal cada 24 horas) en los pacientes con lesiones fúngicas como la linfadenopatía traqueobronquial inducida por *Histoplasma*.
3. Las inyecciones intralesionales de corticosteroides (50-60 mg/m^2 de prednisolona) pueden ser adecuadas en perros y gatos con linfomas solitarios y tumores de células cebadas metastásicos, si la irradiación no es factible.
4. La antibioticoterapia sistémica puede ser beneficiosa en los pacientes con linfadenitis supurativa solitaria.

Hiperproteinemia



Las proteínas plasmáticas están compuestas principalmente por albúmina, globulinas y fibrinógeno; el último falta en el suero (como resultado de la coagulación y conversión en fibrina). *Hiperproteinemia* es un término que se aplica al incremento absoluto o relativo de la concentración proteica en suero o plasma. Antes de la evaluación adicional del paciente canino o felino hiperproteinémico, el clínico debe asegurarse que no hay un error del laboratorio (interferencia de otras sustancias en la determinación de las proteínas), el cual constituye una de las causas más frecuentes de la "hiperproteinemia". La lipemia, y en menor grado, la hemólisis causan incrementos artificiales en la concentración plasmática o sérica de las proteínas.

Una vez que se confirma la existencia de hiperproteinemia, debe establecerse si es *relativa* o *absoluta*. La hiperproteinemia relativa por lo usual se acompaña con eritrocitosis y está causada por hemoconcentración (deshidratación). Sin embargo, en un gato o perro anémico, la hiperproteinemia relativa puede presentarse en asociación con un volumen celular aglomerado (VCA) normal (el VCA es bajo, pero la hemoconcentración redunda en un incremento artificial). Las proporciones relativas de la albúmina y glo-

bulinas brindan información considerable con respecto a la patogenia de la hiperproteinemia. Esta información por lo usual se encuentra en los informes de los perfiles bioquímicos séricos de la mayor parte de los laboratorios diagnósticos de referencia. En ocasiones se comunican sólo las concentraciones séricas de proteína total y albúmina. En este caso, la concentración total de globulina puede determinarse con la simple resta de la concentración de albúmina de la proteinemia total.

En los perros y gatos con hiperproteinemia *relativa*, las concentraciones de albúmina y globulina están aumentadas por encima de los valores de referencia, mientras que aquellos con hiperproteinemia *absoluta*, tienen incremento de la globulinemia, por lo usual en asociación con disminución leve o marcada en la concentración de albúmina. La hiperalbuminemia no se presenta porque el hígado ya se encuentra en su máxima capacidad sintética. El hallazgo de "hiperalbuminemia" e hiperglobulinemia indica la presencia de deshidratación o un error de laboratorio. La rehidratación produce la resolución de la hiperproteinemia relativa.

Cuando se exponen a un campo eléctrico (electroforesis proteica), las moléculas de proteínas migran de acuerdo a su forma, carga y peso molecular. La coloración de la película de electroforesis después de la migración por lo regular revela seis bandas proteicas distintivas: albúmina (más cercana al ánodo o electrodo negativo), α-1 globulina, α-2 globulina, β-1 globulina, β-2 globulina y γ-globulina (más cercana al cátodo o electrodo positivo) (fig. 91-1, *A*). La fracción albúmina es responsable por las propiedades oncóticas de los líquidos corporales. Los reactores de fase aguda (RFA) migran en las regiones α-2 (y α-1), mientras que las inmunoglobulinas (Ig) y el complemento suelen migrar en las regiones β y γ; las Ig migran en el siguiente orden (desde el ánodo hacia el cátodo y comenzando en la región α-2): IgA, IgM e IgG. Evaluando un electroforetograma proteico, se puede deducir la patogenia de la hiperglobulinemia.

El aumento de la producción de globulinas ocurre en una variedad de condiciones clínicas, pero sobre todo en dos grupos de anormalidades: *inflamatorias-infecciosas* y *neoplásicas*. En la inflamación (e infección), los hepatocitos elaboran una variedad de globulinas, denominadas en conjunto RFA, las cuales incrementan las fracciones α-2 y α-1. Como los hepatocitos son "reprogramados" para elaborar RFA, se "suspende" la producción de la albúmina, con la resultante hipoalbuminemia. En concierto con estas modificaciones, el sistema inmune produce una variedad de proteínas (principalmente Ig), las cuales incrementan las regiones α-2, β o γ, o una combinación de estas.

Como el sistema inmune reacciona contra un microorganismo (por ej., bacteria) elaborando anticuerpos contra cada antígeno somático, varios clones de linfocitos-células plasmáticas son "instruidos" para producir en forma simultánea moléculas de anticuerpos específicos (cada clon es programado para producir un tipo de anticuerpo específico contra un antígeno específico). Como consecuencia, la inmunoestimulación fomenta la aparición de una banda "policlonal" en las regiones β o γ, o ambas. Esta banda policlonal es de base amplia e irregular y contiene a la mayor parte de las Ig (y complemento) generados por las células inmunes. En consecuencia, un electroforetograma "inflamatorio-infeccioso" típico consiste en una concentración de albúmina normal a ligeramente reducida e hiperglobulinemia derivada del incremento de las globulinas α-2 (RFA), β y γ (gammapatía policlonal) (fig. 91-1, *C*).

Los electroforetogramas inflamatorios-infecciosos típicos se presentan en varias afecciones comunes, incluyendo piodermia crónica, piómetra y otros proce-

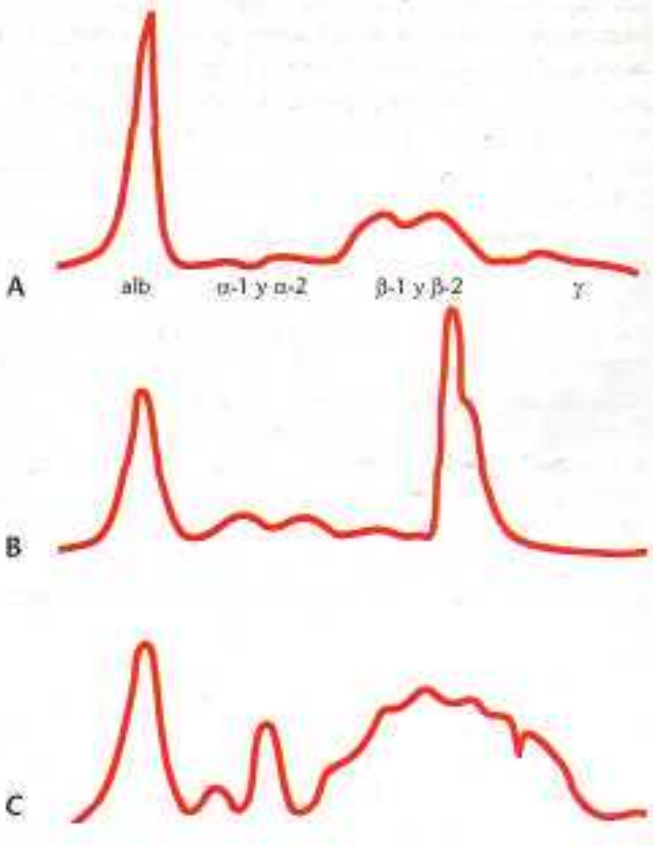


Figura 91-1 **A**, Electroforetograma de las proteínas séricas en caninos o felinos normales. Para la descripción véase el texto. **B**, Electroforetograma de un paciente canino con *mieloma múltiple y gammapatía monoclonal en la región* β_2-γ. Nótese que la espiga estrecha tiene aproximadamente el mismo ancho que la banda de la albúmina. **C**, Electroforetograma de un gato con peritonitis infecciosa felina y la típica gammapatía policlonal. Nótese la espiga α_2 (RFA) y las espigas β-γ de base ancha.

TABLA 91-1

Enfermedades asociadas con gammapatías policlonales en caninos y felinos

Babesiosis
Ehrlichiosis
Enfermedad de Chagas
Enfermedades inmunomediadas
Hemobartonelosis
Leishmaniasis
Micosis sistémicas
Neoplasias
  Linfomas
  Tumores de células cebadas
  Tumores necróticos o exudativos
Neumonía crónica
Peritonitis infecciosa felina
Piodermia crónica
Piómetra

TABLA 91-2

Enfermedades asociadas con gammapatías monoclonales en caninos y felinos

Ehrlichiosis
Gammapatía monoclonal "benigna"
Leishmaniasis
Leucemia linfocítica crónica
Linfoma
Macroglobulinemia de Waldenström
Mieloma múltiple
Peritonitis infecciosa felina

sos supurativos crónicos; peritonitis infecciosa felina; *hemobartonelosis felina y canina (y otras infecciones* hemoparasitarias); ehrlichiosis y leishmaniasis canina; procesos autoinmunes crónicos (por ej., lupus eritematoso sistémico, poliartritis inmune) y algunas enfermedades neoplásicas (por ej., tumores de células cebadas, linfomas) (tabla 91-1).

Las gammapatías monoclonales se presentan cuando un clon de células inmunes produce el mismo tipo (y subtipo) de molécula de anticuerpo. Como estas moléculas son idénticas, migran en una banda estrecha (espiga monoclonal o componente M) localizada sobre todo en las regiones β o γ (fig. 91-1, *B*). Las gammapatías monoclonales se producen en perros con leucemia linfocítica crónica, mieloma múltiple y linfoma; también se reconocen en perros con ehrlichiosis y a veces en pacientes caninos con leishmaniasis (tabla 91-2). En la mayoría de los gatos, las gammapatías monoclonales se presentan en asociación con el mieloma múltiple o linfoma. En ocasiones se detecta un componente M en un gato o perro de otro modo asintomático, con la evaluación adicional que no logra revelar la fuente de la gammapatía monoclonal. Si bien es probable que esto represente la contraparte de la "gammapatía monoclonal benigna" humana, el paciente debería ser revaluado con frecuencia *por la expresión clínica de una neoplasia.*

El tratamiento de los pacientes caninos y felinos con gammapatías monoclonales o policlonales se orienta a la enfermedad de base. Consúltense las secciones específicas a través del libro para una discusión sobre tales medidas terapéuticas.

LECTURAS SUGERIDAS

Breitschwerdt EB et al: Monoclonal gammopathy associated with naturally occurring canine ehrlichiosis, *J Vet Intern Med* 1:2-9, 1987.

Dorfman M, Dimski D: Paraproteinemias in small animal medicine, *Compend Cont Educ* 14:621-633, 1992.

Forrester SD, Relford RL: Serum hyperviscosity syndrome: its diagnosis and treatment, *Vet Med* 87:48-54, 1992.

Weiser MG et al: Granular lymphocytosis and hyperproteinemia in dogs with chronic ehrlichiosis, *J Am Anim Hosp Assoc* 27:84-88, 1991.

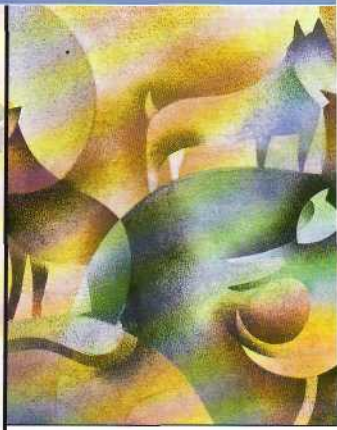
Williams DA: Gammopathies, *Compend Cont Educ* 3:815-821, 1981.

Enfermedades inmunomediadas: generalidades y diagnóstico

GENERALIDADES, *1304*

INMUNOLOGIA CLINICA, *1305*

ESTUDIOS DIAGNOSTICOS, *1306*
Reacción de Coombs directa o prueba de antiglobulina directa, *1306*
Prueba de anticuerpos antinucleares, *1306*
Inmunofluorescencia directa, *1307*
Otros procedimientos, *1307*



GENERALIDADES

En ocasiones el sistema inmune reconoce los tejidos del huésped como extraños y dirige una respuesta inmune humoral o celular contra blancos específicos. Esto puede ocasionar daño orgánico o tisular de importancia clínica. Tales disturbios se denominan en conjunto *desórdenes inmunomediados* (DIM), pero algunos los designan como *procesos autoinmunes*. Puesto que en la mayoría de los casos no se producen verdaderos autoanticuerpos (anticuerpos contra los propios antígenos del huésped), sino que los complejos de antígeno-anticuerpo (complejos inmunes [CI]) son depositados en ciertos tejidos u órganos, se prefiere la primera denominación (DIM). La mayor parte de los DIM que se presentan en caninos y felinos son idiopáticos o primarios (no se encuentra una causa subyacente). Sin embargo, los DIM en ocasiones desarrollan durante o después de farmacoterapias (por ej., propiltiouracilo en gatos) o al poco tiempo de vacunaciones con productos vivos modificados. Los DIM son considerablemente más corrientes en caninos que en felinos. Por ello, esta descripción se aplica a los perros, a menos que se indique lo contrario. Muchas de estas condiciones también pa-

TABLA 92-1

Blancos orgánicos o tisulares comunes en los desórdenes inmunomediados

Organo/tejido afectado	Desorden
Glóbulos rojos	Anemia hemolítica inmune
Plaquetas	Trombocitopenia inmunomediada
Neutrófilos	Neutropenia inmunomediada
Membrana sinovial	Poliartritis
Glomérulos/túbulos	Glomerulonefritis
Piel	Dermatitis
Músculo/placa terminal	Polimiositis, polineuritis, miastenia gravis

TABLA 92-2

Compartimentalización del sistema inmune

Compartimiento	Función
Brazo humoral	
Linfocitos B y células plasmáticas	Producción de inmunoglobulinas
Brazo celular	
Linfocitos T, células asesinas naturales	Linfocitos citotóxicos Linfocinas ADCC
Brazo fagocítico	
Células fagocíticas mononucleares	Fagocitosis de partículas y presentación de antígenos
Neutrófilos, eosinófilos	Fagocitosis de partículas, ADCC

ADCC, Citotoxicidad mediada por células dependientes del anticuerpo.

recen ser más frecuentes en hembras que en machos.

Los DIM se expresan con una multitud de manifestaciones clínicas. Pueden afectar a un órgano o tejido solitario (por ej., anemia hemolítica inmune, poliartritis) o pueden ser multisistémicos (lupus eritematoso sistémico) y a menudo se asocian con pirexia o fiebre. Los órganos y tejidos blancos comúnmente afectados en los perros y gatos con DIM se encuentran en la tabla 92-1. La mayoría de los DIM han sido descriptos en otras partes de este libro; este capítulo se orienta hacia la metodología de diagnóstico en los pacientes con sospecha de DIM. En forma reciente se ha reconocido en los felinos un síndrome de citopenias combinadas o pancitopenia sensible a los esteroides, que puede representar la contraparte del síndrome de Evans u otras citopenias inmunomediadas que afectan al perro.

Además de los signos de órganos o tejidos específicos, como la proteinuria en perros con glomerulonefritis o claudicación alternada en un perro con poliartritis, los animales con DIM pueden llegar a consulta por fiebre de origen desconocido (véase cap. 95) o leucocitosis neutrofílica persistente en asociación con signos inespecíficos.

INMUNOLOGIA CLINICA

Desde el punto de vista conceptual, el sistema inmune está conformado por tres brazos principales (tabla 92-2): humoral, celular y fagocítico. El *brazo humoral* está compuesto principalmente por los linfocitos B y su producto final, las células plasmáticas. Estas células secretan cuatro tipos de inmunoglobulinas (Ig): G, A, M y E. Las primeras tres reconocen antígenos libres o ligados a membranas y participan en una variedad de mecanismos protectores, pero sobre todo en la aglutinación o lisis de antígenos (con o sin complemento). La IgE interviene en las reacciones de hipersensibilidad tipo I (agudas) (por ej., alergias) y no es de importancia clínica en los DIM. La IgG o IgM, o ambos, por lo común son mediadores de la destrucción celular en la anemia hemolítica inmune (AHI) y trombocitopenia inmunomediada (TIM).

El *brazo celular* del sistema inmune incluye sobre todo a los linfocitos T, responsables por la producción de sustancias bioactivas (linfocinas) y generación de células T citotóxicas. La mayoría de los linfocitos circulantes en la sangre periférica son células T; se las clasifica como células T asistentes (estimulan la inmunorreactividad) o supresoras (suprimen la inmunorreactividad). Las células asesinas naturales, que también son parte del brazo celular, participan en la citotoxicidad directa. El papel del brazo celular del sistema inmune en los perros con DIM se desconoce en gran medida.

Por último, el *brazo fagocítico* del sistema inmune se compone en particular por las células fagocíticas mononucleares (macrófagos) y neutrófilos, aunque los eosinófilos toman parte en los procesos microfagocíticos. Los neutrófilos se encargan de fagocitar partículas transportadas por la sangre y tejidos como bacterias y hongos. Considerando su poderoso arsenal enzimático, se produce un daño tisular significativo cuando los neutrófilos liberan estas enzimas en respuesta a los estímulos quimiotácticos como los depósitos de CI (por ej., en la membrana sinovial o basal glomerular). Los macrófagos también fagocitan y destruyen material particulado y cumplen un papel central en la destrucción de los glóbulos rojos y plaquetas en los perros con AHI o TIM. Los macrófagos también son fundamentales en la presentación de los

TABLA 92-3

Diagnóstico de laboratorio de la enfermedad inmunomediada

Estudio	Espécimen	Interpretación*
Coombs directa	Plasma**	AHI, lisis de eritrocitos en LES
Anticuerpos antiplaquetarios	Suero	TIM
Anticuerpos antinucleares	Suero	LES, estimulación antigénica crónica
Factor reumatoideo	Suero	Poliartritis, LES
Inmunofluorescencia directa	Tejido	Depósitos de anticuerpo-complemento

AHI, Anemia hemolítica inmune; *TIM*, trombocitopenia inmunomediada; *LES*, lupus eritematoso sistémico.
*Para la descripción, véase el texto.
**Sangre anticoagulada (EDTA) de empleo común como fuente de glóbulos rojos.

antígenos a las células inmunocompetentes. Los neutrófilos y macrófagos son más activos en la fagocitosis de partículas blanco si están cubiertas con un anticuerpo (opsonización).

Los tres brazos del sistema inmune interactúan en una variedad de formas. Si no lo hacen, el huésped padecerá un DIM (sistema inmune hiperactivo) o inmunosupresión (sistema inmune hipoactivo).

ESTUDIOS DIAGNOSTICOS

Lamentablemente, con escasas excepciones, no hay métodos diagnósticos aprovechables para establecer un diagnóstico definitivo de DIM. Por el contrario, el diagnóstico de un DIM se alcanza mediante la evaluación detallada de la anamnesis e información clinicopatológica del paciente en cuestión.

La mayor parte de los estudios de laboratorio incluidos en los "perfiles inmunes" detectan moléculas de anticuerpos (Ig) sobre la superficie de las células afectadas (por ej., reacción de Coombs directa), autoanticuerpos circulantes (por ej., prueba de anticuerpos antinucleares [AAN], factor reumatoideo [FR]) o anticuerpos-complemento en la matriz intercelular o membrana basal (por ej., inmunofluorescencia directa [DIF]) (tabla 92-3). La gran mayoría de estos análisis tienen especificidad de especie, por ello el laboratorio debe saber si la muestra es de un perro o gato. Con la posible excepción de la reacción de Coombs directa, la mayoría de los estudios para los DIM no son muy específicos. A continuación se brinda una descripción resumida de los estudios inmunológicos de empleo corriente.

Reacción de Coombs directa o prueba de antiglobulina directa

Este procedimiento emplea un anticuerpo dirigido contra la IgG, IgM y complemento caninos (o felinos) y es bastante sensible y específico. En los perros (y gatos) con AHI, por lo usual existe una considerable cantidad de Ig o complemento sobre la superficie eritrocitaria (principalmente IgG y complemento). El reactivo de Coombs (Ig anticanina o antifelina) se une a las moléculas de IgG, IgM o complemento ya ligadas a la superficie del eritrocito, formando puentes y causando aglutinación. En los seres humanos la prueba de antiglobulina directa (DAT) puede detectar más de 200 moléculas de Ig sobre la superficie de cada glóbulo rojo, pero la hemólisis puede suceder con apenas 30-40 moléculas de Ig por célula. En consecuencia, pueden presentarse resultados negativos falsos en los animales con cantidades reducidas de moléculas de Ig por eritrocito. Los resultados negativos falsos también pueden ocurrir en los perros que reciben corticosteroides y por elución de los anticuerpos desde la superficie eritrocitaria.

En las personas la DAT suele realizarse a 37 y 4°C; las reacciones de Coombs efectuadas a 4°C (crioaglutininas) por lo común son positivas si existe IgM sobre la superficie de los eritrocitos. Sin embargo, rara vez se detectan crioaglutininas en las muestras caninas, por ello muchos laboratorios realizan este análisis a 37°C, a menos que se solicite lo contrario. La prevalencia de AHI inducida por IgM en los perros es despreciable (< 1%). Las crioaglutininas también pueden detectarse en algunos pacientes felinos con hemobartonelosis.

Muchos laboratorios consideran que la DAT es positiva si el título es de 1:32 o superior. No obstante, una DAT positiva sólo indica que el animal tiene anticuerpos sobre sus glóbulos rojos y no que es una "enfermedad autoinmune". En los perros con AHI, el título no se correlaciona con la intensidad de la hemólisis o la respuesta al tratamiento. Los glóbulos rojos en realidad pueden estar comportándose como espectadores inocentes, con los anticuerpos dirigidos contra un antígeno diferente unido a la membrana eritrocitaria. El laboratorio siempre debería diluir los reactivos para la prueba de Coombs, porque en ocasiones el título es negativo en perros con grandes cantidades de Ig sobre la superficie eritrocitaria, dado que las moléculas de anticuerpos hacen puentes entre sí (formando un enrejado) que no deja sitios vacíos para la fijación del reactivo de Coombs (efecto de prozona).

Prueba de anticuerpos antinucleares

La prueba de AAN detecta anticuerpos circulantes contra el ADN del huésped. Este procedimiento es bastante sensible pero no muy específico; los perros con

otras enfermedades crónicas como la inflamación y el cáncer pueden ser AAN-positivos. Los perros y gatos medicados con ciertas drogas como el propiltiouracilo y procainamida también pueden tener resultados positivos. Este estudio comprende el uso de suero del paciente, el cual se evalúa contra uno de varios sustratos por la presencia de anticuerpos contra el ADN nuclear. La mayoría de los laboratorios consideran a los títulos mayores de 1:10 positivos en los perros y mayores de 1:40 positivos en felinos. Como los procesos inflamatorios y degenerativos crónicos pueden causar suficiente daño celular para fomentar la liberación de cordones simples de ADN (y por lo tanto permitir que el sistema inmune genere anticuerpos contra ellos), algunos laboratorios ahora evalúan los AAN dirigidos contra el ADN de doble cordón, el cual puede ser más representativo de una enfermedad autoinmune verdadera (lesión nuclear mediada por anticuerpos).

Inmunofluorescencia directa

Como se mencionara con anterioridad, en una variedad de DIM existen anticuerpos dirigidos contra antígenos somáticos del huésped o CI depositados en ciertos tejidos (por ej., membrana basal glomerular). Estas Ig (y el complemento) pueden detectarse en muestras tisulares especialmente fijadas mediante la DIF. La muestra (por ej., espécimen de biopsia renal o cutánea) se coloca en un fijador especial (medio de Michelle, que es suministrado por muchos laboratorios de diagnóstico), luego se la procesa y trata con un reactivo Ig anticanina o antifelina (o complemento) marcado con fluoresceína. Después esta muestra se lava y evalúa empleando microscopia de fluorescencia. La tinción verde indica depósitos de anticuerpo o complemento, o ambos. En ciertas circunstancias el patrón de depósito indica un proceso patológico específico. Por ejemplo, una banda DIF positiva en la membrana basal de una biopsia cutánea es sugestiva de lupus eritematoso sistémico (o lupus discoide), mientras que la detección de una fluorescencia epidérmica intercelular es compatible con los pénfigos vulgar, foliáceo o vegetante. Ambos por lo usual se reconocen en el pénfigo eritematoso.

Las muestras fijadas en el medio de Michelle pueden almacenarse refrigeradas durante varias semanas a meses (incluso años). Por lo tanto, si hay sospecha de DIM, puede remitirse la biopsia para histopatología y refrigerar una parte en medio de Michelle. Si los cambios histopatológicos sustentan un DIM, entonces puede enviarse la segunda muestra a un laboratorio de referencia para estudios de DIF. En la actualidad varios laboratorios de diagnóstico utilizan reacciones de inmunoperoxidasa más que DIF; la manipulación de la muestra para ambas técnicas es similar.

La DIF también se emplea en algunos laboratorios para el diagnóstico de la TIM. En estos casos, se prepara un extendido de médula ósea como se describiera. La fluorescencia de los megacariocitos indica la presencia de anticuerpos antimegacariocitos (o antiplaquetarios). Sin embargo, esta técnica no es específica y las muestras de los pacientes caninos con cáncer o enfermedad inflamatoria crónica suelen ser positivas.

Otros procedimientos

Otros métodos que suelen emplearse en animales con DIM sospechados o confirmados incluyen la prueba del FR, preparación de células de lupus eritematoso (LE), factor plaquetario 3 (PF3) y análisis para anticuerpos antiplaquetarios-antimegacariocitos o antineutrófilos.

La prueba del FR detecta IgM contra la Ig canina en el suero del paciente y se presenta en perros con artritis reumatoidea; empero, no es muy sensible o específica. El sustrato empleado para este procedimiento es variable (eritrocitos ovinos cubiertos con anticuerpo canino [prueba de Rose-Waaler] o partículas de látex cubiertas con IgG canina). Muchos laboratorios consideran positivos los títulos mayores de 1:40 en caninos; este procedimiento no se evaluó en detalle en los felinos.

La preparación de células LE es un método que demanda tiempo, inespecífico e insensible empleado para detectar un material nuclear cubierto con anticuerpo fagocitado por un neutrófilo. Consiste en el uso de sangre entera o médula ósea, que se incuba, tamiza y examina bajo microscopia óptica para determinar si existen células LE. Su valor clínico es cuestionable en el mejor de los casos.

La prueba del PF3 evalúa la capacidad del suero del paciente para destruir plaquetas. En este método la muestra de suero se incuba con plaquetas caninas (o felinas) normales. Si existe anticuerpo antiplaquetario, las plaquetas deberían ser destruidas y liberar el PF3, un procoagulante fosfolípido que acorta el tiempo de tromboplastina parcial activada. Como este procedimiento es insensible e inespecífico, no se realiza en la mayoría de los laboratorios. Otras técnicas, incluyendo el análisis enzimoinmunosorbente y radioinmunoanálisis, son evaluadas en la actualidad para determinar su capacidad en la detección de anticuerpos plaquetarios circulantes o Ig ligadas a plaquetas; su valor clínico todavía es incierto.

Varios estudios se han diseñado para detectar anticuerpos antineutrófilos, incluyendo la leucoaglutinación e inmunofluorescencia. Sin embargo, su valor clínico todavía es cuestionable.

Drogas inmunosupresoras

GENERALIDADES, 1309

CORTICOSTEROIDES, *1310*

CICLOFOSFAMIDA, *1311*

AZATIOPRINA, *1311*

CLORAMBUCILO, *1311*

SALES DE ORO, *1311*

CICLOSPORINA A, *1312*

DANAZOL, *1312*

GENERALIDADES

Las drogas inmunosupresoras por lo común se emplean en clínica de animales pequeños para inducir o mantener la remisión en perros y gatos con desórdenes inmunomediados (o enfermedades "autoinmunes") (DIM). Estos fármacos por lo usual operan mediante una serie de mecanismos, pero principalmente suprimen la actividad fagocítica mononuclear o la producción de anticuerpos por el brazo humoral del sistema inmune (células B), o ambos. Como la vida media de la inmunoglobulina G circulante canina es de casi 1 semana, la supresión de la producción de anticuerpos es un efecto retardado. La mayor parte de las siguientes observaciones provienen de nuestra experiencia personal, sobre todo en perros con afecciones hemáticas inmunomediadas, porque no existen ensayos clínicos publicados de inmunosupresores en medicina veterinaria y los estudios experimentales realizados en perros han sido a corto plazo.

Similar a la quimioterapia antineoplásica, las modalidades terapéuticas empleadas en pacientes caninos y felinos con DIM consisten en tres (con una posible cuarta) estrategias o fases. Estas fases son: 1) inducción de la remisión, 2) mantenimiento, 3) rein-

TABLA 93-1

Drogas inmunosupresoras empleadas para la inducción, intensificación, mantenimiento y rescate en perros y gatos con enfermedades inmunomediadas

Inducción de remisión

Prednisona: 2-4 mg/kg bucal por día (caninos) o 4-8 mg/kg bucal por día (felinos)

Dexametasona fosfato sódico (Azium SP): 1-4 mg/kg EV **dosis única** (caninos y felinos)

Ciclofosfamida (Cytoxan): 200-300 mg/m^2 EV dosis única (caninos) o 200-250 mg/m^2 bucal dosis única (felinos)

Vincristina (Oncovin): 0,5 mg/m^2 EV dosis única (caninos y felinos)*

Inmunoglobulina EV humana: 0,5-1,5 g/kg EV dosis única

Intensificación

Ciclofosfamida (Cytoxan): 200-300 mg/m^2 EV dosis única (caninos) o 200-250 mg/m^2 dosis única (felinos) [*emplear sólo si la prednisona no logra inducir remisión*]

Mantenimiento

Prednisona: 1-2 mg/kg bucal día por medio (caninos) o 2-4 mg/kg bucal día por medio (felinos)

Azatioprina (Imuran): 50-75 mg/m^2 bucal día a día por medio (caninos)

Clorambucilo (Leukeran): 20 mg/m^2 bucal cada 2 semanas o 2 mg/m^2 bucal día por medio (caninos y felinos)

Rescate (reinducción de la remisión)

Ciclofosfamida (Cytoxan): 200-300 mg/m^2 EV dosis única (caninos) o 200-250 mg/m^2 bucal dosis única (felinos)

Ciclofosfamida (Cytoxan): 50 mg/m^2 bucal día por medio o 4 días sí y 3 no (alternando) (caninos y felinos)

Danazol (Danocrine): 5 mg/kg bucal cada 12 horas (caninos) (felinos?)

*De eficacia cuestionable en la trombocitopenia inmunomediada (véase pág. 1279).

ducción de la remisión o "rescate" y 4) intensificación (véase pág. 1204). La fase de inducción puede no ser necesaria en los pacientes con DIM leve y el tratamiento inmunosupresor de mantenimiento puede iniciarse en el momento del diagnóstico. Igual que con la quimioterapia, la fase de inducción es más agresiva y potencialmente vinculada con más efectos adversos. El paciente por lo tanto debe ser más vigilado durante esta fase que en el mantenimiento.

Las drogas que suelen utilizarse para la inducción de la remisión, intensificación, mantenimiento y rescate se describen en la tabla 93-1. A continuación se brindan algunos principios farmacológicos aplicables a los inmunosupresores de empleo rutinario. Los principios generales del tratamiento en los DIM caninos y felinos se analizan en la página 1244.

CORTICOSTEROIDES

Los corticosteroides son los inmunosupresores de mayor utilización en perros y gatos. Dos drogas se prescriben con mayor regularidad: prednisona (o prednisolona) y dexametasona. La prednisona se emplea para la inducción y mantenimiento, mientras que la dexametasona debe utilizarse en la fase de inducción y sólo a corto plazo. Cuando se dosifican estos agentes, el clínico debe recordar su potencia relativa: la dexametasona es 7-8 veces más potente que la prednisona. La prednisona por lo común está disponible en tabletas de 5, 20 y 50 mg y en diversas formas para la inyección parenteral.

Los corticosteroides en apariencia actúan mediante tres mecanismos principales: 1) suprimen la actividad fagocítica mononuclear (efecto inmediato); 2) causan levigación de las moléculas de anticuerpos desde la superficie de las células blanco (efecto inmediato) y 3) suprimen la producción de inmunoglobulinas (efecto retardado). Asimismo, deterioran la capacidad destructora bacteriana de los neutrófilos y la inmunidad mediada por células.

Durante la fase de inducción de la inmunosupresión, se administra prednisona (o dosis equivalentes de la dexametasona) durante 7-10 días en dosis de aproximadamente 2-4 mg/kg en caninos y 4-8 mg/kg en felinos. Luego, la dosis se reduce y el intervalo de las tomas se prolonga hasta día por medio para evitar la interferencia con el eje hipotálamo-pituitaria-adrenal. Las dosis de los corticosteroides, así como también de otros inmunosupresores, deben reducirse en forma gradual para evitar las recurrencias repentinas. La prednisona y prednisolona son mucho más seguras que la dexametasona para el tratamiento a largo plazo.

Los efectos adversos de los corticosteroides incluyen hiperadrenocorticismo iatrogénico (véase pág. 831), ulceración gastrointestinal, infecciones recurrentes de las vías urinarias y pancreatitis. En nuestra experiencia clínica, la ulceración gastrointestinal o pancreatitis agudas son más comunes en perros tratados con dexametasona que en aquellos que reciben prednisona. Por cierto, hemos documentado ulceraciones gastroduodenales o pancreatitis aguda grave en perros dentro de las 24-48 horas de administrar una dosis de dexametasona. En la mayoría de los gatos los efectos adversos, si se presentan, son despreciables, aunque puede ocurrir la diabetes mellitus (por lo usual de carácter transitorio).

CICLOFOSFAMIDA

En nuestra experiencia, la ciclofosfamida (Cytoxan) es un inmunosupresor muy eficiente para inducir la remisión en perros (y posiblemente en gatos) con DIM. Esta droga es un antineoplásico alquilante, que parece suprimir la inmunidad mediada por células y humoral, así como también la función fagocítica mononuclear. Es activada y metabolizada por la fracción microsómica del hígado y está disponible como tabletas de 25 y 50 mg y frascos inyectables de 100, 200 y 500 mg.

La ciclofosfamida demostró enorme eficacia en la inducción o consolidación de la remisión en perros con anemia hemolítica inmunomediada (AHI) o trombocitopenia inmunomediada (TIM) tratados en nuestro hospital. Por lo común administramos una dosis de *200-300 mg/m² EV en perros con AHI o TIM* intensas o insensibles a los corticoides. En los gatos se administra la misma dosis por ruta oral, porque los efectos adversos gastrointestinales (por ej., vómito, anorexia) son habituales después de las inyecciones EV de este agente. También es efectiva en los perros *con poliartritis y dermatitis inmunomediadas o en el* lupus eritematoso sistémico (LES).

La forma oral de la ciclofosfamida puede administrarse sobre una base continua, ya sea día por medio o durante 4 días consecutivos seguidos por 3 de descanso, en dosis de 50 mg/m². Sin embargo, uno de los efectos adversos comunes de la administración crónica de ciclofosfamida en los perros es la cistitis hemorrágica estéril (véase pág. 1192), que con frecuencia emerge después de 8-10 semanas de tratamiento continuo. Las perras tienen mayor riesgo para esta toxicidad y por lo tanto deben solicitarse análisis de orina periódicos sumados al examen físico. La administración concurrente de prednisona parece disminuir el riesgo de cistitis en los perros tratados con ciclofosfamida. La cistitis causada por el tratamiento crónico con ciclofosfamida es rara en extremo en los felinos.

Los otros dos efectos adversos habituales de la ciclofosfamida incluyen la anorexia (principalmente en gatos) y la mielosupresión (en perros y gatos). Debido a este potencial mielosupresor, debe realizarse un hemograma completo cada 2-4 semanas y la dosis se ajusta en correspondencia (véase cap. 80). Para el diagnóstico y manejo de estas complicaciones, véase el capítulo 80.

AZATIOPRINA

La azatioprina (Imuran) es un antimetabolito convertido a 6-mercaptopurina en el hígado. Su eficacia es notable como droga de mantenimiento, pero debido a su acción retardada (2-4 semanas), no es una droga de primera elección para inducir la remisión. Por lo usual se administra por boca durante 1 semana y luego día por medio en dosis de 50-75 mg/m²; está disponible en tabletas de 50 mg. Empleamos azatioprina de un modo rutinario en los perros con DIM e intolerancia a los corticosteroides (por ej., poliuria, polidipsia, jadeo y psicosis).

La azatioprina es una excelente droga para el mantenimiento de la remisión en los perros con citopenias inmunomediadas, dermatopatías, poliartritis o LES. *El efecto adverso más corriente es la mielosupresión*, de manera particular en perros grandes y felinos. Considerando su marcado efecto mielosupresor en el gato no la prescribimos en tal especie; el clorambucilo es igual de efectivo y mejor tolerado (véase más adelante). Debido al potencial mielosupresor de *la droga, debe solicitarse un hemograma completo* cada 2-4 semanas y la dosis ajustarse en correspondencia (véase cap. 80). Los perros tratados con azatioprina en dosis elevadas pueden experimentar hepatopatía colestásica.

CLORAMBUCILO

El clorambucilo (Leukeran; Burroughs Wellcome, Research Triangle Park, N.C.) es otro antineoplásico alquilante con propiedades inmunosupresoras efectivas. Se indica en los protocolos de mantenimiento porque, similar a la azatioprina, parece tener una acción retardada (2-4 semanas).

El clorambucilo está disponible como tabletas de 2 mg cubiertas con azúcar y se administra en dosis de 20 mg/m² bucal semana por medio o 2 mg/m² bucal día por medio. Esta droga está casi desprovista de toxicidad, aunque en ocasiones los perros y gatos medicados exhiben mielosupresión o anorexia. Como se mencionara, es la droga de elección para el mantenimiento de la remisión en pacientes felinos que no toleran o no responden a los corticosteroides.

SALES DE ORO

Las sales de oro (crisoterapia) se emplean para el manejo de las poliartritis y dermatopatías inmunomediadas refractarias a los corticoides y en el tratamiento de otros DIM. Estos derivados de metales pesados se concentran en la membrana sinovial, hígado, riñones y órganos fagocíticos mononucleares. La mayor parte de la droga administrada se excreta por los riñones. Desde el punto de vista inmunológico, las sales de oro parecen disminuir la fagocitosis, inhibir las enzimas de los macrófagos y bloquear la blastogénesis dependiente de los linfocitos B y T.

Varias sales de oro se encuentran disponibles para empleo terapéutico, incluyendo tiomalato sódico de oro (Myochrysine; MSD, West Point, Pa.), aurotioglucosa (Solganal; Schering, Kenilworth, N.J.) y tietilfosfina de oro o auranofin (Ridaura; SKF, Filadelfia, Pa.). Las dos primeras se administran mediante inyección IM, mientras que la última es una preparación oral. Los efectos adversos incluyen reacciones tegumentarias y de mucosas, citopenias y daño tubular renal reversible.

El auranofin se administra en dosis de 0,05-0,2 mg/kg bucal cada 12 horas hasta un total de 9 mg/día. Está disponible en cápsulas de 3 mg. Su principal toxicidad es la trombocitopenia reversible y ha sido efectivo en perros con poliartritis inmunomediada, pénfigo foliáceo y pénfigo vulgar.

CICLOSPORINA A

La ciclosporina A (Sandimmune; Sandoz, East Hanover, N.J.) (CyA) es un metabolito polipeptídico cíclico del hongo *Tolypocladium inflatum* que deteriora en forma marcada la inmunidad mediada por células. Es muy utilizada en personas con DIM y en receptores de trasplantes. También se emplea con frecuencia en perros y gatos sometidos al trasplante medular y renal.

La CyA está disponible en cápsulas de gelatina de 25 y 100 mg, suspensión oral (100 mg/ml), ampollas de 50 mg para EV y preparación oftálmica (Optimune, Sandoz). El costo en perros grandes suele ser prohibitivo. La preparación EV puede inducir anafilaxia por ruta EV en los perros. La CyA ha sido dosificada a razón de 7-15 mg/kg/día, con la producción de concentraciones séricas terapéuticas de 200-a 400 ng/ml; la toxicidad por lo regular ocurre cuando las concentraciones séricas superan los 600 ng/ml.

Los efectos beneficiosos de la CyA se han demostrado en perros sometidos al trasplante alogénico de médula ósea y en gatos y perros con trasplantes renales. No hay efectos beneficiosos francos en perros y gatos con dermatitis, glomerulonefritis o poliartritis inmunomediadas. Sin embargo, la CyA tópica es de provecho en perros con queratoconjuntivitis seca y pannus. Algunos clínicos recomiendan que la CyA se emplee en el tratamiento de los perros con AHI o TIM refractarias. Los efectos adversos de la CyA en los caninos comprenden irritación gastrointestinal, hirsutismo, hiperplasia gingival, papilomatosis y nefrotoxicosis.

DANAZOL

El danazol (Danocrine; Winthrop, Nueva York, N.Y.) es un esteroide androgénico con mínimas propiedades virilizantes que se ha utilizado en personas con TIM y AHI resistentes a los corticoides y en aquellos con LES resistente a la azatioprina. Este esteroide parece ejercer sus efectos inmunosupresores principalmente por la disminución de la expresión de receptores Fc sobre la membrana de los fagocitos mononucleares (las células cubiertas con anticuerpos son fagocitadas después de adherirse a la membrana del macrófago mediante el receptor Fc). El danazol está disponible en cápsulas de 50, 100 y 200 mg.

Este agente se ha utilizado en perros con TIM o AHI resistentes a los corticoides, pero las respuestas beneficiosas se notaron en un número reducido de los pacientes. Empleamos el agente en dosis de 5 mg/kg bucal cada 12 horas, con mínimos efectos adversos. El danazol puede utilizarse en pacientes con DIM que no han respondido al tratamiento inmunosupresor convencional; empero, su costo puede ser prohibitivo en perros de razas grandes ($ 2 a 3 para una tableta de 100 mg).

LECTURAS SUGERIDAS

Helton Rhodes K, Shoulberg N: Chlorambucil: effective therapeutic options for the treatment of feline immune-mediated dermatoses, *Fel Pract* 20:5-8, 1992.

Ogilvie GK et al: Short-term effects of cyclophosphamide and azathioprine on selected aspects of the canine blastogenic response, *Vet Immunol Immunopathol* 18:119-127, 1988.

Serra DA, White SD: Oral chrysotherapy with auranofin in dogs, *J Am Vet Med Assoc* 194:1327-1330, 1989.

White JV: Cyclosporine: prototype of a T-cell selective immunosuppressant, *J Am Vet Med Assoc* 189:566-570, 1986.

White SD et al: Use of tetracycline and niacinamide for treatment of autoimmune skin disease in 31 dogs, *J Am Vet Med Assoc* 200:1497-1500, 1992.

CAPITULO 94

Lupus eritematoso sistémico

ETIOLOGIA Y PATOGENIA, *1313*

Características clínicas, *1313*

Diagnóstico, *1314*

Tratamiento, *1314*

ETIOLOGIA Y PATOGENIA

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inmunomediada multisistémica crónica, en la cual los anticuerpos se dirigen contra una variedad de tejidos o componentes tisulares. Asimismo, se forman complejos inmunes circulantes que desencadenan reacciones de hipersensibilidad del tipo III (daño tisular mediado por el depósito de complejos inmunes). Si bien se desconoce la etiología del LES, los brotes ocasionales reconocidos en colonias caninas indican que la enfermedad puede ser de transmisión genética o de naturaleza infecciosa. Esta entidad está bien caracterizada en el perro, pero no en el gato.

Características clínicas

Debido a la variedad de tejidos y órganos que se pueden afectar, el LES puede imitar una serie de *condiciones inflamatorias crónicas, infecciosas y neoplásicas;* por ello, la denominación del *gran imitador.* Los hallazgos clínicos típicos en los perros con LES incluyen claudicación alternante debida a poliartritis, lesiones tegumentarias ampollosas o eritematosas, petequias y equimosis causadas por trombocitopenia o vasculitis, membranas mucosas ictéricas resultantes de la hemó-

TABLA 94-1

Organos y tejidos afectados en perros con lupus eritematoso sistémico

Organo/tejido afectado	Anormalidad
Glóbulos rojos	Anemia hemolítica inmune
Plaquetas	Trombocitopenia inmunomediada
Neutrófilos	Neutropenia inmunomediada
Factores coagulantes	Coagulopatía
Membrana sinovial	Poliartritis no erosiva
Glomérulos (túbulos)	Glomerulonefritis
Vasos sanguíneos	Vasculitis
Epidermis	Dermatitis
Sistema nervioso central	Convulsiones, signos focales
Músculo esquelético/placa terminal	Polimiositis, polineuritis, miastenia gravis

lisis inmunomediada y edema o ascitis causadas por hipoalbuminemia (secundaria a glomerulonefritis por complejos inmunes). Asimismo, los perros con LES por lo usual manifiestan pirexia, linfadenopatía, esplenomegalia o gammapatías policlonales, o una combinación de estas alteraciones. Las manifestaciones clínicas del LES se resumen en la tabla 94-1.

El hemograma completo por lo usual revela anemia hemolítica, trombocitopenia, neutropenia o hiperproteinemia. Si hay glomerulonefritis pronunciada, la nefropatía perdedora de proteínas puede conducir a la hipoproteinemia. Los cambios en el perfil de la bioquímica sérica son variables e incluyen hipoalbuminemia, hiperglobulinemia, hiperbilirrubinemia, azotemia y aumento de las actividades enzimáticas hepáticas. El análisis de orina puede revelar proteinuria, con o sin bilirrubinuria.

Diagnóstico

El diagnóstico del LES se alcanza luego de la evaluación cuidadosa de los hallazgos clínicos, hematológicos y bioquímicos séricos, así como también los resultados de los estudios inmunológicos (véase pág. 1306). En los seres humanos, deben satisfacerse 4 de los siguientes 11 criterios para el diagnóstico del LES: salpullido malar, salpullido discoide, fotosensibilidad, ulceración oral, artritis, serositis, enfermedad renal, alteraciones neurológicas, anormalidades hematológicas (citopenias), prueba de anticuerpos antinucleares (AAN) positiva y preparación de células LE positiva o resultados positivos falsos en la serología para sífilis.

Si se sospecha LES en un perro, se indican los siguientes estudios o procedimientos: radiología articular (para descartar poliartritis erosiva, como se aprecia en la artritis reumatoidea); punción articular para evaluación citológica; reacción de Coombs directa (si el paciente es anémico); aspiración de la médula ósea (si el perro tiene anemia arregenerativa, neutropenia o trombocitopenia); aspiración de ganglio linfático o esplénica (si hay linfadenopatía o esplenomegalia); biopsia cutánea para histopatología e inmunofluorescencia directa (si existen lesiones tegumentarias) y biopsia renal para histopatología e inmunofluorescencia directa o inmunoperoxidasa (si se sospecha glomerulonefritis). Un perro con dos o más de los siguientes hallazgos debe considerarse con LES y tratarse en correspondencia: citopenia en sangre periférica, oligoartritis o poliartritis, glomerulonefritis, signos focales o multifocales del sistema nervioso central, dermatitis, polimiositis, miastenia gravis o vasculitis, junto a un título de AAN positivo (más de 1:10).

Aunque el LES puede simular una variedad de entidades clínicas, la ehrlichiosis canina, mieloma múltiple y endocarditis bacteriana subaguda son diagnósticos diferenciales importantes en un perro afectado. La ehrlichiosis canina puede descartarse con serología o reacción en cadena de la polimerasa para *Ehrlichia canis* (véase pág. 1371); el mieloma múltiple mediante la aspiración de médula ósea, radiología esquelética y electroforesis proteica sérica (véase pág. 1301) y la endocarditis bacteriana subaguda mediante auscultación de un soplo, ecocardiografía y cultivos de sangre bacterianos (véase pág. 152).

Tratamiento

El tratamiento de los perros con LES es similar que para los pacientes con otras enfermedades inmunomediadas y se analiza en el capítulo 93 (véase pág. 1309).

LECTURAS SUGERIDAS

Grindem CB, Johnson KH: Systemic lupus erythematosus: literature review and report of 42 cases, *J Am Anim Hosp Assoc* 19:481, 1983.

Hubert B et al: Spontaneous familial systemic lupus erythematosus in a canine breeding colony, *J Comp Pathol* 98:81-89, 1988.

Monier JC et al: Systemic lupus erythematosus in a colony of dogs, *Am J Vet Res* 49:46-51, 1988.

Shull RM et al: Investigation of the nature and specificity of antinuclear antibody in dogs, *Am J Vet Res* 44:2004-2008, 1983.

White SD et al: Investigation of antibodies to extractable nuclear antigens in dogs, *Am J Vet Res* 53:1019-1021, 1992.

Fiebre de origen indeterminado

FIEBRE, *1315*

FIEBRE DE ORIGEN INDETERMINADO, *1316*

Condiciones asociadas con fiebre de origen indeterminado, *1316*

Aproximación al diagnóstico del paciente con fiebre de origen indeterminado, *1316*

FIEBRE

El término *fiebre* refiere a un síndrome de malestar (o sintomatología sistémica inespecífica) y pirexia (o hipertermia). Sin embargo, en este capítulo, los términos *fiebre* y *pirexia* se emplean como sinónimos. La fiebre constituye una respuesta fisiológica protectora contra la inflamación, ya sea infecciosa o no infecciosa, acrecentando la capacidad del huésped para eliminar al agente nocivo.

Una variedad de estímulos, incluyendo bacterias, endotoxinas, virus, complejos inmunes, complemento activado y tejido necrótico, disparan la liberación de los pirógenos endógenos por el sistema fagocítico (principalmente células mononucleares o macrófagos). Estos pirógenos endógenos comprenden interleucina-1, factor de necrosis tumoral e interleucina-6, entre otros. Activan el *núcleo preóptico del hipotálamo*, elevando el punto de ajuste del termostato mediante la generación de calor (contracción muscular y escalofríos) y conservación del calor (vasoconstricción).

En los seres humanos, varios patrones febriles se han asociado con afecciones específicas; sin embargo, esto no parece ser el caso en caninos y felinos. En las personas con fiebre *continua*, la pirexia se mantie-

ne durante varios días o semanas; este tipo de fiebre se asocia con endocarditis bacteriana, lesiones del sistema nervioso central, tuberculosis y algunos cánceres. En las personas con fiebre *intermitente*, la temperatura corporal disminuye a la normal, pero vuelve a incrementar durante períodos de 1-2 días; esto se aprecia en la brucelosis y algunas neoplasias. En la fiebre *remitente* la temperatura varía en forma marcada cada día, pero siempre por encima de la normal (39,2°C); este tipo de fiebre se vincula con las infecciones bacterianas. El término fiebre *recidivante* se aplica a los períodos febriles que alternan con períodos variables de temperatura corporal normal, como ocurre en el paludismo humano.

FIEBRE DE ORIGEN INDETERMINADO

El término *fiebre de origen indeterminado (o desconocido)* (FOI) se emplea liberalmente en medicina veterinaria para hacer referencia a un síndrome febril en el cual no es evidente el diagnóstico. En medicina humana, *FOI* refiere a un síndrome febril de más de 3 semanas de duración que se mantiene sin diagnosticar después de 1 semana de pesquisa hospitalaria detallada. Si el término *FOI* fuera empleado en la misma forma en veterinaria como se recomienda en medicina humana, en realidad muy pocos animales la tendrían. En consecuencia, en este capítulo, la discusión aborda al paciente febril que no responde al tratamiento antibacteriano y para el cual no es evidente el diagnóstico después de una pesquisa mínima (hemograma completo, perfil de bioquímica sérica, análisis de orina).

Como regla general, el clínico suele asumir que un perro o gato con fiebre tiene infección hasta probar lo contrario. Esto parece coincidir con la realidad, como lo demuestra el hecho que una gran proporción de los animales febriles responden al tratamiento antibacteriano inespecífico. En la mayoría de estos casos *no se realiza la evaluación clinicopatológica porque la* fiebre responde con rapidez al tratamiento.

Condiciones asociadas con fiebre de origen indeterminado

En las personas, ciertas enfermedades infecciosas, neoplásicas e inmunomediadas suelen asociarse con la FOI. Casi un tercio de los pacientes tienen procesos infecciosos; un tercio padece cáncer (principalmente malignidad hematológica, como linfoma y leucemia) y el tercio restante presenta afecciones inmunomediadas, granulomatosas o misceláneas. En el 10-15% de los pacientes con FOI, se desconoce el proceso subyacente a pesar de una investigación detallada. Empero, hasta donde sabemos, no hay estudios prospectivos o retrospectivos en caninos y felinos con FOI comunicados en la bibliografía.

Sobre la base de las observaciones efectuadas en *perros y gatos, evaluados en nuestro hospital y casuística* de la bibliografía, las causas más corrientes de la FOI parecen ser las enfermedades infecciosas, seguidas por las condiciones inmunomediadas, misceláneas y neoplásicas (tabla 95-1). Sin embargo, debe *recordarse que pese a una evaluación agresiva, no* puede establecerse la etiología de la fiebre en alrededor del 10-15% de los animales pequeños.

Aproximación al diagnóstico del paciente con fiebre de origen indeterminado

Un perro o gato con FOI debe ser evaluado en forma sistemática. En general, en nuestra clínica utilizamos una aproximación en tres etapas (tabla 95-2). La primera etapa consiste en la anamnesis, examen físico y pesquisa mínima. La segunda se basa en estudios adicionales invasores y no invasores. La tercera etapa es un ensayo terapéutico, que se instituye si no se obtiene el diagnóstico después de completar la segunda etapa.

Anamnesis y examen físico

Una vez que el paciente febril no responde al tratamiento antibacteriano, debe formularse un curso de acción. Se debe obtener una anamnesis completa y realizar un examen físico detallado. La anamnesis rara vez proporciona indicios sobre la etiología de la fiebre; sin embargo, el antecedente de garrapatas puede indicar un proceso rickettsial o hemoparasitario, la *administración previa de tetraciclinas (sobre todo en* pacientes felinos) puede indicar una fiebre medicamentosa y los viajes a zonas de micosis sistémicas endémicas justifican la investigación adicional consistente en la citología o serología o cultivos fúngicos.

Durante el examen físico es importante evaluar los órganos linforreticulares, porque numerosas enfermedades infecciosas y neoplasias que asientan en ellos (por ej., ehrlichiosis, fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, leucemia, micosis sistémicas) pueden cursar con fiebre. Un ganglio linfático o bazo agrandado debe evaluarse con citología empleando especímenes obtenidos mediante aspiración con aguja fina (AAF); también puede obtenerse una muestra de AAF para cultivo bacteriano y fúngico y prueba de susceptibilidad si la citología revela indicios de infección o inflamación. Toda masa o tumefacción palpable también debería investigarse empleando muestras obtenidas con AAF para descartar inflamación granulomatosa, piogranulomatosa y supurativa, así como también neoplasias. Para información adicional, véase el capítulo 77.

TABLA 95-1

Causas de fiebre de origen indeterminado en caninos y felinos

Causa	Especie afectada	Causa	Especie afectada
Infecciosa		**Inmunomediada**	
Bacteriana		Poliartritis	C, F
Endocarditis bacteriana subaguda	C	Vasculitis	C
Brucelosis	C	*Meningitis*	C
Tuberculosis	C, F	Lupus eritematoso sistémico	C, (F?)
Peste	F	Anemia hemolítica inmune	C
Enfermedad de Lyme	C, (F?)	Fiebre sensible a los esteroides	C
Infección supurativa	C, F	Neutropenia sensible a los esteroides	C, F
Abscesos (hígado, páncreas, piómetra del muñón)		**Neoplásica**	
Prostatitis		Leucemia aguda	C, F
Discoespondilitis		*Leucemia crónica*	C
Pielonefritis		Linfoma	C, F
Peritonitis, piotórax		Histiocitosis maligna	C
Artritis séptica		Mieloma múltiple	C, F
Rickettsial		Tumores sólidos necróticos	C, F
Ehrlichiosis, fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, intoxicación por salmón	C	**Misceláneas**	
Micótica		Enfermedades óseas metabólicas	C
Histoplasmosis	C, F	Medicamentosa (tetraciclina, penicilinas, sulfas)	F, C
Blastomicosis	C, F	Necrosis tisular	C, F
Coccidioidomicosis	C	Hipertiroidismo	F, C
Viral		Idiopática	C, F
Peritonitis infecciosa felina	F		
Virus de leucemia felina	F		
Virus de inmunodeficiencia felina	F		
Protozoaria			
Hemobartonelosis	C, F		
Babesiosis	C		
Hepatozoonosis	C		
Cytauxzoonosis	F		
Enfermedad de Chagas	C		
Leishmaniasis	C		

C, Caninos; F, felinos; ?, escasamente documentada.

Se debe inspeccionar y palpar la orofaringe, indagar por signos de faringitis, estomatitis o abscesos radiculares dentales. Los huesos también deben palparse, particularmente en pacientes caninos juveniles, porque las osteopatías metabólicas como la osteodistrofia hipertrófica pueden causar fiebre asociada con dolor óseo. La palpación y movilidad pasiva de todas las articulaciones también están indicadas en la investigación de la monoartritis, oligoartritis o poliartritis. Debe realizarse el examen neurológico para detectar signos de meningitis u otras lesiones del sistema nervioso central (véase pág. 1013). En los gatos gerontes la región cervical ventral debe palparse para detectar agrandamiento o nódulos tiroideos.

El tórax debe auscultarse con meticulosidad buscando soplos, que podrían indicar una endocarditis bacteriana. El examen ocular detallado puede revelar cambios sugestivos de una etiología específica (por ej., coriorretinitis en gatos con peritonitis infecciosa felina [PIF] o en perros con ehrlichiosis).

Evaluación clinicopatológica

En los perros y gatos con fiebre persistente siempre debería solicitarse un hemograma completo, perfil de bioquímica sérica, análisis de orina, urocultivo y prueba de susceptibilidad. El hemograma completo puede aportar importantes indicios sobre la etiología de la fiebre (tabla 95-3). El perfil de bioquímica sérica rara vez rinde información diagnóstica en los perros y gatos con FOI, aunque puede aportar información indirecta sobre la función de órganos parenquimatosos. Sin embargo, la detección de hiperglobulinemia e hi-

TABLA 95-2

Evaluación diagnóstica del perro o gato con fiebre de origen indeterminado

Primera etapa
AAF de órganos agrandados, masas o tumefacciones
Análisis de orina
Hemograma completo
Perfil de bioquímica sérica y tiroxina
Urocultivo bacteriano/prueba de susceptibilidad

Segunda etapa
Análisis del líquido cefalorraquídeo
Artrocentesis (estudios citológicos y cultivo)
Aspiración de la médula ósea (citología y cultivo bacteriano/fúngico)
Barridos leucocitarios
Biopsia de cualquier lesión u órgano agrandado
Celiotomía exploratoria
Cultivos sanguíneos seriados
Ecocardiografía
Electroforesis de proteínas séricas
Estudios inmunes (AAN, factor reumatoideo)
Estudios serológicos (véase tabla 95-1)
Radiología torácica y abdominal
Ultrasonografía abdominal

Tercera etapa
Ensayo terapéutico (antipiréticos, antibióticos, corticosteroides)

TABLA 95-3

Cambios hematológicos en perros y gatos con fiebre de origen indeterminado

Cambio hematológico	Compatible con
Anemia regenerativa	Enfermedades inmunomediadas, hemoparásitos, medicaciones
Anemia arregenerativa	Infección, enfermedades inmunomediadas, necrosis tisular, malignidad, endocarditis
Neutrofilia con desvío a la izquierda	Infección, enfermedades inmunomediadas, necrosis tisular, malignidad, endocarditis
Neutropenia	Leucemia, enfermedades inmunomediadas, infección piogénica, enfermedad infiltrativa de la médula ósea, medicaciones
Monocitosis	Infección, enfermedades inmunomediadas, necrosis tisular, linfoma, endocarditis, histiocitosis
Linfocitosis	Ehrlichiosis, enfermedad de Chagas, leishmaniasis, leucemia linfocítica crónica
Eosinofilia	Síndrome hipereosinofílico, inflamación eosinofílica, linfoma
Trombocitopenia	Rickettsiosis, leucemia, linfoma, medicaciones, enfermedades inmunomediadas
Trombocitosis	Infecciones (crónicas), enfermedades inmunomediadas

poalbuminemia puede indicar un proceso infeccioso, inmunomediado o neoplásico (véase cap. 91). El hallazgo de piuria en el análisis de orina, puede señalar la presencia de infección urinaria, la cual puede ser la causa de la FOI (pielonefritis).

Otros estudios que pueden solicitarse en los pacientes con FOI se destacan en la tabla 95-2. La ecocardiografía sólo está indicada si el paciente tiene soplo, porque rara vez detecta una lesión valvular en perros sin tal manifestación.* Los cultivos de sangre bacterianos y fúngicos se realizan según lo detallado en la página 1185 y los estudios de la función inmune de acuerdo a las recomendaciones brindadas en la página 1304. Algunas de las enfermedades infecciosas listadas en la tabla 95-1 (micosis sistémicas, enfermedades rickettsiales, PIF, infección con virus de inmunodeficiencia felina o de leucemia felina, brucelosis, babesiosis, enfermedad de Lyme) pueden diagnosticarse sobre la base de los resultados serológicos (véanse las secciones apropiadas para su descripción).

Debe aspirarse el líquido de varias articulaciones para evaluación citológica (y posiblemente cultivo bacteriano), porque la poliartritis puede ser la única manifestación de enfermedades inmunomediadas diseminadas. La radiología torácica y ultrasonografía abdominal deben realizarse para investigar un foco séptico silencioso. En los perros y gatos con signos neurológicos, debe efectuarse la punción del líquido cefalorraquídeo; en los perros, la vasculitis o meningitis inmunomediada puede cursar con marcada elevación de la temperatura (véase pág. 1087). Si todavía no se obtuvo un diagnóstico, también deben obtenerse los aspirados de médula ósea para citología y cultivo de bacterias y hongos. Un barrido leucocitario puede revelar un foco séptico oculto (véase pág. 1261). Por último, si no se alcanza el diagnóstico definitivo, se puede iniciar el ensayo terapéutico con antibacterianos o antifúngicos o dosis inmunosupresoras de corticosteroides.

*Nota del Traductor: En nuestra experiencia, la ecocardiografía está indicada haya o no soplo, dado que la existencia de vegetaciones no siempre induce ruidos auscultables.

Tratamiento

Si se obtiene el diagnóstico definitivo, debe iniciarse el tratamiento específico. (Véanse las secciones apro-

piadas para la descripción del tratamiento de los problemas que ocasionan FOI.)

El problema se origina si el clínico no puede alcanzar el diagnóstico definitivo. En estos pacientes, los cambios en el hemograma completo por lo usual son la única anormalidad clinicopatológica (tabla 95-3). Es decir que los resultados de los cultivos bacterianos y fúngicos, serología, imagenología y AAF son negativos o normales. Si el paciente ya ha sido tratado con un antibiótico bactericida de amplio espectro, se justifica un ensayo terapéutico con dosis inmunosupresoras de un corticosteroide (véase pág. 1309). Sin embargo, antes de instituir el tratamiento inmunosupresor, los propietarios deben conocer las consecuencias potenciales de esta modalidad, siendo la principal que el animal muera por una enfermedad infecciosa sin diagnosticar como resultado de la diseminación sistémica del organismo después de iniciar el tratamiento. Los perros y gatos sometidos a una prueba con corticoterapia deberían quedar internados y ser vigilados con frecuencia por exacerbación sintomática, en cuyo caso la terapia debe suspenderse. En los pacientes con FOI inmunomediada (o sensible a los esteroides), la pirexia y signos clínicos por lo usual resuelven dentro de las 24-48 horas de comenzar el tratamiento. El paciente luego se trata como se describe en la página 1309.

Si no hay respuesta a los corticosteroides, quedan dos cursos de acción. En uno, el paciente recibe el alta y drogas antipiréticas, como la aspirina (10-25 mg/kg bucal cada 12 horas en caninos y 10 mg/kg bucal cada 3 días en felinos), para regresar al consultorio y completar la revaluación en 1-2 semanas. Empero, los antipiréticos deben emplearse con cautela, porque la fiebre es un mecanismo protector y la reducción de la temperatura corporal puede ser nociva en el animal con enfermedad infecciosa. Asimismo, las drogas como la dipirona y flunixina (Banamine) pueden causar hipotermia marcada, la cual puede tener efectos adversos. También debería recordarse que la mayor parte de los antiinflamatorios no esteroides tienen efectos ulcerogénicos, pueden causar citopenias y nefropatía tubular si el paciente se deshidrata o recibe otras medicaciones nefrotóxicas. El segundo curso de acción es continuar con los antibióticos empleando una combinación de drogas bactericidas (por ej., una cefalosporina y un aminoglucósido) durante un mínimo de 5-7 días.

LECTURAS SUGERIDAS

Feldman BF: Fever of undetermined origin, *Compend Cont Ed* 2:970-976, 1980.

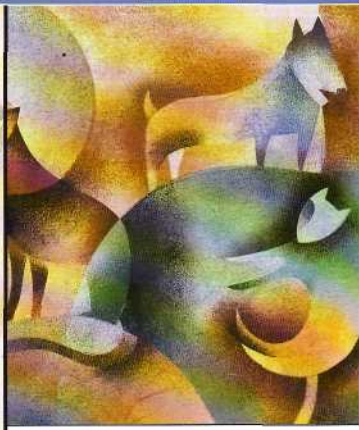
Ward A: Fever of unknown origin in cats and dogs, *Vet Med* 81:40-52, 1985.

Infecciones recurrentes

CLASIFICACION Y CARACTERISTICAS CLINICAS, *1320*

Diagnóstico, *1321*

Manejo, *1322*



Las infecciones recurrentes o persistentes por lo usual provienen de anormalidades congénitas o adquiridas del sistema inmune. Aunque la inmunología clínica veterinaria no es una especialidad bien desarrollada, se ha hecho un enorme progreso durante la última década en la elucidación de las anormalidades inmunológicas subyacentes en perros con infecciones recurrentes. La mayor parte de estos principios a menudo también son aplicables a los felinos; no obstante, con la excepción de los síndromes de inmunodeficiencia inducidos por retrovirus (véase cap. 102), poco se sabe acerca de las infecciones recurrentes en esta especie.

CLASIFICACION Y CARACTERISTICAS CLINICAS

Los *síndromes de inmunodeficiencia congénitos* pueden afectar los sistemas humoral, celular o fagocítico, ya sea en forma aislada o en combinación y parecen ser más corrientes en perros que en gatos (tabla 96-1). Los síndromes de inmunodeficiencia humoral por lo

TABLA 96-1

Síndromes de inmunodeficiencia congénita en caninos y felinos

Brazo	Defecto	Raza
Humoral	Deficiencia de IgA	Beagle, Shar Pei, Pastor alsaciano?
	Deficiencia de IgM	Doberman pinscher?
	Deficiencia de C3	Spaniel británico
	Hipogammaglobulinemia transitoria	Samoyedo
Celular	Hipotricosis y atrofia tímica	Weimaraner, Bull terrier, Dachshund?, Gato Birmano
Fagocítico	Hematopoyesis cíclica	Collie gris
	Granulación anormal	Gato birmano
	Síndrome de Chédiak-Higashi	Gato Persa
	Mucopolisacaridosis	Gato doméstico pelicorto, Gato Siamés
	Adherencia neutrofílica defectuosa	Setter irlandés
	Capacidad bactericida defectuosa	Doberman pinscher
	Quimioluminiscencia anormal	Weimaraner
Combinada	Inmunodeficiencia combinada grave	Basset hound

usual redundan en infecciones respiratorias superiores e inferiores recurrentes, dermatitis y enteritis; algunos Beagles con deficiencia selectiva de IgA también experimentan convulsiones gran mal de patogenia desconocida y pueden ser más susceptibles a las enfermedades inmunomediadas. Los síndromes de inmunodeficiencia celular en apariencia son menos comunes; se ha documentado una anormalidad de células T en el Weimaraner con enanismo hipofisario y en el Bull terrier con acrodermatitis letal (véase tabla 96-1). La enfermedad en el Weimaraner se caracteriza por retardo del crecimiento e infecciones respiratorias y gastrointestinales recurrentes. Los hallazgos de necropsia en los perros afectados incluyen hipoplasia del timo sin corteza tímica. Los Bull terriers relacionados con retardo del crecimiento, acrodermatitis progresiva, piodermia y paroniquia crónica, neumonía y diarrea tienen blastogénesis linfocitaria muy reducida en respuesta a la estimulación con fitohemaglutinina. Otras enfermedades que tienen anormalidades inmunológicas celulares irregulares incluyen la infección con el *Pneumocystis carinii* en el Dachshund y la aspergilosis sistémica, demodicosis generalizada y protothecosis en otras razas. Los gatos Birmanos con hipotricosis congénita y atrofia tímica recuerdan a los ratones "desnudos" porque nacen sin pelos y con una marcada inmunodeficiencia mediada por células.

Las anormalidades en el sistema fagocítico están bien documentadas en caninos y felinos (véase tabla 96-1). Pueden ocurrir como una consecuencia del menor número de fagocitos circulantes (por ej., Collie gris con hematopoyesis cíclica) o secuela de disfunción fagocítica (por ej., adherencia neutrofílica defectuosa en el Setter irlandés con síndrome de granulocitopatía, capacidad bactericida defectuosa en el Doberman pinscher con infecciones respiratorias recurrentes). En ocasiones, los neutrófilos afectados son de morfología anormal (por ej., síndrome de Chédiak-Higashi en el gato Persa). El Setter con deficiencia en las proteínas de adherencia superficial tiene episodios recurrentes de onfaloflebitis, gingivitis, linfadenitis, piodermia, infecciones respiratorias, piómetra y sepsis fulminante. El Doberman afectado exhibe episodios recurrentes de rinitis y neumonía que responden en forma temporal a la antibioticoterapia.

Los síndromes de inmunodeficiencia que afectan más de un brazo del sistema inmune se han documentado en el Basset hound, en el cual se asocian con marcado retardo del crecimiento y mortalidad temprana. Las concentraciones séricas de IgG e IgA reducidas y la blastogénesis linfocitaria anormal en respuesta a la fitohemaglutinina son comunes en los ejemplares enfermos.

Los *síndromes de inmunodeficiencia adquirida* incluyen las infecciones con virus de moquillo canino y parvovirus, así como también la demodicosis generalizada en perros y las infecciones con los virus de leucemia felina e inmunodeficiencia felina en los gatos. Sumado a ello, los antineoplásicos de empleo parenteral pueden ocasionar grados variables de inmunosupresión.

Diagnóstico

El tipo de agente infeccioso y el patrón de infección por lo usual son determinados por la naturaleza del defecto. Por ejemplo, los defectos de la inmunidad humoral por lo usual ocasionan infecciones con organismos piogénicos que afectan uno o más sitios; los defectos en la función celular T redundan en infecciones virales, fúngicas o protozoarias que en general son diseminadas y las anormalidades en el sistema fagocítico pueden motivar infecciones cutáneas, respiratorias, meníngeas o sistémicas con microorganis-

TABLA 96-2

Diagnóstico de laboratorio de los síndromes de inmunodeficiencia canina y felina

Brazo	Estudios
Humoral	Electroforesis proteica sérica, inmunoelectroforesis, inmunodifusión radial para concentraciones de Ig, actividad del complemento, inmunofenotipificación
Celular	Blastogénesis linfocitaria en respuesta a la concanavalina A, mitógeno de fitolaca y fitohemaglutinina; enumeración de células T circulantes; análisis de células NK, inmunofenotipificación
Fagocítico	Adherencia a lana de nailon; migración bajo agarosa; fagocitosis de bacterias, levaduras o látex; fagocitosis de partículas opsonizadas; quimioluminiscencia; prueba de reducción de nitroazul de tetrazolio; análisis de destrucción bacteriana

mos piogénicos o entéricos. En consecuencia, el tipo y patrón de la infección dictamina qué estudios deberían solicitarse en estos pacientes.

Pueden emplearse varios estudios diagnósticos para evaluar los perros y gatos con sospecha de un síndrome de inmunodeficiencia. Algunos de estos procedimientos (pruebas de función neutrofílica, blastogénesis linfocitaria) requieren muestras de sangre reciente (deben realizarse dentro de las 4 horas del muestreo) y equipamiento de laboratorio especializado. Por lo tanto, son de uso limitado en la práctica general porque tales instrumentales sólo son accesibles en las instituciones de docencia e investigación. No obstante, pueden realizarse otros métodos sobre muestras séricas remitidas a los laboratorios de referencia. Los estudios que pueden solicitarse para evaluar a los pacientes con infecciones recurrentes se destacan en la tabla 96-2.

Manejo

El manejo clínico de estos animales consiste en los antimicrobianos apropiados, determinados sobre la base del agente etiológico identificado (cultivo de bacterias y hongos/prueba de susceptibilidad). Si no puede aislarse un agente infeccioso y el paciente parece tener una infección bacteriana, deben prescribirse los antibióticos bactericidas que alcanzan altas concentraciones intraleucocitarias (por ej., sulfa-trimetoprima o enrofloxacina). Los perros y gatos con inmunodeficiencias sospechadas o conocidas deben tener sus vacunas actualizadas. Si la inmunodeficiencia es pronunciada, debe evitarse el uso de las vacunas vivas modificadas, porque pueden inducir enfermedad.

Los inmunomodulantes inespecíficos pueden ser de beneficio en perros y gatos con inmunodeficiencia. Hemos utilizado levamisol (3 mg/kg bucal 2-3 veces por semana) con éxito en un número limitado de perros con infecciones recurrentes; sin embargo, debido a su potencial tóxico en los felinos, esta droga debe ser prescripta con cautela en esta especie.

LECTURAS SUGERIDAS

Couto CG, Giger U: Congenital and acquired neutrophil function abnormalities in the dog. In Kirk RW, editor: *Current veterinary therapy X*, Philadelphia, 1989, WB Saunders.

Degen MA, Breitschwerdt EB: Canine and feline immunodeficiencies, Part I, *Compend Cont Ed* 8:313-323, 1986.

Degen MA, Breitschwerdt EB: Canine and feline immunodeficiencies, Part II, *Compend Cont Ed* 8:379-386, 1986.

PARTE 13

Enfermedades infecciosas

MICHAEL R. LAPPIN

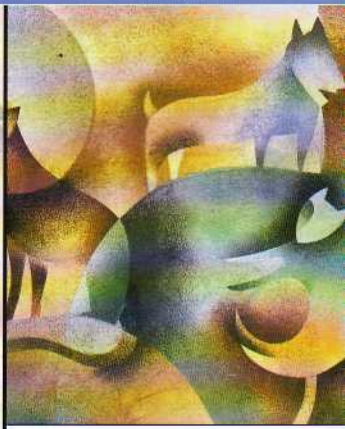
97 El laboratorio en el diagnóstico de las enfermedades infecciosas, *1324*
98 Quimioterapia antimicrobiana práctica, *1338*
99 Prevención de las enfermedades infecciosas, *1349*
100 Enfermedades bacterianas polisistémicas, *1357*
101 Enfermedades rickettsiales polisistémicas, *1365*
102 Enfermedades virales polisistémicas, *1373*
103 Enfermedades micóticas polisistémicas, *1388*
104 Enfermedades protozoarias polisistémicas, *1399*
105 *Zoonosis*, *1412*

Medicaciones prescriptas en las enfermedades infecciosas, *1424*

El laboratorio en el diagnóstico de las enfermedades infecciosas

DEMOSTRACION DEL MICROORGANISMO, *1325*
Examen fecal, *1325*
Citología, *1328*
Técnicas tisulares, *1331*
Técnicas culturales, *1331*
Técnicas inmunológicas, *1332*
Reacción en cadena de la polimerasa, *1332*
Inoculación en animales, *1334*
Microscopia electrónica, *1334*

DETECCION DE ANTICUERPOS, *1334*
Suero, *1334*
Líquidos corporales, *1336*



Los síndromes clínicos inducidos por agentes infecciosos son comunes en la clínica de animales pequeños. La combinación de reseña, anamnesis y hallazgos del examen físico se emplea para desarrollar una lista de diagnósticos diferenciales ordenada de acuerdo a los agentes infecciosos más probables. Por ejemplo, los gatos jóvenes sin vacunar con conjuntivitis en líneas generales están infectados con un herpesvirus 1, *Chlamydia psittaci* o *Mycoplasma felis;* si hay una úlcera dendrítica, es más factible la infección herpética. Los resultados del hemograma completo, panel de bioquímica sérica, análisis de orina, radiología o ultrasonografía pueden sugerir enfermedades infecciosas. Por ejemplo, un paciente canino con poliuria, polidipsia, leucocitosis neutrofílica, azotemia, piuria y riñón de contornos irregulares en el examen radiográfico probablemente tenga una pielonefritis. Después de realizar el diagnóstico tentativo, el clínico entonces debe decidir si "testea o trata". El tratamiento empírico a menudo es satisfactorio en las primoinfecciones simples sin enfermedad riesgosa para la vida (véase cap. 98). Sin embargo, por lo regular se prefiere el diagnóstico definitivo de modo que los aspectos tera-

péuticos, profilácticos y zoonóticos puedan abordarse en forma óptima. La demostración del agente infeccioso es el mejor medio para alcanzar el diagnóstico definitivo. Con algunos agentes infecciosos, las técnicas de demostración tienen menor sensibilidad, son costosas o invasoras. En tales circunstancias por lo regular la detección de anticuerpos se utiliza para facilitar el diagnóstico de enfermedades infecciosas específicas. La detección de las inmunoglobulinas en general es inferior a la demostración del microorganismo, porque los anticuerpos pueden persistir mucho después que resuelve el proceso infeccioso, una prueba de anticuerpos positiva no confirma enfermedad clínica inducida por el agente infeccioso y en las infecciones peragudas, los resultados de los anticuerpos en suero pueden ser negativos si las respuestas inmunes humorales no contaron con el tiempo suficiente para ser activadas. La siguiente es una descripción de las técnicas habituales para demostración de microorganismos y detección de anticuerpos empleadas en clínica de animales pequeños.

DEMOSTRACION DEL MICROORGANISMO

Examen fecal

El examen de la materia fecal puede emplearse en el diagnóstico de las enfermedades parasitarias de las vías digestivas (tabla 97-1 y cap. 29) y respiratorias (tabla 97-2 y cap. 20). Las técnicas utilizadas con ma-

TABLA 97-1

Técnicas para la demostración de los parásitos gastrointestinales caninos y felinos

Organismo	Forma en la materia fecal	Especie infectada	Técnica de examen fecal óptima
Cestodos			
Dipylidium caninum	Huevo	A	Identificación del adulto
Echinococcus granulosus	Huevo	C	Identificación del adulto
Echinococcus multilocularis	Huevo	A	Identificación del adulto
Taenia sp	Huevo	A	Identificación del adulto
Protozoarios			
Balantidium coli	Trofozoito	A	Extendido directo o en solución salina
	Quiste	C	Centrifugación en sulfato de zinc
Cryptosporidium parvum	Ooquiste	A	Coloración acidorresistente o anticuerpo monoclonal
Entamoeba histolytica	Trofozoito	A	Extendido directo o en solución salina
	Quiste	C	Centrifugación en sulfato de zinc
Giardia sp	Trofozoito	A	Extendido directo o en solución salina
	Quiste	A	Centrifugación en sulfato de zinc
Isospora sp	Ooquiste	A	Centrifugación en sulfato de zinc o azúcar
Pentatrichomonas hominis	Trofozoito	A	Extendido directo o en solución salina
	Quiste	C	Centrifugación en sulfato de zinc
Toxoplasma gondii	Ooquiste	A	Centrifugación en sulfato de zinc o azúcar
Trematodos			
Eurytrema procyonis	Huevo	F	Sedimentación fecal
Nanophyetus salmincola	Huevo	C	Sedimentación fecal
Platynosomum fastosum	Huevo	F	Sedimentación fecal
Helmintos			
Ancylostoma sp	Huevo	A	Centrifugación en azúcar o sulfato de zinc
Ollulanus tricuspis	Huevo	F	Centrifugación en azúcar o sulfato de zinc
Physaloptera sp	Huevo	A	Centrifugación en azúcar o sulfato de zinc
Spirocerca lupi	Huevo	C	Centrifugación en azúcar o sulfato de zinc
Strongyloides stercoralis	Larvas	A	Técnica de Baermann
Toxascaris sp	Huevo	A	Centrifugación en azúcar o sulfato de zinc
Toxocara sp	Huevo	A	Centrifugación en azúcar o sulfato de zinc
Trichuris vulpis	Huevo	C	Centrifugación en azúcar o sulfato de zinc
Uncinaria stenocephala	Huevo	A	Centrifugación en azúcar o sulfato de zinc

C, Caninos; F, felinos; A, ambas especies.

TABLA 97-2

Técnicas para la demostración de los parásitos respiratorios habituales en caninos y felinos

Organismo	Forma en la materia fecal	Especie infectada	Técnica de examen fecal óptima
Aelurostrongylus abstrusus (gusano pulmonar)	Larvas	F	Técnica de Baermann
Andersonstrongylus milksi (gusano pulmonar)	Larvas	C	Técnica de Baermann
Capillaria aerophila	Huevo	C	Centrifugación en azúcar o sulfato de zinc
Crenosoma vulpis (gusano pulmonar)	Huevo	C	Centrifugación en azúcar o sulfato de zinc
Eucoleus boehmi (gusano nasal)	Huevo	C	Centrifugación en azúcar o sulfato de zinc
Filaroides hirthi (gusano pulmonar)	Larvas	C	Técnica de Baermann
Oslerus osleri (gusano nodular traqueal)	Huevo o larvas	C	Flotación en sulfato de zinc y técnica de Baermann
Paragonimus kellicotti (trematodo pulmonar)	Huevo	A	Sedimentación fecal
Pneumonyssoides caninum (ácaro nasal)	Ninguna	C	Ninguna; visualización de adultos

C, Caninos; F, felinos; A, ambas especies.

yor frecuencia incluyen extendido directo y en solución salina, extendidos coloreados, flotación fecal y técnicas de Baermann; cada procedimiento puede llevarse a cabo con facilidad en el consultorio.

Extendidos directos

Las heces líquidas o materia fecal que contiene grandes cantidades de moco deben examinarse con el microscopio en forma inmediata por la presencia de trofozoítos de protozoarios, incluyendo aquellos de *Giardia* sp, *Balantidium coli, Pentatrichomonas hominis* y *Entamoeba histolytica*. Puede realizarse el extendido directo en solución salina para mejorar la observación de estos microorganismos móviles. La cantidad de heces necesarias para cubrir la cabeza de un fósforo se mezcla por completo con una gota de solución salina al 0,9%. Luego de aplicar un cubreobjetos, el extendido se evalúa por los microorganismos móviles mediante examen bajo magnificación a 100 X.

Extendidos coloreados

En todos los perros y gatos con diarrea debería realizarse un extendido delgado de las heces. El material se recolecta mediante hisopado rectal si es factible para incrementar las posibilidades de encontrar glóbulos blancos. El hisopo se introduce con suavidad unos 3-4 cm a través del ano dentro del recto terminal, se dirige hacia la pared rectal y se lo rota con delicadeza varias veces. La colocación de una gota de solución salina al 0,9% sobre el hisopo facilitará su pasaje a través del ano pero sin alterar las características morfológicas celulares. El hisopo se gira sobre un portaobjetos varias veces con suavidad para crear áreas con diferentes espesores. Después de secar al aire, se colorea el portaobjetos. Los glóbulos blancos y bacterias morfológicamente compatibles con *Campylobacter jejuni* o *Clostridium perfringens* (fig. 97-1) pueden reconocerse después de la tinción con los colorantes Diff-Quik o Wright-Giemsa (véase Citología, pág. 1329). El *Histoplasma capsulatum* o *Prototheca* sp pueden ser observados en el citoplasma de las células mononucleares. El azul de metileno en amortiguador de acetato (pH 3,6) colorea los trofozoítos de los protozoarios entéricos. Los colorantes del yodo y verde de metilo ácido también se emplean para la demostración de los protozoarios. En los perros y gatos con diarrea debería realizarse la coloración acidorresistente (véase Enfermedades bacterianas, pág. 1329) o con anticuerpos monoclonales (Meridian Diagnostics, Cincinnati, Ohio) de un extendido fecal para el diagnóstico de la criptosporidiosis. El *Cryptosporidium parvum* es el único organismo entérico de aproximadamente 4-6 µm de diámetro que se tiñe de rosa o rojo con la coloración acidorresistente. La presencia de los neutrófilos en el análisis citológico rectal puede sugerir inflamación inducida por *Salmonella* sp, *C. jejuni* o *C. perfringens;* en tales casos se indica el cultivo fecal.

Flotación fecal

Los quistes, ooquistes y huevos en las heces pueden concentrarse para incrementar la sensibilidad de detección. La mayoría de los huevos, ooquistes y quistes se identifican sin dificultad después de la centrifugación/flotación en sulfato de zinc (tabla 97-3). Este procedimiento en general se considera óptimo para la demostración de quistes de protozoarios, en particular los de *Giardia* sp, y por ello es una buena elección para la técnica de flotación rutinaria en el consultorio. Hay disponibilidad de un análisis comercial con sulfato de zinc (Ovassay Plus, Synbiotics, San Diego, Calif.); algunos parasitólogos creen que la centrifugación/flotación es superior (tabla 97-3). La centrifugación en azúcar (tabla 97-4) puede utilizarse para la evaluación

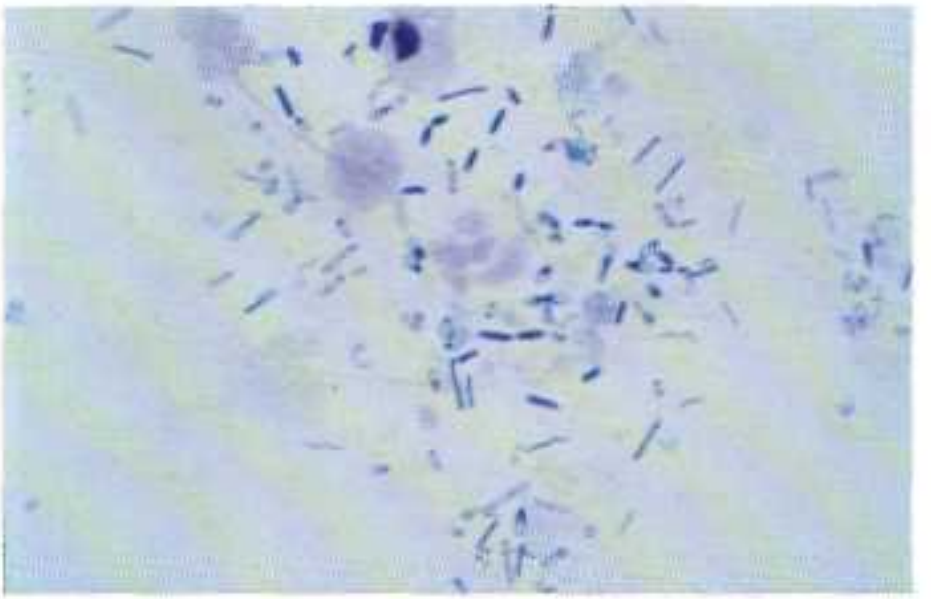


Figura 97-1 Extendido fecal delgado coloreado con Wright. En el centro del campo se observan un neutrófilo y bacilos formadores de esporas.

parasitológica de rutina y puede ser superior a muchas técnicas para la demostración de los ooquistes del *Toxoplasma gondii* y *C. parvum*. Los quistes de *Giardia* se deforman por la centrifugación en azúcar, pero todavía se reconocen con facilidad (fig. 97-2). La sedimentación fecal recupera la mayor parte de los quistes y huevos, pero también contiene detritos. Esta técnica es superior a los procedimientos de flotación para la documentación de los huevos de trematodos.

Técnica de Baermann

Esta técnica se emplea para concentrar larvas móviles a partir de las heces (véase tabla 20-7, pág. 286). Algunos parásitos respiratorios presentan huevos larvados, pero liberan a las larvas tan pronto como llegan a las heces. Los huevos o larvas de los parásitos respiratorios también pueden detectarse mediante la evaluación citológica de lavados de las vías aéreas. La broncoscopia es el procedimiento de elección para el diagnóstico de la infección con el *Oslerus osleri*.

Preservación de las heces

La materia fecal debe refrigerarse, no congelarse, hasta su análisis. Si una muestra fecal se remite a un laboratorio de diagnóstico para análisis adicional y no

TABLA 97-3

Procedimiento de centrifugación en sulfato de zinc

1. Colocar 1 g de materia fecal en un tubo de centrífuga cónico de 15 ml.
2. Añadir 8 gotas de yodo de Lugol y mezclar bien.
3. Añadir 7-8 ml de SO_4Zn (densidad 1.18)* y mezclar bien.
4. Añadir el SO_4Zn hasta que exista un ligero menisco positivo.
5. Tapar la parte superior del tubo con un cubreobjetos.
6. Centrifugar a 1500-2000 rpm durante 5 minutos.
7. Extraer el cubreobjetos y colocarlo sobre un portaobjetos limpio para examen microscópico.
8. Examinar toda el área bajo el cubreobjetos por la presencia de huevos, ooquistes o larvas a 100X.

*Agregar 330 g de SO_4Zn a 670 ml de agua destilada.

TABLA 97-4

Procedimiento de centrifugación en azúcar

1. Colocar 1 a 2 g de materia fecal en un recipiente; añadir 5 ml de agua corriente y mezclar bien.
2. Tamizar las heces a través de dos capas de gasa o un filtro de té.
3. Colocar 5 ml de la suspensión fecal tamizada en un tubo de centrífuga cónico de 15 ml, llenar hasta la parte superior con solución azucarada (densidad 1.18)* y mezclar bien.
4. Añadir la solución azucarada hasta que exista un ligero menisco positivo.
5. Tapar la parte superior del tubo con un cubreobjetos.
6. Centrifugar a 1500 rpm durante 5 minutos.
7. Extraer el cubreobjetos y colocarlo sobre un portaobjetos limpio para examen microscópico.
8. Examinar toda el área bajo el cubreobjetos por la presencia de huevos u ooquistes a 100 X.

*Añadir 156 g de azúcar de mesa a 100 ml de agua destilada. Si se desea emplear la solución azucarada en forma rutinaria, añadir 2268 g (5 libras) de azúcar de mesa a 1452 ml de agua destilada y 29,5 g de cristales de fenol para inhibir el crecimiento bacteriano y fúngico.

Figura 97-2 Quistes de *Giardia* luego de la flotación en sulfato de zinc. Los quistes son de 10 x 8 µm. (Cortesía de Glenda Taton-Allen, Universidad Estatal de Colorado.)

será evaluada dentro de las 48 horas, debe preservarse. Se pueden emplear preservantes como el alcohol polivinílico, Merthiolate-yodo-formol y formol al 10%. El formol (10%) suele utilizarse debido a su disponibilidad; una parte de heces se añade a nueve partes de formol y se mezcla bien.

Citología

La evaluación citológica de exudados, aspirados de la médula ósea, extendidos sanguíneos, líquido sinovial, *cepillados gástricos, secreciones duodenales, orina,* lavados prostáticos, lavados respiratorios, extendidos fecales, improntas tisulares y muestras de aspiración es una herramienta económica y valiosa en extremo para la documentación de los agentes infecciosos. La demostración citológica de algunos agentes infecciosos constituye un diagnóstico definitivo. La apariencia morfológica y coloración de Gram de las bacterias colabora en la selección de los antibióticos empíricos mientras se aguardan los resultados culturales y de la susceptibilidad antimicrobiana (véase cap. 98).

Para la demostración de la mayoría de los agentes infecciosos, se prefieren los extendidos delgados. La sangre puede prepararse de la siguiente manera. Se coloca una gota de sangre de aproximadamente el tamaño de la cabeza de un alfiler en el extremo de un portaobjetos limpio. El canto corto de otro portaobjetos (diseminador) se coloca contra el primero en ángulo de 30 grados y se retrocede hasta que la sangre lo contacte. Después que la sangre se extiende a través del ancho del porta diseminador, éste se arrastra con uniformidad y rapidez a lo largo del portaobjetos *(extendidos por "empuje"). Para los materiales diferentes* de la sangre, el porta diseminador se aplica con delicadeza sobre la parte superior de la muestra; luego los portas se separan con uniformidad y rapidez sobre planos paralelos (extendidos por "arrastre"). Como alternativa, puede pasarse varias veces la punta de una aguja calibre 22 a través del material arrastrándolo sobre el porta. Las células en los lavados respiratorios, orina, lavados prostáticos, humor acuoso y líquido cefalorraquídeo (LCR) se deben concentrar mediante centrifugación a 2000 x g durante 5 minutos antes de la coloración. Para el LCR, se agrega una *gota de albúmina al 22% antes de la centrifugación* para facilitar la adherencia celular a los portaobjetos. Si es factible siempre deben confeccionarse múltiples extendidos. Después de colocarse sobre el portaobjetos, el material se seca al aire a temperatura ambiente, se fija si lo indica el procedimiento empleado y se colorea. Los portas que no son coloreados en lo inmediato deben fijarse con inmersión en metanol al 100% y secarse al aire.

Los especímenes citológicos pueden teñirse con los colorantes de rutina; hay disponibilidad de técnicas *inmunocitoquímicas para ciertos patógenos (véa*se Técnicas inmunológicas, pág. 1332). Los colorantes de rutina utilizados para el diagnóstico de las enfermedades infecciosas en la clínica de animales pequeños comprenden Wright-Giemsa (CAMCO II, Baxter Scientific Products, McGraw Park Ill.), Diff-Quik (Baxter Scientific Products), Gram (BBL® Gram stain kit, Becton-Dickinson Microbiology Systems, Cockeysville Md.) y acidorresistente (TB Ziehl-Neelsen stain kit, Baxter Scientific Products). Las técnicas inmunocitoquímicas (por ej., coloración de anticuerpo fluorescente *de las células de médula ósea por el virus* de leucemia felina) sólo se realizan en laboratorios de re-

ferencia o investigación (véase Técnicas inmunológicas, pág. 1332). Se debe consultar al laboratorio sobre los requisitos para la manipulación de especímenes específicos.

Enfermedades bacterianas

Si hay sospecha de enfermedad bacteriana, los materiales se recolectan en forma aséptica y se manipulan inicialmente para cultivo (véase Técnicas culturales, pág. 1331). Después de preparar los extendidos para la evaluación citológica, uno es coloreado con Wright-Giemsa o Diff-Quik. Si se reconocen bacterias, se realiza la coloración de Gram de otro extendido para diferenciar entre gramnegativos y grampositivos. En las probables infecciones anaeróbicas, la forma morfológica de la bacteria puede aprovecharse para estimar el género participante y facilitar la selección empírica de los antibióticos (véase cap. 98). Si se notan bacilos grampositivos filamentosos, la coloración acidorresistente puede ayudar a diferenciar entre *Actinomyces* sp (no acidorresistente) y *Nocardia* sp (en general acidorresistente). Si se detectan macrófagos o neutrófilos, se indica la coloración acidorresistente para la evaluación de *Mycobacterium* sp dentro del citoplasma. Las bacterias pueden presentarse en cantidades reducidas, por ello la falta de documentación citológica de los microorganismos no excluye por completo el diagnóstico. Siempre debería considerarse el cultivo bacteriano de todas las muestras con elevadas cantidades de neutrófilos o macrófagos. El colorante de Wright-Giemsa es superior al Diff-Quik para la demostración de la *Chlamydia* sp en los extendidos o raspados conjuntivales. Algunos microorganismos como el *Mycoplasma* y las formas bacterianas L rara vez se documentan con la citología. Ciertos microorganismos requieren coloraciones especiales para la visualización óptima. Por ejemplo, el *Helicobacter* sp en las muestras citológicas de los cepillados gástricos es de reconocimiento más sencillo después de emplear el colorante de Warthin-Starry.

Enfermedades rickettsiales

La *Haemobartonella felis* o *Haemobartonella canis* pueden detectarse sobre la superficie de los glóbulos rojos; la coloración de Wright-Giemsa es el mejor medio para emplear en la práctica. La parasitemia es de corta duración y el organismo por lo común abandona los eritrocitos si la sangre se coloca en EDTA, dificultando la documentación de su presencia. La recolección de sangre desde un vaso auricular marginal, la confección de extendidos sanguíneos delgados (en forma inmediata) de sangre que no ha sido anticoagulada o la obtención de sangre con una jeringa heparinizada puede facilitar la identificación de la *Haemobartonella* sp. La *Ehrlichia* sp se detecta en ocasiones dentro del citoplasma de células en sangre periférica, aspirados de ganglios linfáticos y de médula ósea y líquido sinovial (véase cap. 101). Las especies de *Ehrlichia* se pueden estimar tentativamente según el tipo celular afectado (tabla 97-5). La coloración de Wright-Giemsa es superior a la de Wright o Diff-Quik para la demostración de las mórulas. La *Rickettsia rickettsii* en las células endoteliales vasculares puede documentarse mediante la coloración con anticuerpo inmunofluorescente (véase Técnicas inmunológicas, pág. 1332).

Enfermedades fúngicas

Las artrosporas y conidios de los dermatófitos pueden identificarse con citología. Los pelos arrancados desde la periferia de una lesión se cubren con hidróxido de potasio al 10-20% sobre un portaobjetos para eliminar los detritos, luego el porta se calienta pero sin hervor y la muestra se examina por dermatófitos. En todos los gatos con lesiones tegumentarias exudativas crónicas se deberían practicar improntas de las lesiones y colorearlas con Wright-Giemsa para el examen microscópico por la fase de levadura redonda, oval o en cigarro típica del *Sporothrix schenckii* dentro del citoplasma de las células mononucleares (véase cap. 105). La coloración con ácido peryódico de Schiff (PAS) es superior a la de Wright-Giemsa para la demostración de los hongos. La apariencia citológica de los hongos sistémicos se presenta en la tabla 103-1.

Enfermedades parasitarias cutáneas

La *Cheyletiella* sp, *Demodex* sp, *Sarcoptes scabiei*, *Notoedres cati* y *Otodectes cynotis* son los parásitos cutáneos más corrientes en los animales pequeños. El diagnóstico definitivo se fundamenta en la demostración citológica de los organismos. La *Cheyletiella* sp se demuestra presionando un fragmento de cinta transparente contra áreas de costras, para luego colocar la cinta sobre un porta y examinarla con microscopio. El *Demodex* sp por lo común se detecta en los raspados cutáneos profundos y exudados foliculares; la *Cheyletiella* sp, *S. scabiei* y *N. cati* con raspados amplios más superficiales y el *O. cynotis* o sus huevos en los exudados ceruminosos de los canales auditivos.

Enfermedades protozoarias sistémicas

Las enfermedades protozoarias sistémicas más corrientes y la apariencia citológica y localización de tales agentes se resumen en la tabla 97-6. La demostración citológica de estos agentes conduce al diagnóstico presuntivo o definitivo de la enfermedad. Debe emplearse la coloración de Wright-Giemsa o de Giemsa de extendidos sanguíneos delgados para demostrar la presencia del *Trypanosoma cruzi*, *Babesia* sp y *Cytauxzoon felis*. La recolección de sangre desde

TABLA 97.5

Características citomorfológicas de los agentes bacterianos y rickettsiales en los animales pequeños

Agente	Características morfológicas
Bacterias	
Actinomyces sp	Bacilo filamentoso grampositivo, acidorresistente negativo, dentro de gránulos de azufre
Bacteroides fragilis	Bacilos gramnegativos filamentosos delgados
Campylobacter jejuni	Espiroqueta fecal en forma de gaviota
Chlamydia psittaci	Inclusiones citoplasmáticas voluminosas en células conjuntivales o neutrófilos
Clostridium sp	Bacilos grampositivos grandes
Clostridium perfringens	Bacilos fecales grandes, formadores de esporas
Helicobacter sp	Espiroquetas con vueltas cerradas en cepillados gástricos o duodenales
Mycobacterium sp	Bacilos intracitoplasmáticos acidorresistentes en macrófagos o neutrófilos
Nocardia sp	Bacilo filamentoso grampositivo, acidorresistente positivo, dentro de gránulos de azufre
Leptospira sp	Espiroquetas urinarias; se requiere microscopia de campo oscuro
Yersinia pestis	Bacilos bipolares en ganglios linfáticos cervicales o líquidos respiratorios
Rickettsias	
Ehrlichia canis	Racimos de bacterias gramnegativas (mórulas) en células mononucleares
Ehrlichia ewingii	Racimos de bacterias gramnegativas (mórulas) en neutrófilos
Ehrlichia equi	Racimos de bacterias gramnegativas (mórulas) en neutrófilos y eosinófilos
Ehrlichia platys	Racimos de bacterias gramnegativas (mórulas) en plaquetas
Haemobartonella felis	Bacterias bacilares o anulares sobre la superficie de los glóbulos rojos
Haemobartonella canis	Bacterias bacilares o anulares sobre la superficie de los glóbulos rojos

un vaso auricular marginal puede incrementar las posibilidades de encontrar protozoarios en la muestra, de manera particular *Babesia* sp y *C. felis*. El *T. gondii* y la *Neospora caninum* ocasionan síndromes similares en caninos, pero sus taquizoítos no pueden diferenciarse con la morfología; se requieren análisis serológicos o coloración inmunocitoquímica para diferenciar entre tales agentes. Con la excepción del *T. gondii* y la *N. caninum*, los protozoarios sistémicos son excepcionales y regionalizados en los Estados Unidos. Véase el capítulo 104 para la descripción adicional de estos organismos.

Enfermedades virales

Los cuerpos de inclusión viral rara vez pueden detectarse en la citología luego de colorear con Wright-Giemsa. La infección con el virus del moquillo canino causa inclusiones en los linfocitos, neutrófilos y eritrocitos circulantes de algunos pacientes. En contadas oportunidades, el virus de la peritonitis infecciosa feli-

TABLA 97.6

Características citomorfológicas de los agentes protozoarios sistémicos en animales pequeños

Agente	Características morfológicas
Babesia canis	Piroplasmas pares (2,4 x 5 µm) en glóbulos rojos circulantes
Babesia gibsoni	Piroplasmas solitarios (1 x 3,2 µm) en glóbulos rojos circulantes
Cytauxzoon felis	Piroplasmas (1 x 1,5 µm forma de "sortija con sello"; 1 x 2 µm forma oval; 1 µm forma redonda) en glóbulos rojos o monocitos circulantes; macrófagos de aspirados de ganglios linfáticos o esplénicos o de médula ósea
Hepatozoon canis	Gamontes en neutrófilos y monocitos circulantes
Leishmania sp	Amastigotas ovoides a redondos (2,5-5 µm x 1,5-2 µm) en macrófagos de improntas de lesiones cutáneas exudativas, aspirados de ganglios linfáticos o de médula ósea
Neospora caninum	Taquizoítos libres o intracelulares (macrófagos o monocitos) de 5-7 µm x 1-5 µm en LCR, lavados respiratorios o improntas de lesiones tegumentarias
Toxoplasma gondii	Taquizoítos libres o intracelulares (macrófagos o monocitos) de 6 x 2 µm en efusiones pleurales, peritoneales o lavados respiratorios
Trypanosoma cruzi	Tripomastigotas flagelados (un flagelo; 15-20 µm de largo) libres en sangre entera, aspirados de ganglios linfáticos y líquido peritoneal

LCR, Líquido cefalorraquídeo.

na produce inclusiones intracitoplasmáticas en los neutrófilos circulantes. El herpesvirus I felino redunda temporalmente en cuerpos de inclusión intranucleares en las células epiteliales.

Técnicas tisulares

Los tejidos recolectados de perros y gatos con sospecha de enfermedades infecciosas pueden ser evaluados mediante diversas técnicas. Las muestras tisulares deben colocarse en forma aséptica en medios de transporte adecuados para procedimientos culturales o la inoculación en animales de laboratorio, si se indica, antes de la manipulación adicional. Las improntas para examen citológico se realizan secando con delicadeza el borde seccionado del tejido con una toalla de papel para eliminar el exceso de sangre y luego el tejido se contacta suavemente con un porta varias veces. Los especímenes tisulares pueden entonces ser congelados, colocados en solución de formol amortiguado al 10% o en soluciones que contengan glutaraldehído. Las muestras congeladas en general son superiores para la coloración inmunohistoquímica y reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La evaluación histopatológica de rutina se realiza sobre tejidos fijados en formol. Pueden emplearse coloraciones especiales para maximizar la identificación de algunas enfermedades infecciosas. El laboratorio de histopatología debe ser alertado sobre los agentes infecciosos más sospechados para facilitar la selección adecuada de las coloraciones. Los fijadores que contienen glutaraldehído son superiores a otros para el examen tisular bajo microscopia electrónica; esta técnica puede ser más sensible que otros procedimientos en la demostración de las partículas virales.

Técnicas culturales

Las bacterias, hongos, virus y algunos protozoarios pueden cultivarse. En líneas generales, puede emplearse un cultivo positivo para establecer el diagnóstico definitivo. El cultivo bacteriano puede combinarse con la prueba de susceptibilidad antimicrobiana para determinar la farmacoterapia óptima. El cultivo satisfactorio depende de la recolección de materiales adecuados sin contaminación, transporte de los mismos hasta el laboratorio a la brevedad en el medio más conveniente para reducir la muerte del agente o hiperproliferación de apatógenos y el uso de los materiales y técnicas culturales más propicios.

Los resultados de cultivos de sistemas corporales con flora normal, incluyendo piel, oídos, boca, cavidad nasal, tráquea, heces y vagina, son los de interpretación más engorrosa. Los resultados culturales positivos y la detección citológica de células inflamatorias sugiere que el organismo está provocando la enfermedad. El cultivo de un agente aislado, en particular si el organismo es relativamente resistente a los antimicrobianos, es más compatible con una infección inductora de enfermedad que si se cultivan bacterias sensibles a múltiples antibióticos.

Los materiales para el cultivo aeróbico de rutina pueden colocarse sobre hisopos estériles si se los mantiene húmedos e introducirse en el medio cultural apropiado dentro de las 3 horas. Si se aguarda un retraso mayor a las 3 horas, deben utilizarse hisopos con medios de transporte (Culturette, American Scientific Products, McGaw Park, Ill.). Si los cultivos no se inician dentro de las 4 horas estos hisopos deben ser refrigerados o congelados para inhibir el crecimiento bacteriano; algunos microorganismos crecerán con mayor rapidez que otros, enmascarando potencialmente a los organismos fastidiosos. La mayoría de los aerobios sobrevivirá a 4°C (temperatura de refrigeración rutinaria) en tejidos o sobre hisopos que contienen medios durante 48 horas. Los medios de transporte en fase sólida (Port-a-Cul, Becton Dickinson Microbiology Systems, Cockeysville, Md.) también son de empleo habitual. Este material mantendrá el crecimiento de la mayoría de los aerobios, anaerobios, *Mycoplasma* sp y hongos durante varios días bajo refrigeración. El cultivo aeróbico rutinario en general es satisfactorio sobre muestras de líquido (orina, lavados respiratorios) almacenadas a 20°C durante 1-2 horas, 4°C durante 24 horas o 4°C durante 72 horas si se colocan en medios de transporte.

Los anaerobios pueden cultivarse con éxito a partir de un líquido recolectado en forma aséptica con jeringa y aguja cubierta con tapón de goma si la inoculación en el medio se realiza dentro de los 10 minutos. Debido a las restricciones del tiempo, en general se requieren medios de transporte (Port-a-Cul o Anaerobic Culturette, Becton Dickinson Microbiology Systems) para las muestras de pacientes con sospecha de infecciones anaeróbicas. Estos medios mantendrán el crecimiento de la mayor parte de los anaerobios durante 48 horas si se almacenan a 4°C.

Las muestras para cultivo sanguíneo deben recolectarse a partir de una vena grande luego de la preparación aséptica de la superficie. En general, se recolectan tres muestras de 5 ml durante un período de 24 horas en los pacientes estables o en un lapso de 1-3 horas en los pacientes sépticos. La sangre entera sin coagular se coloca en forma directa sobre el medio de transporte (Caldo de soja tripticasa, Becton Dickinson Microbiology Systems), que mantendrá el crecimiento de las bacterias aeróbicas y anaeróbicas y se incuba a 20°C durante 24 horas. En general el cultivo para la *Bartonella henselae* a partir de la sangre felina se realiza con muestras de sangre entera de 1,5 ml recolectadas en forma aséptica y colocadas en tubos

que contienen EDTA (Laboratorio de Diagnóstico de Enfermedades Infecciosas, Colegio de Medicina Veterinaria, Universidad de Georgia, Athens, Georgia).

El cultivo de las heces por *Salmonella* sp, *Campylobacter* sp y *C. perfringens* se indica en ocasiones en la clínica de animales pequeños. Deben remitirse al laboratorio aproximadamente 2-3 g de heces recientes en forma inmediata para obtener resultados óptimos; no obstante, las especies de *Salmonella* y *Campylobacter* por lo usual son viables en muestras fecales refrigeradas durante 3-7 días. El laboratorio debe ser advertido del patógeno sospechoso a los efectos de utilizar los medios culturales convenientes.

Los cultivos para *Mycoplasma* y *Ureaplasma* suelen realizarse con lavados respiratorios, líquido sinovial, exudados de tractos drenantes crónicos en gatos, orina de perros y gatos con enfermedad urinaria crónica y vagina de perras y gatas con enfermedad genital. Las muestras deben ser transportadas al laboratorio en medio Amies o medio de transporte bacteriano Stuart modificado. Se debe solicitar el cultivo específico por *Mycoplasma* sp.

Las especies de *Mycobacterium* crecen con demasiada lentitud y el cultivo a menudo es restringido por la hipermultiplicación de otras bacterias. Hay disponibilidad de medios especiales; el laboratorio debe recibir la solicitud específica por el cultivo de *Mycobacterium* sp. Las muestras de tejidos o exudados de los pacientes con sospecha de infección micobacteriana deben refrigerarse en forma inmediata después de la recolección y transportarse hasta el laboratorio a la brevedad. Los exudados deben colocarse en medios de transporte (Culturette o Port-a-Cul, Becton Dickinson Microbiology Systems).

Los agentes fúngicos cutáneos pueden cultivarse en el consultorio empleando los medios culturales disponibles de rutina (Dermatophyte test media, Pittman Moore, Mundelein, Ill.; Derm duet, Bacti Laboratory, Mountain View, Calif.). Los materiales de los perros o gatos con sospecha de infección fúngica sistémica pueden ser transportados hasta el laboratorio según lo descripto para las bacterias y éste debe ser advertido de la necesidad del cultivo micótico. La fase de levadura de los hongos sistémicos se produce in vivo pero no es zoonótica; la fase micelial del *Blastomyces, Coccidioides* e *Histoplasma* crece en los cultivos e infecta a los seres humanos; por tal motivo, no se recomienda el cultivo en el consultorio.

Los agentes virales pueden aislarse a partir de tejidos o secreciones en algunos laboratorios. Se deben conocer los requisitos antes de remitir las muestras. Estas deben recolectarse en forma aséptica como si fueran para bacterias, colocarse en medio de transporte (Culturette) y almacenarse en forma inmediata bajo refrigeración para inhibir la multiplicación bacteriana. Las muestras deben ser transportadas hasta el laboratorio sobre congelantes pero sin congelarlas.

Técnicas inmunológicas

Es posible detectar los agentes infecciosos o sus antígenos en los líquidos corporales, heces, células o tejidos mediante técnicas inmunológicas. En general, se emplean anticuerpos policlonales o monoclonales contra el agente en cuestión en una variedad de metodologías de testeo, incluyendo análisis de anticuerpo fluorescente directo con células o tejidos, análisis de aglutinación y análisis enzimoinmunosorbente (ELISA). Las sensibilidades y especificidades varían entre los estudios, pero en general son elevadas en la mayoría de los análisis. Los resultados positivos con estos estudios en general demuestran infección, lo cual contrasta con los procedimientos que detectan inmunoglobulinas y sólo documentan la exposición al agente infeccioso. Las técnicas de detección de microorganismos basadas en la inmunología son de disponibilidad rutinaria en múltiples laboratorios y se resumen en la tabla 97-7. El laboratorio debe ser consultado por los requisitos específicos para el transporte de los especímenes antes de la recolección.

Los análisis disponibles en el comercio para la detección de los antígenos en suero o plasma permiten testear como rutina por *Dirofilaria immitis, Cryptococcus neoformans* y virus de leucemia felina. La prueba de aglutinación en látex para el *C. neoformans* también puede practicarse con los humores acuoso, vítreo y el LCR.

Los procedimientos para la detección de antígenos del parvovirus, *C. parvum* y *Giardia* sp están disponibles para empleo con materia fecal. El análisis de parvovirus detecta el antígeno canino y felino. En la actualidad hay disponibilidad de análisis de mínima sensibilidad y especificidad para *C. parvum* y *Giardia* sp cuando se emplean con heces de animales pequeños. Si se utilizan, los resultados de estos análisis deben interpretarse en concierto con los resultados de las técnicas de examen fecal.

Las técnicas de inmunocitoquímica e inmunohistoquímica son de amplia disponibilidad para la documentación de una variedad de enfermedades infecciosas. Estos procedimientos son particularmente valiosos en la detección de enfermedades virales de agentes presentes en cantidades reducidas y para la diferenciación entre agentes con similares rasgos morfológicos; en líneas generales, son más sensibles y específicos que los histopatológicos y comparables a los culturales.

Reacción en cadena de la polimerasa

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es una

TABLA 97-7

Procedimientos inmunodiagnósticos para los agentes infecciosos habituales en la clínica de animales pequeños*

Agente	Muestra	Procedimiento**
Bacterias/Rickettsias		
Chlamydia psittaci	Raspado conjuntival	DFA
Leptospira sp	Tejidos	DFA
Rickettsia rickettsii	Biopsia cutánea	DFA
Yersinia pestis	Exudado, lavados respiratorios	DFA
Hongos		
Cryptococcus neoformans	Suero, plasma, humor acuoso, humor vítreo, LCR	Aglutinación en látex
	Tejidos	DFA
Sporothrix schenckii	Exudado o tejidos	DFA
Helmintos		
Dirofilaria immitis	Suero o plasma	ELISA
Protozoarios		
Cryptosporidium parvum	Heces	ELISA
Giardia sp	Heces	ELISA
Neospora caninum	Exudado, tejidos	DFA
Toxoplasma gondii	Exudado, tejidos	DFA
Virus		
Calicivirus felino	Tejidos	DFA
Coronavirus felino	Tejidos	DFA
Herpesvirus I felino	Hisopado nasal, raspado conjuntival, hisopado orofaríngeo, tejidos	DFA
Virus de leucemia felina	Extendido sanguíneo, aspirado de médula ósea, tejidos	DFA
Panleucopenia felina	Heces	ELISA
	Tejidos	DFA
Coronavirus canino	Tejidos	DFA
Virus de moquillo canino	Extendido sanguíneo, capa flogística, raspado conjuntival, lavados respiratorios, LCR, tejidos	DFA
Herpesvirus canino	Hisopado nasal, hisopado vaginal, tejidos	DFA
Parvovirus canino	Heces	ELISA
	Tejidos	DFA
Hepatitis infecciosa canina	Tejidos	DFA
Rabia	Tejido encefálico	DFA

DFA, Coloración con anticuerpo fluorescente directo; *ELISA*, análisis enzimoinmunosorbente; *LCR*, líquido cefalorraquídeo.
*Estos procedimientos están disponibles en la mayoría de los laboratorios y por ello no se hacen referencias específicas.
**Algunos microorganismos detectados mediante DFA también pueden ser puestos en evidencia por otros procedimientos de tinción inmunohistoquímica o la reacción en cadena de la polimerasa.

técnica de utilidad para detectar cantidades despreciables de organismos en especímenes biológicos. En general, la PCR es mucho más sensible que las técnicas citológicas o histopatológicas y es comparable al cultivo e inoculación en animales de laboratorio. La reacción amplifica cantidades mínimas de ADN en el espécimen hasta niveles detectables. Debido a la sensibilidad intrínseca de la reacción, la PCR fácilmente puede dar resultados positivos falsos si se produce la contaminación de la muestra durante la recolección o en los procedimientos del laboratorio. La especificidad puede variar mucho dependiendo de los imprimadores o patrones utilizados en la reacción. No obstante, la técnica detecta organismos vivos y muertos y por ello puede ser positiva incluso si la infección ha sido controlada. Similar al resto de las técnicas de demostración de organismos, los resultados positivos demuestran sólo infección y no enfermedad inducida por aquella. En la actualidad, la PCR está disponible en el comercio para la ehrlichiosis canina (sangre entera), *T. gondii* (humor acuoso y LCR), coronavirus felino (sangre entera, tejidos y líquidos corporales) y herpesvirus I felino (hisopados conjuntivales). Véanse los capítulos específicos para la descripción del empleo de la PCR en la detección de los microorganismos.

Inoculación en animales

La inoculación en animales puede utilizarse para identificar algunas enfermedades infecciosas. Por ejemplo, los ooquistes del *T. gondii* no pueden diferenciarse morfológicamente de aquellos de la *Hammondia hammondi* o *Besnoitia darlingi;* sólo el *T. gondii* es infeccioso para los seres humanos. El *T. gondii* puede diferenciarse de otros coccidios mediante la inoculación de los ooquistes esporulados en el ratón. Sin embargo, como se requieren animales vivos, rara vez se la utiliza en clínica de animales pequeños.

Microscopia electrónica

La microscopia electrónica es un procedimiento muy sensible para la identificación de microorganismos en líquidos corporales y tejidos. Los fijadores que contienen glutaraldehído son los de mayor utilización. El uso clínico más relevante de la microscopia electrónica es la detección de partículas virales en las heces de perros y gatos con signos de enfermedad gastrointestinal. Aproximadamente 1-3 g de heces sin fijador deben transportarse hasta el laboratorio (Laboratorio Diagnóstico, Universidad Estatal de Colorado, Colegio de Medicina Veterinaria y Ciencias Biomédicas, Fort Collins, Colo.) sobre congelantes y mediante correo nocturno.

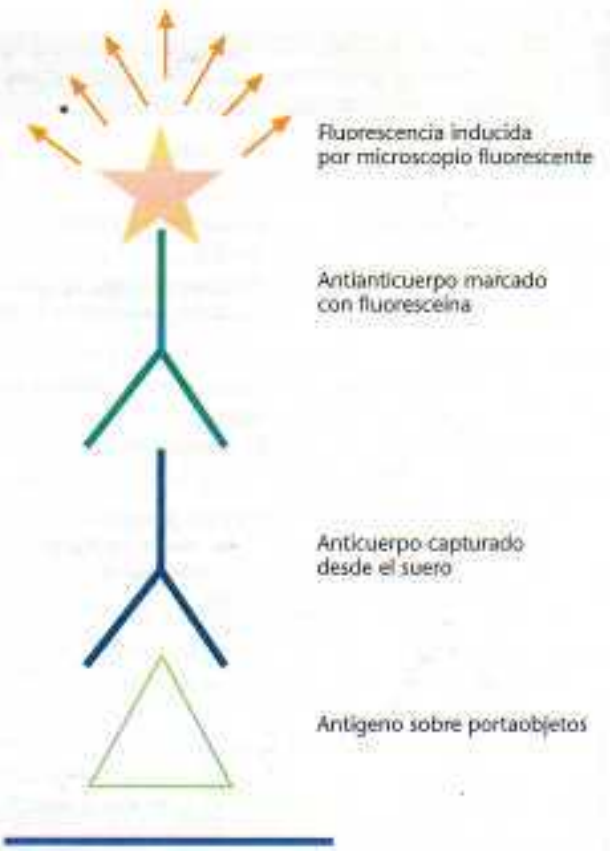


Figura 97-3 Diagrama esquemático de un análisis de anticuerpo fluorescente indirecto.

DETECCION DE ANTICUERPOS

Suero

Existe una variedad de métodos diferentes para la detección de anticuerpos séricos contra agentes infecciosos; las metodologías de empleo corriente son la fijación del complemento, inhibición de la hemaglutinación, seroneutralización, análisis de aglutinación, inmunodifusión en gel de agar, análisis de anticuerpo fluorescente indirecto (IFA), análisis enzimoinmunosorbentes (ELISA) y el inmunoanálisis Western blot. La fijación del complemento, inhibición de la hemaglutinación, seroneutralización y análisis de aglutinación en general detectan todas las clases de inmunoglobulinas en una muestra de suero. El inmunoanálisis Western blot, IFA y ELISA pueden adaptarse para detectar respuestas de IgM, IgG o IgA específicas.

Para el IFA, el agente o antígeno infeccioso en general se adhiere a un portaobjetos (fig. 97-3). El suero sospechoso se aplica al porta e incuba y el exceso se elimina con lavado. Si hay anticuerpo-antígeno infeccioso en la muestra de suero, se unirá al organismo sobre el portaobjetos. Este complejo luego se detecta visualmente con la incorporación de antiinmunoglobulina marcada con fluoresceína; el agente infeccioso hace fluorescencia cuando se lo examina con un microscopio fluorescente. Para el ELISA indirecto, el agente o antígenos infecciosos se adhieren a cubetas de una placa o membranas (fig. 97-4) y los anticuerpos secundarios están unidos a una enzima. Un sustrato que cambia de color cuando es expuesto a esta enzima se incorpora para determinar si se unen los anticuerpos. En general, el inmunoanálisis Western blot es similar al ELISA, pero el agente o antígenos infecciosos primero son separados con electroforesis por tamaño y luego transferidos hasta una membrana. Esta técnica tiene la ventaja de determinar qué antígenos están induciendo una respuesta humoral específica (fig. 97-5).

La comparación de las respuestas IgM, IgA e IgG contra un agente infeccioso puede aprovecharse para intentar probar una infección reciente o activa. En general, la IgM es el primer anticuerpo producido después de la exposición antigénica (fig. 97-6). La clase de anticuerpo cambia hacia la IgG en días a semanas. También se estudiaron las respuestas de la IgA sérica y de mucosa para algunos agentes infecciosos, incluyendo *T. gondii,* coronavirus felinos y *Helicobacter felis.*

El momento del análisis es importante. En general,

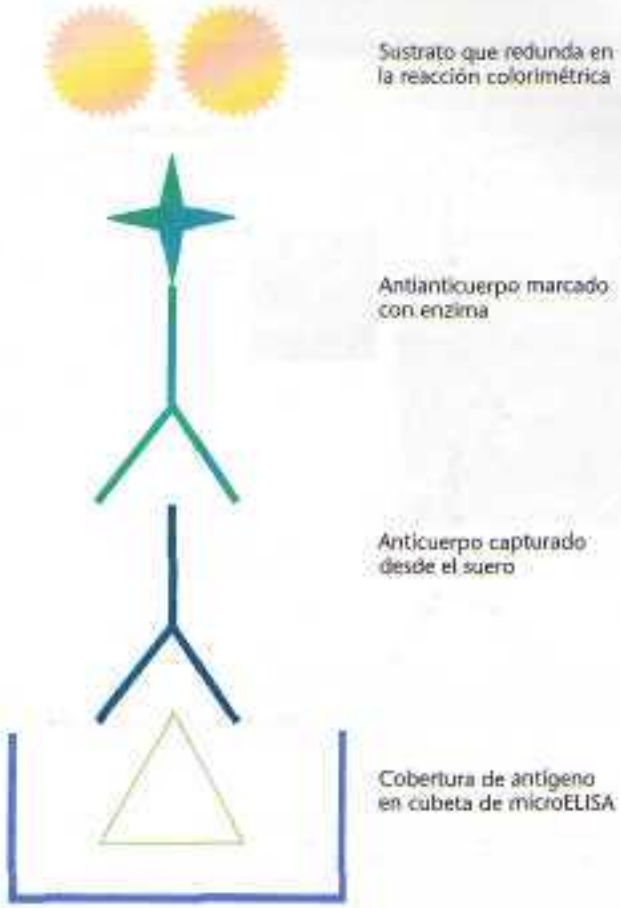


Figura 97-4 Diagrama esquemático de un análisis enzimoinmunosorbente indirecto (ELISA).

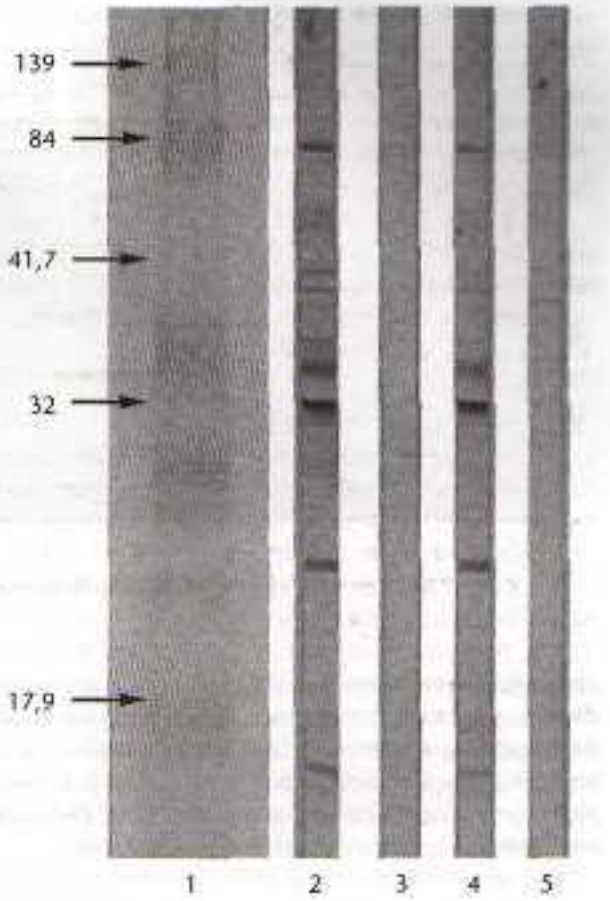


Figura 97-5 Inmunoanálisis Western blot para IgG anti-*Toxoplasma gondii*. *1*, Marcadores de peso molecular; *2*, control positivo; *3*, control negativo; *4*, muestra positiva; *5*, muestra negativa.

las pruebas de anticuerpos séricos en cachorros y gatitos no pueden interpretarse como respuestas específicas hasta las 8-12 semanas de vida debido a la presencia de los anticuerpos maternos transferidos mediante el calostro. La mayoría los agentes infecciosos pueden inducir enfermedad dentro de los 3-10 días después de la exposición inicial; los anticuerpos IgG séricos por lo regular no se detectan hasta las 2-3 semanas después de la exposición inicial. En función de estas observaciones, es probable que los resultados negativos falsos durante la enfermedad aguda sean frecuentes en la clínica de animales pequeños. Si una IgG específica es negativa inicialmente en un paciente con enfermedad aguda, repetir la prueba de anticuerpos en 2-3 semanas para valorar la seroconversión. La documentación del incremento del título inmune es compatible con infección reciente o activa. Es preferible valorar los sueros agudo y convaleciente en el mismo análisis y mismo día para evitar la variación entre los testeos.

La sensibilidad es la capacidad de un análisis para detectar una muestra positiva; la especificidad es la capacidad de un análisis para detectar una muestra negativa. La sensibilidad y especificidad varían con cada análisis. El valor predictivo positivo es la capacidad de un resultado para predecir la presencia de enfermedad; el valor predictivo negativo es la capacidad de un resultado para predecir la ausencia de enfermedad. Muchos de los agentes infecciosos encontrados en la clínica de animales pequeños infectan a un gran porcentaje de la población, generando la producción de anticuerpos séricos, pero induciendo enfermedad en sólo una reducida cantidad de los pacientes en el grupo infectado. Los ejemplos comprenden coronavirus, virus del moquillo canino, *T. gondii*, *Borrelia burgdorferi* y *Rickettsia rickettsii*. Para estos ejemplos, aun cuando existan análisis con buena sensibilidad y especificidad para la detección de los anticuerpos séricos, el valor predictivo de un estudio positivo por la presencia de enfermedad es reducido en extremo porque los anti-

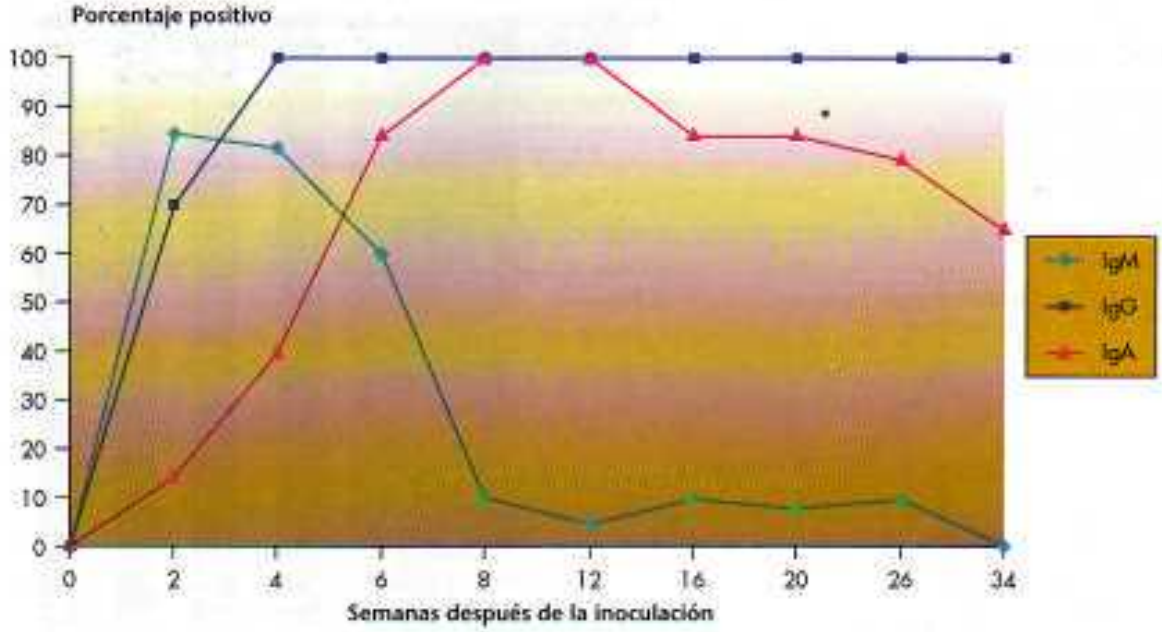


Figura 97-6 Respuestas inmunes de IgM, IgG e IgA séricas anti-*Toxoplasma gondii* luego de la inoculación experimental.

cuerpos comúnmente se detectan en los animales no enfermos. La utilidad diagnóstica de algunos estudios serológicos también se ve limitada por la presencia de los anticuerpos inducidos por la vacunación. Los ejemplos comprenden coronavirus felinos, *B. burgdorferi*, herpesvirus I felino y virus del moquillo canino.

Los resultados positivos en las pruebas de anticuerpos séricos siempre deben interpretarse sólo como evidencia de infección actual o previa por el agente en cuestión. La infección reciente o activa es sugerida por la presencia de IgM, incremento del título inmune durante 2-3 semanas o seroconversión (resultado negativo en el primer análisis y positivo en el análisis convaleciente). Sin embargo, la detección de infección reciente basada en la prueba de anticuerpo no siempre demuestra enfermedad debida al agente en cuestión. A la inversa, la falta de documentación de una infección reciente o activa basada en la prueba serológica no excluye el diagnóstico de enfermedad clínica. Por ejemplo, en muchos perros con ehrlichiosis y gatos con toxoplasmosis, los signos clínicos desarrollan después que los títulos inmunes alcanzan su meseta. La magnitud del título inmune no siempre se correlaciona con enfermedad activa o clínica. Por ejemplo, muchos gatos con toxoplasmosis clínica tienen títulos IgM e IgG que están en el extremo inferior de la escala; por el contrario, muchos gatos sanos tienen títulos de IgG mayores de 1:16.384 incluso años después de la infección con el *T. gondii*. El diagnóstico clínico de una enfermedad infecciosa por lo regular comprende la combinación de: 1) signos clínicos referibles al agente, 2) evidencia serológica de exposición al agente, 3) exclusión de otros agentes inductores del síndrome clínico y 4) demostración del agente o respuesta al tratamiento.

Líquidos corporales

Algunos agentes infecciosos inducen enfermedad ocular y del sistema nervioso central (SNC). La documentación de anticuerpos específicos en el humor acuoso, humor vítreo o LCR puede emplearse para confirmar el diagnóstico de infección de tales tejidos. La cuantificación de anticuerpos oculares y del LCR es difícil de interpretar si hay anticuerpos séricos y enfermedad inflamatoria porque los anticuerpos séricos ingresan en tales líquidos en presencia de inflamación. La detección de la producción local de anticuerpos dentro del ojo o SNC se ha empleado en el diagnóstico de la infección con el virus de moquillo canino y toxoplasmosis felina (véase cap. 102). La siguiente ecuación es un método para demostrar la producción de anticuerpo local por el ojo o SNC:

$$\frac{\text{Anticuerpo específico en humor acuoso o LCR}}{\text{Anticuerpo sérico específico}} \times \frac{\text{Anticuerpo sérico total}}{\text{Anticuerpo total en humor acuoso o LCR}}$$

Si este cociente es mayor de 1, sugiere que el anticuerpo en el humor acuoso o LCR fue producido localmente. Esta formulación se ha utilizado en forma extensa en la evaluación de los gatos con uveítis. Aproximadamente el 40% de los gatos con uveítis en los Estados Unidos tienen IgM, IgA o IgGC específicos para *T. gondii* en valores mayores de 1 (véase cap. 104).

Quimioterapia antimicrobiana práctica

INFECCIONES ANAEROBICAS, *1340*

BACTERIEMIA Y ENDOCARDITIS BACTERIANA, *1341*

INFECCIONES CUTANEAS Y DE LOS TEJIDOS BLANDOS, *1343*

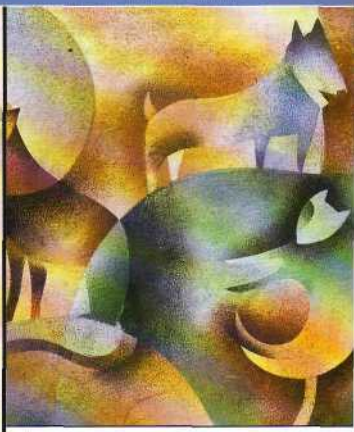
INFECCIONES DEL CONDUCTO GASTROINTESTINAL E HIGADO, *1343*

INFECCIONES MUSCULOESQUELETICAS, *1344*

INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO, *1344*

INFECCIONES RESPIRATORIAS, *1345*

INFECCIONES UROGENITALES, *1346*



En la clínica de animales pequeños, las decisiones en la implementación de la quimioterapia antimicrobiana casi siempre se toman sin el beneficio de los resultados culturales y prueba de susceptibilidad. En las primoinfecciones simples a menudo no se realiza el cultivo y la susceptibilidad. En las infecciones riesgosas para la vida, las decisiones sobre la elección de los antimicrobianos deben tomarse antes de conocer los resultados culturales; la sobrevida puede depender de la selección de regímenes terapéuticos óptimos.

El reconocimiento de los agentes infecciosos más comunes (grampositivos, gramnegativos, aerobios o anaerobios) asociados con la infección de los diferentes sistemas orgánicos es fundamental en la selección empírica de los antimicrobianos. Los hallazgos citológicos y resultados de la coloración de Gram pueden aprovecharse para identificar microbios y facilitar la selección de los antimicrobianos adecuados. El agente elegido debe contar con un mecanismo de acción propicio contra el patógeno sospechado y debe alcanzar concentraciones adecuadas en los tejidos infectados (tabla 98-1). Los antimicrobianos bactericidas requieren la replicación del microbio y por ello no deberían adminis-

TABLA 98-1

Antibióticos empleados para el tratamiento de las infecciones bacterianas en caninos y felinos

Droga	Mecanismo	Bacteriostático o bactericida	Especie	Posología	Ruta de administración
Aminoglucósidos	Inhibición de la síntesis proteica	Bactericida			
Amikacina			A	5-10 mg/kg, cada 8 hs	EV, IM, SC
Gentamicina			A	2-4 mg/kg, cada 8 hs	EV, IM, SC
Neomicina			A	2,5-10 mg/kg, cada 8-12 hs	Bucal
Tobramicina			A	2 mg/kg, cada 8 hs	EV, IM, SC
Carbapenemas	Inhibición de la síntesis de la pared celular	Bactericida			
Imipenema			A	2-5 mg/kg, cada 6-8 hs	EV, SC
Cefalosporinas	Inhibición de la síntesis de la pared celular	Bactericida			
Cefadroxilo (primera generación)			A	22 mg/kg, cada 12 hs	Bucal
Cefalexina (primera generación)			A	20-40 mg/kg, cada 8 hs	Bucal
Cefazolina (primera generación)			A	20-25 mg/kg, cada 8 hs	IM, EV
Cefoxitina (segunda generación)			A	22 mg/kg, cada 8 hs	IM, EV
Cefotaxima (tercera generación)			A	25-50 mg/kg, cada 8 hs	SC, IM, EV
Ceftiofur (tercera generación)			C	2,2 mg/kg, cada 24 hs	SC
Cloranfenicol	Inhibición de la síntesis proteica	Bacteriostático	C	25-50 mg/kg, cada 8 hs	Bucal, SC, EV
			F	15-25 mg/kg, cada 12 hs	Bucal, EV
Macrólidos/lincosamidas	Inhibición de la síntesis proteica	Bacteriostático			
Azitromicina			C	10-40 mg/kg, cada 24 hs	Bucal
			F	5-10 mg/kg, cada 24 hs	Bucal
Claritromicina			A	5-10 mg/kg, cada 12 hs	Bucal
Clindamicina			C	5,5-11 mg/kg, cada 12 hs	Bucal, SC, IM
			F	5,5-11 mg/kg, cada 12-24 hs	Bucal, SC, IM
Eritromicina			A	10-20 mg/kg, cada 8-12 hs	Bucal
Lincomicina			A	15-25 mg/kg, cada 12 hs	Bucal, IM, EV
Tilosina			A	10-40 mg/kg, cada 12 hs	Bucal
Metronizadol	Inhibición de la síntesis proteica	Bacteriostático	C	10 mg/kg, cada 8 hs	Bucal
			F	10 mg/kg, cada 12 hs	Bucal
Penicilinas	Inhibición de la síntesis de la pared celular	Bactericida			
Amoxicilina			A	10-22 mg/kg, cada 8-12 hs	Bucal, SC
Amoxicilina/clavulanato			C	12,5-25 mg/kg, cada 8-12 hs	Bucal
			F	62,5 mg, cada 8-12 hs	Bucal
Ampicilina sódica			A	22 mg/kg, cada 8 hs	SC, IM, EV
Oxacilina			A	22-40 mg/kg, cada 8 hs	Bucal
Penicilina G			A	22.000 U/kg, cada 6-8 hs	IM, EV
Ticarcilina/clavulanato			C	40-110 mg/kg, cada 6 hs	IM, EV
Quinolonas	Inhibición de ácidos nucleicos	Bactericida			
Ciprofloxacina			A	5-15 mg/kg, cada 12 hs	Bucal
Enrofloxacina			A	2,5-10 mg/kg, cada 12 hs	Bucal, IM, SC, EV
Orbifloxacina			C	2,5-7,5 mg/kg, cada 24 hs	Bucal
Combinaciones de sulfonamidas	Inhibición del metabolismo intermediario	Bactericida			
Ormetoprima/sulfadimetoxina			A	55 mg/kg, cada 24 hs día 1, luego 27 mg/kg, cada 24 hs	Bucal
Trimetoprima/sulfonamida			A	15-30 mg/kg, cada 12 hs	Bucal, SC
Tetraciclinas	Inhibición de la síntesis proteica	Bacteriostático			
Doxiciclina			A	5-10 mg/kg, cada 12 horas	Bucal, EV
Minociclina			C	12,5 mg/kg, cada 12 horas	Bucal
Tetraciclina			A	22 mg/kg, cada 8-12 horas	Bucal

C, Caninos; *F*, felinos; *A*, ambas especies.

TABLA 98-2

Toxicidades de los antibióticos comunes

Antibiótico	Toxicidad
Aminoglucósidos	Enfermedad tubular renal Bloqueo neuromuscular Ototoxicidad
Cefalosporinas	Citopenias inmunomediadas
Cloranfenicol	Médula ósea –anemia aplásica (con predominio en felinos) Inhibición del metabolismo de las drogas
Macrólidos/ lincosamidas	Vómito o diarrea Colestasis
Penicilinas	Citopenias inmunomediadas
Quinolonas	Falla del desarrollo cartilaginoso en cachorros juveniles en crecimiento
Sulfonamidas	Colestasis hepática o necrosis hepática aguda (rara) Anemia macrocítica (administración crónica en felinos) Trombocitopenia Poliartritis aséptica supurativa (con predominio en Doberman pinscher) Queratoconjuntivitis seca Cristaluria renal (rara)
Tetraciclinas	Enfermedad tubular renal Colestasis Fiebre, particularmente en felinos Inhibición del metabolismo de las drogas

trarse junto con los bacteriostáticos. Los bacteriostáticos no deben utilizarse en los animales inmunosuprimidos porque tales drogas requieren respuestas inmunes normales para alcanzar máximos efectos.

El propietario debe tener deseos de administrar la droga en los intervalos indicados y ella debe ser conveniente. Si el antimicrobiano tiene potencial tóxico también es una consideración de importancia (tabla 98-2). En los perros y gatos con primoinfecciones simples o cuando se prescriben drogas con potencial tóxico, deben emplearse el extremo inferior del rango posológico y el intervalo de máxima duración. Los patógenos intracelulares, infecciones anaeróbicas y condiciones riesgosas para la vida incluyendo bacteriemia e infecciones del sistema nervioso central (SNC) deben tratarse con el extremo superior de la dosis y el intervalo de dosificación más corto. En todos los pacientes con infecciones que amenazan la vida, los antibióticos deben administrarse por ruta parenteral al menos durante los primeros 5-7 días. La administración parenteral también está indicada en los casos de vómito o regurgitación. La administración oral de los antibióticos se puede iniciar cuando resuelven los vómitos, regurgitación o estados peligrosos para la vida.

La mayor parte de los pacientes inmunocompetentes con primoinfecciones simples responden con adecuación a 10-14 días de antibioticoterapia. Las infecciones crónicas, esqueléticas, aquellas en animales inmunosuprimidos, las que cursan con reacciones granulomatosas y las motivadas por patógenos intracelulares se tratan en líneas generales durante un mínimo de 4-6 semanas o 1-2 semanas más allá de la resolución de los signos radiológicos o clínicos.

Cuando se conocen los resultados de la prueba de susceptibilidad antimicrobiana, el antibiótico empleado se modifica si está indicado. Si hay escasa respuesta terapéutica a un antibiótico en 72 horas, debe considerarse un tratamiento alternativo. Las condiciones que redundan en tejidos desvitalizados, granulomatosos o consolidados (por ej., neumonía por aspiración) pueden no mostrar signos radiográficos de mejoría antes de los 7 días. Los tejidos desvitalizados deben desbridarse en lo posible para fomentar la resolución de la infección.

A continuación se realiza una descripción resumida de las opciones antimicrobianas empíricas para el tratamiento de las infecciones en diversos sistemas corporales o tipos de procesos. El lector puede consultar los capítulos individuales para información adicional concerniente a los tratamientos complementarios.

INFECCIONES ANAEROBICAS

Las bacterias anaeróbicas de importancia clínica en caninos y felinos son *Bacteroides* sp, *Fusobacterium* sp, *Peptostreptococcus* sp, *Peptococcus* sp, *Clostridium* sp, *Actinomyces* sp, *Propionibacterium* sp y *Eubacterium* sp. El *Actinomyces* es un anaerobio facultativo; los restantes microorganismos son anaerobios obligados que no pueden emplear el oxígeno con fines metabólicos y se destruyen en su presencia. Las bacterias anaeróbicas son parte de la flora normal en áreas con baja tensión de oxígeno y escaso potencial de oxirreducción, como las membranas mucosas de la cavidad bucal y vagina. El origen de la mayoría de las infecciones anaeróbicas es la propia flora del animal. Estas infecciones son potenciadas por la disminución del flujo sanguíneo, necrosis tisular, infección previa o inmunosupresión. Las bacterias anaeróbicas elaboran una serie de enzimas y factores que inducen lesión tisular y promueven la colonización. En la mayoría de las infecciones con anaerobios, por lo usual coexiste un proceso bacteriano aeróbico, que debe tenerse en cuenta cuando se considera la selección del o los antimicrobianos.

Las infecciones anaeróbicas por lo usual se asocian con orofaringe, SNC, espacio subcutáneo, sistema musculoesquelético, conducto gastrointestinal, hígado y vías genitales femeninas y pueden ocurrir en perros o gatos con neumonía por aspiración o consoli-

TABLA 98-3

Hallazgos clínicos compatibles con infecciones anaeróbicas en caninos y felinos

Reseña
Todas las edades, razas o sexos

Anamnesis
Riñas
Cuerpos extraños
Vómito o regurgitación con aspiración
Cirugía, herida o fractura abierta u odontología recientes
Antecedentes de drogas o enfermedades inmunosupresoras
Infección resistente a las sulfonamidas o aminoglucósidos
Inflamación neutrofílica con evidencia citológica de bacterias pero cultivos aeróbicos negativos

Examen físico
Parálisis fláccida (*Clostridium botulinum*)
Parálisis rígida o trismo (*Clostridium tetani*)
Producción de gas subcutáneo
Lesión con olor pútrido
Secreción serosanguinolenta desde una lesión dolorosa
Tejido necrótico
Herida o fractura abierta
Fiebre elevada
Gránulos de "azufre"
Abscesos
Exudado negruzco

Observaciones citológicas
Neutrófilos degenerados y no degenerados con población bacteriana mixta
Bacilos grampositivos grandes con mínimos neutrófilos
Gránulos de "azufre"
Bacilos filamentosos ramificados (*Actinomyces* o *Nocardia* sp)

dación lobar pulmonar. En los perros y gatos con gingivitis, rinitis, abscesos retrobulbares, abscesos retrofaríngeos, neumonía por aspiración, piotórax, otitis media e interna, infección del SNC, heridas por mordeduras, heridas abiertas, fracturas abiertas, osteomielitis, peritonitis, hepatitis bacteriana, piómetra, vaginitis, bacteriemia y endocarditis valvular debería sospecharse infección anaeróbica (tabla 98-3). Véase el capítulo 97 para la descripción de las características citológicas y culturales de las infecciones anaeróbicas.

La mejoría de la irrigación sanguínea y oxigenación del área infectada es la meta primaria para el tratamiento de las infecciones anaeróbicas. La antibioticoterapia debe emplearse en forma concurrente con el drenaje o desbridamiento. Los antibióticos parenterales deben administrarse durante varios días en los pacientes caninos o felinos con piotórax, neumonía, peritonitis y signos compatibles con bacteriemia. Los derivados penicilínicos, clindamicina, cloranfenicol, metronidazol y cefalosporinas son de empleo corriente para el tratamiento de las infecciones anaeróbicas (tabla 98-4). Con la excepción del *Bacteroides fragilis*, los derivados penicilínicos tienen excelente actividad contra los anaerobios. Si se detectan cocobacilos gramnegativos en la citología de un exudado neutrofílico, en particular si se asocian con la cavidad oral, deben administrarse metronidazol, una cefalosporina de primera generación o clindamicina en lugar de un derivado de la penicilina. Como ya se mencionara, las infecciones anaeróbicas y aeróbicas concurrentes son frecuentes, lo cual indica un tratamiento antimicrobiano combinado, sobre todo si existen signos riesgosos de bacteriemia (véase Bacteriemia y endocarditis bacteriana para una descripción sobre las combinaciones de antibióticos).

BACTERIEMIA Y ENDOCARDITIS BACTERIANA

La bacteriemia puede ser transitoria, intermitente o continua. La odontología de rutina es una causa habitual de bacteriemia transitoria. La bacteriemia intermitente por lo común desarrolla en pacientes inmunosuprimidos o con enfermedad riesgosa; muchas veces la fuente de la infección está en las vías urinarias. La bacteriemia continua ocurre con mayor frecuencia en asociación con endocarditis bacteriana. Los pacientes bacteriémicos tienen fiebre intermitente, depresión y signos clínicos asociados con el sistema orgánico primario infectado. La sepsis es la respuesta sistémica a la infección y se manifiesta con insuficiencia circulatoria periférica (choque séptico).

El *Staphylococcus* sp, *Streptococcus* sp, *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp, *Enterobacter* sp, *Pseudomonas* sp, *Clostridium* sp y *Bacteroides* sp se aíslan por lo común desde la sangre de los perros y gatos bacteriémicos. La endocarditis bacteriana suele estar causada por *Staphylococcus aureus*, *E. coli* o *Streptococcus* β-hemolítico. Si la fuente de la bacteriemia o endocarditis bacteriana proviene de un área con flora mixta como el conducto gastrointestinal, o si el paciente tiene sintomatología preocupante, debe emplearse un antibiótico o combinación de antibióticos que sea efectivo contra los microorganismos grampositivos, gramnegativos, aerobios y anaerobios (aproximación de cuatro cuadrantes). Un aminoglucósido o quinolona para los gramnegativos más ampicilina, una cefalosporina de primera generación o clindamicina para los grampositivos y anaerobios representan una terapia combinada de prescripción frecuente (tabla 98-5). Las cefalosporinas de segunda y tercera generación, ticarcilina combinada con clavulanato e imipenema son drogas indi-

TABLA 98-4

Opciones antibióticas empíricas para perros y gatos con infecciones cutáneas o de tejidos blandos

Agente infeccioso	Opciones antibióticas
Piodermia estafilocócica	1. Cefalosporinas (primera generación) 2. Amoxicilina/clavulanato o cloxacilina u oxacilina 3. Clindamicina o lincomicina o eritromicina 4. Trimetoprima/sulfadiazina u ormetoprima/sulfadimetoxina (piodermia superficial)
Piodermia a gramnegativos	1. Quinolonas
Abscesos (anaerobios)	1. Derivados de la penicilina 2. Cefalosporinas de primera generación 3. Clindamicina 4. Cloranfenicol 5. Metronidazol
Formas bacterianas L	1. Doxiciclina 2. Cloranfenicol
Mycobacterium atípico	1. Doxiciclina 2. Cloranfenicol 3. Quinolona 4. Trimetoprima/sulfadiazina 5. Aminoglucósidos
Nocardia/Actinomyces	1. Penicilinas (dosis elevadas) 2. Penicilinas combinadas con trimetoprima/sulfadiazina para *Nocardia* sp penicilinorresistente

TABLA 98-5

Opciones antibióticas empíricas para perros y gatos con infecciones cardiopulmonares

Sistema orgánico o agente infeccioso	Opciones antibióticas
Sepsis, bacteriemia y endocarditis bacteriana	1. Quinolona más penicilina, ampicilina, amoxicilina, clindamicina o cefalosporina de primera generación 2. Aminoglucósido más penicilina, ampicilina, amoxicilina, clindamicina o cefalosporina de primera generación 3. Cefalosporinas de segunda o tercera generación 4. Imipenema 5. Ticarcilina/clavulanato
Infección respiratoria superior	1. Amoxicilina o amoxicilina/clavulanato 2. Cefalosporina de primera generación 3. Combinaciones sulfonamidas 4. Clindamicina 5. Doxiciclina* 6. Cloranfenicol* 7 Quinolona*
Neumonía bacteriana con bacteriemia**	1. Quinolona más penicilina, ampicilina, amoxicilina, clindamicina, metronidazol o cefalosporina de primera generación 2. Imipenema
Neumonía bacteriana	1. Amoxicilina/clavulanato 2. Combinación de sulfonamidas 3. Cefalosporinas de primera generación 4. Cloranfenicol
Piotórax**	1. Derivados de la penicilina 2. Clindamicina 3. Metronidazol 4. Cloranfenicol 5. Cefalosporinas de primera generación
Toxoplasmosis	1. Clindamicina 2. Trimetoprima/sulfadiazina

*Debe emplearse si hay sospecha de infección con *Bordetella, Mycoplasma* o *Chlamydia* sp.

**En líneas generales infecciones mixtas, a menudo con combinaciones de gramnegativos, grampositivos, aerobios y anaerobios. Si hay manifestaciones de bacteriemia o sepsis, emplear un antibiótico de cuatro cuadrantes por ruta parenteral como se describiera para la sepsis hasta conocer los resultados culturales y de la prueba de susceptibilidad antimicrobiana.

viduales con un espectro de cuatro cuadrantes. Después del tratamiento parenteral con estas drogas durante 5-7 días, el tratamiento oral se selecciona en función de los resultados culturales y prueba de susceptibilidad antimicrobiana. El tratamiento oral se continúa durante un mínimo de 4-6 semanas, de manera particular en perros o gatos con endocarditis bacteriana. El cultivo de sangre debe realizarse 1 y 4 semanas después de suspender la terapia para confirmar el control de la infección. El pronóstico en los perros y gatos con endocarditis bacteriana es reservado a malo debido al daño de las válvulas cardíacas infectadas.

INFECCIONES CUTANEAS Y DE LOS TEJIDOS BLANDOS

El *Staphylococcus intermedius* es la causa más corriente de piodermia en perros y gatos. La piodermia profunda puede ser inducida por cualquier microorganismo, incluyendo los gramnegativos. La mayoría de las infecciones de tejidos blandos, incluyendo heridas abiertas y abscesos, están infectadas con una población bacteriana mixta; con frecuencia está discriminada la flora aeróbica y anaeróbica bucal. Las opciones empíricas recomendadas para los casos de rutina de piodermia e infecciones de tejidos blandos se listan en la tabla 98-4. A menudo la primera opción son los antibióticos de amplio espectro, como las cefalosporinas de primera generación y amoxicilina-clavulanato. Si se sospecha en *Staphylococcus* sp deben utilizarse las penicilinas resistentes a la β-lactamasa como la oxacilina, cloxacilina y amoxicilina-clavulanato. Las combinaciones de sulfonamidas pueden emplearse para tratar los perros y gatos con piodermia superficial, pero deben evitarse si es necesaria la terapia crónica porque la resistencia bacteriana emerge en poco tiempo. Las infecciones cutáneas y de tejidos blandos que no responden a estos antibióticos pueden estar causadas por bacterias gramnegativas, formas L, *Mycoplasma* sp, *Mycobacterium* sp atípico, hongos sistémicos o *Sporothrix schenckii*. Las quinolonas son las drogas de elección para el tratamiento de las infecciones por gramnegativos. Los pacientes que no responden a la antibioticoterapia empírica deben ser evaluados con mayor profundidad o se tratan con antibióticos conocidos por tener actividad contra los patógenos menos comunes (tabla 98-4). Si no se efectuó previamente, se debe hacer el examen microscópico de aspirados tisulares o de pústulas buscando la presencia de *Sporothrix* sp y bacterias de morfología similar al *Mycobacterium* sp. Los tejidos profundos deben obtenerse después de la preparación quirúrgica de la piel para el cultivo de aerobios, anaerobios, *Mycoplasma* sp, hongos y *Mycobacterium* sp atípico (véase cap. 97) y examen histológico por formas bacterianas L.

INFECCIONES DEL CONDUCTO GASTROINTESTINAL E HIGADO

Se aconseja la administración oral de los antibióticos para el tratamiento de la hipermultiplicación bacteriana del intestino delgado, encefalopatía hepática, colangiohepatitis, abscedación hepática e infección con *Helicobacter felis, Campylobacter jejuni, Clostridium perfringens, Giardia* sp, *Cryptosporidium parvum, Balantidium coli, Entamoeba histolytica, Pentatrichomonas hominis, Toxoplasma gondii* e *Isospora* sp (tabla 98-6). La administración de antibióticos parenterales está indicada en caninos y felinos con bacteriemia causada por la translocación de la flora entérica o infección con *Salmonella* sp.

La *Entamoeba, Giardia, Balantidium* y *Pentatrichomonas* en general responden a la administración de metronidazol bucal en dosis de 25 mg/kg cada 12 ho-

TABLA 98-6

Opciones antibióticas empíricas para perros y gatos con infecciones hepáticas o gastrointestinales

Agente infeccioso	Opciones antibióticas
Colangiohepatitis bacteriana	1. Amoxicilina 2. Cefalosporinas de primera generación 3. Cloranfenicol 4. Metronidazol 5. Quinolonas
Hipermultiplicación bacteriana	1. Derivados de la penicilina 2. Derivados de la tetraciclina 3. Tilosina 4. Metronidazol
Campylobacter jejuni	1. Eritromicina 2. Cloranfenicol 3. Quinolona 4. Derivado de la tetraciclina
Clostridium perfringens	1. Derivado de la penicilina 2. Derivado de la tetraciclina 3. Tilosina 4. Metronidazol
Encefalopatía hepática	1. Neomicina 2. Ampicilina 3. Metronidazol
Salmonella sp	1. Trimetoprima/sulfadiazina 2. Cloranfenicol 3. Amoxicilina 4. Aminoglucósidos 5. Quinolonas

ras durante 8 días. Esta es la dosis máxima de metronidazol que debe emplearse; dosis progresivamente menores deben utilizarse en los perros más grandes para disminuir la probabilidad de toxicidad. El albendazol, fenbendazol y neomicina también son efectivos para el tratamiento de la giardiasis (véase cap. 30). La paromomicina es la droga de elección para el tratamiento de la criptosporidiosis humana y cuando se administra por ruta bucal en dosis de 125-165 mg/kg cada 12 horas durante 5 días, parece ser eficiente en gatos y perros. La administración oral secuencial de clindamicina en dosis de 12 mg/kg cada 12 horas seguida por tilosina 15 mg/kg bucal cada 8 horas durante 28 días bloqueó la excreción de ooquistes y resolvió la diarrea en un gato con criptosporidiosis clínica crónica. La tilosina en apariencia fue satisfactoria bloqueando la excreción de ooquistes en otros gatos con diarrea por criptosporidiosis. El período de excreción de los ooquistes del *T. gondii* puede acortarse con la administración oral de clindamicina en dosis de 12 mg/kg cada 12 horas durante 10 días. La infección con *Isospora* sp en general responde a la sulfadimetoxina oral en dosis de 25 mg/kg por día durante 7 días, con el régimen terapéutico repetido de nuevo a los 7 días.

La hipermultiplicación bacteriana y del *C. perfringens* en general responde al tratamiento con tilosina, ampicilina, amoxicilina, tetraciclinas o metronidazol. La ampicilina debe emplearse para las infecciones susceptibles restringidas al lumen del conducto gastrointestinal y la amoxicilina para la infección sistémica. La droga de elección para la campilobacteriosis es la eritromicina; las medicaciones alternativas son el cloranfenicol, tetraciclinas y quinolonas. La salmonelosis sólo debe tratarse en forma parenteral debido a la rápida resistencia que ocurre con la administración oral de los antibióticos. Los antibióticos apropiados para su tratamiento comprenden cloranfenicol, combinaciones de sulfonamidas, amoxicillina y quinolonas. La infección con el *Helicobacter felis* por lo usual se maneja con la combinación de metronidazol y derivados de la tetraciclina o amoxicilina y metronidazol. Los antibióticos macrólidos como la azitromicina y claritromicina también son efectivos para la helicobacteriosis.

Las infecciones hepáticas en general responden a la amoxicilina, cefalosporinas de primera generación o cloranfenicol. La disminución del número de la flora entérica por la administración oral de las penicilinas, metronidazol o neomicina puede amortiguar la sintomatología de la encefalopatía hepática. Los perros y gatos con aparente bacteriemia causada por bacterias entéricas deben tratarse empleando antibióticos parenterales con espectro contra microorganismos anaerobios y gramnegativos, como se describiera. La hipermultiplicación bacteriana es secundaria a muchas enfermedades del conducto gastrointestinal y puede ser inducida por la administración oral de antimicrobianos de amplio espectro. Esta condición puede manejarse con la resolución de la etiología primaria y administración de tilosina o derivados de la tetraciclina.

INFECCIONES MUSCULOESQUELETICAS

La osteomielitis y discoespondilitis suelen asociarse con infecciones por *Staphylococcus* sp, *Streptococcus* sp, *E. coli, Proteus* sp, *Pseudomonas* sp y anaerobios. Las cefalosporinas de primera generación, amoxicilina/clavulanato y clindamicina son antibióticos lógicos para la terapia empírica de estas condiciones debido a su espectro contra los grampositivos y anaerobios y su capacidad para alcanzar elevadas concentraciones en el hueso (tabla 98-7). Las quinolonas deben emplearse si hay sospecha de microorganismos gramnegativos. El tratamiento antibiótico debe continuarse durante 2 semanas más allá de la resolución de los signos radiográficos.

Los pacientes caninos y felinos con poliartritis séptica deben tratarse como aquellos con osteomielitis. En lo posible debe eliminarse la fuente de infección. La *Ehrlichia canis, Ehrlichia ewingii, Ehrlichia equi, Rickettsia rickettsii, Borrelia burgdorferi, Mycoplasma* sp y la forma bacteriana L pueden inducir poliartritis supurativa aséptica. En ocasiones, las mórulas de la *Ehrlichia* sp se reconocen en la citología. En líneas generales, los hallazgos citológicos en el líquido articular inducidos por estos agentes son similares a los observados en la poliartritis inmunomediada. Por este motivo, la doxiciclina es un antibiótico empírico lógico para los perros con poliartritis supurativa aséptica mientras se aguardan los resultados de estudios diagnósticos adicionales. La amoxicilina es una droga alternativa para el tratamiento de la infección con *B. burgdorferi* (véase cap. 76).

INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO

El cloranfenicol, sulfonamidas, trimetoprima, metronidazol y quinolonas penetran el SNC y deben ser seleccionados para el tratamiento empírico cuando se sospecha infecciones bacterianas del SNC (tabla 98-7). Las infecciones bacterianas anaeróbicas y rickettsiales (*E. canis* y *R. rickettsii)* del SNC se presentan en algunos casos, haciendo que el cloranfenicol sea la primera elección lógica. La doxiciclina y eritromicina pueden ingresar en el SNC cuando existe inflamación. La clindamicina alcanza concentraciones tisulares encefálicas adecuadas en los gatos normales para el tratamiento de la toxoplasmosis. Las combinaciones de

TABLA 98-7

Opciones antibióticas empíricas para perros y gatos con infecciones del sistema nervioso central o musculoesqueléticas

Sistema orgánico o agente infeccioso	Opciones antibióticas
Sistema nervioso central	
Encefalitis	1. Cloranfenicol 2. Amoxicilina 3. Trimetoprima/sulfadiazina 4. Quinolona
Otitis media/interna	1. Amoxicilina o amoxicilina/clavulanato 2. Cloranfenicol 3. Clindamicina 4. Cefalosporinas de primera generación 5. Quinolonas
Toxoplasmosis	1. Clindamicina 2. Trimetoprima/sulfadiazina
Musculoesquelético	
Discoespondilitis	1. Cefalosporinas de primera generación 2. Amoxicilina/clavulanato 3. Clindamicina 4. Cloranfenicol 5. Quinolona
Osteomielitis	1. Amoxicilina/clavulanato 2. Clindamicina 3. Cefalosporinas de primera generación 4. Cloranfenicol 5. Quinolona
Poliartritis	
Bacteriana	1. Cefalosporinas de primera generación 2. Quinolona
Borrelia burgdorferi	1. Doxiciclina (derivado de la tetraciclina) 2. Amoxicilina
Ehrlichia, formas bacterianas L o *Mycoplasma*	1. Doxiciclina (derivado de la tetraciclina) 2. Cloranfenicol
Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas	1. Doxiciclina (derivado de la tetraciclina) 2. Cloranfenicol 3. Enrofloxacina

sulfas son drogas anti-*Toxoplasma* alternativas y pueden ser efectivas para la *Neospora caninum*.

INFECCIONES RESPIRATORIAS

La mayoría de las infecciones respiratorias superiores bacterianas son secundarias a otros procesos primarios, incluyendo cuerpos extraños, infecciones virales, abscesos radiculares dentales, neoplasias, traumatismos e infecciones fúngicas. Después que se inflama el epitelio nasal y sinusal, la flora bacteriana normal puede colonizar y perpetuar el estado inflamatorio. La infección profunda puede ocurrir, originando condritis y osteomielitis. Como los pasajes respiratorios superiores poseen una flora normal, es difícil valorar los resultados culturales y la prueba de susceptibilidad antimicrobiana en tales tejidos. Siempre debería erradicarse la fuente de la noxa primaria si es posible. Los antibióticos con amplio espectro con actividad contra los anaerobios incluyendo amoxicilina, amoxicilina/clavulanato, combinaciones de sulfas y cefalosporinas de primera generación por lo común se prescriben de manera empírica para tratar las infecciones respiratorias superiores secundarias a la hipermultiplicación de la flora normal (tabla 98-5). La duración del tratamiento en general es de 1-2 semanas para las primoinfecciones agudas. Los perros y gatos con rinitis crónica y sospecha de tener osteocondritis que responde a los antibióticos deben tratarse durante un mínimo de 4-6 semanas o hasta que los signos clínicos resuelvan durante 2 semanas. La rinitis crónica a menudo responde al tratamiento con clindamicina debido a su excelente espectro anaeróbico y de grampositivos y capacidad para penetrar cartílago y hueso. La *Bordetella bronchiseptica, Mycoplasma* sp y *Chlamydia* sp en los gatos son patógenos bacterianos primarios potenciales que infectan los tejidos respiratorios superiores. Si el paciente no responde bien a los antibióticos de amplio espectro, pueden administrarse doxiciclina, cloranfenicol o quinolonas; las especies de *Chlamydia, Bordetella* y *Mycoplasma* en general responden a estas medicaciones. El cloranfenicol es una excelente primera elección para el tratamiento de la infección respiratoria superior en los pacientes inmunocompetentes debido a su eficacia de amplio espectro contra los patógenos primarios y penetración tisular.

El síndrome de tos de las perreras por infección bacteriana suele responder a la doxiciclina, cloranfenicol, quinolonas o amoxicilina/clavulanato. La bronquitis bacteriana en los gatos en general responde a la administración de doxiciclina o cloranfenicol. En los perros y gatos con bronquitis crónica, la doxiciclina, cloranfenicol, quinolonas y amoxicilina/clavulanato son opciones empíricas racionales.

Las bacterias comunes asociadas con la neumonía canina comprenden *E. coli, Klebsiella* sp, *Pasteurella* sp, *Pseudomonas* sp, *B. bronchiseptica, Streptococcus* sp, *Staphylococcus* sp y *Mycoplasma* sp. En los gatos, las especies de *Bordetella, Pasteurella* y *Mycoplasma* son de aislamiento corriente. La aspiración de los contenidos gastrointestinales es una causa común de neumonía y

por lo regular redunda en un proceso neumónico bacteriano con poblaciones mixtas. Se cultivan múltiples especies de bacterias en la mayoría de los perros y gatos con bronconeumonía. Si en las radiografías se detecta la consolidación lobular pulmonar, se debe suponer una infección anaeróbica. La *B. bronchiseptica* es el patógeno primario más importante en los perros y gatos; gran parte del resto de las bacterias colonizan sobre unas vías aéreas previamente inflamadas. No se sabe si las especies de *Mycoplasma* que infectan a los perros y gatos tienen capacidad patogénica respiratoria primaria. La *Chlamydia* sp en los gatos no es una causa común de infección respiratoria inferior; la *Yersinia pestis* ocasiona neumonía en los gatos en los estados del oeste (véase cap. 100); los aminoglucósidos, derivados de la tetraciclina y quinolonas son antibióticos que pueden prescribirse con buenos resultados.

En los pacientes caninos y felinos con neumonía bacteriana, deben realizarse el cultivo y prueba de susceptibilidad antimicrobiana con las secreciones recolectadas mediante el lavado transtraqueal o broncoalveolar. Si el paciente está mostrando signos de bacteriemia o si hay evidencia radiográfica de consolidación lobular pulmonar inicialmente se indica la administración parenteral de un antibiótico de cuatro cuadrantes como se describiera para la bacteriemia. Las quinolonas y clindamicina o el cloranfenicol solo son buenas elecciones para los perros con consolidación lobular pulmonar debido a su amplio espectro, excelente penetración tisular y eficacia contra la *B. bronchiseptica* (tabla 98-5). En los pacientes sin signos clínicos de bacteriemia o lóbulos pulmonares consolidados, pueden ser efectivos los antibióticos de amplio espectro incluyendo amoxicilina, amoxicilina/clavulanato, combinaciones de sulfas y cefalosporinas de primera generación. Los microorganismos residentes en la superficie como la *B. bronchiseptica* y *Mycoplasma* sp pueden responder a la nebulización de gentamicina o kanamicina diluidas en solución salina estéril. El tratamiento para la neumonía bacteriana debe continuarse durante al menos 4 semanas o 1-2 semanas después de la resolución de los signos clínicos y radiológicos.

El *T. gondii* en ocasiones causa neumonía en gatos con infección neonatal, infección transplacentaria e inmunosuprimidos (véase cap. 104, pág. 1399). Deben emplearse clindamicina o combinaciones de sulfonamidas si hay sospecha de toxoplasmosis.

Si el piotórax está causado por la penetración de material extraño desde las vías aéreas o esófago dentro del espacio pleural, por lo regular se requiere la toracotomía para la eliminación del tejido desvitalizado y cuerpo extraño (véase cap. 25). En ocasiones, el piotórax proviene de la diseminación hematógena de las bacterias dentro del espacio pleural; esta situación puede ser común en pacientes felinos. El lavado pleural mediante tubos torácicos es el tratamiento más efectivo para los animales con piotórax y sin material extraño obvio. La mayor parte de los perros y gatos con piotórax padecen infecciones bacterianas aeróbicas y anaeróbicas mixtas. Los animales con piotórax y signos clínicos de bacteriemia al inicio deben recibir antibióticos parenterales de cuatro cuadrantes como se describiera para la bacteriemia.

INFECCIONES UROGENITALES

El examen microscópico y la coloración de Gram de un sedimento urinario colaboran en la selección empírica de un antibiótico en perros y gatos con signos de infección urinaria. Si es factible siempre deberían realizarse el cultivo y la susceptibilidad antimicrobiana. Aproximadamente el 75% de las infecciones urinarias caninas son a gramnegativos; los agentes comunes incluyen *E. coli* y las especies de *Proteus, Klebsiella, Pseudomonas* y *Enterobacter*. En los gatos con cateterización previa, es más frecuente la *E. coli*; el *Staphylococcus* y *Streptococcus* sp son habituales después de la uretrostomía.

En las perras con primoinfección urinaria simple, se indican la amoxicilina o amoxicilina/clavulanato si se detectan cocos; las combinaciones de sulfonamidas o cefalosporinas de primera generación se prescriben en caso de reconocer bacilos. Las quinolonas deben reservarse para las infecciones riesgosas para la vida o resistentes. Muchos antibióticos no penetran la próstata a menos que exista una inflamación significativa; la próstata puede ser fuente de infección urinaria recurrente. Se debería asumir que todos los machos caninos con infección urinaria tienen tejidos prostáticos infectados; deben seleccionarse los antibióticos que penetran en la próstata (tabla 98-8). La mayoría de las infecciones urinarias felinas responden a la amoxicilina. La administración de antibióticos durante 10-14 días en general es suficiente para las infecciones urinarias simples. El análisis de orina, cultivo y susceptibilidad antimicrobiana deberían solicitarse a los 7 días después del tratamiento si es factible.

Las infecciones con *Mycoplasma* y *Ureaplasma* sp fueron documentadas en perros con sintomatología de infección urinaria. Si no hay buena respuesta a los derivados de la penicilina, cefalosporinas o combinaciones de sulfonamidas, se indican los procedimientos diagnósticos adicionales. Si se considera conveniente la terapia empírica, pueden emplearse cloranfenicol, doxiciclina o quinolonas que pueden ser más efectivos para las infecciones con *Mycoplasma* y *Ureaplasma* sp.

Todos los perros y gatos con infección urinaria y azotemia deberían considerarse con pielonefritis y tratarse en correspondencia, incluso si no se efectúan métodos complementarios adicionales. El tratamiento

de la pielonefritis debería fundamentarse en los resultados de la susceptibilidad, si es factible; el cloranfenicol, combinaciones de sulfonamidas y quinolonas son buenas opciones. Si hay insuficiencia renal, deben evitarse las tetraciclinas (excepto doxiciclina) y aminoglucósidos y las dosis o intervalos de dosificación de las quinolonas y cefalosporinas deben modificarse en correspondencia con la disminución de la función renal. La nueva dosis puede calcularse multiplicando la actual por el producto de la concentración normal de creatinina dividida por la creatinina del paciente. El nuevo intervalo de dosificación se puede calcular multiplicando el intervalo vigente por el producto de la concentración de creatinina del paciente dividida por la creatinina normal. El tratamiento para la pielonefritis y otras infecciones urinarias complicadas crónicas debe continuarse durante 6 semanas. El análisis de orina, cultivo y susceptibilidad antimicrobiana deberían realizarse a los 7 y 28 días después del tratamiento.

La mayoría de las infecciones prostáticas bacterianas están causadas por gramnegativos. Durante la prostatitis aguda casi todos los antibióticos penetran bien en la próstata debido a la inflamación. Después del restablecimiento de la barrera hematoprostática en los perros con prostatitis crónica, el líquido glandular ácido sólo permite la penetración de los antibióticos básicos ($pK_a < 7$) (tabla 98-8). El cloranfenicol, debido a su elevada liposolubilidad, también penetra bien el tejido prostático. En la prostatitis aguda, la administración de los antibióticos ácidos, incluyendo penicilinas y cefalosporinas de primera generación, inicialmente pueden penetrar bien, reduciendo la sintomatología morbosa pero sin erradicar la infección; esto predispone a las prostatitis bacteriana crónica y abscedación prostática. Debido a esta observación, está contraindicado el empleo de las penicilinas y cefalosporinas de primera generación para el tratamiento de las infecciones urinarias en los machos caninos. En los casos de prostatitis crónica, la terapia antimicrobiana debe continuarse durante un mínimo de 6 semanas. La orina y líquido prostático deben cultivarse a los 7 y 28 días después del tratamiento.

La *Brucella canis* produce una serie de síndromes clínicos en los perros incluyendo epididimitis, orquitis, endometritis, mortinatos, abortos, discoespondilitis y uveítis (véase cap. 63 para una descripción completa sobre las manifestaciones clínicas y procedimientos diagnósticos). La ovariohisterectomía o castración reducirán la contaminación del ambiente humano (véase cap. 105 para la descripción del potencial zoonótico). La administración de antibióticos a largo plazo por lo usual no conduce a una cura completa. Algunos perros pueden seroconvertir, pero el microorganismo todavía se cultiva a partir de los tejidos. Se han sugerido diversos protocolos antibióticos para los pacientes caninos con brucelosis (tabla 98-8).

La vaginitis en general se debe a la hipermultiplicación de la flora normal secundaria a enfermedades primarias, incluyendo infección herpética, infección urinaria, cuerpos extraños, anomalías vulvares o vaginales, masas vulvares o vaginales e incontinencia urinaria. En las perras y gatas con vaginitis bacteriana por hipermultiplicación de la flora y resolución de la noxa primaria, suelen ser adecuados los antibióticos de amplio espectro incluyendo amoxicilina, combinaciones

TABLA 98-8

Opciones antibióticas empíricas para perros y gatos con infecciones urogenitales

Sistema orgánico o agente infeccioso	Opciones antibióticas
Infecciones urinarias aeróbicas	1. Amoxicilina o amoxicilina/clavulanato 2. Cefalosporinas de primera generación 3. Combinaciones de sulfonamidas 4. Quinolona
Brucella canis	1. Estreptomicina y derivado de la tetraciclina 2. Enrofloxacina (dosis elevada) 3. Doxiciclina o minociclina
Leptospira sp	1. Penicilina G o ampicilina EV durante la fase aguda y amoxicilina bucal durante la fase crónica 2. Dihidroestreptomicina o doxiciclina para eliminar los portadores renales
Mastitis	1. Cefalosporinas de primera generación 2. Amoxicilina o amoxicilina/clavulanato
Mycoplasma/Ureaplasma	1. Doxiciclina (derivado de la tetraciclina) 2. Cloranfenicol 3. Quinolona
Prostatitis	1. Combinaciones de sulfonamidas 2. Quinolona 3. Cloranfenicol 4. Eritromicina 5. Clindamicina
Piómetra	1. Quinolona y amoxicilina 2. Cloranfenicol 3. Combinaciones de sulfonamidas 4. Amoxicilina/clavulanato

de sulfonamidas, cefalosporinas de primera generación, derivados de la tetraciclina y cloranfenicol (véase cap. 57). Como el *Mycoplasma* y *Ureaplasma* sp son parte de la flora vaginal normal, virtualmente es imposible establecer una asociación con la enfermedad clínica; los cultivos positivos no confirman la enfermedad por el organismo (véase cap. 101). Por ello, un cultivo vaginal positivo en una perra asintomática (excluyendo a la *B. canis)* carece de importancia.

En todas las perras y gatas con piómetra, son obligatorios la ovariohisterectomía o drenaje médico del útero. El tratamiento antibiótico es para la bacteriemia que suele ocurrir en forma concurrente (*E. coli* y anaerobios). Los animales con signos clínicos de bacteriemia o sepsis deben ser tratados con un antibiótico de cuatro cuadrantes (tabla 98-5). Los antibióticos de amplio espectro con eficacia contra la *E. coli* incluyendo combinaciones de sulfonamidas o amoxicilina/clavulanato son selecciones empíricas apropiadas mientras se aguardan los resultados culturales y de la susceptibilidad antimicrobiana. Las combinaciones de sulfonamidas y quinolonas suelen ser efectivas contra la *E. coli* pero no tanto como otras drogas para el tratamiento de las infecciones anaeróbicas in vivo. El cloranfenicol es una excelente selección empírica pero es bacteriostático.

La ampicilina, amoxicilina y cefalosporinas de primera generación alcanzan buenas concentraciones en la leche y son relativamente seguras para el neonato, de modo que pueden utilizarse en el tratamiento empírico de la mastitis. El cloranfenicol, quinolonas y derivados de la tetraciclina deben evitarse debido a los potenciales efectos adversos sobre el neonato.

LECTURAS SUGERIDAS

Cribb AE: Idiosyncratic reactions to sulfonamides in dogs, *J Am Vet Med Assoc* 195:1612-1614, 1989.

Dow SW: Diagnosis of bacteremia in critically ill dogs and cats. In Bonagura JD, ed: *Kirk's current veterinary therapy XII small animal practice*, Philadelphia, 1995, WB Saunders, pp 137-139.

Dow SW, Jones RL: Anaerobic infections. Part I. Pathogenesis and clinical significance, *Compend Cont Ed Pract Vet* 9:711-720, 1987.

Dow SW, Jones RL: Anaerobic infections. Part II. Diagnosis and treatment, *Compend Cont Ed Pract Vet* 9:827-839, 1987.

Dow SW et al: Bacterial culture of blood from critically ill dogs and cats: 100 cases (1985-1987), *J Am Vet Med Assoc* 195:113-117, 1989.

Ferguson DC, Lappin MR: Antimicrobial therapy. In Lorenz MD, Cornelius LM, and Ferguson DC, eds: *Small animal medical therapeutics*, Philadelphia, 1992, JB Lippincott, pp 457-478.

Hardie EM: Life-threatening bacterial infection, *Comp Cont Ed Pract Vet* 17:763-777, 1995.

Jameson PH et al: Comparison of clinical signs, diagnostic findings, organisms isolated, and clinical outcome in dogs with bacterial pneumonia: 93 cases (1986-1991), *J Am Vet Med Assoc* 206:206-209, 1995.

Jang SS et al: *Mycoplasma* as a cause of canine urinary tract infection, *J Am Vet Med Assoc* 185:45-47, 1984.

Johnson CA, Walker RD: Clinical signs and diagnosis of *Brucella canis* infection, *Comp Cont Ed Pract Vet* 14:763-773, 1992.

Kirby R: Septic shock. In Bonagura JD, ed: *Kirk's current veterinary therapy XII small animal practice*, Philadelphia, 1995, WB Saunders, pp 139-146.

Nostrandt AC: Bacteremia and septicemia in small animal patients, *Prob Vet Med* 2:348-361, 1990.

Randolph JF et al: Prevalence of mycoplasmal and ureaplasmal recovery from tracheobronchial lavages and prevalence of mycoplasmal recovery from pharyngeal swab specimens in dogs with or without pulmonary disease, *Am J Vet Res* 54:387-391, 1993.

Randolph JF et al: Prevalence of mycoplasmal and ureaplasmal recovery from tracheobronchial lavages and of mycoplasmal recovery from pharyngeal swab specimens in cats with or without pulmonary disease, *Am J Vet Res* 54:897-900, 1993.

Prevención de las enfermedades infecciosas

PROCEDIMIENTOS DE BIOSEGURIDAD PARA LOS HOSPITALES DE ANIMALES PEQUEÑOS, *1350*
Pautas generales de bioseguridad, *1350*
Evaluación del paciente, *1350*
Pacientes internados, *1351*
Protocolos de desinfección básica, *1351*

PROCEDIMIENTOS DE BIOSEGURIDAD PARA LOS PROPIETARIOS, *1352*

PROTOCOLOS DE VACUNACIÓN, 1352
Protocolos de vacunación en felinos, *1355*
Protocolos de vacunación en caninos, *1355*

Siempre es preferible prevenir más que tratar las infecciones. Las enfermedades infecciosas por lo común son transmitidas entre los animales y entre éstos y los seres humanos (véase cap. 105). Es de extrema importancia evitar la transferencia zoonótica de los agentes infecciosos porque muchos de tales procesos, como la peste y la rabia, son riesgosos para la vida. La mayoría de los agentes infecciosos en caninos y felinos son transmitidos en la materia fecal, secreciones respiratorias, secreciones genitales u orina; *mediante mordeduras o arañazos; o por contacto* con vectores o reservorios. Algunos agentes infecciosos pueden transmitirse por contacto directo con los animales asintomáticos infectados. Muchos agentes infecciosos tienen resistencia ambiental (véase Greene, 1990) y pueden transmitirse por contacto con un ambiente contaminado (fomites). El reconocimiento de los factores de riesgo asociados con los agentes infecciosos es el paso inicial para prevenir esta clase de enfermedades. Los veterinarios deben tratar de comprender la biología de cada agente infeccioso a los efectos de poder asesorar a los propietarios y personal sobre las mejores estrategias profilácticas. Las

TABLA 99-1

Pautas de bioseguridad para el hospital general

- Lavarse las manos antes y después de contactar cada animal.
- Emplear guantes cuando se manipulan animales en los que los diagnósticos diferenciales incluyen a las enfermedades zoonóticas.
- Minimizar el contacto con los materiales hospitalarios (por ej., instrumental, registros, picaportes) cuando las manos o guantes están contaminados.
- Siempre usar un guardapolvo o delantal cuando se manipula animales.
- Cambiar el calzado cuando se ensucia con heces, secreciones o exudados.
- Limpiar y desinfectar el equipamiento (por ej., estetoscopios, termómetros, tijeras de vendajes) con solución de clorhexidina al 0,5% después de cada empleo.
- No beber ni comer en las áreas de atención animal.
- Las camillas, jaulas y pasillos deben ser higienizados y desinfectados después de cada empleo.
- Las bandejas sanitarias y comederos deben ser higienizados y desinfectados después de cada empleo.
- Colocar los animales con sospecha de enfermedades infecciosas inmediatamente en un consultorio o área de aislamiento en la admisión.
- Tratar los animales con sospecha de enfermedades infecciosas en forma ambulatoria, si es factible.
- Los procedimientos que emplean los servicios hospitalarios generales (por ej., cirugía, radiología) se deben posponer hasta el final del día, si es posible.

vacunas disponibles para algunos agentes infecciosos pueden prevenir la infección o amortiguar la enfermedad clínica cuando ocurre la infección. Sin embargo, las vacunas no tienen eficacia uniforme y no están disponibles para todos los patógenos; esto es fundamental para desarrollar procedimientos de bioseguridad que eviten la exposición a los agentes infecciosos cuando se implementa un programa de medicina preventiva.

PROCEDIMIENTOS DE BIOSEGURIDAD PARA LOS HOSPITALES DE ANIMALES PEQUEÑOS

La mayor parte de las infecciones hospitalarias (nosocomiales) pueden prevenirse siguiendo pautas de bioseguridad sencillas (tabla 99-1). El siguiente es un formato sugerido para el control de las enfermedades infecciosas en los servicios que alojan múltiples animales.

Pautas generales de bioseguridad

Las manos contaminadas son la fuente más común de transmisión de enfermedad infecciosa en el ambiente hospitalario. El personal que contacta con los pacientes debe tener las uñas recortadas. Las manos deben lavarse antes y después de atender cada animal individual. Las manos se higienizan de la siguiente manera: abrir las canillas con una toalla de papel limpia, lavar las manos durante 30 segundos con jabón antiséptico asegurándose de higienizarse por debajo de las uñas, enjuagarlas por completo, secarse con toallas de papel y cerrar las canillas con toalla de papel. El personal con manos o guantes sucios no debe tocar pacientes, propietarios, alimentos, picaportes, cajones o vitrinas o sus contenidos, equipamiento o registros médicos.

Todo el personal debe utilizar vestimentas apropiadas cuando se atienden a los animales. El calzado debe ser protector, limpio e higienizable. Siempre debe estar disponible un mínimo de dos juegos de vestimentas y cambiarse en forma inmediata luego de la contaminación con heces, secreciones o exudados. El instrumental del tipo de los estetoscopios, linternas, termómetros, tijeras de vendajes, sondas metálicas, martillos de percusión y cuchillas de peladoras pueden ser fomites y deben higienizarse y desinfectarse con solución de clorhexidina al 0,5% después de cada empleo. Para los termómetros deberían utilizarse protectores descartables.

Para evitar la transferencia zoonótica de enfermedades infecciosas, no se debe comer ni beber en las áreas de atención animal. Todas las áreas donde se examinan o tratan los animales deben higienizarse y desinfectarse en forma inmediata después del uso, con independencia del estado de la enfermedad infecciosa del paciente individual.

Evaluación del paciente

La prevención de las enfermedades infecciosas comienza con el personal de recepción. Los empleados deben ser entrenados para escuchar al propietario y reconocer los signos clínicos de los agentes infecciosos en la región geográfica del hospital. Los animales con enfermedades gastrointestinales o respiratorias son los que tienen mayor probabilidad de ser contagiosos. Debe sospecharse la enfermedad digestiva infecciosa en todos los perros y gatos con diarrea del intestino delgado o grueso, ya sea como síndrome agudo o crónico. La enfermedad respiratoria infecciosa debería sospecharse en todos los perros y gatos con estornudos (de manera especial con secreción oculonasal purulenta) o tos (sobre todo si es de naturaleza productiva). El índice de presunción por enfermedad infecciosa incrementa en los perros o gatos con enfermedad aguda y fiebre, en particular si el paciente proviene de

un ambiente hacinado como criadero, pensionado o refugio humanitario. El personal de recepción debe indicar con claridad en el registro hospitalario que existe enfermedad gastrointestinal o respiratoria. Si el motivo de la consulta se conoce antes de la admisión hospitalaria, sería óptimo encontrar al propietario en el área de las cocheras para determinar el riesgo de enfermedad infecciosa antes de ingresar en el edificio. Si hay sospecha de enfermedad gastrointestinal o respiratoria infecciosa, el animal debe ser transportado (no se lo deja caminar por los pasillos) hasta el consultorio o servicio de aislamiento. Si un animal con enfermedad gastrointestinal o respiratoria aguda se presenta directamente en la recepción, el recepcionista debe contactar al clínico o enfermero en forma inmediata y coordinar la colocación del paciente en un consultorio para minimizar la contaminación hospitalaria. Los perros y gatos con sospecha de enfermedad infecciosa deben ser tratados como ambulatorios si es factible. Si se requiere la hospitalización, el animal debe ser transportado hasta el área de alojamiento adecuado a través de la ruta más corta posible, tratando de reducir la contaminación hospitalaria. Los dispositivos de transporte y cualquier material hospitalario que entró en contacto con empleados en potencia contaminados (incluyendo camillas y picaportes) deben higienizarse y desinfectarse de inmediato (véase Protocolos de desinfección básica).

Pacientes internados

Si es posible, todos los animales con sospecha de enfermedades infecciosas, como salmonelosis, campilobacteriosis, parvovirosis, coronavirosis, síndrome de tos de las perreras, síndrome de enfermedad respiratoria superior felina, rabia o peste deben ser alojados en un área aislada del hospital (véase cap. 15 para la descripción del control de las infecciones respiratorias). Si es factible, los gatos positivos a los virus de leucemia o inmunodeficiencia felina no deben colocarse en el área de aislamiento para evitar exponerlos a otras enfermedades infecciosas, ni en jaulas próximas a gatos seronegativos.

El número de miembros del personal que ingresan en el área de aislamiento debe mantenerse en un mínimo. En la entrada del área de aislamiento, la ropa externa debe dejarse afuera y el calzado común debe cambiarse por botas quirúrgicas o se colocan cobertores descartables sobre los zapatos. Como alternativa, debe colocarse en la salida un pediluvio con desinfectante en concentración de 1:64 y emplearse cuando se abandona el área (véase Protocolos de desinfección básica). Al ingresar en la sala se debe portar un camisolín descartable (o similar) y se colocan guantes de látex. Debe utilizarse un barbijo cuando se atienden gatos con peste. En el área de aislamiento se deben utilizar el equipamiento y desinfectantes propios del sector.

Todos los materiales biológicos remitidos al laboratorio de patología clínica o diagnóstico de los animales con enfermedades infecciosas sospechadas o probadas deben estar claramente señalados como tales. La materia fecal debe colocarse en recipientes de plástico con tapa a rosca empleando un bajalenguas o guantes. El frasco debe colocarse en un área limpia y la tapa con una mano enguantada limpia. Luego se extraen los guantes utilizados y el frasco se coloca en una segunda bolsa claramente marcada con el nombre de la enfermedad infecciosa sospechada. La superficie externa de la bolsa debe desinfectarse (véase Protocolos de desinfección básica) antes de abandonar el área de aislamiento.

Los materiales descartables deben colocarse en bolsas plásticas en el área de aislamiento. Las superficies externas de las bolsas se rocían con un desinfectante antes de retirarlas del área de aislamiento. Después que se atiende al paciente, el equipamiento y superficies contaminadas deben higienizarse y desinfectarse y las vestimentas y cobertores de calzado contaminados deben removerse. Las manos deben lavarse después que se descarta el calzado contaminado. Los platos y bandejas sanitarias deben higienizarse por completo con detergente antes de retornar al área de suministros central. En la situación óptima, los materiales como calzados y equipamiento que deben retornar al área de suministros central deben colocarse en bolsas de plástico y rociarse con desinfectante antes del transporte. Los procedimientos que requieren servicios del hospital general como cirugía y radiología deben posponerse hasta el fin del día si es factible y las áreas contaminadas deben desinfectarse antes de emplearlas con otros animales. Los pacientes deben recibir el alta utilizando la ruta más corta hacia las cocheras.

Protocolos de desinfección básica

Las camas, mantas, rótulos de collares y cadenas del animal deben ser devueltos al propietario. Los pacientes no deben ser movilizados entre jaulas. Los papeles de las jaulas y bandejas sanitarias sucios con heces, orina, sangre, exudados o secreciones respiratorias deben eliminarse y colocarse en recipientes de basura. La materia fecal voluminosa también debe colocarse en la basura.

En el Hospital Escuela de la Universidad Estatal de Colorado se emplea al A464N (Airkem Professional Products, Ecolab Center, St. Paul, Minn.) como desinfectante primario. Este compuesto de amonio cuaternario demostró inactivar a la mayoría de los virus, incluyendo parvovirus, así como también bacterias del

tipo de la *Salmonella* sp cuando se emplea en concentración de 1:64 (2 onzas/galón de agua). Muchos agentes son resistentes a los desinfectantes o requieren un tiempo de contacto prolongado para ser inactivados (véase Greene, *1990*). Las superficies contaminadas que incluyen pisos de jaulas y pasillos, paredes, techos, puertas y lavaderos deben ser humedecidas por completo con un desinfectante que luego se seca con toallas de papel o estropajo limpios. La superficies deben contactar con el desinfectante durante 10-15 minutos si es posible, en particular si existen agentes infecciosos conocidos. Las toallas de papel sucias deben colocarse en recipientes de basura. Si hay sospecha de enfermedad infecciosa, las bolsas de basura deben sellarse y su superficie se rocía con un desinfectante para su posterior descarte.

Las superficies contaminadas del consultorio deben higienizarse para eliminar pelos, sangre, heces y exudados. Las camillas, mostradores, pisos, tapas de cajas y canillas deben saturarse con desinfectante durante 10 minutos si es posible. Las superficies deben secarse con toallas de papel, las cuales una vez sucias se desechan en recipientes de basura. La orina o heces del piso debe recogerse con toallas de papel que también se arrojan a la basura. El área sucia del piso se trata con estropajo y desinfectante.

Los desinfectantes son relativamente efectivos para los agentes virales y bacterianos, pero requieren altas concentraciones y extensos tiempos de contacto para destruir parásitos, huevos, quistes y ooquistes. La higiene es la clave para amortiguar las infecciones hospitalarias con estos agentes; la limpieza con detergente o vapor inactiva a la mayoría. Las bandejas sanitarias y platos deben higienizarse por completo con detergente y agua caliente.

PROCEDIMIENTOS DE BIOSEGURIDAD PARA LOS PROPIETARIOS

El alojamiento de los animales en el interior del ambiente humano para evitar la exposición a otros animales, fomites o vectores es el medio óptimo para prevenir enfermedades infecciosas. Algunos agentes infecciosos pueden ser llevados al ambiente hogareño por los propietarios, vectores u hospederos paraténicos o de transferencia. Aunque la mayoría de las infecciones ocurrirá en animales inmunodeficientes e inmunocompetentes, la enfermedad clínica a menudo es más notable en los primeros. Los cachorros, gatitos, animales gerontes, debilitados, pacientes con enfermedades inmunosupresoras como el hiperadrenocorticismo o diabetes mellitus, infecciones concurrentes y los tratados con glucocorticoides o citotóxicos son ejemplos de enfermos inmunodeficientes. En este grupo, es de particular importancia evitar la exposición a los agentes infecciosos debido a su mayor susceptibilidad. Estos animales también tienen menor probabilidad de responder en forma adecuada a la inmunización. En los criaderos, hospitales veterinarios, exposiciones y refugios para animales es más factible el contacto con agentes infecciosos debido a la concentración de animales potencialmente infectados y debe evitarse si es factible. Las áreas como parques son fuentes comunes de agentes infecciosos que sobreviven durante períodos extensos en el ambiente; los parvovirus son el ejemplo clásico. Los propietarios deben evitar llevar nuevos animales con antecedentes desconocidos hacia el ambiente hogareño hasta que sean evaluados por un veterinario por el riesgo de enfermedad infecciosa. Si se establece contacto con animales fuera del ambiente hogareño, las manos deben lavarse antes de tocar a la propia mascota. El propietario debe consultar al veterinario por los protocolos de vacunación y otros procedimientos médicos preventivos (por ej., desparasitaciones rutinarias) más adecuados para cada animal individual.

PROTOCOLOS DE VACUNACION

Existe disponibilidad de vacunas para algunas condiciones infecciosas caninas y felinas que pueden administrarse para prevenir la infección o restringir la enfermedad. La vacunación estimula respuestas humoral, mucosa o de inmunidad mediada por células. Las respuestas inmunes humorales están caracterizadas por la producción de las clases de anticuerpos IgM, IgG, IgA e IgE, que son sintetizados por los linfocitos B y células plasmáticas después de la presentación antigénica por los macrófagos. La IgM e IgG son las principales clases de anticuerpos generados durante *las respuestas humorales sistémicas; la IgA secretoria* es el principal anticuerpo de mucosa y es resistente a la degradación por las enzimas proteolíticas presentes sobre las superficies mucosas. La unión de los anticuerpos con un agente infeccioso o sus toxinas ayuda a prevenir la infección o enfermedad al facilitar la aglutinación (virus), mejorar la fagocitosis (opsonización), neutralizar toxinas, bloquear la fijación a superficies celulares, iniciar la cascada del complemento y causar citotoxicidad mediada por células dependiente del anticuerpo (véase Roth, 1991). Las respuestas humorales son más eficaces en el control de los agentes infecciosos durante la replicación extracelular o producción de toxinas. Las respuestas inmunes mediadas por células dependen principalmente de los linfocitos T. Los linfocitos T antígeno-específicos eliminan los agentes infecciosos o median su destrucción elaborando citocinas que estimulan otros glóbulos blancos,

TABLA 99-2

Potenciales ventajas y desventajas de las vacunas*

	Ventajas	Desventajas
Atenuadas	Protección rápida	Potencial reversión a la virulencia
	Inmunidad duradera	Potencial virulencia en inmunosuprimidos
	Puede requerir una sola dosis	Potencial inmunosupresión
	No se requieren adyuvantes	Efectos fetales adversos
	Producción económica	
	Induce buenas respuestas mediadas por células	
	Potencialmente induce respuestas IgA	
	Puede estimular la producción de interferón	
No infecciosas	No puede revertir a la virulencia	Reacciones de hipersensibilidad
	Contaminación infrecuente	Requiere dos o más dosis
	Rara vez inmunosupresión	Inmunidad de corta duración
	Relativamente segura en gestación	Suele requerir adyuvantes
		Escasa estimulación inmunomediada por células
		Escasa estimulación de IgA secretoria

Modificado de Larson RL, Bradley JS: Immunologic principles and immunization strategy, *Comp Cont Ed Pract Vet* 18:963-971, 1996.

incluyendo macrófagos, neutrófilos y células asesinas naturales. Para el control de la mayoría de las infecciones asociadas a las células se requiere la inmunidad mediada por éstas.

Las vacunas atenuadas (vivas modificadas), no infecciosas y de vector son los tipos disponibles en el comercio actual para caninos y felinos. Las vacunas atenuadas en general tienen escasa masa antigénica y por ello casi nunca inducen reacciones vacunales locales; pueden administrarse a nivel local (por ej., vacuna intranasal de *Bordetella bronchiseptica* viva modificada) o parenteralmente (por ej., vacuna de moquillo canino vivo modificado). Sin embargo, estas son vacunas vivas que deben replicarse en el hospedero para estimular con eficacia una respuesta inmune (tabla 99-2).

Las vacunas no infecciosas incluyen virus muertos, bacterias muertas (bacterinas) y subunidades. En general, las vacunas no infecciosas requieren mayor masa antigénica que las vivas modificadas para estimular respuestas inmunes porque no se replican en el huésped. Las vacunas no infecciosas estimulan respuestas inmunes de menor magnitud y duración que las atenuadas a menos que se agreguen adyuvantes. Los adyuvantes mejoran las respuestas inmunes estimulando la captación de antígenos por los macrófagos, los cuales luego los presentan a los linfocitos. Los adyuvantes pueden causar o potenciar reacciones vacunales adversas; la inducción de los sarcomas asociados a vacunas en los gatos puede ser un ejemplo. La mayoría de los adyuvantes de vacunas estudiados en gatos promovieron reacciones piogranulomatosas (véase Macy, 1995), las cuales pueden experimentar la transformación maligna en sarcomas de partes blandas (véase cap. 84). Las vacunas de subunidades pueden ser superiores a las muertas que utilizan todo el organismo porque sólo se aprovechan las partes inmunogénicas del agente. Esto reduce la posibilidad de reacciones vacunales.

Las vacunas de vector o ADN combinan las ventajas de las atenuadas con las de subunidades. El ADN que codifica los componentes inmunogénicos del agente infeccioso se inserta dentro del genoma de un organismo apatógeno (vector) que se replicará en la especie que está siendo vacunada. A medida que el vector se replica en el hospedero, expresa los componentes inmunogénicos del agente infeccioso, promoviendo la inducción de respuestas inmunes específicas. Como la vacuna de vector es viva y replica en el huésped, no se requieren adyuvantes ni grandes masas antigénicas. Puesto que sólo se incorpora el ADN del agente infeccioso dentro de la vacuna, no hay riesgos de revertir la cepa madre virulenta, como en ocasiones ocurre con las vacunas atenuadas. Sólo se emplean vectores que no inducirán enfermedad en el animal.

La selección de las vacunas óptimas para empleo en perros y gatos es complicada. Existen múltiples productos para la mayoría de los agentes infecciosos, pero en general faltan los estudios sobre la eficacia para comparación directa entre ellos. Los estudios de inmunidad a largo plazo y para evaluación de la capacidad vacunal en el bloqueo de la infección con diversas cepas de campo no están disponibles para la mayoría de los productos individuales. El clínico debería solicitar la información concerniente a la eficacia en estudios de desafío, duración de la inmunidad, reacciones adversas y capacidad de protección cruzada cuando se evalúa una nueva vacuna. Los temas vacunales por lo común se debaten en las revistas y en-

cuentros de educación continuada; estos foros son excelentes fuentes de información actualizada.

No todos los perros y gatos necesitan todas las vacunas disponibles. Las vacunas no son inocuas y sólo deben administrarse si hay indicación. También deben considerarse el tipo de vacuna y ruta de administración para la enfermedad en cuestión. Por ejemplo, un perro en una pensión durante 5 días se beneficiaría mucho más con una vacuna atenuada intranasal de *Bordetella* que con una bacterina SC. La valoración de los beneficios, riesgos y costos debe analizarse con el propietario para cada animal individual antes de establecer el protocolo de vacunación óptima. Por ejemplo, el virus de leucemia felina vive afuera del huésped durante sólo algunos minutos y por ello es improbable que el propietario transporte el virus hacia el hogar; por ello, los gatos de interiores no suelen entrar en contacto con el virus. Las vacunas de virus de leucemia felina no son 100% eficaces y los productos que contienen adyuvante pueden inducir sarcomas de tejidos blandos en hasta 1/10.000 gatos vacunados. En esta situación, el gato tiene mayor probabilidad de experimentar una reacción vacunal que padecer la infección retroviral y por ello la vacunación es de beneficio cuestionable.

Antes de administrar vacunas, el animal debe ser valorado por factores que pueden influir sobre su capacidad para responder (tabla 99-3) o que pueden hacer que la vacuna sea nociva. Los animales hipotérmicos tienen hipofunción de linfocitos T y macrófagos y disminución de la respuesta apropiada a la vacunación. Los perros con temperatura corporal mayor a los 39,7°C apenas responden a las vacunas de moquillo canino; esto puede ser válido para otras vacunas. Los perros y gatos inmunosuprimidos incluyendo aquellos con infecciones por virus de leucemia felina, virus de inmunodeficiencia felina, parvovirus canino o *Ehrlichia canis;* los sometidos a tratamiento con glucocorticoides y citotóxicos para enfermedades inmunomediadas o neoplásicas y los que tienen enfermedades debilitantes pueden no responder con adecuación a las vacunas; las vacunas vivas modificadas en ocasiones inducen enfermedad en ellos. Si hay títulos elevados de anticuerpos específicos, la eficacia vacunal disminuye. Esta consideración es de particular importancia cuando se vacunan cachorros o gatitos de madres bien vacunadas (véase cap. 102, pág. 1375). La enfermedad también puede desarrollar en los cachorros y gatitos porque la infección ya estaba presente e incubándose cuando el animal fue vacunado. Las vacunas pueden inactivarse por una manipulación inadecuada (tabla 99-4). No deben administrarse mientras el animal está bajo anestesia.

Las reacciones adversas potencialmente pueden ocurrir con cualquier vacuna. La administración de cualquier vacuna en animales con enfermedades inmunomediadas probadas como la poliartritis, anemia hemolítica y trombocitopenia inmunomediadas, glomerulonefritis o polirradiculoneuritis es cuestionable porque la inmunoestimulación puede ocasionar exacerbación de estas condiciones. Las vacunas vivas modificadas pueden inducir trombocitopenia transitoria; por lo tanto los procedimientos quirúrgicos rutinarios deberían retardarse durante 4 semanas después de la inmunización. Los productos vivos modificados pueden provocar enfermedad. Por ejemplo, las vacunas vivas modificadas del moquillo canino en ocasiones inducen signos del sistema nervioso central (SNC) propios de la infección cuando se administran en perros con parvovirosis concurrente (véase cap. 102). Las bacterinas por lo común se asocian con reacciones

TABLA 99-3

Causas potenciales del fracaso vacunal

Respuestas inmunes protectoras no estimuladas por los antígenos en la vacuna (humoral vs mediada por células)
Animal expuesto a una cepa de campo contra la cual la vacuna no logra proteger
Respuesta inmune vacunal reducida por el tiempo de exposición
Respuesta inmune vacunal superada por el grado de exposición
Vacuna manipulada o administrada en forma incorrecta
El animal estaba incubando la enfermedad al ser vacunado
El animal es incapaz de responder a la vacuna debido a la inmunosupresión
El animal es incapaz de responder a la vacuna debido a hipotermia o fiebre
El animal tiene anticuerpos maternos que amortiguan la respuesta a la vacunación
Enfermedad inducida por productos vivos modificados

TABLA 99-4

Manipulación adecuada de la vacuna*

Mantener a la temperatura recomendada por el fabricante hasta la administración
Proteger del contacto con la luz ultravioleta
Reconstituir inmediatamente antes del uso
No mezclar vacunas en la misma jeringa
No utilizar jeringas esterilizadas químicamente con productos vivos modificados
Si se emplean frascos multiuso, mezclar bien antes de extraer la dosis
Descartar las vacunas vencidas

*Modificado de Larson RL, Bradley JS: Immunologic principles and immunization strategy, *Comp Cont Ed Pract Vet* 18:963-971, 1996.

anafilactoides o anafilácticas. Como se mencionara, las vacunas con adyuvantes pueden conducir al desarrollo de sarcomas de partes blandas en algunos gatos. Los productos intranasales pueden ocasionar estornudos transitorios.

Protocolos de vacunación en felinos

Los gatos sanos deben ser vacunados rutinariamente por la ruta SC o IM para la panleucopenia, rinotraqueítis y calicivirus; también pueden emplearse los productos intranasales. Los productos vivos modificados no deben administrarse en gatos con enfermedad clínica, *debilidad o gestantes, pero se los prefiere sobre los* muertos en los ejemplares sanos porque las respuestas inmunes celulares son superiores. Los gatitos nacidos de gatas vacunadas deben recibir la primera dosis a las 8-9 semanas de edad; una segunda vacuna se administra a las 12-16 semanas. Si es cuestionable o se desconoce si el gatito ingirió calostro de una gata inmune, la primera vacuna puede administrarse a las 6, 7 u 8 semanas, con dos refuerzos dados con 3 semanas de diferencia. Los gatitos presentados antes de las 16 semanas de edad deben recibir dos vacunaciones con 3-4 semanas de diferencia. La vacuna antirrábica debe administrarse por ruta SC o IM en el miembro posterior derecho a las 12-16 semanas de edad dependiendo de las regulaciones locales. Las vacunas de panleucopenia, rinotraqueítis y calicivirus por lo común son de recomendación anual; es probable que la duración de la inmunidad sea mucho más extensa cuando se utilizan productos atenuados. En realidad, la duración de la inmunidad de las vacunas de panleucopenia atenuadas puede ser de por vida (véase Larson y Bradley, 1996). La vacuna de la rabia se debe repetir al año de edad. Si se emplea un producto antirrábico con duración de inmunidad de 3 años, se lo debe administrar en tal forma; la vacunación más frecuente no es necesaria para la inmunidad y sólo incrementa el riesgo de las reacciones vacunales.

Las vacunas opcionales disponibles en la actualidad para emplear en gatos incluyen *Chlamydia*, virus de leucemia felina, virus de peritonitis infecciosa felina y tiña. La infección clamidial en el gato en general sólo produce conjuntivitis leve de modo que la vacunación es motivo de controversias (véase cap. 105). El uso de esta vacuna debería reservarse para los gatos *con riesgo elevado de exposición a otros congéneres* y en criaderos con enfermedad endémica. La duración de la inmunidad para las vacunas de *Chlamydia* puede ser corta, por ello los gatos de alto riesgo deben ser inmunizados antes de la exposición potencial.

En la actualidad disponemos de varias vacunas de virus de leucemia felina. Debido a las dificultades en la valoración de los estudios de eficacia, es incierto qué vacuna es la óptima. Tales vacunas están potencialmente indicadas en los gatos de exteriores o en aquellos que son expuestos a gatos con estado retroviral desconocido. Todos deben recibir dos vacunas al inicio. Los productos con adyuvantes deben administrarse por ruta SC o IM en distal del miembro posterior izquierdo. La duración de la inmunidad se desconoce, de modo que en la actualidad se sugieren los refuerzos anuales. La vacuna carece de eficacia en los gatos con viremia persistente, por ello no se la indica. La realización del análisis retroviral antes de la vacunación es opcional; la administración de la vacuna en gatos virémicos o con infección latente no ha incrementado el riesgo de reacción vacunal. En aproximadamente 1 en 10.000 gatos vacunados, desarrollará el sarcoma de partes blandas en el sitio de vacunación.

En la actualidad está disponible una vacuna de coronavirus intranasal que protege a algunos gatos de la infección con virus de peritonitis infecciosa felina (véase cap. 102). La vacuna parece ser relativamente segura. Si se administra 2 veces, con 2-3 semanas de diferencia en gatos seronegativos, la vacuna brinda protección en casi el 60-70%; la duración de la protección tal vez sea de 6 meses. En los gatos caseros, la seroprevalencia de la infección coronaviral es de alrededor de un 20-70%, pero la incidencia de la enfermedad causada por el virus de la PIF es de apenas 1 en 5000. Como la incidencia de la enfermedad es reducida, los gatos por lo común estuvieron expuestos a los coronavirus antes de la vacunación, la duración de la inmunidad es corta y la eficacia es menor del 100%, la vacunación en la actualidad se considera opcional para los gatos caseros. La vacuna se indica en los gatos seronegativos que ingresan en un ambiente infectado. La eficacia de esta vacuna no fue probada en gatos con estado serológico positivo al coronavirus.

Una vacuna de tiña muerta está disponible para empleo en felinos. Está indicada para el tratamiento de la enfermedad en algunas circunstancias pero no como preventivo. Como el producto posee adyuvantes, en algunos gatos se produce la formación de granuloma.

Protocolos de vacunación en caninos

Las vacunas rutinarias incluyen virus de moquillo canino, parainfluenza, adenovirus 2 y parvovirus. Como en *los gatos, no deben administrarse productos vivos modificados* en perros con enfermedad clínica, debilidad o gestantes. Los cachorros nacidos de perras vacunadas deben ser vacunados a las 8, 12 y 16 semanas de edad. Si el cachorro es presentado después de las 8 semanas, se puede seguir el esquema propuesto en la tabla 99-5. Los cachorros vacunados a las 16 semanas o *más requieren una sola vacuna. Los cachorros entre las*

TABLA 99-5

Programa de vacunación canina rutinaria*

Edad a la vacuna (semanas)	Edad de presentación (semanas)								
	8	9	10	11	12	13	14	15	16
8	VAC								
9		VAC							
10			VAC						
11				VAC					
12	VAC	VAC			VAC				
13			VAC	VAC		VAC			
14							VAC		
15									
16	VAC	VAC	VAC	VAC	VAC	VAC	VAC	VAC	VAC

VAC, Moquillo, adenovirus-2, parainfluenza y parvovirus.
*Las vacunas antirrábicas deben administrarse a las 12 o 16 semanas de edad dependiendo de las regulaciones locales.

6 y 8 semanas de edad deben recibir vacuna de moquillo-sarampión en ese momento y luego las vacunas de rutina a las 10, 13 y 16 semanas. Las vacunas de parvovirus de elevada masa antigénica y bajo pasaje no se requieren después de las 16 semanas de edad (*véase cap. 33*). *Como faltan los estudios sobre la duración de la inmunidad pasado el año, las vacunas de rutina se recomiendan en la actualidad anualmente.* Las vacunas de parvovirus canino pueden brindar inmunidad para toda la vida. La vacuna antirrábica se administra a las 12 o 16 semanas de edad dependiendo de las regulaciones locales. En las áreas en las cuales la rabia es endémica y la exposición puede ocurrir antes de las 16 semanas edad, puede estar indicada la vacunación a las 8, 10 o 12 semanas de edad. La vacunación antirrábica debe repetirse al año de edad. Si se emplea una vacuna antirrábica con una duración de inmunidad de 3 años, debe administrarse cada 3 años; no se requiere la vacunación más frecuente para la inmunidad y sólo incrementa el riesgo de la reacción vacunal local y sistémica.

Las vacunas opcionales para empleo en perros de alto riesgo incluyen *Bordetella bronchiseptica, Borrelia burgdorferi, Leptospira* sp y coronavirus. Las vacunas de *B. bronchiseptica* se consideran opcionales porque el agente rara vez ocasiona enfermedad riesgosa para la vida en animales de otro modo normales, no es la única causa del síndrome de tos de las perreras y las vacunas vigentes sólo brindan inmunidad de corta duración (véase cap. 21). Si se emplean productos parenterales deben administrarse 2 dosis, con 3-4 semanas de diferencia, antes de la potencial exposición. Los productos intranasales deben administrarse 2-3 días antes de la posible exposición y pueden ser más eficaces que las vacunas administradas por la ruta parenteral.

Las vacunas de *B. burgdorferi* (véase cap. 76) y *Leptospira* sp pueden administrarse en los perros que residen en las áreas endémicas, pero en general no están indicadas para aquellos de regiones no endémicas. La eficacia de las vacunas todavía está en duda (véase cap. 100). Las reacciones vacunales pueden ser comunes con las bacterinas.

La infección coronaviral en los perros causa enfermedad gastrointestinal leve a menos que haya infección concurrente con el parvovirus (véase cap. 33). La incidencia de la enfermedad y duración de la inmunidad en esencia se desconocen, de modo que tal vacunación se considera opcional para los ejemplares caseros.

LECTURAS SUGERIDAS

1998 Report of the American Association of Feline Practitioners and Academy of Feline Medicine Advisory Panel on Feline Vaccines, J Am Vet Med Assoc 212:227-241, 1998.

Compendium of Animal Rabies Control, 1996, *J Am Vet Med Assoc* 208:214-219, 1996.

Greene CE: Environmental survival of certain microorganisms and some effective biocidal agents. In Greene CE, ed: *Infectious diseases of the dog and cat*, ed 2, Philadelphia, 1990, WB Saunders, pp 905-907.

Kass PH et al: Epidemiologic evidence for a causal relationship between vaccination and fibrosarcoma tumorigenesis in cats, *J Am Vet Med Assoc* 203:396-405, 1993.

Larson RL, Bradley JS: Immunologic principles and immunization strategy, *Comp Cont Ed Pract Vet* 18:963-971, 1996.

Macy DW: Vaccination against feline retroviruses. In August JR, ed: *Consultations in feline internal medicine*, ed 2, Philadelphia, 1994, WB Saunders, pp 33-39.

Macy DW: Are we vaccinating too much? *J Am Vet Med Assoc* 207:421-425, 1995.

Mansfield PD: Vaccination of dogs and cats in veterinary teaching hospitals in North America, *J Am Vet Med Assoc* 208:1242-1247, 1996.

Roth JA: The principles of vaccination: the factors behind vaccine efficacy and failure, *Vet Med* 86:406-414, 1991.

Roth JA: Characterization of protective antigens and the protective immune response, *Vet Microbiol* 37:193-199, 1993.

Tizard I: Risks associated with use of live vaccines, *J Am Vet Med Assoc* 196:1851-1858, 1990.

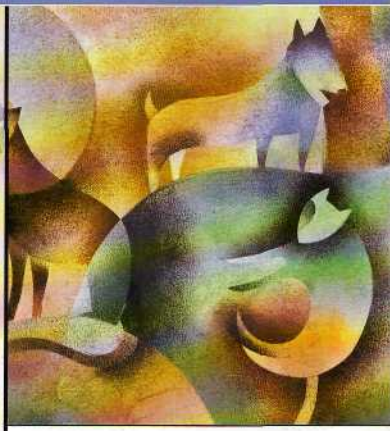
CAPITULO 100

Enfermedades bacterianas polisistémicas

PESTE FELINA, *1357*

LEPTOSPIROSIS, *1359*

MYCOPLASMA Y *UREAPLASMA*, *1362*



PESTE FELINA

Etiología y epidemiología

La *Yersinia pestis* es un cocobacilo gramnegativo anaeróbico facultativo que ocasiona la peste. El microorganismo se mantiene en un ciclo biológico selvático entre las pulgas de los roedores y roedores infectados, incluyendo ardillas roqueras, ardillas de suelo y perros de las praderas. Los gatos son susceptibles a la infección y por lo común fallecen después de la infección natural o experimental; los perros son muy resistentes a la infección. La enfermedad clínica se reconoce con mayor frecuencia en primavera y comienzos del otoño cuando las pulgas de los roedores y éstos son más activos. La mayor parte de los casos humanos y felinos fueron documentados en Nuevo México, Arizona, Colorado y California.

Los gatos se infectan después de ser picados por las pulgas de los roedores infectados, ingestión de roedores bacteriémicos o inhalación del microorganismo. Después de la ingestión, el organismo se replica en las tonsilas y ganglios linfáticos faríngeos, se disemina en la sangre y provoca una respuesta inflamatoria neutrofílica y abscedación en los tejidos infectados. El período de incubación es de 2-6 días después

TABLA 100-1

Hallazgos clínicos en la peste felina

Reseña
Todas las edades, razas y sexo
Anamnesis y examen físico
Gatos en exteriores
Machos
Predación de roedores o exposición a pulgas de roedores
Depresión
Tumefacción cervical, tractos exudativos, linfadenopatía
Disnea o tos
Evaluación clinicopatológica y roentgenográfica
Neutrofilia con o sin desvío a la izquierda
Linfopenia
Linfadenitis o neumonitis neutrofílica
Población homogénea de bacilos bipolares (citología de aspirados de ganglios linfáticos y lavados respiratorios)
Títulos séricos inmunes negativos (peraguda) o positivos
Enfermedad pulmonar intersticial y alveolar
Diagnóstico
Cultivo de sangre, exudados, región tonsilar, secreciones respiratorias
Identificación del microorganismo en exudados con anticuerpo fluorescente
Cuádruple incremento en el título de anticuerpos y signos clínicos apropiados

de una picadura de pulga y 1-3 días después de la ingesta o inhalación del microorganismo. Los resultados en los gatos con infección experimental incluyeron muerte (6/16 gatos, 38%), enfermedad febril transitoria con linfadenopatía (7/16 gatos, 44%) o infección inaparente (3/16 gatos, 18%).

Hallazgos clínicos

La peste bubónica, septicémica y neumónica desarrollan en las personas y gatos infectados (tabla 100-1). La enfermedad clínica es rara en extremo en los perros. La peste bubónica es la forma más corriente en los felinos, pero los gatos individuales pueden mostrar manifestaciones clínicas de los tres síndromes. La mayoría de los gatos infectados viven en el exterior y tienen antecedentes de caza. Los motivos habituales de la consulta son la anorexia, depresión, tumefacción cervical, disnea y tos. En muchos de los gatos infectados se detecta fiebre. El agrandamiento unilateral o bilateral de las tonsilas, ganglios linfáticos submandibulares y ganglios linfáticos cervicales anteriores se notó en el 53% de los gatos infectados en un estudio. Los gatos con peste neumónica por lo común exhiben dificultad respiratoria y pueden tener tos.

Diagnóstico

Las anormalidades hematológicas y bioquímicas séricas reflejan una bacteriemia y no son específicas de la infección con la *Y. pestis*. La leucocitosis neutrofílica, desvío a la izquierda y linfopenia, hipoalbuminemia, hiperglobulinemia, hiperglucemia, azotemia, hipopotasemia, hipocloremia, hiperbilirrubinemia e incremento de las actividades fosfatasa alcalina y alanina transaminasa son comunes. La peste neumónica causa incremento de las densidades alveolares e intersticiales difusas en las placas radiográficas del tórax. El examen citológico de los aspirados linfoglandulares revela hiperplasia linfoide, infiltrados neutrofílicos y bacilos bipolares (fig. 100-1).

La demostración citológica de los bacilos bipolares en el examen de los aspirados ganglionares, exudados de abscesos exudativos o lavados respiratorios combinada con el antecedente de la potencial exposición, presencia de pulgas de roedores y sintomatología compatible conducen al diagnóstico presuntivo de la peste felina. Como algunos gatos sobreviven a la infección y los anticuerpos pueden detectarse en el suero durante al menos 300 días, la detección de los anticuerpos sola puede indicar exposición y no infección clínica. No obstante, la demostración de un cuádruple incremento del título inmune es compatible con una infección reciente. El diagnóstico definitivo se hace mediante el cultivo o demostración con anticuerpo fluorescente de la *Y. pestis* en los extendidos de la región tonsilar, aspirados de ganglios linfáticos, exudados de abscesos exudativos, lavados respiratorios o sangre.

Tratamiento

La atención de sostén debe administrarse según lo indicado para todo paciente bacteriémico (véase *Bacteriemia y endocarditis bacteriana*, pág. 1341). Los abscesos ganglionares cervicales deben drenarse e irrigarse empleando guantes, barbijo y camisolín. Los antibióticos parenterales se administran hasta que resuelvan la anorexia y el estado febril. Al inicio se indican estreptomicina (5 mg/kg cada 12 horas) IM, gentamicina (2-4 mg/kg IM o EV cada 12-24 horas) o enrofloxacina (2,5-5 mg/kg IM o EV cada 12 horas). Aunque no están disponibles estudios controlados de la eficacia de la enrofloxacina para el tratamiento de la peste felina, el autor trató con éxito dos gatos con la combinación de enrofloxacina y doxiciclina. El cloranfenicol (15 mg/kg bucal o EV cada 12 horas) puede emplearse en gatos con signos del sistema nervioso central (SNC). Los antibióticos deben administrarse por boca durante 21 días después de la fase bacteriémica; la tetraciclina (20 mg/kg bucal cada 8 horas) o doxiciclina (5 mg/kg bucal cada 12 horas) son opciones convenientes. En un estudio, el

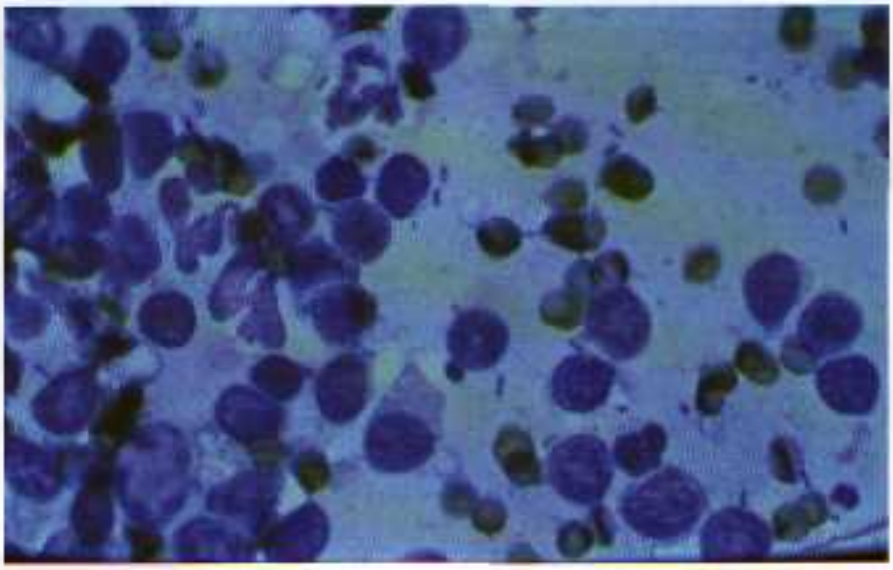


Figura 100-1 Aspirado de ganglio linfático de un paciente felino con peste bubónica coloreado con Wright. Los bacilos bipolares están presentes en el centro y parte inferior central del espécimen.

90,9% de los gatos tratados con antibióticos sobrevivieron; el 23,8% de los gatos sin tratar también sobrevivió. El pronóstico es malo para los gatos con peste neumónica o septicémica.

Aspectos zoonóticos y profilaxis

Los gatos deben vivir en el interior del hogar y no deben cazar. Se indica el control de las pulgas y si es posible, de los roedores. La tetraciclina o doxiciclina en las dosis listadas para el tratamiento deben administrarse durante 7 días en los gatos con exposición potencial. La infección humana sucede por el contacto con las pulgas infectadas, contacto con tejidos o exudados de los animales infectados incluyendo a los gatos y mordeduras y arañazos de los gatos infectados. Aun cuando la transmisión con fomites es improbable debido a la sensibilidad del agente a la desecación, éste puede sobrevivir durante semanas a meses en las carroñas infectadas y hasta 1 año en las pulgas infectadas. Los gatos de las áreas endémicas en primavera, verano y comienzos del otoño con signos clínicos de bacteriemia, enfermedad respiratoria o masas o áreas cervicales exudativas deben tratarse en forma inmediata por las pulgas y manipularse con guantes, barbijo y camisolín hasta confirmar o descartar el diagnóstico. Mientras están internados, los gatos infectados deben ser manipulados en el aislamiento por el menor número posible de personal. Las personas expuestas deben consultar al médico para hacer la antibioticoterapia profiláctica. Los gatos no son infecciosos para las personas luego de 3 días de antibioticoterapia. Las áreas donde se manipulan gatos infectados deben higienizarse por completo con los desinfectantes de rutina (véase cap. 99).

LEPTOSPIROSIS

Etiología y epidemiología

Las leptospiras son espiroquetas filamentosas, móviles, con ancho de 0,1-0,2 µm por 6-12 µm de largo, que infectan a los animales y seres humanos. La *Leptospira interrogans* tiene múltiples serovares; los perros son infectados por *L. australis, L. autumnalis, L. ballum, L. bratislava, L. bataviae, L. canicola, L. grippotyphosa, L. harjo, L. icterohaemorrhagiae, L. pomona* y *L. tarassovi* (tabla 100-2). Los gatos son infectados por *L. bratislava, L. canicola, L. grippotyphosa* y *L. pomona*.

La infección con las leptospiras se verifica en los ambientes rural y suburbano en áreas semitropicales del mundo con suelos de condiciones alcalinas. Los casos clínicos suelen reconocerse en verano y comienzos del otoño. La infección con especies adaptadas al huésped produce infección subclínica y el hospedero actúa como reservorio, excretando al agente en forma intermitente. La infección con especies no adaptadas al huésped ocasiona enfermedad clínica. Las leptospiras se eliminan en la orina e ingresan en el cuerpo a través de abrasiones cutáneas o membranas mucosas intactas. La transmisión también ocurre mediante heridas por mordeduras; contacto venéreo; ruta transplacentaria e ingestión de tejidos, suelo, agua, camas, alimentos y otros fomites contaminados. Los hospederos con títulos inmunes preexistentes por lo usual eliminan el agente con rapidez y mantienen una infección subclínica. Las leptospiras se replican en múltiples tejidos en los hospederos no inmunes o aquellos infectados con especies no adaptadas; en el perro, los máximos niveles de infección desarrollan en el hígado y riñones. La inflamación inducida por la replicación del organismo y producción de toxinas conduce a la en-

TABLA 100-2

Serovares de *Leptospira interrogans* que infectan al perro

Serovar	Reservorio primario	Enfermedad clínica canina
L. bataviae	Perro, rata, ratón	Enfermedad hepática y renal aguda con hemorragia
L. bratislava	Bovinos	Nefritis
L. canicola	Perro	Nefritis intersticial aguda
		Nefritis intersticial crónica
L. grippotyphosa	Ratón campestre	Hepatitis activa crónica
		Falla renal aguda o subaguda
L. harjo	Ganado	Nefritis intersticial subclínica
L. icterohaemorrhagiae	Rata	Enfermedad hemorrágica aguda con fiebre elevada y muerte
		Síndrome hepático agudo con ictericia, fiebre y hemorragia
		Uremia y enteritis hemorrágica
L. pomona	Bovinos, porcinos	Falla renal aguda o subaguda
L. tarassovi	Bovinos, porcinos	Síndrome hepático agudo con ictericia y depresión

fermedad renal o hepática. La sintomatología desarrolla aproximadamente a los 7 días de la exposición; los perros que son tratados o que demuestran respuestas inmunes adecuadas por lo usual sobrevivirán. Algunos perros erradican la infección a las 2-3 semanas de la exposición sin tratamiento, pero desarrollan la hepatitis activa crónica o enfermedad renal crónica. Los gatos en general se afectan en forma subclínica, pero pueden excretar el organismo al ambiente durante períodos variables luego de la exposición.

Hallazgos clínicos

La leptospirosis puede presentarse en pacientes de cualquier edad, raza o sexo si no hay inmunidad previa. La mayor parte de los perros tienen infección subclínica. Los perros con enfermedad clínica peraguda por lo usual son presentados para evaluación de anorexia, depresión, hiperestesia muscular generalizada, taquipnea y vómito (tabla 100-3). La fiebre, membranas mucosas pálidas y taquicardia son comunes. Las petequias, equimosis, melena y epistaxis ocurren con frecuencia por la trombocitopenia y coagulación intravascular diseminada. Las infecciones peragudas pueden progresar con rapidez hasta la muerte antes de reconocer la enfermedad renal o hepática marcada.

La fiebre, depresión y signos clínicos o hallazgos del examen físico compatibles con síndromes hemorrágicos, enfermedad hepática, enfermedad renal o una combinación de anormalidades hepatorrenales son habituales en los perros con infección subaguda. La conjuntivitis, rinitis, tonsilitis, tos y disnea son de presentación ocasional. La falla* renal oligúrica o anúrica puede emerger durante la fase subaguda.

En algunos pacientes caninos que sobreviven a la infección peraguda o subaguda, desarrollan la nefritis intersticial crónica o hepatitis activa crónica. La poliu-

*Véase capítulo 44 para las definiciones de falla/insuficiencia renal.

TABLA 100-3

Hallazgos clínicos en la leptospirosis canina

Reseña
Todas las edades, razas y sexo

Anamnesis
Exposición al reservorio apropiado o ambiente contaminado
Anorexia, depresión, letargia

Examen físico
Fiebre
Uveítis anterior
Tendencia hemorrágica incluyendo melena, epistaxis, petequias y equimosis
Vómito, diarrea
Dolor muscular o meníngeo
Renomegalia con o sin dolor renal
Hepatomegalia
Poliuria/polidipsia
Ictericia
Tos o aflicción respiratoria

Evaluación clinicopatológica y roentgenográfica
Trombocitopenia
Leucopenia (aguda)
Leucocitosis (subaguda)
Incremento del NUS y creatinina
Capacidad de concentración urinaria subóptima
Piuria y hematuria sin bacteriuria obvia
Hiperbilirrubinemia y bilirrubinuria
Incremento de las actividades ALT, AST, FA y CK
Enfermedad pulmonar intersticial o alveolar
Hepatomegalia o renomegalia

Diagnóstico
Cultivo de orina, sangre o tejidos
Demostración del microorganismo en la orina mediante microscopia de contraste de fase o campo oscuro
Combinación de incremento del título inmune con sintomatología y respuesta al tratamiento

NUS, Nitrógeno ureico sanguíneo; *ALT*, alanina transaminasa; *AST*, aspartato transaminasa; *FA*, fosfatasa alcalina; *CK*, creatina cinasa.

ria, polidipsia, pérdida ponderal, ascitis y signos de encefalopatía hepática causados por la insuficiencia del hígado son las manifestaciones más corrientes de la *leptospirosis crónica*.

Diagnóstico

Múltiples anormalidades clinicopatológicas y radiográficas inespecíficas se presentan en perros con leptospirosis y varían dependiendo del huésped, serovar y tipo de enfermedad (peraguda, subaguda o crónica). La leucopenia (fase leptospirémica peraguda), leucocitosis con o sin desvío a la izquierda, trombocitopenia, anemia regenerativa (por hemorragia o hemólisis) o arregenerativa (por enfermedad renal o hepática crónica) son anormalidades hematológicas comunes. La hiponatremia, hipopotasemia, hiperfosfatemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, azotemia, hiperbilirrubinemia, reducción del dióxido de carbono total e incremento de las actividades ALT, fosfatasa alcalina (FA) y aspartato transaminasa (AST) son alteraciones bioquímicas séricas comunes que desarrollan a partir de la enfermedad renal, enfermedad hepática, depleción gastrointestinal o acidosis. La hiperglobulinemia se detecta en algunos perros con leptospirosis crónica. Los perros con miositis pueden tener incremento de la actividad creatina cinasa. Las anormalidades del análisis de orina incluyen bilirrubinuria, densidad subóptima en presencia de azotemia, cilindros granulosos y aumento en la cantidad de granulocitos y eritrocitos. El microorganismo no se observa en el sedimento urinario con la microscopia óptica. La renomegalia, hepatomegalia e infiltrados pulmonares intersticiales o alveolares son anormalidades radiológicas comunes. La mineralización de la pelvis y corteza renales puede ocurrir en la leptospirosis crónica. La detección de los anticuerpos anti-*Leptospira* mediante la prueba de aglutinación microscópica (MAT), análisis enzimoinmunosorbente (ELISA; IgM e IgG) o aglutinación microcapsular microscópica pueden emplearse para documentar la exposición a la *Leptospira sp.* Los títulos positivos pueden derivar de la infección activa, infección previa o vacunación. Los resultados positivos en el ELISA IgM o MAT se correlacionan mucho mejor con infección reciente que los resultados del ELISA IgG. La infección reciente o activa también se demuestra documentando el incremento de los títulos de IgG. Los títulos inmunes pueden ser negativos en los pacientes con enfermedad peraguda; los perros seronegativos con enfermedad clínica clásica deberían ser retesteados en 2-4 semanas.

La combinación de seroconversión, anticuerpos IgM o un cuádruple incremento de los títulos inmunes con anormalidades clinicopatológicas y hallazgos clínicos compatibles es sugestiva de leptospirosis clínica. El diagnóstico definitivo se realiza demostrando el microorganismo en la orina, sangre o tejidos. El organismo puede observarse en la orina con microscopio de contraste de fase o campo oscuro, pero debido a la excreción intermitente de cantidades reducidas de leptospiras, estos procedimientos pueden rendir resultados negativos falsos. El organismo puede cultivarse a partir de la orina recolectada mediante cistocentesis, sangre o tejido renal o hepático. Los materiales para cultivo deben recolectarse antes de la administración de antibióticos, colocarse de inmediato en medios de transporte y llevarse hasta el laboratorio con la mayor celeridad posible. La leptospiremia puede ser de corta duración y la excreción urinaria puede ser intermitente, generando resultados negativos falsos. La reacción en cadena de la polimerasa puede emplearse para demostrar el microorganismo pero sólo es accesible en laboratorios de investigación.

Tratamiento

La fluidoterapia es necesaria para la mayoría de los perros; puede indicarse la diuresis intensa para la afección renal (véase cap. 44). Los perros con manifestaciones pronunciadas deben ser tratados con ampicilina (22 mg/kg EV cada 8 horas) o penicilina G (25.000-40.000 U/kg IM o EV cada 12 horas) durante el período de tratamiento inicial. Cuando el animal afectado está en la fase de recuperación y las medicaciones pueden administrarse por la ruta oral, se indica la amoxicilina (22 mg/kg cada 12 horas) durante 2 semanas. La doxiciclina bucal en dosis de 2,5-5 mg/kg cada 12 horas durante 2 semanas seguida por penicilina debería implementarse para erradicar la fase de portador renal.

Aspectos zoonóticos y profilaxis

Todas las serovares que infectan a los mamíferos deben considerarse zoonóticas para los seres humanos. Deben evitarse la orina infectada, agua contaminada y hospederos reservorios. Los perros infectados deben manipularse con guantes. Las superficies contaminadas deben higienizarse con detergentes y desinfectarse (véase cap. 99).

Hay vacunas disponibles para algunas serovares; reducen la magnitud de la enfermedad pero no el estado portador crónico. La vacunación contra las serovares *L. canicola* y *L. icterohaemorrhagiae* no siempre brinda protección cruzada contra otras serovares. Las bacterinas por lo común se asocian con reacciones vacunales. Las nuevas vacunas de subunidades que emplean proteínas inmunogénicas a partir de la cubierta externa más que todo el organismo parecen originar menos reacciones. Los perros en las áreas endémicas deberían recibir tres vacunaciones con 2-3 semanas de diferencia. La duración de la inmunidad es mayor al año en los perros que reciben tres vacunaciones.

MYCOPLASMA Y UREAPLASMA

Etiología y epidemiología

El *Mycoplasma* sp y *Ureaplasma* sp son microorganismos diminutos de vida libre que carecen de pared celular protectora rígida y dependen del ambiente para su nutrición. Ambos se consideran flora normal de las membranas mucosas. Por ejemplo, el *Mycoplasma* sp ha sido aislado de la vagina del 75% de las perras sanas (véase Doig, Ruhnke y Bosu, 1981), la faringe del 100% de los perros sanos (véase Randolph y col., 1993a) y la faringe del 35% de los gatos sanos (véase Randolph y col., 1993b). El *Mycoplasma cynos*, *Mycoplasma spumans* y *Mycoplasma canis* son las especies más asociadas con enfermedad en perros. El *Mycoplasma felis* y *Mycoplasma gateae* son las especies más asociadas con enfermedad en gatos. El *Ureaplasma* sp ha sido cultivado desde la vagina (40%) y prepucio (10%) de los perros sanos (véase Doig, Ruhnke y Bosu, 1981).

El potencial patogénico para la mayoría de las especies de *Mycoplasma* y *Ureaplasma* es difícil de determinar porque los microorganismos pueden cultivarse a partir de los tejidos de animales sanos y enfermos. En muchos casos, el *Mycoplasma* sp o *Ureaplasma* sp pueden colonizar tejidos enfermos como oportunistas secundarios a la inflamación inducida por otras etiologías. Otras bacterias por lo usual son aisladas junto con *Mycoplasma* sp o *Ureaplasma* sp dificultando establecer el agente inductor de la enfermedad.

En los gatos, la conjuntivitis con *M. felis*, infección respiratoria superior por *M. felis* y poliartritis por *M. gateae* y la neumonía por una cepa de *M. cynos* en perros fueron inducidas a nivel experimental. El *Mycoplasma* sp fue aislado en cultivos puros de 20 sobre 2900 perros con signos clínicos de inflamación urinaria (Jang y col., 1984). También fueron los únicos microorganismos cultivados en 7 de 93 perros (Jameson y col., 1995), 5 de 38 perros (Randolph y col., 1993a) y 4 de 28 gatos (Randolph y col., 1993b) con enfermedad respiratoria inferior. Estos hallazgos sugieren que algunas especies pueden ser patógenos primarios.

Hallazgos clínicos

La infección con *Mycoplasma* sp o *Ureaplasma* sp debe considerarse un diagnóstico diferencial potencial para los gatos presentados con conjuntivitis, estornudo y secreción nasal mucopurulenta, tos, disnea, fiebre, claudicación con o sin articulaciones doloridas tumefactas, abscedación subcutánea o abortos (tabla 100-4). La infección con *Mycoplasma* sp o *Ureaplasma* sp debe considerarse un diagnóstico diferencial posible para los perros con tos, disnea, fiebre, polaquiuria, hematuria, claudicación con o sin articulaciones dolorosas tumefactas, secreción vaginal mucopurulenta o infertilidad (tabla 100-4). Estos microorganismos en general no se reconocen en la citología y no proliferan sobre los medios aeróbicos; la infección debería sospecharse en perros y gatos con inflamación neutrofílica sin bacterias visibles o cultivos aeróbicos negativos. El índice de sospecha es más elevado si el paciente tiene inflamación neutrofílica y escasa respuesta a los antibióticos que inhiben la pared celular como las penicilinas o cefalosporinas.

TABLA 100-4

Hallazgos clínicos en las infecciones con *Mycoplasma* sp o *Ureaplasma* sp

Felinos	Caninos
Conjuntivitis	Neumonía
Neumonía	Nefritis, cistitis
Enfermedades reproductivas o infertilidad	Enfermedades reproductivas o infertilidad
Poliartritis	Poliartritis
Abscesos	

Diagnóstico

Las anormalidades clinicopatológicas y radiográficas asociadas con las infecciones por *Mycoplasma* sp o *Ureaplasma* sp son similares a las reconocidas en otras infecciones bacterianas. La neutrofilia y monocitosis son frecuentes en los perros con neumonía; la piuria y proteinuria se presentan en los perros con enfermedad urinaria.

Las secreciones prepuciales, flujos vaginales, heridas exudativas crónicas, lavados respiratorios y líquido sinovial de los animales infectados con *Mycoplasma* sp o *Ureaplasma* sp tienen neutrófilos no degenerados como tipo celular más corriente. Los perros con enfermedad respiratoria inferior y cultivos puros del *Mycoplasma* sp tienen patrones pulmonares alveolares que no pueden diferenciarse de aquellos con cultivos bacterianos y de *Mycoplasma* sp mixtos. Las radiografías articulares de los pacientes con poliartritis micoplásmica revelan cambios no erosivos.

Los especímenes para el cultivo del *Mycoplasma* sp o *Ureaplasma* sp deben inocularse en forma inmediata o transportarse hasta el laboratorio en caldo de Hayflick, medio Amies sin carbón o medio de transporte bacteriano Stuart modificado. Las muestras deben remitirse en congelantes si el transporte será menor de 24 horas o sobre hielo seco si supera ese tiempo. Como estos microorganismos son parte de la flora normal, no se indica el cultivo de las membranas mucosas de perros y gatos sanos. Como el *Mycoplasma* sp o *Ureaplasma* sp pueden cultivarse a partir de animales sanos, se dificulta la interpretación de los cultivos positivos en los animales enfermos. La asocia-

ción morbosa es fuerte si estos agentes se aíslan en cultivos puros de tejidos donde no es usual hacerlo (vías respiratorias inferiores, útero, articulaciones). La respuesta al tratamiento con drogas conocidas por su actividad contra *Mycoplasma* sp o *Ureaplasma* sp puede ayudar a corroborar el diagnóstico de enfermedad inducida por tales microorganismos.

Tratamiento

La tilosina, eritromicina, clindamicina, lincomicina, tetraciclinas, cloranfenicol, aminoglucósidos y quinolonas son eficaces para el tratamiento de las infecciones causadas por *Mycoplasma* sp o *Ureaplasma* sp (véase cap. 98). La doxiciclina (5 mg/kg bucal cada 12 horas) en general es efectiva en animales con sistema inmune competente o enfermedad sin riesgo para la vida. En los animales con infecciones mixtas o enfermedad riesgosa para la vida, la enrofloxacina (2,5-5 mg/kg bucal cada 12 horas) es una buena opción terapéutica. El tratamiento durante 4-6 semanas está indicado porque los microorganismos son deficientes en pared celular. En pacientes gestantes deberían prescribirse eritromicina (20 mg/kg bucal) o lincomicina (22 mg/kg, bucal cada 12 horas).

Aspectos zoonóticos y profilaxis

Si bien el riesgo de transferencia zoonótica tal vez sea mínimo, se ha comunicado la transmisión por mordedura del *Mycoplasma* sp de un gato infectado a la mano de una persona (McCabe y col., 1987). La mayor parte de las infecciones con *Mycoplasma* sp o *Ureaplasma* sp en perros y gatos son oportunistas y asociadas con otras causas de inflamación; por ello no es probable el contagio directo entre animales. No obstante, el *M. felis* puede ser transmitido entre gatos por las secreciones conjuntivales. No se sabe si los *Mycoplasma* sp asociados con las enfermedades respiratorias en perros y gatos son patógenos primarios que pueden diseminarse entre animales como lo hace el *Mycoplasma pneumoniae* en las personas, pero los *Mycoplasma* sp se han aislado de múltiples perros enfermos en el mismo ambiente (Kirchner y col., 1990). Los animales con conjuntivitis o enfermedad de vías respiratorias deben ser aislados de otros congéneres hasta que resuelva la sintomatología (véase cap. 99). Los *Mycoplasma* sp o *Ureaplasma* sp son susceptibles a los desinfectantes de rutina y mueren en poco tiempo fuera del huésped.

LECTURAS SUGERIDAS

Peste felina

Eidson M, Thilsted JP, Rollag OJ: Clinical, clinicopathologic, and pathologic features of plague in cats: 119 cases (1977-1988), *J Am Vet Med Assoc* 199:1191-1197, 1991.

Eidson M et al: Feline plague in New Mexico: risk factors and transmission to humans, *Am J Pub Health* 78:1333-1335, 1988.

Gasper PW et al: Plague (*Yersinia pestis*) in cats: description of experimentally induced disease, *J Med Entomol* 30:20-26, 1993.

Macy DW, Gasper PW: Plague. In Greene CE, ed: *Infectious diseases of the dog and cat*, ed 2, Philadelphia, 1990, WB Saunders, pp 621-627.

Orloski KA, Eidson M: *Yersinia pestis* infection in three dogs, *J Am Vet Med Assoc* 207:316-318, 1995.

Weniger BG, Warren AJ, Forseth V: Human bubonic plague transmitted by a domestic cat scratch, *J Am Vet Med Assoc* 251:929-931, 1984.

Werner SB et al: Primary plague pneumonia contracted from a domestic cat at South Lake Tahoe, California, *J Am Med Assoc* 251:929-931, 1984.

Leptospirosis

Arimitsu Y et al: Detection of antibodies to leptospirosis in experimentally infected dogs using the microcapsule agglutination test, *Br Vet J* 145:356-361, 1989.

Baldwin CJ, Atkins CE: Leptospirosis in dogs, *Compend Cont Ed Pract Vet* 9:499-507, 1987.

Batza HJ, Weiss R: Occurrence of *Leptospira* antibodies in cat serum samples, *Kleintierpraxis* 32:171-174, 1987.

Brown CA et al: *Leptospira interrogans* serovar *grippotyphosa* infection in dogs, *J Am Vet Med Assoc* 209:1265-1267, 1996.

Greene CE, Shotts EB: Leptospirosis. In Greene CE, ed: *Infectious diseases of the dog and cat*, ed 2, Philadelphia, 1990, WB Saunders, pp 498-507.

Heath SE, Johnson R: Leptospirosis, *J Am Vet Med Assoc* 205:1518-1523, 1994.

Rentko VT et al: Canine leptospirosis, *J Vet Intern Med* 6:235-244, 1992.

Songer JG, Thiermann AB: Leptospirosis, *J Am Vet Med Assoc* 193:1250-1254, 1988.

Watson ADJ: *Leptospira interrogans* serovar *bratislava* infection, *J Am Vet Med Assoc* 199:1239, 1991.

Wohl JS: Canine leptospirosis, *Comp Cont Ed Pract Vet* 18:1215-1241, 1996.

Mycoplasma y Ureaplasma

Doig PA, Ruhnke HL, Basu WTK: The genital *Mycoplasma* and *ureaplasma* flora of healthy and diseased dogs, *Can J Comp Med* 45:233-238, 1981.

Hooper PT, Ireland LA, Carter A: *Mycoplasma* polyarthritis in a cat with probable severe immune deficiency, *Aust Vet J* 62:352, 1985.

Jameson PH et al: Comparison of clinical signs, diagnostic findings, organisms isolated, and clinical outcome in dogs with bacterial pneumonia: 93 cases (1986-1991), *J Am Vet Med Assoc* 206:206-209, 1995.

Jang SS et al: *Mycoplasma* as a cause of canine urinary tract infection, *J Am Vet Med Assoc* 185:45-47, 1984.

Kirchner BK et al: Spontaneous bronchopneumonia in laboratory dogs with untyped *Mycoplasma* sp., *Lab Anim Sci* 40:625-628, 1990.

McCabe SJ et al: *Mycoplasma* infection of the hand acquired from a cat, *J Hand Surg* 12:1085, 1987.

Moise NS et al: *Mycoplasma gateae* arthritis and tenosynovitis in cats: case report and experimental reproduction of the disease, *Am J Vet Res* 44:16-21, 1983.

Moise NS et al: Clinical, radiographic, and bronchial cytologic features of cats with bronchial disease: 65 cases (1980-1986), *J Am Vet Med Assoc* 194:1467-1473, 1989.

Randolph JF et al: Prevalence of mycoplasmal and ureaplasmal recovery from tracheobronchial lavages and prevalence of my-

Enfermedades rickettsiales polisistémicas

FIEBRE MACULOSA DE LAS MONTAÑAS ROCOSAS, *1365*

EHRLICHIOSIS CANINA, *1368*

EHRLICHIOSIS FELINA, *1371*

OTRAS INFECCIONES RICKETTSIALES, *1372*

FIEBRE MACULOSA DE LAS MONTAÑAS ROCOSAS

Etiología y epidemiología

La fiebre maculosa de las Montañas Rocosas (FMMR) está causada por la *Rickettsia rickettsii*. La *R. montana*, *R. belli* y *R. rhipicephali* son otros miembros del género que infectan a los perros en los Estados Unidos; estas especies carecen de importancia clínica pero inducen la producción de anticuerpos que dan reacción cruzada con la *R. rickettsii* (véase sección sobre Diagnóstico, pág. 1366). La FMMR se reconoce sobre todo en perros de los estados del sudeste durante abril a septiembre, cuando las garrapatas vectoras son más activas. Los felinos son resistentes a la infección clínica. El *Dermacentor andersoni* (garrapata del bosque americana), *Dermacentor variabilis* (garrapata canina americana) y *Amblyomma americanum* (garrapata estrella solitaria) son los principales vectores, hospederos y reservorios de la *R. rickettsii*. El microorganismo se mantiene en la naturaleza en un ciclo entre garrapatas y mamíferos pequeños como ratón campestre, ardilla de suelo y otras variedades y se transmite en forma transovárica en las garrapatas, de modo que las ninfas y larvas pueden estar infectadas sin alimentarse. Una

garrapata que no se alimentó con anterioridad debe prenderse durante 5-20 horas para que ocurra la infección. Las garrapatas que se alimentaron en forma reciente son capaces de transmitir la bacteria enseguida después de prenderse. La *R. rickettsii* se replica en los tejidos endoteliales causando vasculitis y por ello puede conducir al desarrollo de manifestaciones clínicas diversas y en ocasiones pronunciadas apenas 2-3 días después de la exposición.

Características clínicas La FMMR puede desarrollar en cualquier perro sin exposición previa a la *R. rickettsii*. Con frecuencia la garrapata se alimenta y abandona al perro antes que se presente la sintomatología; muchos propietarios no consideran que su perro ha sido parasitado. La infección en la mayoría de los perros es subclínica; en algunos pacientes se presenta la enfermedad aguda con un curso clínico de aproximadamente 14 días.

La fiebre y depresión son los signos clínicos más corrientes (tabla 101-1). La vasculitis puede ocasionar edema pulmonar intersticial, disnea y tos. Los signos gastrointestinales se presentan en algunos perros con infección aguda. Como la enfermedad en general es de comienzo agudo, la linfadenopatía y esplenomegalia no son tan comunes en los perros con FMMR como en aquellos con ehrlichiosis. En algunos perros se producen petequias, epistaxis, hemorragia subconjuntival, hifema, uveítis anterior, hemorragia iridal, petequias retinianas, edema de retina y necrosis dérmica. La hemorragia proviene de la vasculitis y trombocitopenia por el consumo de las plaquetas en los sitios de la inflamación endotelial; también se presenta la coagulación intravascular diseminada (CID). La meningoencefalitis redunda en nistagmo, ataxia e inclinación de la cabeza en algunos perros. Si no es tratada, la FMMR en general es fatal como resultado de las arritmias cardíacas y estado de choque, enfermedad pulmonar, falla* renal aguda o enfermedad grave del sistema nervioso central (SNC).

Diagnóstico Las anormalidades clinicopatológicas y radiográficas son comunes pero no identifican de manera definitiva a la FMMR. La leucocitosis neutrofí-

*Véase capítulo 44 para las definiciones de falla/insuficiencia renal.

TABLA 101-1

Anormalidades clínicas en seres humanos y perros con fiebre maculosa de las Montañas Rocosas

	Seres humanos (n= 262)	Caninos (n= 79)
Anormalidad clínica	**n (%)**	**n (%)**
Fiebre baja	99 (37,8) (>37,8°C)	67 (84,8) (>39,2°C)
Fiebre alta	90 (34,4) (>38,9°C)	54 (68,4) (>40°C)
Cefaleas	91 (34,7)	NA
Salpullido/petequias	88 (33,6)	19 (24,1)
Mialgia/artralgia	83 (31,7)	49 (62)
Anorexia	NA	51 (64,6)
Exposición conocida a las garrapatas	67 (25,6)	52 (65,8)
Náusea/vómito	60 (22,9)	18 (22,8)
Diarrea	19 (7,3)	16 (20,3)
Dolor abdominal	52 (19,8)	30 (38)
Conjuntivitis/congestión escleral	30 (11,5)	34 (43)
Linfadenopatía	27 (10,3)	43 (54,4)
Hepatomegalia	12 (4,6)	3 (3,8)
Esplenomegalia	16 (6,1)	3 (3,8)
Depresión/estado mental alterado	26 (9,9)	65 (83)
Deficiencias vestibulares	18 (6,9)	41 (51,9)
Coma/inconsciencia	9 (3,4)	4 (5,1)
Convulsiones	8 (3,1)	10 (12,7)
Edema facial/extremidades	18 (6,9)	25 (31,6)
Poliuria/polidipsia	NA	5 (6,3)
Neumonitis/disnea/tos	12 (4,6)	39 (49,4)
Ictericia	9 (3,4)	4 (5,1)
Arritmias cardiacas	7 (2,7)	8 (10,1)
Muerte	4 (1,5)	3 (3,8)

NA, No aplicable.

Datos de Greene CE, Breitschwerdt EB: Rocky Mountain spotted fever and Q fever. En Greene CE, editor: *Infectious diseases of the dog and cat*, ed. 2, Filadelfia, 1990, WB Saunders; Helmick CG y col.: Rocky Mountain spotted fever: clinical, laboratory, and epidemiological features of 262 cases, *J Infect Dis* 150:480-488, 1984.

lica, con o sin desvío a la izquierda, se encuentra en la mayoría de los perros con afección clínica. Los *recuentos plaquetarios son variables pero a menudo del* orden de 75-150 x 10^3/µl. La trombocitopenia en perros con FMMR se debe al consumo, mientras que la ehrlichiosis causa el consumo plaquetario durante la fase aguda de la infección y supresión de la médula ósea durante la fase crónica. Por estas razones, los perros con recuentos plaquetarios menores de 25 x 10^3/µl tienen mayor probabilidad de estar infectados con la *Ehrlichia canis* que con la *R. rickettsii*. Como los perros con FMMR tienen una médula ósea de función normal, las plaquetas gigantes son comunes en las preparaciones citológicas de la sangre periférica. Si hay anemia, ella es el resultado de hemorragia o hemólisis (por ej., CID). La inflamación puede redundar en una reacción de Coombs positiva. El incremento de la actividad alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa y fosfatasa alcalina, así como también la hipoalbuminemia resultante de la hemorragia o fuga de la albúmina hacia el tercer espacio secundarias a la vasculitis, son anormalidades frecuentes. Como la *R. rickettsii* no produce una infección intracelular crónica como la ehrlichiosis, la hiperglobulinemia es rara en los perros afectados. La insuficiencia renal en algunos perros causa azotemia y acidosis metabólica. Las concentraciones séricas del sodio, cloruro y potasio declinan en muchos perros con signos digestivos o insuficiencia renal. En contraste a los perros con ehrlichiosis crónica, la proteinuria resultante de la glomerulonefritis es rara en los perros con FMMR.

La poliartritis supurativa aséptica ocurre en algunos perros. La inflamación del SNC suele causar incremento de las concentraciones proteicas y pleocitosis neutrofílica en el líquido cefalorraquídeo (LCR); algunos perros pueden tener pleocitosis celular mononuclear o inflamación mixta. No hay signos roentgenográficos patognomónicos asociados con la FMMR, pero la vasculitis en el parénquima pulmonar por lo común asume patrones intersticiales o alveolares.

El diagnóstico presuntivo de la FMMR canina puede hacerse sobre la base de la combinación de antecedentes, signos clínicos y evidencias clinicopatológicas compatibles; resultados de la serología; exclusión de otras etiologías y respuesta del paciente a las drogas antirrickettsiales. Los anticuerpos IgM e IgG contra la *R. rickettsii* pueden detectarse en el suero mediante diversos métodos. La sensibilidad y especificidad de los análisis varían; por lo tanto, debe consultarse al laboratorio por la información específica. La mayoría de los perros con FMMR tienen títulos IgM positivos. Sin embargo, los títulos IgG pueden ser negativos en la evaluación serológica inicial, porque la seroconversión sucede a los 20-25 días después de la infección. Debido a la reducida duración de la IgM en suero, los resultados de su análisis también pueden ser negativos falsos. La documentación de la seroconversión o el incremento del título IgG a las 2-3 semanas después del estudio serológico inicial es sugestiva de infección reciente. Sin embargo, los títulos inmunes positivos no demuestran una FMMR clínica, porque la infección subclínica es común. Asimismo, los títulos positivos no confirman infección con *R. rickettsii*, porque como ya se destacara, los agentes tales como *R. montana, R. rhipicephali* y *R. belli* también pueden inducir el desarrollo de anticuerpos de reacción cruzada. La demostración de la *R. rickettsii* mediante la inoculación de los tejidos o sangre afectados en animales de laboratorio o documentación del microorganismo en las células endoteliales con anticuerpo fluorescente directo permiten establecer el diagnóstico definitivo de la FMMR, pero tales estudios no son prácticos en clínica.

Tratamiento La atención de sostén se implementa para la depleción hidroelectrolítica digestiva, enfermedad renal, CID y anemia. Si la vasculitis es pronunciada la fluidoterapia excesiva puede empeorar las manifestaciones respiratorias o del SNC.

Los derivados de la tetraciclina, cloranfenicol y enrofloxacina son las drogas antirrickettsiales de empleo más frecuente. La tetraciclina (22 mg/kg bucal cada 8 horas durante 14-21 días) en general induce un rápido alivio de los signos clínicos que no interesan al SNC. La doxiciclina (5-10 mg/kg bucal cada 12 horas durante 14-21 días) es una alternativa de las tetraciclinas; su absorción digestiva y penetración en el SNC son superiores a las de la tetraciclina, debido a su mayor liposolubilidad. El cloranfenicol (22-25 mg/kg bucal cada 8 horas durante 14 días) puede emplearse en cachorros menores de 5 meses de edad para evitar la coloración dental asociada con el uso de la tetraciclina. La enrofloxacina (3 mg/kg bucal cada 12 horas durante 7 días) es tan efectiva como la tetraciclina y el cloranfenicol. Las tetraciclinas, cloranfenicol y enrofloxacina deben administrarse en forma parenteral (véanse págs. 1424-1425 para las posologías) si el paciente exhibe signos gastroentéricos. La fiebre, depresión y trombocitopenia a menudo comienzan a resolver dentro de las 24-48 horas de iniciar la terapia. El pronóstico para los perros con FMMR es favorable; en un estudio, la muerte se comunicó en 3 de 79 perros afectados.

Aspectos zoonóticos y profilaxis Como no se ha observado FMMR 2 veces en el mismo paciente, es factible la inmunidad permanente. La infección puede prevenirse evitando las garrapatas. Es improbable que las personas adquieran FMMR a partir del contacto con los perros, pero éstos pueden incrementar la exposición humana al portar garrapatas al ambiente hogareño. Las personas también se pueden infectar si extraen manualmente del animal garrapatas

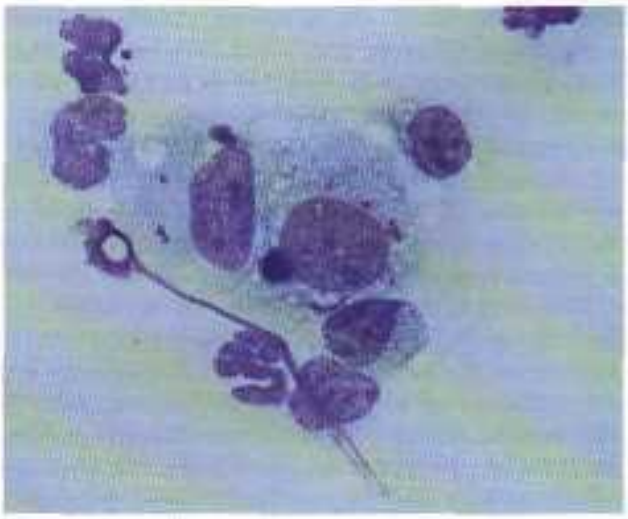


Figura 101-1 Mórula compatible con *Ehrlichia* sp presente en una célula mononuclear de un paciente felino con ehrlichiosis clínica.

con *R. rickettsii* activadas. Como en los caninos, la FMMR humana se reconoce casi con exclusividad desde abril hasta septiembre cuando los vectores son más activos. La FMMR sin tratar es fatal en alrededor del 20% de las personas infectadas.

EHRLICHIOSIS CANINA

Etiología y epidemiología La *Ehrlichia* sp es una rickettsia transportada por garrapatas que forma acúmulos intracelulares denominados mórulas (fig. 101-1). Las especies de los perros con infección natural comprenden *E. canis, E. equi, E. risticii, E. platys* y *E. ewingii*. La localización geográfica, células parasitadas, vectores y potencial inductor de enfermedad para estas especies están resumidos en la tabla 101-2. La *E. canis* es la más común y causa la enfermedad clínica más grave; se mantiene en el ambiente por el pasaje de las garrapatas a los perros y el vector es el *Rhipicephalus sanguineus* (garrapata canina marrón). El microorganismo no tiene pasaje transovárico en la garrapata, de modo que las garrapatas no expuestas deben alimentarse sobre un perro rickettsémico en la fase aguda para ser infectadas y perpetuar la enfermedad. La *Ehrlichia* sp puede transmitirse mediante transfusiones sanguíneas, de manera que los hemodadores deben ser evaluados con serología por indicios de la infección. Los perros seropositivos a la *E. canis* fueron identificados a lo largo de la mayor parte de los Estados Unidos, pero muchos casos suceden en las regiones con elevadas concentraciones de *R. sanguineus*, como en el sudoeste y costa del Golfo.

La infección con la *E. canis* consiste en las fases aguda, subclínica y crónica. Durante la fase aguda, las células mononucleares infectadas se marginan en los vasos pequeños o migran dentro de los tejidos endoteliales, induciendo vasculitis. La fase aguda comienza 1-3 semanas después de la infección y dura 2-4 semanas; la mayoría de los perros inmunocompetentes sobreviven. La fase subclínica dura hasta 5 años en los perros con infección natural. Si bien algunos ejemplares eliminan al microorganismo durante la fase subclínica, éste persiste a nivel intracelular en la mayoría, conduciendo a la fase crónica del proceso. Muchas de las anormalidades clínicas y clinicopatológicas que desarrollan durante la fase crónica se originan a partir de las reacciones inmunes contra el organismo intracelular. La duración variable de la fase subclínica explica por qué la infección con la *E. canis* carece de incidencia estacional como lo hace la FMMR. Sin embargo, la fase aguda se reconoce con mayor regularidad en primavera y verano cuando las garrapatas son más activas.

Características clínicas La enfermedad clínica puede ocurrir en cualquier perro, pero su magnitud varía dependiendo del microorganismo y factores del hospedero. La virulencia varía con las diferentes cepas de campo de la *E. canis*. La enfermedad grave se presenta en perros con depresión de la inmunidad mediada por células.

Los hallazgos clínicos en los perros con ehrlichiosis varían con la fase de la infección (tabla 101-3). Las

TABLA 101-2

***Ehrlichia* sp que infectan al perro**

Especies	Células infectadas	Vector	Enfermedad clínica
E. canis	Mononuclear	*Rhipicephalus sanguineus*	Véase el texto y tablas 101-3 y 101-4
E. ewingii	Granulocitos	Desconocido	Poliartritis, fiebre, meningitis
E. platys	Plaquetas	Desconocido	Fiebre, trombocitopenia, uveítis
E. equi	Granulocitos	Desconocido	Fiebre, poliartritis
E. risticii	Mononuclear	Desconocido	Incierto en infecciones naturales
E. chaffeensis	Mononuclear	Desconocido	Incierto en infecciones naturales

TABLA 101-3

Anormalidades clínicas asociadas con la infección con *Ehrlichia canis* en caninos

Estadio de la infección	Anormalidades
Agudo	Fiebre
	Secreción oculonasal serosa o purulenta
	Anorexia
	Pérdida ponderal
	Disnea
	Linfadenopatía
	Infestación con garrapatas a menudo evidente
Subclínica	Sin anormalidades clínicas
	Garrapatas no suelen estar presentes
Crónica	Garrapatas no suelen estar presentes
	Depresión
	Pérdida ponderal
	Membranas mucosas pálidas
	Dolor abdominal
	Evidencia de hemorragia; epistaxis, hemorragia retiniana, etc.
	Linfadenopatía
	Esplenomegalia
	Disnea, incremento de los ruidos pulmonares, infiltrados pulmonares intersticiales o alveolares
	Anormalidades oculares: retinitis perivascular, hifema, desprendimiento de retina, uveítis anterior o posterior, edema corneano
	Anormalidades del SNC: dolor meníngeo, paresia, deficiencias de pares craneanos, convulsiones
	Hepatomegalia
	Arritmias y deficiencias del pulso
	Poliuria y polidipsia
	Rigidez y tumefacción, articulaciones dolorosas

manifestaciones clínicas de la fase aguda son muy similares a las de la FMMR, debido al surgimiento de la vasculitis. Las garrapatas suelen encontrarse sobre el perro durante la fase aguda de la infección. La fiebre puede ocurrir en las fases clínicas, pero es más corriente en la aguda. Las petequias u otras evidencias de sangrado notadas durante la fase aguda en general se deben a una combinación de trombocitopenia leve (consumo) y vasculitis; la trombocitopenia (consumo o reducida producción), vasculitis y anormalidades de la función plaquetaria ocurren en la fase crónica. La trombocitopenia en la fase aguda en general no es de grado suficiente para promover sangrado espontáneo.

Las membranas mucosas pálidas por lo usual sólo se aprecian en la fase crónica durante el establecimiento de la pancitopenia. La hepatomegalia, esplenomegalia y linfadenopatía son el resultado de la inmunoestimulación activa (hiperplasia linforreticular) y se detectan con mayor asiduidad en perros con la fase crónica. El edema intersticial o alveolar secundario a la vasculitis, hemorragia parenquimatosa pulmonar secundaria a la vasculitis o trombocitopenia e infecciones secundarias resultantes de la neutropenia son responsables por la disnea o tos en algunos perros con ehrlichiosis. La poliuria, polidipsia y proteinuria se observan en algunos perros con insuficiencia renal.

La rigidez, intolerancia al esfuerzo y articulaciones dolorosas y tumefactas se reconocen en algunos perros con poliartritis supurativa. La mayoría de los perros con poliartritis en los cuales se identificó al microorganismo, han sido infectados por las cepas granulocíticas, probablemente *E. ewingii* o *E. equi*. Sin embargo, los depósitos de complejos inmunes en las articulaciones pueden llevar a la poliartritis aséptica supurativa en los perros infectados con la *E. canis*, como resultado de la inmunoestimulación crónica. Las manifestaciones oftálmicas son comunes y comprenden vasos retinianos tortuosos, infiltrados retinianos perivasculares, hemorragia retiniana, uveítis anterior y desprendimiento de retina exudativo. Los signos del SNC pueden incluir depresión, ataxia, dolor, paresia, nistagmo y fenómenos convulsivos.

Diagnóstico Las anormalidades clinicopatológicas y roentgenográficas compatibles con la infección por *E. canis* están resumidas en la tabla 101-4. La neutropenia es habitual durante la fase aguda de la vasculitis y después de la supresión medular en la fase crónica. La inmunoestimulación crónica induce monocitosis y linfocitosis; son comunes los linfocitos granulosos grandes. La anemia regenerativa se origina en la hemorragia (fases aguda y crónica); la anemia normocítica, normocrómica arregenerativa es inducida por la mielosupresión o la anemia de la enfermedad crónica (fase crónica). La trombocitopenia puede ocurrir durante la fase aguda (vasculitis) o crónica (supresión de la médula ósea), pero en general es más pronunciada en la fase crónica. Las trombocitopatías resultantes de la hiperglobulinemia potencian el sangrado en algunos perros con ehrlichiosis crónica. La ehrlichiosis crónica clásicamente se asocia con pancitopenia, pero puede notarse cualquier combinación de neutropenia, trombocitopenia y anemia. Los cambios en las líneas celulares de la médula ósea asociados con la ehrlichiosis varían desde la hipercelularidad (fase aguda) hasta la hipocelularidad (fase crónica). La plasmacitosis de la

TABLA 101-4

Hallazgos clinicopatológicos asociados con la infección con *Ehrlichia canis* en caninos

Estadio de la infección	Anormalidades del laboratorio
Aguda	Trombocitopenia
	Leucopenia seguida por leucocitosis neutrofílica y monocitosis
	Mórulas
	Anemia arregenerativa leve, a menos que haya hemorragia
	Títulos inmunes variables
Subclínica	Hiperglobulinemia
	Trombocitopenia
	Neutropenia
	Linfocitosis
	Monocitosis
	Títulos inmunes positivos
Crónica	Monocitosis
	Linfocitosis
	Trombocitopenia
	Anemia arregenerativa
	Hiperglobulinemia
	Médula ósea hipocelular
	Plasmacitosis medular o esplénica
	Hipoalbuminemia
	Proteinuria
	Gammapatía policlonal o monoclonal IgG
	Pleocitosis mononuclear del LCR
	Poliartritis supurativa aséptica
	Azotemia rara
	Incremento de la actividad alanina aminotransferasa y fosfatasa alcalina
	Títulos inmunes positivos

médula ósea es habitual en los perros con ehrlichiosis subclínica y crónica y la enfermedad puede confundirse con mieloma múltiple, en particular en aquellos perros con gammapatías monoclonales.

La hipoalbuminemia en la fase aguda tal vez se deba a la fuga de la albúmina hacia el tercer espacio tisular, a causa de la vasculitis, mientras que en la fase crónica proviene de las pérdidas glomerulares motivadas por los depósitos de complejos inmunes o la inmunoestimulación crónica. La azotemia prerrenal puede ocurrir durante las fases aguda o crónica; la azotemia renal se establece en algunos perros con glomerulonefritis pronunciada debida a ehrlichiosis crónica. La combinación de hiperglobulinemia e hipoalbuminemia es compatible con ehrlichiosis subclínica o crónica. Las gammapatías policlonales son más comunes, pero también pueden ocurrir las gammapatías monoclonales (IgG).

Los aspirados de los ganglios linfáticos y bazo agrandados muestran hiperplasia linforreticular y plasmocítica reactivas. Los neutrófilos no degenerados son las células primarias en el líquido sinovial de los perros con poliartritis resultante de la infección con cualquier *Ehrlichia* sp; las mórulas de la *E. ewingii* y *E. equi* pueden identificarse en los neutrófilos sinoviales de algunos perros. Los aspirados de médula ósea en los perros con ehrlichiosis crónica típicamente muestran hipoplasia mieloide, eritroide y megacariocítica en asociación con hiperplasia linfoide y de células plasmáticas. Las mórulas de la *E. canis* rara vez se detectan en el citoplasma de las células mononucleares. La ehrlichiosis en general causa pleocitosis mononuclear e incremento de las concentraciones proteicas en el LCR. Las pruebas de anticuerpos antinucleares, Coombs, factor reumatoideo y células LE son positivas en algunos perros con ehrlichiosis, conduciendo al diagnóstico inapropiado de la enfermedad inmunomediada primaria.

No existen signos roentgenográficos patognomónicos en los perros con ehrlichiosis. La poliartritis no es erosiva y los perros con anormalidades respiratorias con mayor regularidad tienen aumentados los detalles intersticiales pulmonares, pero puede haber patrones alveolares.

El diagnóstico presuntivo de la infección con *E. canis* puede establecerse sobre la base de la combinación de hallazgos clínicos apropiados y serología positiva. La mayoría de los laboratorios comerciales ofrecen un análisis de anticuerpo fluorescente indirecto (IFA) para la detección de la IgG contra la *E. canis* en suero. Se debe consultar al laboratorio por los títulos de importancia clínica. En los perros con inoculación experimental, la IgG por lo usual se detecta a los 20 días después de la infección. Sin embargo, algunos perros tienen enfermedad clínica dentro de los 7 días de la inoculación, pero con títulos inmunes negativos; en estos pacientes se requiere la repetición de la serología para documentar la seroconversión. Como la mayor parte de los perros infectados con la *E. canis* finalmente ingresan en la fase crónica de la enfermedad, todos los ejemplares seropositivos deberían ser tratados incluso si en el momento tienen infección subclínica. Los títulos inmunes positivos se han detectado hasta 31 meses después del tratamiento en algunos perros con infección natural. En los perros los títulos reducidos (menores de 1:1024), en general se negativizan dentro del año del tratamiento. Los perros con títulos inmunes mayores de 1:1024 a menudo se mantienen positivos después del tratamiento. No se determinó si estos perros son portadores persistentes del microorganismo. Existe reactividad cruzada variable de los anticuerpos generados contra la *Ehrlichia* sp, de modo que la serología normal para la *E. canis* no descarta la posibilidad de infección con otras especies del género. Algunos laboratorios de referen-

cia tienen IFA específicos para la *E. equi, E. risticii, E. canis* y *E. platys* (Prototek Reference Laboratory, Chandler, Ariz.). Los perros infectados con la *E. canis* producen anticuerpos con escasa o nula reacción cruzada contra la *R. rickettsii*.

La detección de las mórulas en las células confirma el diagnóstico de infección con *Ehrlichia*, pero es inusual excepto en el caso de una cepa granulocítica. Las mórulas pueden observarse con mayor facilidad en los extendidos de la capa flogística o sanguíneos con sangre recolectada de un vaso auricular marginal. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) puede emplearse para detectar ADN específico del microorganismo en los leucocitos de la sangre periférica. La *E. canis* también puede identificarse en perros infectados mediante la inoculación de la sangre en perros susceptibles o cultivos celulares, pero tales procedimientos carecen de practicidad clínica.

Tratamiento La atención de sostén se implementa según se requiera. La tetraciclina, doxiciclina y cloranfenicol en las dosis recomendadas para el tratamiento de la FMMR se administran con mayor regularidad como terapia primaria. La *E. canis* puede detectarse en la sangre entera mediante la reacción en cadena de la polimerasa a los 21 días de iniciar la terapia; algunos perros tienen títulos inmunes positivos durante meses a años después del tratamiento. No se sabe si tales hallazgos indican erradicación incompleta del microorganismo, pero han fundamentado la recomendación vigente de tratar a los perros con ehrlichiosis durante 6-8 semanas. El dipropionato de imidocarb (5-7 mg/kg IM 1 o 2 veces durante un periodo de 14 días) se ha empleado con éxito en el tratamiento de la ehrlichiosis canina. En algunos perros tratados con esta droga hay dolor en el sitio de la inyección, salivación, secreción oculonasal, diarrea, tremores y disnea.

El pronóstico es bueno para los perros con ehrlichiosis aguda y variable a reservado para aquellos con infección crónica. La fiebre, petequias, vómito, diarrea, epistaxis y trombocitopenia a menudo resuelven dentro de los días de iniciar el tratamiento en los perros con la fase aguda. La supresión de la médula ósea que ocurre en la fase crónica puede no responder durante semanas o meses, si lo hace de alguna manera. Pueden administrarse esteroides anabólicos y otros estimulantes medulares pero es improbable su eficacia, porque suelen faltar las células precursoras. La vincristina (0,01 mg/kg EV semanal) se ha empleado para estimular la liberación medular de plaquetas en perros muy trombocitopénicos, pero su eficacia es insegura si la evaluación citológica de los aspirados medulares revela indicios de hipoplasia megacariocítica. Los fenómenos inmunomediados que motivan la destrucción de los glóbulos rojos o trombocitos son probables en los perros con ehrlichiosis, de modo que en los casos agudos se recomiendan los corticosteroides en dosis antiinflamatorias o inmunosupresoras. La prednisona (2,2 mg/kg bucal dividida cada 12 horas durante los primeros 3-4 días después del diagnóstico) puede ser beneficiosa en algunos casos.

Aspectos zoonóticos y profilaxis Las personas en los Estados Unidos padecen las formas mononuclear (*E. chaffeensis*) y granulocítica de la ehrlichiosis. Los perros pueden ser reservorios de tales agentes y pueden participar en la enfermedad humana acercando los vectores hacia el ambiente hogareño.

Como la *E. canis* no tiene pasaje transovárico en la garrapata, puede eliminarse del ambiente mediante el control del vector o tratamiento de todos los perros durante toda una generación de garrapatas. El *R. sanguineus* sólo puede transmitir a la *E. canis* durante casi 155 días; si el control de la garrapata no es factible, puede administrarse tetraciclina en dosis de 6,6 mg/kg bucal diariamente durante 200 días. Durante este lapso, los perros infectados no pueden infectar nuevas garrapatas y las ya infectadas pierden la capacidad de transmitir el microorganismo. Los hemodadores deben ser valorados con serología anualmente.

EHRLICHIOSIS FELINA

Los cuerpos o mórulas del tipo *Ehrlichia* se han detectado en las células mononucleares o neutrófilos de gatos con exposición natural en los Estados Unidos, Suecia, Kenya, Francia y Tailandia. La combinación de serología positiva para *E. canis* o *E. risticii*, signos clínicos y alteraciones clinicopatológicas compatibles con ehrlichiosis y respuesta a las drogas antirrickettsiales condujo al diagnóstico presuntivo de la infección ehrlichial en otros gatos. Todos los gatos con sospecha de ehrlichiosis clínica fueron mayores de 2 años; en su mayoría eran domésticos pelicorto, con igual representación entre machos y hembras. Los hallazgos clínicos más comunes fueron fiebre (6 gatos), hiperestesia, dolor articular o estado irritable (7 gatos), esplenomegalia (3 gatos), linfadenopatía (2 gatos), disnea (3 gatos) y membranas mucosas pálidas (6 gatos). La letargia, inapetencia y pérdida ponderal también ocurrieron en la mayoría de los gatos. La anemia se notó en 7 de los 15 gatos evaluados y fue arregenerativa en 5. La leucopenia se presentó en 7 gatos; la leucocitosis caracterizada por neutrofilia, linfocitosis o monocitosis se detectó en 2 ejemplares. La trombocitopenia intermitente se reconoció en 5 gatos. La hiperglobulinemia se halló en 5 gatos, 3 de los cuales demostraron tener gammapatías policlonales en la electroforesis proteica.

La serología positiva se obtiene en gatos sanos y con enfermedad clínica, por ello el diagnóstico de la

ehrlichiosis clínica no puede fundamentarse en los resultados serológicos solos. El diagnóstico presuntivo de ehrlichiosis felina puede efectuarse sobre la base de la combinación de resultados serológicos positivos (Prototek Reference Laboratory), sintomatología compatible con infección ehrlichial, exclusión de otras etiologías y respuesta a las drogas antirrickettsiales. La doxiciclina (5-10 mg/kg bucal, cada 12 horas durante 21 días) fue exitosa en 8 gatos; en 5 se necesitaron múltiples tratamientos. La eutanasia fue la opción en dos gatos que no respondieron a la tetraciclina o doxiciclina. El tratamiento con dipropionato de imidocarb (5 mg/kg IM y repetido en 14 días) produjo la resolución clínica en 2 gatos de Kenya. La exposición a potenciales vectores artrópodos y la ingestión de roedores deben evitarse. Como es evidente que la *Ehrlichia* sp puede transmitirse por la sangre, los gatos hemodadores deben ser evaluados por anticuerpos contra la *E. canis* y *E. risticii* y los seropositivos deben ser descartados. Como algunas especies de la *Ehrlichia* hacen infección cruzada, los gatos podrían ser un reservorio para la especie que infecta a los seres humanos.

OTRAS INFECCIONES RICKETTSIALES

La anemia hemolítica inducida por la *Haemobartonella felis* y *H. canis* se detalla en el capítulo 85. La *Neorickettsia helminthoeca* (intoxicación por salmón) ocasiona signos entéricos en perros en el noroeste del Pacífico (véase cap. 33). La infección con la *Coxiella burnetii* asociada con gatas parturientas o abortados y con *Bartonella henselae* asociada con la enfermedad por arañazo son de preocupación zoonótica primaria (véase cap. 105).

LECTURAS SUGERIDAS

Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas

Breitschwerdt EB et al: Efficacy of chloramphenicol, enrofloxacin, and tetracycline for treatment of experimental Rocky Mountain spotted fever in dogs, *Antimicrob Agents Chemother* 35:2375-2381, 1991.

Davidson MG et al: Ocular manifestations of Rocky Mountain spotted fever in dogs, *J Am Vet Med Assoc* 194:777-781, 1989.

Davidson MG et al: Identification of rickettsiae in cutaneous biopsy specimens from dogs with experimental Rocky Mountain spotted fever, *J Vet Intern Med* 3:8-11, 1989.

Greene CE: Rocky Mountain spotted fever, *J Am Vet Med Assoc* 191:666-671, 1987.

Greene CE, Breitschwerdt EB: Rocky Mountain spotted fever and Q fever. In Greene CE, editor: *Infectious diseases of the dog and cat*, ed 2, Philadelphia, 1990, WB Saunders.

Greene CE et al: Comparison of latex agglutination, indirect immunofluorescent antibody, and enzyme immunoassay methods for serodiagnosis of Rocky Mountain spotted fever in dogs, *Am J Vet Res* 54:20-28, 1993.

Helmick CG et al: Rocky Mountain spotted fever: clinical, laboratory, and epidemiological features of 262 cases, *J Infect Dis* 150:480-488, 1984.

McDade JE, Newhouse VF: Natural history of *Rickettsia rickettsii*, *Annu Rev Microbiol* 40:287-309, 1986.

Norment BR, Burgdorfer W: Susceptibility and reservoir potential of the dog to spotted fever–group rickettsiae, *Am J Vet Res* 45:1706-1710, 1984.

Weiser IB, Greene CE: Dermal necrosis associated with Rocky Mountain spotted fever in four dogs, *J Am Vet Med Assoc* 195:1756-1758, 1989.

Ehrlichiosis canina

Anderson BE et al: *Ehrlichia ewingii* sp. nov., the etiologic agent of canine granulocytic ehrlichiosis, *Int J System Bacteriol* 42:299-302, 1992.

Anderson BE et al: *Ehrlichia chaffeensis*, a new species associated with human ehrlichiosis, *J Clin Microbiol* 29:2838-2842, 1991.

Bartsch RC, Greene RT: Post-therapy antibody titers in dogs with ehrlichiosis: follow-up study on 68 patients treated primarily with tetracycline and/or doxycycline, *J Vet Intern Med* 10:271-274, 1996.

Breischtwerdt E et al: Monoclonal gammopathy associated with naturally occurring canine ehrlichiosis, *J Am Coll Intern Med* 1:2-9, 1987.

Chen SM et al: Identification of a granulocytic *Ehrlichia* species as the etiologic agent of human disease, *J Clin Microbiol* 32:589-595, 1994.

Codner EC, Farris-Smith LL: Characterization of the subclinical phase of ehrlichiosis in dogs, *J Am Vet Med Assoc* 189:47-50, 1986.

Dawson JE et al: Polymerase chain reaction evidence of *Ehrlichia chaffeensis*, an etiology agent of human ehrlichiosis, in dogs from southeast Virginia, *Am J Vet Res* 57:1175-1179, 1996.

Hoskins JD et al: Antibodies to *Ehrlichia canis*, *Ehrlichia platys*, and spotted fever group rickettsia in Louisiana dogs, *J Vet Intern Med* 2:55-59, 1988.

Iqbal Z et al: Comparison of PCR with other tests for early diagnosis of canine ehrlichiosis, *J Clin Microbiol* 32:1658-1662, 1994.

Iqbal Z, Rikihisa Y: Reisolation of *Ehrlichia canis* from blood and tissues of dogs after doxycycline treatment, *J Clin Microbiol* 32:1644-1649, 1994.

Kakoma I et al: Serologically atypical canine ehrlichiosis associated with *Ehrlichia risticii* "infection," *J Am Vet Med Assoc* 199:1120, 1991.

Lewis GE et al: Experimentally induced infection of dogs, cats, and nonhuman primates with *Ehrlichia equi*, etiologic agent of equine ehrlichiosis, *J Am Vet Med Assoc* 36:85-88, 1975.

Perille AL, Matus RE: Canine ehrlichiosis in six dogs with persistently increased antibody titers, *J Vet Intern Med* 5:195-198, 1991.

Ristic M et al: Susceptibility of dogs to infection with *Ehrlichia risticii*, causative agent of equine monocytic ehrlichiosis (Potomac horse fever), *Am J Vet Res* 49:1497-1500, 1988.

Stockham SL et al: Evaluation of granulocytic ehrlichiosis in dogs of Missouri, including serologic status to *Ehrlichia canis*, *Ehrlichia equi*, and *Borrelia burgdorferi*, *Am J Vet Res* 53:63-68, 1992.

Troy GC, Forrester SD: Canine ehrlichiosis. In Greene CE, editor: *Infectious diseases of the dog and cat*, ed 2, Philadelphia, 1990, WB Saunders.

Weiser MG et al: Granular lymphocytosis and hyperproteinemia in dogs with chronic ehrlichiosis, *J Am Anim Hosp Assoc* 27:84-88, 1991.

Ehrlichiosis felina

Artursson K et al: Diagnosis of borreliosis and granulocytic ehrlichiosis of horses, dogs, and cats in Sweden, *Svensk Veterinartidning* 45:331-336, 1994.

Beaufils JP: Ehrlichiosis: clinical aspects in dogs and cats, *Compend Cont Ed Pract Vet* 19:57-61, 1997.

Bouloy RP et al: Clinical ehrlichiosis in a cat, *J Am Vet Med Assoc* 204:1475-1478, 1994.

Buoro IBJ et al: Feline anaemia associated with ehrlichia-like bodies in three domestic short-haired cats, *Vet Rec* 125:434-436, 1989.

Buoro IBJ et al: Presence of *Ehrlichia*-like bodies in monocytes of an adult lioness, *Fel Pract* 22:36-37, 1994.

Charpentier F, Groulade P: Probable case of ehrlichiosis in a cat, *Bull Academ Vet France* 59:287-290, 1986.

Dawson JE et al: Susceptibility of cats to infection with *E. risticii*, causative agent of equine monocytic ehrlichiosis, *Am J Vet Res* 49:2096-2100, 1988.

Jittapalapong S, Jansawan W: Preliminary survey on blood parasites of cats in Bangkhen District Area, *Kasetsart J Nat Sci* 27:330-335, 1993.

Lappin MR et al: Regional distribution of *Ehrlichia canis* and *E. risticii* seropositive cats in the United States, *Am J Vet Res* (in review).

Peavy GM et al: *Ehrlichia* infection in a household of cats, *J Am Vet Med Assoc* 210:231-234, 1997.

CAPITULO 102

Enfermedades virales polisistémicas

VIRUS DEL MOQUILLO CANINO, 1373

INFECCIONES CORONAVIRALES FELINAS, *1376*

VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA FELINA, *1379*

VIRUS DE LEUCEMIA FELINA, *1382*

VIRUS DEL MOQUILLO CANINO

Etiología y epidemiología

El virus del moquillo canino (VMC) induce enfermedad sobre todo en carnívoros terrestres; sin embargo, otras especies incluyendo focas, hurones, marsopas, Felidae exóticos y un primate no humano, también han sido infectados por el VMC o un virus relacionado. El virus se replica en los tejidos linfoides, nerviosos y epiteliales y se excreta en los exudados respiratorios, heces, saliva, orina y secreciones conjuntivales durante 60-90 días después de la infección natural. Después de la inhalación del VMC, los macrófagos lo ingieren y dentro de las 24 horas es transportado por linfa hasta los ganglios linfáticos tonsilares, faríngeos y bronquiales. La replicación en los órganos linfoides de todo el cuerpo incrementa las concentraciones virales en 2-6 días. El sistema nervioso central y los tejidos epiteliales se infectan en aproximadamente 8-14 días después del ingreso del VMC.

El grado de la enfermedad clínica y los tejidos afectados varían dependiendo de la cepa viral y estado inmune del huésped. Los perros no inmunes de cualquier edad son susceptibles, pero la enfermedad es más común en los cachorros de 3-6 meses. La re-

plicación masiva del virus en las células epiteliales de las vías respiratorias, sistema gastrointestinal y sistema genitourinario se produce en los perros con títulos de anticuerpos neutralizantes menores de 1:100 hacia el día 14; estos perros suelen morir por enfermedad polisistémica. Los perros con títulos de anticuerpos neutralizantes mayores de 1:100 erradican al VMC de los tejidos y pueden no afectarse clínicamente. Los cálculos sugieren que hasta el 75% de los perros infectados tienen un proceso subclínico autolimitante. La mayoría de los perros infectados experimenta infección del SNC, pero la enfermedad sólo ocurre en los ejemplares con respuestas inmunes mínimas o ausentes. La desmielinización aguda proviene de la infección restrictiva de los oligodendrogliocitos y posterior necrosis; la desmielinización crónica se debe a los mecanismos inmunomediados, incluyendo anticuerpos antimielina y formación/eliminación de complejos inmunes con el virus.

Hallazgos clínicos

Muchos de los perros con afección clínica satisfacen los siguientes criterios: falta de vacunación, falta de ingesta de calostro de una perra inmune, vacunación inapropiada, inmunosupresión y antecedentes de exposición a los perros infectados. En general el animal es atendido por depresión, malestar, secreción oculonasal, tos, vómito, diarrea o signos del SNC. Los perros con escasas respuestas inmunes en general tienen los signos más pronunciados y progresan con rapidez hacia la enfermedad riesgosa para la vida. Algunos perros con inmunidad parcial sólo experimentan enfermedad respiratoria leve que puede confundirse con el síndrome de la tos de las perreras. El agrandamiento tonsilar, fiebre y secreción mucopurulenta son hallazgos frecuentes en la exploración física. El incremento de los ruidos bronquiales, crujidos y sibilancias por lo usual se ausculta en los perros con bronconeumonía.

La hiperestesia, convulsiones, enfermedad cerebelosa o vestibular, paresia y mioclono coreico son signos comunes del SNC que suelen presentarse dentro de los 21 días después de la recuperación de la enfermedad sistémica (véanse cap. 71 y tabla 102-1). La enfermedad del SNC en general es progresiva y conlleva un pronóstico negativo. Los signos sistémicos no se reconocen en aproximadamente el 30% de los perros con signos del SNC. La encefalitis del perro geronte es una panencefalitis progresiva crónica en ejemplares añosos (mayores de 6 años) considerada en asociación con el VMC. La proliferación microglial y degeneración neuronal en la corteza cerebral con depresión, marcha en círculos, presión de la cabeza contra objetos y deficiencias visuales son comunes. Véase el capítulo 71 para una descripción adicional del moquillo del SNC.

TABLA 102-1

Manifestaciones clínicas de la infección con el virus del moquillo canino

Infección intrauterina	
Mortinatos	
Abortos	
Síndrome de cachorro debilitado en el período neonatal	
Signos del SNC al nacimiento	
Enfermedad del conducto gastrointestinal	Vómito Diarrea del intestino delgado
Enfermedad respiratoria	Secreción nasal mucoide a mucopurulenta Estornudos Tos con incremento de los ruidos broncovesiculares o crujidos en la auscultación Disnea
Enfermedad ocular	Retinocoroiditis, lesiones en medallón, neuritis óptica Queratoconjuntivitis seca Secreción ocular mucopurulenta
Enfermedad neurológica	
Enfermedad medular espinal	Paresia y ataxia
Enfermedad vestibular central	Inclinación de la cabeza, nistagmo, otras deficiencias de pares craneanos y propiocepción consciente
Enfermedad cerebelosa	Ataxia, oscilaciones cefálicas, hipermetría
Enfermedad cerebral	Convulsiones generalizadas o parciales (accesos masticatorios) Depresión Ceguera unilateral o bilateral
Mioclono coreico	Contracciones espasmódicas rítmicas de músculos aislados o grupos musculares
Misceláneas	Fiebre Anorexia Agrandamiento tonsilar Deshidratación Dermatosis pustulosa Hiperqueratosis de la nariz y pulpejos Hipoplasia del esmalte en cachorros que sobreviven

Las anormalidades oculares asociadas con el moquillo incluyen uveítis anterior, neuritis óptica con la *resultante ceguera y pupilas dilatadas y retinocoroiditis*. La retinocoroiditis y encefalitis se detectan en casi el 40% de los perros afectados. La queratoconjuntivitis seca y cicatrices retinianas hiperreflectivas denominadas *lesiones en medallón* se reconocen en algunos casos de infección crónica.

Una serie de otros síndromes menos corrientes ha sido atribuida a la infección con el VMC. Los perros infectados antes del desarrollo de la dentición permanente exhiben hipoplasia del esmalte. La hiperqueratosis de la nariz y almohadillas podales y dermatitis pustulosa son las alteraciones dermatológicas más frecuentes. Los cachorros infectados por ruta transplacentaria pueden nacer muertos, abortar o nacer con enfermedad del SNC.

Diagnóstico clínico

La combinación de hallazgos clínicos y evaluación clinicopatológica y radiográfica de rutina por lo usual facilita el diagnóstico presuntivo de la infección con el VMC. La linfopenia y trombocitopenia son anormalidades hematológicas constantes. Los infiltrados pulmonares intersticiales y alveolares son comunes en los *perros con enfermedad respiratoria. Si bien algunos* perros con infección del SNC tienen un LCR normal, la mayoría presenta pleocitosis mononuclear e incremento de las concentraciones proteicas. La proporción de IgG y albúmina de suero:LCR suele estar elevada en los perros con encefalitis, pero esto sólo documenta la inflamación del SNC y no la infección por VMC.

La medición de los anticuerpos en suero o LCR puede colaborar en el diagnóstico del moquillo. La documentación de un cuádruple incremento del título sérico de IgG durante un período de 2-3 semanas o detección de anticuerpos IgM en suero es compatible con infección o vacunación recientes, pero no demuestran enfermedad clínica. Los títulos inmunes en el LCR son elevados en algunos perros con encefalitis. Los resultados positivos falsos pueden ocurrir con las muestras de LCR contaminadas con sangre; si los títulos en el LCR son más altos que en suero, el anticuerpo en el primero es de producción local y compatible con infección por VMC. Si en una muestra del LCR no contaminada con sangre periférica hay incremento de las concentraciones proteicas, pleocitosis linfocitaria y anticuerpos anti-VMC, se puede establecer el diag*nóstico presuntivo de encefalitis por VMC.*

El diagnóstico definitivo de la infección con VMC requiere la demostración de las inclusiones virales mediante examen citológico, anticuerpo fluorescente directo de especímenes citológicos o histopatológicos, o histopatología. En ocasiones se reconocen inclusiones virales en los eritrocitos, leucocitos y precursores leucocitarios de los perros infectados. Las inclusiones en general se presentan durante sólo 2-9 días luego *de la infección, por ello no suelen encontrarse cuando* se nota la sintomatología. Las inclusiones pueden identificarse con mayor facilidad en los extendidos de la capa flogística o aspirados medulares que en la sangre periférica. Las partículas virales pueden detectarse mediante inmunofluorescencia en las células de tonsilas, vías respiratorias, vías urinarias, raspados conjuntivales y LCR durante 5-21 días luego de la infección.

Tratamiento

El tratamiento para la infección con VMC es inespecífico y de sostén. Las infecciones bacterianas secundarias del conducto gastrointestinal y sistema respiratorio son comunes y deben tratarse con los antibióticos *apropiados (véase cap. 98). Los anticonvulsivos se ad*ministran según se requiera para el control de las crisis (véase cap. 69), pero no hay una terapia efectiva conocida para el mioclono coreico. La administración de corticosteroides puede ser de provecho en algunos perros con enfermedad del SNC por infección crónica, pero se la contraindica en los casos agudos. El pronóstico para los perros con moquillo del SNC es malo.

Aspectos zoonóticos y profilaxis

El VMC sobrevive en los exudados durante aproximadamente 20 minutos y es susceptible a la mayoría de los desinfectantes hospitalarios de rutina. Los perros con signos gastrointestinales o respiratorios requieren alojamiento en soledad para evitar la aerosolización a poblaciones susceptibles. Se requiere prudencia para evitar la transmisión mediante fomites (véase cap. 99). Los perros con signos del SNC en general no excretan virus hacia el ambiente.

Los cachorros deben ser vacunados con un producto vivo modificado a las 6-8 semanas y recibir refuerzos cada 3 semanas hasta al menos las 14 semanas de edad (véase cap. 99). La inmunidad declina con el tiempo, por ello se indican los refuerzos. Los anticuerpos maternos pueden bloquear las vacunas. En los cachorros de alto riesgo, la administración de vacunas de sarampión induce anticuerpos heterólogos que protegerán contra el VMC a medida que disminuyan los anticuerpos maternos. La vacuna de sarampión puede darse en forma concurrente con otra de moquillo vivo modificado pero no antes de las 6 semanas o después de las 12 semanas de edad. Un *mínimo de dos refuerzos deben seguir a la vacuna de* sarampión inicial. La vacunación no es tan efectiva si la temperatura corporal es de 39,5°C o mayor.

La enfermedad por VMC ha ocurrido en algunos perros vacunados y rara vez se la atribuye a los productos vivos modificados. La enfermedad clínica desarrolla en los perros vacunados si el huésped es in-

munodeficiente, está infectado con el virus antes de la vacunación, tiene niveles de anticuerpos maternos supresores o la vacunación es incompleta (véase cap. 99). Como alternativa, la vacuna pudo haber sido inactivada por manipulación inadecuada o no es protectora contra todas las cepas de campo del VMC. La encefalitis del moquillo desarrolla luego de las vacunas modificadas en algunos perros coinfectados con el parvovirus; la administración de vacunas vivas modificadas debe retardarse en los perros que muestran sintomatología compatible con infección parvoviral. La trombocitopenia se asocia con las vacunas vivas modificadas. Aunque el sangrado espontáneo es raro, los procedimientos de rutina y cirugía deben posponerse durante un mínimo de 4 semanas luego de la vacunación. No se demostró riesgo para la salud humana en asociación con el VMC.

INFECCIONES CORONAVIRALES FELINAS

Etiología y epidemiología

Los coronavirus que causan enfermedad en el gato incluyen el virus de la peritonitis infecciosa felina (VPIF) y coronavirus entérico felino (CVEF). La infección entérica en general redunda en signos gastrointestinales leves; la sistémica puede inducir un síndrome clínico con diversas manifestaciones comúnmente referido como *peritonitis infecciosa felina* (PIF). Existen múltiples cepas de campo del CVEF y VPIF, con grados variables de virulencia. Las mutaciones o cepas recombinantes de coronavirus capaces de inducir PIF desarrollan en el conducto gastrointestinal de algunos gatos infectados.

Sobre la base de estudios de seroprevalencia, más del 80% de los gatos en criaderos y entre el 16 y 67% de la población felina general han sido expuestos a un coronavirus. La incidencia de PIF en las residencias con 1 o 2 gatos es de aproximadamente 1 en 5000. La mayoría de los casos de PIF desarrollan en residencias con múltiples gatos o criaderos.

Los coronavirus se excretan en las heces y secreciones oronasales. Aunque se desconoce la prevalencia de la transmisión transplacentaria, un estudio epidemiológico sugirió que ella es poco probable. La infección ocurriría primariamente por la ingestión o inhalación del virus. Después de la inoculación experimental, el VPIF puede recuperarse de los gatos infectados durante alrededor de 14 días. Los resultados de un estudio epidemiológico sugirieron que aproximadamente el 30% de los gatos adultos seropositivos son excretores activos del virus. Los virus se replican en las tonsilas y células epiteliales de la faringe, mucosa respiratoria e intestino delgado. La enfermedad clínica resultante del CVEF se relaciona con la inflamación asociada con la replicación viral en las células epiteliales ileales y yeyunales. Los coronavirus con capacidad para infectar los monocitos pueden causar viremia y diseminarse por todo el cuerpo, con la posibilidad de inducir PIF. La forma efusiva de la enfermedad desarrolla en los gatos con respuestas inmunes mediadas por células insuficientes; la forma no efusiva desarrolla en gatos con inmunidad mediada por células parcial. La forma efusiva de la enfermedad es una vasculitis por complejos inmunes caracterizada por derrame de un líquido proteico dentro del espacio pleural, cavidad peritoneal, espacio pericárdico y espacio subcapsular de los riñones. En la forma no efusiva, las lesiones piogranulomatosas o granulomatosas desarrollan en múltiples tejidos, sobre todo ojos, encéfalo, riñones e hígado.

Una serie de factores puede influir sobre la enfermedad clínica asociada con el VPIF, incluyendo virulencia de la cepa, dosis del virus, ruta de infección, estado inmune del huésped, factores del huésped genéticamente determinados, presencia de infecciones concurrentes y exposición previa o no a los coronavirus. Los gatos puros parecen tener mayor riesgo de PIF; esto puede ser por el aumento del riesgo a la exposición a cepas patógenas en alojamientos hacinados. Como alternativa, la reducida variabilidad del complejo de histocompatiblidad mayor (MHC) en los gatos endocriados puede predisponer a la infección de los macrófagos con el VPIF. Las infecciones respiratoria y con el virus de leucemia felina pueden incrementar el riesgo para la PIF, sugiriendo que el estado inmunológico del huésped es importante para determinar el desarrollo de la enfermedad clínica. El refuerzo de la infectividad viral dependiente de anticuerpo sucede cuando los macrófagos son infectados con mayor eficiencia por el virus en complejos con el anticuerpo que con el virus en solitario. Los gatitos seropositivos con infección experimental desarrollan una PIF acelerada en comparación con los seronegativos al ser expuestos al VPIF. Sin embargo, este fenómeno parece ser raro en los gatos con infección natural.

Hallazgos clínicos

Luego de la exposición a un coronavirus, la replicación viral inicial en la faringe, tonsilas y tejidos respiratorios puede fomentar enfermedad respiratoria superior leve. La replicación entérica por lo común cursa con fiebre, vómito y diarrea mucoide. En la infección con CVEF, los signos clínicos son autolimitantes y en general responden al cuidado de sostén en días.

La PIF fulminante puede ocurrir en gatos de cualquier edad, pero en general se la reconoce en ejemplares menores de 5 años; la mayoría de los gatos con

esta enfermedad es menor del año. En los brotes en criaderos, por lo usual se afectan 1 o 2 gatitos en una camada. Cuando se afectan múltiples gatos, es posible que el VPIF se haya introducido por primera vez o que una cepa virulenta se ha introducido o mutado en la población. La anorexia, pérdida ponderal y malestar general son las alteraciones frecuentes (tabla 102-2). En ocasiones se observan ictericia, inflamación ocular, distensión abdominal, disnea o anormalidades del SNC.

La fiebre y pérdida ponderal son comunes en las formas efusiva y no efusiva. Las membranas mucosas pálidas o petequias se notan en algunos gatos. La PIF es una de las causas más corrientes de ictericia en los gatos menores de 2 años; el tamaño hepático puede ser normal o agrandado y la marginación en general es irregular. La distensión abdominal es común; puede haber sucusión positiva y a veces se palpan masas (piogranulomas) en el omento, mesenterio e intestinos. Los riñones pueden ser pequeños (enfermedad crónica) o grandes (enfermedad aguda o efusión subcapsular); la marginación renal suele ser irregular. La efusión pleural puede redundar en disnea y un patrón respiratorio restrictivo (superficial y rápido) así como también tonos cardíacos y ruidos respiratorios apagados. Los machos felinos a veces tienen agrandamiento escrotal resultante de la acumulación de líquido.

La uveítis anterior y coriorretinitis son más frecuentes con la forma no efusiva de la enfermedad y pueden ser la única manifestación. La enfermedad piogranulomatosa puede desarrollar en cualquier punto del SNC, dando origen a una variedad de signos neurológicos tales como convulsiones, paraparesia y nistagmo.

Los coronavirus felinos se han sugerido como causa de falla en la concepción, aborto espontáneo, mortinatos y defectos congénitos, así como también el síndrome del gatito debilitado (complejo de mortalidad de gatitos). Sin embargo, un estudio epidemiológico reciente no logró vincular al coronavirus felino con fallas reproductivas o mortalidad de gatitos neonatos.

Diagnóstico

Múltiples anormalidades hematológicas, bioquímicas séricas, urinarias, radiográficas, ultrasonográficas y del LCR desarrollan en gatos con PIF, pero ninguna es patognomónica. Son comunes la anemia normocítica, normocrómica, arregenerativa; leucocitosis neutrofílica y linfopenia. En algunos gatos se produce coagulación intravascular diseminada resultante en trombocitopenia. La hiperproteinemia con o sin hipoalbuminemia puede ocurrir; son comunes las gammapatías policlonales por aumento de las α_2-globulinas y gammaglobulinas. Las gammapatías monoclonales son excepcionales. Todos los hallazgos son compatibles con una inflamación crónica y no demuestran la presencia de PIF. La hiperbilirrubinemia con incrementos variables de las actividades alanina aminotransferasa y fosfatasa alcalina ocurren en algunos gatos con enfermedad hepática. Los incrementos en las actividades lipa-

TABLA 102-2

Manifestaciones clínicas sugestivas de la peritonitis infecciosa felina

Reseña y anamnesis
- Gatos menores de 5 años o mayores de 10 años
- Gato de raza pura
- Adquisición en criadero o radicado en residencia con múltiples gatos
- Antecedentes de enfermedad respiratoria o gastrointestinal autolimitante leve
- Evidencia serológica de infección con el virus de leucemia felina
- Signos inespecíficos de anorexia, pérdida ponderal o depresión
- Convulsiones, nistagmo o ataxia
- Curso agudo fulminante en gatos con enfermedad efusiva
- Curso crónico intermitente en gatos con enfermedad no efusiva
- Falla reproductiva o complejo de mortalidad de gatitos

Examen físico
- Fiebre
- Pérdida ponderal
- Membranas mucosas pálidas con o sin petequias
- Disnea con un patrón respiratorio restrictivo
- Tonos cardíacos o ruidos pulmonares apagados
- Distensión abdominal con onda líquida con o sin tumefacción escrotal
- Ictericia con o sin hepatomegalia
- Coriorretinitis o iridociclitis
- Anormalidades neurológicas multifocales
- Riñones de márgenes irregulares con o sin renomegalia
- Linfadenopatía mesentérica
- Esplenomegalia

Anormalidades clinicopatológicas
- Anemia arregenerativa
- Leucocitosis neutrofílica con o sin desvío a la izquierda
- Linfopenia
- Hiperglobulinemia caracterizada como gammapatía policlonal con incremento de las α_2 y gammaglobulinas; las gammapatías monoclonales son raras
- Exudado aséptico piogranulomatoso en espacio pleural, cavidad peritoneal o espacio pericárdico
- Incremento de las concentraciones proteicas y pleocitosis neutrofílica en el líquido cefalorraquídeo
- Título inmune positivo
- Inflamación piogranulomatosa o granulomatosa en localización perivascular de muestras histopatológicas
- Resultados positivos de la inmunofluorescencia o reacción en cadena de la polimerasa sobre exudados pleurales o peritoneales

sa y amilasa en suero o efusiones peritoneales pueden detectarse en los gatos con afección pancreática. La azotemia prerrenal, azotemia renal y proteinuria son las anormalidades renales más comunes. Las placas radiográficas pueden revelar efusiones pleurales, pericárdicas o peritoneales; hepatomegalia; o renomegalia. La linfadenopatía en la raíz mesentérica puede causar masas en algunos casos. La ultrasonografía puede emplearse para confirmar la presencia de colecta abdominal en los gatos con efusiones mínimas y para evaluar el páncreas, hígado y riñones. Las concentraciones proteicas (> 30 mg/dl) y los recuentos de células nucleadas (40 a 1600 células/µl; con predominio de los neutrófilos en la mayoría de los casos) suelen aumentar en el LCR de los gatos con afección del SNC.

Las efusiones de los gatos con PIF son estériles e incoloras o de coloración pajiza. Pueden contener hebras de fibrina y coagular al ser expuestas al aire. La concentración proteica del líquido por lo común varía de 3,5 a 12 g/dl. Las poblaciones celulares inflamatorias mixtas de linfocitos, macrófagos y neutrófilos son comunes; los neutrófilos no degenerados predominan en la mayoría de los casos, pero en algunos gatos el tipo celular primario está representado por el macrófago. La medición de las concentraciones proteicas en las efusiones puede colaborar con el diagnóstico de la PIF efusiva. Si la proporción albúmina:globulina es mayor de 0,81 o el componente albúmina es mayor del 48% de la concentración proteica total, la PIF es poco probable. Por el contrario, la PIF es probable si la concentración de gammaglobulina es mayor del 32% de la concentración proteica total o si la concentración proteica total es mayor de 3,5 g/dl y el componente globulina supera el 50% de la concentración proteica total.

La detección de anticuerpos séricos es de escaso interés en la evaluación de los gatos por PIF. La infección con cualquier coronavirus puede causar anticuerpos de reacción cruzada; en consecuencia, un título inmune positivo no indica PIF, protección contra la enfermedad o predicción del resultado. Como los métodos no están estandarizados, los resultados de los diferentes laboratorios por lo común no se correlacionan. Los anticuerpos contra los productos séricos bovinos vacunales pueden inducir resultados positivos falsos en algunos análisis serológicos. Los gatos con PIF en ocasiones son seronegativos por la rápida progresión de la enfermedad con incremento retardado del título, desaparición del anticuerpo en los estadios terminales de la enfermedad o formación de complejos inmunes. Los anticuerpos maternos declinan hasta concentraciones indetectables a las 4-6 semanas de edad; los gatitos infectados en el período posnatal se vuelven seropositivos a las 8-14 semanas de vida. Por ello, la serología de los gatitos puede aprovecharse para prevenir la diseminación de los coronavirus (véase Aspectos zoonóticos y profilaxis). Los estudios serológicos se indican como procedimiento selectivo en las colonias de reproductores que son seronegativas, porque el virus parece ser secretado por cerca del 30% de los gatos sanos seropositivos.

El diagnóstico presuntivo de la PIF por lo usual se fundamenta en la combinación de hallazgos clínicos y clinicopatológicos. La forma efusiva de la enfermedad puede diagnosticarse empleando la valoración de las efusiones según lo detallado. En forma reciente se comunicaron valores predictivos positivo y negativo de los estudios individuales y en combinaciones para el diagnóstico de la enfermedad no efusiva. La combinación de hiperglobulinemia, título inmune ≥ 160 y linfopenia tuvieron un valor predictivo positivo del 88%.

El diagnóstico definitivo de la PIF se fundamenta en la detección de los hallazgos histopatológicos característicos, aislamiento viral o demostración del virus en las efusiones pleurales o peritoneales mediante inmunofluorescencia o reacción en cadena de la polimerasa. El aislamiento viral carece de practicidad clínica. La inmunofluorescencia directa realizada con efusiones pleurales y peritoneales citocentrifugadas documentó coronavirus en 20 de 21 gatos (95,2%) con PIF confirmada en la histopatología. La reacción en cadena de la polimerasa para la detección de los coronavirus ha sido evaluada por precisión diagnóstica en un número reducido de gatos. Las reacciones positivas se detectaron en las efusiones pleurales o peritoneales de 13 sobre 15 gatos con PIF efusiva. En la actualidad, la detección de los coronavirus mediante PCR en sangre entera no parece correlacionarse con el desarrollo de la PIF. Se debe clarificar si estas técnicas pueden diferenciar con eficacia entre las múltiples cepas de campo del VPIF y los CVEF no patógenos.

Tratamiento

Como es difícil establecer el diagnóstico antemortem de la PIF, es casi imposible la valoración de estudios sobre los resultados terapéuticos. Un porcentaje reducido de los gatos tienen remisión espontánea, sumando confusión sobre la respuesta al tratamiento. La atención de sostén, incluyendo la corrección de anormalidades hidroelectrolíticas, debe implementarse en los gatos con PIF según se requiera.

El tratamiento óptimo de la PIF combinaría la eliminación del virus con supresión de la función del linfocito B y estimulación de la función del linfocito T. Se ha demostrado la inhibición in vitro de la replicación del VPIF con un número de drogas incluyendo ribavirina, interferón-α humano, interferón-β fibroblástico felino, arabinósido de adenina y anfotericina B. Lamentablemente, la ribavirina no logró proteger los gatos contra la PIF en un estudio de desafío. La combinación de interferón y *Propionibacterium acnes* prolongó la sobrevi-

da en algunos gatos con infección experimental pero sin proteger contra la enfermedad fatal. Hasta el momento, no se conoce un tratamiento antiviral de éxito uniforme; sin embargo, algunos clínicos comunicaron respuestas positivas potenciales al interferón-α (véase Virus de leucemia felina). La administración del interferón-α en dosis de 10.000-30.000 U/kg SC 1 vez puede causar remisión temporal en los gatos con la forma efusiva y tiene mínimos efectos adversos. Esta terapia puede ser satisfactoria durante semanas a meses, porque los gatos pueden generar anticuerpos contra la proteína recombinante humana.

Como la enfermedad resultante de la PIF es secundaria a las reacciones inmunomediadas contra el virus, la modulación de la reacción inflamatoria es la principal forma de terapia paliativa. La prednisona o prednisolona en general se administra por boca en dosis de 50-100 mg/m^2 por día. La administración concurrente de ciclofosfamida (50 mg/m^2 bucal cada 24 horas, 4 días por semana), melfalan (0,5 mg bucal cada 48 horas) o clorambucilo (20 mg/m^2 bucal cada 2-3 semanas) se ha recomendado con mayor frecuencia. Los antibióticos carecen de efectos antivirales primarios pero pueden estar indicados para el tratamiento de la infección bacteriana secundaria. Los esteroides anabólicos (estanozolol; 1 mg bucal cada 12 horas), aspirina (10 mg/kg bucal cada 48-72 horas) y ácido ascórbico (125 mg bucal cada 12 horas) también se recomendaron para el tratamiento de la PIF. No debe administrarse terapia citotóxica en los gatos anoréxicos.

La mayoría de los gatos con signos clínicos sistémicos de PIF mueren o requieren eutanasia dentro de los días a meses del diagnóstico. La forma efusiva de esta enfermedad conlleva un pronóstico grave. Dependiendo del sistema orgánico interesado y la magnitud de las manifestaciones clínicas polisistémicas, los gatos con enfermedad no efusiva tendrán tiempos de sobrevida variables. Los gatos con PIF ocular pueden responder al tratamiento antiinflamatorio o enucleación del ojo afectado y tienen mejor pronóstico que los pacientes con PIF sistémica.

Aspectos zoonóticos y profilaxis

La prevención de la infección coronaviral se logra mejor evitando la exposición al virus. Aunque las partículas virales del VPIF pueden sobrevivir hasta 7 semanas en las secreciones desecadas, los desinfectantes rutinarios las inactivan. Los estudios epidemiológicos sugieren que:

- algunos gatos seropositivos sanos excretan virus
- los gatos seronegativos tienen escasas probabilidades de excretar virus
- los gatitos no suelen infectarse por ruta transplacentaria
- los anticuerpos maternos declinan hacia las 4-6 semanas de edad
- los gatitos tienden a ser infectados por el contacto con gatos diferentes de sus madres después de la caída de los anticuerpos maternos
- los anticuerpos anticoronavirus resultantes de la infección natural desarrollan hacia las 8-14 semanas de edad

Estas observaciones condujeron a recomendar que los gatitos nacidos en criaderos con gatos seropositivos deben alojarse sólo con la madre y hermanos hasta la venta, analizarse por anticuerpos anticoronavirus a las 10 semanas de edad y deben venderse sólo si son seronegativos. Sería óptimo mantener una residencia seronegativa y no permitir que los gatos tomen contacto con otros congéneres.

Está disponible una cepa coronaviral mutante de administración intranasal que induce respuesta inmune de mucosa pero mínima respuesta inmune sistémica. Esta cepa no induce PIF. Los estudios de retropasajes no lograron mostrar reversión a una cepa capaz de hacer la replicación polisistémica. La mayoría de los gatos con efectos adversos sólo exhibieron signos leves asociados con la colocación del líquido intranasal. La vacuna no parece potenciar el refuerzo dependiente del anticuerpo de la infectividad viral cuando se administra en gatos previamente seropositivos. La estimulación de las respuestas inmunes asociadas a membrana mediante la vacuna bloquea la diseminación de los coronavirus contactados durante el período inmune. La vacuna parece ser efectiva al menos en algunos gatos. No se sabe si ella protege contra todas las cepas de campo, mutaciones o recombinantes. La vacuna tal vez no sea efectiva en los gatos infectados con anterioridad. La vacunación induce títulos inmunes dificultando la interpretación de los resultados serológicos en los gatos vacunados que exhiben sintomatología de PIF. La vacuna está indicada para los gatos seronegativos con riesgo de exposición a los coronavirus (véase cap. 99). No se conoce la transferencia zoonótica del VPIF o CVEF a los seres humanos.

VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA FELINA

Etiología y epidemiología

El virus de inmunodeficiencia felina (VIF) es un virus exógeno de ARN simple de la familia Retroviridae, subfamilia Lentivirinae. El virus es morfológicamente similar al virus de la inmunodeficiencia humana, pero antigénicamente diferente. Al igual que el ViLeF, el VIF elabora la enzima transcriptasa inversa para catalizar la inserción del ARN viral dentro del genoma del huésped. Las múltiples cepas de campo de VIF tienen variaciones genéticas y diferentes propiedades biológicas.

La infección con el VIF tiene distribución mundial. La seroprevalencia en los Estados Unidos difiere según el estudio, pero oscila del 1,2 al 4% en gatos clínicamente normales o de bajo riesgo y del 11,6 al 14% en gatos clínicamente enfermos o de alto riesgo. Las mordeduras se consideran la ruta primaria de la transmisión; los gatos machos mayores de 6 años y de exteriores son los que se infectan con mayor regularidad. Se sospecha que la infección transplacentaria rara vez ocurre, pero se ha documentado la transmisión posnatal a los gatitos con leche de las gatas VIF-positivas. La transmisión con artrópodos y venérea parece ser poco probable.

El VIF se replica en los linfocitos T (CD4+ y CD8+), linfocitos B, macrófagos y astrocitos. La fase primaria de la infección ocurre cuando el virus se disemina a través del cuerpo, creando al comienzo un estado febril leve, neutropenia y linfadenopatía reactiva generalizada. Luego desarrolla un período latente subclínico de extensión variable; la duración de este período se relaciona en parte con la cepa viral y edad del gato al ser infectado. La edad mediana de los gatos sanos con infección natural y de aquellos con enfermedad clínica es más o menos de 3 y 10 años, respectivamente, sugiriendo un período latente de 7 años para la mayoría de las cepas virales. Cuando los gatos son inoculados con la cepa Petaluma, la evidencia clinicopatológica de inmunodeficiencia se nota dentro de los 14 meses posinfección, pero la enfermedad clínica no ocurre durante años. La infección crónica experimental y natural redunda en una reducción lenta del número de linfocitos CD4+, respuesta a los mitógenos e hipoproducción de la interleucina-2. Las respuestas inmunes humorales, función neutrofílica y función de las células asesinas naturales también se afectan. Dentro de los meses a años, desarrolla un estado de inmunodeficiencia similar al del SIDA humano. La coinfección con el ViLeF potencia las fases primaria y de inmunodeficiencia del VIF. La coinfección con la *Haemobartonella felis, Toxoplasma gondii,* herpesvirus felino 1 y calicivirus felino así como también la inmunización no potencian la inmunodeficiencia asociada al VIF.

Hallazgos clínicos

Los signos clínicos de la infección con el VIF pueden derivar de los efectos virales directos o infecciones secundarias que se producen luego del desarrollo de la inmunodeficiencia (tabla 102-3). La mayor parte de los síndromes clínicos diagnosticados en los gatos VIF-positivos también ocurren en los gatos libres del virus; esto es un inconveniente durante el estadio subclínico de la infección. Una prueba de anticuerpo positivo no demuestra inmunodeficiencia o enfermedad debida al VIF y no indica necesariamente un pronóstico malo.

TABLA 102-3

Síndromes clínicos asociados con la infección por VIF y posibles agentes oportunistas

Síndrome clínico	Efecto viral primario	Agentes oportunistas
Dermatológico/otitis externa	Ninguno	Bacterias; *Mycobacterium* atípico; *Otodectes cynotis; Demodex cati; Notoedres cati;* dermatofitosis; *Cryptococcus neoformans;* coxpox
Gastrointestinal	Diarrea del intestino delgado	*Cryptosporidium* sp; *Isospora* sp; *Giardia* sp; *Salmonella* sp; *Campylobacter jejuni*
Glomerulonefritis	Sí	Bacterias; ViLeF; PIF
Hematológico	Anemia arregenerativa; neutropenia; trombocitopenia	*H. felis;* ViLeF
Neoplasia	Desórdenes mieloproliferativos; linfoma; carcinomas; sarcomas	ViLeF
Neurológico	Anormalidades del comportamiento	*T. gondii; C. neoformans;* PIF; ViLeF
Ocular	Pars planitis	*T. gondii; C. neoformans;* PIF
	Uveítis anterior	*T. gondii; C. neoformans;* PIF; ViLeF
Neumonía/neumonitis	Ninguno	Bacterias; *T. gondii; C. neoformans*
Piotórax	Ninguno	Bacterias
Falla* renal	Sí	Bacterias; PIF; ViLeF
Estomatitis	Ninguno	Calicivirus; hipermultiplicación de la flora bacteriana; candidiasis
Vías respiratorias superiores	Ninguno	Herpesvirus felino 1; hipermultiplicación de la flora bacteriana; *C. neoformans*
Infección de vías urinarias	Ninguno	Bacterias

*Véase capítulo 44 para las definiciones de falla/insuficiencia renal.

El VIF primario (agudo) está caracterizado por fiebre y linfadenopatía. Los propietarios por lo común presentan a los gatos VIF-positivos en el estadio de inmunodeficiencia para evaluación de signos inespecíficos tales como anorexia, pérdida ponderal y depresión, o por anormalidades asociadas con sistemas orgánicos específicos. Cuando se diagnostica un síndrome clínico en un gato seropositivo con VIF, la pesquisa debe incluir estudios diagnósticos para otras etiologías potenciales (véase tabla 102-3).

Los síndromes clínicos resultantes de los efectos virales primarios comprenden diarrea crónica del intestino delgado, anemia arregenerativa, trombocitopenia, neutrofilia, linfadenopatía, pars planitis, uveítis anterior, glomerulonefritis, insuficiencia renal e hiperglobulinemia. Las anormalidades conductuales con *demencia, ocultamiento, furia, evacuación inapropiada* y vagabundeo son las manifestaciones neurológicas más frecuentes de la infección con VIF. En ocasiones se presentan convulsiones, nistagmo, ataxia y anormalidades de nervios periféricos, que pueden deberse a los efectos virales primarios. Los tumores linfoides, enfermedades mieloproliferativas y diversos carcinomas y sarcomas se han detectado en los gatos VIF-positivos, ViLeF-negativos, sugiriendo una potencial asociación entre VIF y cáncer. La neoplasia linfoide en los gatos VIF-positivos con mayor frecuencia es extranodal y ocurre en pacientes añosos.

Diagnóstico

La neutropenia, trombocitopenia y anemia arregenerativa son las anormalidades hematológicas más corrientes asociadas con la infección por VIF. La monocitosis y linfocitosis se presentan en algunos gatos y pueden relacionarse con el virus o la infección crónica con patógenos oportunistas. El examen citológico de aspirados de médula ósea puede revelar la detención de la maduración (mielodisplasia) o leucemia. La declinación progresiva de los linfocitos CD4+, una meseta o incremento paulatino de los linfocitos CD8+ y la inversión de la proporción CD4+/CD8+ se verifican con el tiempo en los gatos infectados en forma experimental. Es posible una variedad de alteraciones bioquímicas en función del síndrome asociado con VIF que está teniendo lugar. La azotemia renal e hiperglobulinemia son los cambios más factibles relacionados con los efectos virales directos. La hiperglobulinemia en general es de carácter policlonal. La infección con VIF no genera signos radiográficos patognomónicos.

Los anticuerpos anti-VIF se detectan en suero mediante el análisis enzimoinmunosorbente (ELISA). La seroconversión ocurre 2-4 semanas posinoculación en los casos experimentales; por ello, las reacciones negativas falsas pueden suceder durante la infección peraguda. Las reacciones positivas falsas pueden ocurrir con el método ELISA. Los resultados ELISA-positivos deberían confirmarse con el inmunoanálisis Western blot, especialmente si el gato con resultados positivos es sano o proviene de una población con bajo riesgo a la infección. Los gatitos pueden tener anticuerpos calostrales detectables hasta las 12-14 semanas de edad y no se los debería testear hasta al menos las 14 semanas de vida. La detección de los anticuerpos anti-VIF en el suero documenta la exposición y se correlaciona bien con infección persistente pero no con la enfermedad inducida por el virus. Puesto que muchos de los síndromes clínicos asociados con el VIF pueden deberse a las infecciones oportunistas, los procedimientos diagnósticos adicionales pueden determinar las etiologías tratables (véase tabla 102-3). Por ejemplo, muchos gatos VIF-positivos con uveítis están coinfectados con *T. gondii y a menudo responden a la administración* de drogas anti-*Toxoplasma* (véase cap. 104).

La infección con VIF puede confirmarse mediante aislamiento viral o reacción en cadena de la polimerasa. Estos procedimientos están disponibles sólo en algunos laboratorios y carecen de practicidad clínica.

Tratamiento

Como los gatos VIF-positivos no necesariamente están inmunosuprimidos o enfermos por el virus, el paciente debe ser evaluado y tratado por otras etiologías potenciales del síndrome clínico. Algunos gatos VIF-positivos son inmunodeficientes; si se identifican enfermedades infecciosas, se implementan drogas bactericidas con la dosis superior del rango posológico. Se puede requerir antibioticoterapia crónica o múltiples períodos de tratamiento.

La administración de antivirales como el AZT inhibidor de la transcriptasa inversa (Retrovir, véase Virus de leucemia felina) tuvo mínimo éxito en el tratamiento del VIF. Los inmunoestimulantes como la interleucina-2 y γ-interferón pueden prescribirse con mayor frecuencia, pero no hay información controlada. La administración de α-interferón, similar al caso para el ViLeF, puede ser de beneficio en algunos pacientes.

Aspectos zoonóticos y profilaxis

Manteniendo al gato en el interior del hogar para evitar riñas y testeando a los nuevos ejemplares antes de su introducción en una residencia con múltiples gatos seronegativos se previenen la mayor parte de los casos de VIF. La transmisión mediante fomites es inusual porque el virus no se transmite con facilidad por el contacto casual, es susceptible a la mayoría de los desinfectantes rutinarios y se destruye fuera del huésped en minutos a horas, en especial cuando se seca. La higiene de las bandejas sanitarias y comederos compartidos entre gatos con agua caliente y detergente inactiva al virus. Los gatos VIF-positivos deben ser aloja-

dos en el interior en todo momento para evitar la exposición de aquellos que son negativos y reducir la posibilidad de adquirir infecciones oportunistas. Los gatitos nacidos de madres VIF-positivas no deben lactar de ellas para evitar la transmisión. Los gatitos de madres VIF-positivas deberían ser seronegativos a las 14 semanas de edad para documentar la falla en la transmisión lactogénica o transplacentaria antes de ser vendidos. En la actualidad se están evaluando las vacunas para la prevención de la infección a VIF pero no están disponibles en el comercio.

El HIV y VIF son de morfología similar pero antigénicamente diferentes. No se documentaron anticuerpos anti-VIF en el suero de seres humanos incluso después de la exposición accidental a material infeccioso. Sin embargo, los gatos con VIF e inmunodeficiencia pueden tender a diseminar otros agentes zoonóticos hacia el ambiente humano (véase cap. 105).

VIRUS DE LEUCEMIA FELINA

Etiología y epidemiología

El virus de leucemia felina (ViLeF) es un virus ARN simple de la familia Retroviridae, subfamilia Oncovirinae. Elabora transcriptasa inversa, la cual cataliza la reacción que redunda en la formación de una copia de ADN (provirus) del ARN viral en el citoplasma de las células infectadas; el provirus se inserta dentro del genoma del huésped. Con las divisiones celulares posteriores, el provirus crea un molde para las nuevas partículas virales formadas en el citoplasma y liberadas a través de la membrana celular mediante gemación. El ViLeF está conformado por diversas proteínas centrales y de cubierta. La proteína p15e de envoltura se asocia con el desarrollo de la inmunosupresión. La proteína p27 central se presenta en el citoplasma de las células infectadas, sangre periférica, saliva y lágrimas de los gatos infectados; la detección de la p27 es la base para la mayor parte de los análisis. La glucoproteína 70 (gp70) de envoltura contiene los subgrupos antigénicos A, B o C, los cuales se asocian con la infectividad, virulencia y enfermedad causadas por las cepas individuales. Algunos gatos producen anticuerpos neutralizantes después de la exposición a la gp70. Los anticuerpos contra el antígeno de membrana celular asociado al oncornavirus felino (FOCMA) son sintetizados por algunos gatos.

La principal ruta de infección es el contacto prolongado con la saliva o secreciones nasales de los gatos infectados; el acicalamiento o uso de fuentes hídricas y alimentarias en común facilita la eficiencia de la infección. El virus no sobrevive en el ambiente, heces u orina, por ello es poco probable la transmisión mediante fomites y aerosoles. La transmisión transplacentaria, lactacional y venérea son menos importantes que el contacto casual. La infección con ViLeF tiene distribución mundial; en los Estados Unidos la seroprevalencia de la infección en gatos clínicamente sanos y enfermos es del 6,8 y 21,1%, respectivamente. La infección es más frecuente en gatos machos de exteriores entre 1 y 6 años de edad.

El virus se replica primero en la orofaringe, seguido por la diseminación a través del cuerpo hasta la médula ósea (tabla 102-4). Si ocurre la infección medular persistente, los glóbulos blancos y plaquetas infectados abandonan la médula ósea y por último ocurre la infección de estructuras epiteliales como las glándulas salivales y lagrimales. Luego de la exposición natural al ViLeF el éxito de la infección depende del subtipo o cepa viral, dosis del virus, edad del paciente y respuestas inmunológicas. Aproximadamente el 30% de los gatos expuestos experimentan viremia persistente; la infección autolimitante ocurre en el resto de los gatos. Los gatos con viremia persistente por lo usual fallecen por una enfermedad relacionada con el virus dentro de los 2-3 años. Cerca del 30% de los gatos expuestos son virémicos transitorios, desarrollan anticuerpos neutralizantes y erradican la infección dentro de las 4 a 6 semanas. En el resto de los casos se verifican infecciones latentes o secuestradas. Las infecciones latentes ocurren cuando el provirus se inserta dentro del genoma pero el gato es avirémico. En las infecciones secuestradas, el virus puede encontrarse en médula ósea, bazo, ganglios linfáticos e intestino delgado pero no en la sangre. Las infecciones latentes y secuestradas pueden ser activadas mediante la administración de corticosteroides u otras drogas inmunosupresoras.

La patogenia de los diversos síndromes inducidos por el ViLeF es compleja. Incluye la inducción del linfoma por activación de oncogenes por el virus o la inserción del provirus en el genoma de los precursores linfoides, inducción de anemia aplásica del subgrupo C por incremento en la secreción del factor α de necrosis tumoral, inmunodeficiencia secundaria a la depleción de linfocitos T (linfocitos CD4+ y CD8+) o disfunción, neutropenia, defectos de la función neutrofílica o inducción viral de sustancias promotoras del crecimiento medular que fomentan enfermedades mieloproliferativas.

Hallazgos clínicos

En general los gatos ViLeF-positivos llegan a consulta por signos inespecíficos como anorexia, pérdida ponderal y depresión o evaluación de anormalidades asociadas con sistemas orgánicos específicos. De los gatos ViLeF-positivos evaluados en la necropsia, el 23% tuvo evidencia de neoplasia (96% linfoma/leucemia) y el resto otras numerosas enfermedades no neoplásicas. Los síndromes clínicos específicos pueden derivar de efectos particulares del virus o infecciones oportu-

TABLA 102-4

Estadios de la infección con el virus de leucemia felina y los correspondientes resultados de los análisis

Estadio	Localización viral	Momento	Resultado del IFA	Resultado del ELISA
I	Replicación en los tejidos linfoides locales (tonsilar y faríngeo con exposición oronasal)	2-12 días	Negativo	Negativo
II	Diseminación en linfocitos y monocitos circulantes	2-12 días	Negativo	Positivo
III	Replicación en el bazo, ganglios linfáticos distantes y tejido linfoide asociado al intestino	2-12 días	Negativo	Positivo
IV	Replicación en células de médula ósea y criptas epiteliales intestinales	2-6 semanas	Negativo	Positivo
V	Viremia periférica, diseminación mediante los neutrófilos y plaquetas derivados de la médula ósea infectada	4-6 semanas	Positivo	Positivo
VI	Infección diseminada de células epiteliales con secreción viral en saliva y lágrimas	4-6 semanas	Positivo	Positivo

Modificado de Rojko JL, Kociba GJ. *J Am Vet Med Assoc* 199:1305-1310, 1991.

nistas secundarias al estado de inmunosupresión. Una prueba retroviral positiva no demuestra enfermedad inducida por el ViLeF. Cuando se diagnostica un síndrome clínico en un gato ViLeF-positivo, la pesquisa debe incluir estudios diagnósticos por otras etiologías potenciales. Los agentes oportunistas detallados para el VIF también son habituales en los gatos ViLeF-positivos (véase tabla 102-3).

La estomatitis bacteriana o caliciviral ocurre en algunos gatos ViLeF-positivos por la inmunosupresión. La infección con ViLeF puede causar vómito y diarrea por una enteritis de clínica e histopatología semejantes a la panleucopenia, linfoma alimentario o infecciones secundarias resultantes del estado de inmunosupresión. La ictericia en los gatos ViLeF-positivos puede ser prehepática por la destrucción inmunomediada de los glóbulos rojos inducida por el virus o secundaria a la infección por *Haemobartonella felis;* hepática por el linfoma hepático, lipidosis hepática y necrosis hepática focal; o poshepática por linfoma alimentario. Algunos gatos ViLeF-positivos ictéricos pueden tener infección concurrente con el virus de la peritonitis infecciosa felina o el *T. gondii.*

En ciertos gatos ViLeF positivos se producen signos clínicos de rinitis o neumonía por las infecciones secundarias. La disnea por el linfoma mediastínico o tímico ocurre en algunos casos. Estos gatos en general son menores de 3 años y pueden tener reducida la elasticidad torácica anterior a la palpación así como también tonos cardíacos y sonidos pulmonares apagados si hay efusión pleural.

El linfoma mediastínico, multicéntrico y alimentario es la neoplasia más frecuente asociada con el ViLeF; también se presenta la hiperplasia linfoide.*El linfoma alimentario suele interesar al intestino delgado, ganglios linfáticos mesentéricos, riñones e hígado de gatos gerontes. El linfoma renal puede ser unilateral o bilateral, con riñones que suelen estar agrandados e irregulares al examen físico. Los fibrosarcomas desarrollan en ocasiones en pacientes jóvenes coinfectados con ViLeF y el virus de sarcoma felino. Las leucemias linfocítica, mielógena, eritroide y megacariocítica son secundarias a la infección con ViLeF; las leucemias eritroides y mielomonocíticas son las más prevalentes. La anamnesis y hallazgos del examen físico son inespecíficos. Para información adicional véanse los capítulos 82 y 83.

La falla renal ocurre en algunos gatos ViLeF-positivos por linfoma o glomerulonefritis. Los gatos afectados son presentados a la consulta por poliuria, polidipsia, pérdida ponderal e inapetencia durante los últimos estadios de la enfermedad. La incontinencia urinaria resultante de la incompetencia esfinteriana o hiperactividad del detrusor ocurre en ciertos gatos; con mayor frecuencia se destaca la incontinencia nocturna con vejiga urinaria pequeña.

Algunos gatos ViLeF-positivos son presentados por miosis, blefarospasmo u ojos turbios por linfoma ocular. La turbidez del humor acuoso, lesiones en masa, precipitados queráticos, luxaciones lenticulares y glaucoma son anormalidades frecuentes en el examen oftalmológico. Es improbable que el ViLeF provoque uveítis sin linfoma. Las anormalidades neurológicas en los gatos ViLeF-positivos comprenden anisocoria, ataxia, debilidad, tetraparesia, paraparesia, cambios en el comportamiento e incontinencia urinaria. La enfermedad del sistema nervioso tiende a desarrollar como resultado de polineuropatías o linfoma. La enfermedad intraocular y del sistema nervioso en los gatos ViLeF-positivos puede suceder por la infección con otros agentes incluyendo VPIF, *Cryptococcus neoformans* o *T. gondii.*

El aborto, mortinatos o infertilidad ocurren en algunas gatas ViLeF-positivas. Los gatitos infectados en

el útero que sobreviven al parto en general desarrollan síndromes acelerados o fallecen como parte del complejo de mortalidad neonatal.

Algunos gatos ViLeF-positivos son presentados con claudicación o debilidad debido a la poliartritis neutrofílica atribuida a los depósitos de complejos inmunes. La exostosis cartilaginosa múltiple se presenta en algunos gatos y puede guardar relación con el ViLeF.

Diagnóstico

Una variedad de anormalidades hematológicas, bioquímicas, urinarias y radiográficas inespecíficas ocurren en los gatos ViLeF-positivos. La anemia arregenerativa sola o en combinación con un menor número de linfocitos, neutrófilos y plaquetas circulantes son comunes en los gatos ViLeF-positivos. La presencia de grandes cantidades de glóbulos rojos nucleados circulantes o de un mayor volumen corpuscular medio (VCM) sin la reticulocitosis apropiada es frecuente; el examen de la médula ósea a menudo documenta la detención de la maduración en la línea eritroide. La destrucción inmunomediada de los eritrocitos puede estar inducida por el ViLeF y ocurre en los gatos coinfectados con la *H. felis;* la anemia regenerativa, microaglutinación eritrocitaria y reacción de Coombs directa positiva son comunes en tales pacientes. La neutropenia y trombocitopenia ocurren por la supresión de la médula ósea o destrucción inmunomediada. Los gatos ViLeF-positivos con el síndrome panleucopénico tienen signos gastrointestinales y neutropenia; es difícil diferenciarlos de aquellos infectados con el virus de la panleucopenia. Los gatos con tal síndrome panleucopénico por lo usual tienen anemia y trombocitopenia, anormalidades rara vez vinculadas con el virus de la panleucopenia. La azotemia, hiperbilirrubinemia, bilirrubinuria e incremento de la actividad enzimática hepática son anormalidades bioquímicas comunes. La proteinuria ocurre en algunos gatos ViLeF-positivos con glomerulonefritis. Los gatos con linfoma tienen lesiones en masa reconocibles en la radiología, dependiendo del sistema orgánico afectado. El linfoma mediastínico o tímico puede redundar en efusión pleural. El linfoma alimentario puede ocasionar patrones intestinales obstructivos.

El linfoma puede diagnosticarse mediante evaluación citológica o histopatológica de los tejidos afectados (véase cap. 82). Como el linfoma puede reconocerse con citología y tratarse con quimioterapia, los gatos con masas mediastínicas, linfadenopatía, renomegalia, hepatomegalia, esplenomegalia y masas intestinales deben ser evaluados con citología antes de la intervención quirúrgica. En ocasiones también se identifican linfocitos malignos en los extendidos de sangre periférica, efusiones y en el líquido cefalorraquídeo.

La mayoría de los gatos con sospecha de estar infectados con el ViLeF son evaluados por los antígenos virales en los neutrófilos y plaquetas mediante anticuerpo inmunofluorescente (IFA) o en sangre entera, plasma, suero, saliva o lágrimas con ELISA. El IFA no es positivo hasta que se infecta la médula ósea. Los resultados del IFA son precisos en el 98,3% de los casos. Las reacciones negativas falsas pueden ocurrir cuando la leucopenia o trombocitopenia impiden la evaluación de un número adecuado de células. Las reacciones positivas falsas se presentan si los extendidos sanguíneos remitidos para examen son muy gruesos. Un IFA-positivo indica que el gato es virémico y contagioso; el 90-97% de los gatos IFA-positivos son virémicos de por vida. La rara combinación de resultados IFA-positivo y ELISA-negativo sugiere artificios de técnica. Los resultados ELISA-negativos se correlacionan bien con los IFA-negativos e incapacidad para aislar al ViLeF.

El virus puede detectarse en el suero con ELISA antes de la infección medular y por ello puede ser positivo en algunos gatos durante los estadios iniciales de la infección o durante la infección autolimitante aun cuando los resultados IFA sean negativos. Otras posibilidades para los resultados discordantes (ELISA-positivo e IFA-negativo) son los ELISA positivos falsos o IFA negativos falsos. Los gatos ELISA-positivos e IFA-negativos tal vez no sean contagiosos en ese momento, pero deberían ser aislados hasta un nuevo análisis 4-6 semanas después, porque puede estar ocurriendo la progresión hacia la viremia persistente e infección de células epiteliales.

Los gatos ELISA-positivos que revierten al estado negativo han desarrollado anticuerpos neutralizantes, infección latente o localizada. El aislamiento viral, IFA con células de la médula ósea, coloración inmunohistoquímica de los tejidos y reacción en cadena de la polimerasa pueden emplearse para confirmar una infección localizada o latente. Los gatos con infección lateral o localizada tal vez no sean contagiosos para otros ejemplares, pero las gatas infectadas pueden transmitir el virus a su camada durante la gestación, parto o lactación. Los gatos con infección localizada o latente pueden tener inmunodeficiencia y volverse virémicos (IFA y ELISA-positivos) después de recibir corticosteroides o luego de sufrir un estrés extremo.

En general ocurre un retardo de 1-2 semanas después del comienzo de la viremia antes que el ELISA lagrimal y salival se vuelvan positivos, de modo que estos análisis pueden ser negativos incluso cuando los resultados séricos son positivos. Los títulos de anticuerpos contra los antígenos de la envoltura (anticuerpo neutralizante) y células tumorales transformadas por el virus (FOCMA) están disponibles en algunos laboratorios de investigación, pero se desconoce la importancia pronóstica de los resultados de tales análisis.

TABLA 102-5

Regímenes terapéuticos para los gatos virémicos clinicamente enfermos infectados con el virus de leucemia felina

Agente terapéutico*	Mecanismo de acción postulado	Administración
Droga antiviral		
AZT	Inhibición de la transcriptasa inversa	20 mg/kg bucal 3 veces por día durante 7 días y luego 10 mg/kg bucal 3 veces al día. Los gatos deben ser vigilados por el desarrollo de anemia. 5 mg/kg, bucal o SC, 2 veces al día.
Inmunoterapia		
Interferón-α	Previene liberación de viriones gemantes	Diluir 1,5 x 10^6 U de interferón-α en 500 ml de solución salina estéril y congelar en alícuotas de 1 ml. Esta solución es estable durante años si se congela. Diluir 1 ml con 100 ml de solución salina para crear una concentración de 30 U/ml. Esta solución es estable durante varios meses si es refrigerada. Administrar 30 U (1 ml) bucal 1 vez por día durante 7 días, semana de por medio hasta que el gato sea clínicamente normal.
Staphylococcus A	Activación de linfocitos B y T, unión de inmunocomplejos, inducción de interferón y unión de Fc de inmunoglobulina.	Disolver un frasco de 5 mg en 3 ml de agua estéril y agregar 500 ml de solución salina estéril para administrar 10 µg/ml. Congelar en alícuotas de 5 ml. 1 ml/kg intraperitoneal 2 veces por semana durante 10 semanas seguido por 1 ml/kg intraperitoneal 2 veces por semana cada 4 semanas de por vida.
Propionibacterium acnes	Activación de macrófagos y células asesinas naturales. Incremento de la producción de interferón, factor de necrosis tumoral e interleucina-1.	0,5 ml EV 2 veces por semana durante 2 semanas seguido por 0,5 ml EV semanal durante 20 semanas o hasta que ya no se detecte el antígeno p27 en el suero.
Acemanano	Incrementa liberación del factor de necrosis tumoral, prostaglandina E_2 e interleucina-1-α por los macrófagos	2 mg/kg intraperitoneal 1 vez por semana durante 6 semanas.

Modificado de McCaw, 1994 y Hartmann y col., 1995a y 1995b.
*AZT: Retrovir, Burroughs Wellcome.
Interferón-α: Roferon, Hoffman LaRoche Inc., Nutley, NJ.
Staphylococcus A: Pharmacia, Piscataway, NJ.
Propionibacterium acnes: Immunoreglan-Inmunostimulant, ImmunoVet, Tampa, FL.
Acemanano: Carrington Laboratories, Irving, TX.

Tratamiento

Se han postulado una serie de agente antivirales para el tratamiento del ViLeF; el inhibidor de la transcriptasa inversa *azido-desoxitimidina (AZT)* es el más estudiado (tabla 102-5). Lamentablemente, en la mayoría de los casos la administración de AZT en gatos con viremia persistente no parece erradicarla. La inmunoterapia con drogas como el interferón-α, proteína A del *Staphylococcus, Propionibacterium acnes* o acemanano (véase tabla 102-5) mejora la sintomatología en algunos pacientes. La administración del interferón-α empleando el esquema de la tabla 102-5 mejora la actitud y apetito en muchos gatos infectados con retrovirus. Como la inmunoterapia en general requiere 4-6 semanas para tener efecto máximo, la administración de AZT puede estar indicada al inicio en gatos con enfermedad clínica grave. La administración del interferón-α en dosis de 10.000 U/kg SC diariamente durante varias semanas puede ser más efectiva que la terapia oral en dosis reducida.

La quimioterapia está indicada en los gatos ViLeF-positivos con neoplasia (véase cap. 82). Los agentes oportunistas deben manejarse como se indica; en general se requiere la dosis superior del rango posológico y una duración adecuada para que la antibioticoterapia sea eficiente. La administración de terapias de sostén como los agentes hematínicos, vitamina B_{12}, ácido fólico, esteroides anabólicos y eritropoyetina en líneas generales resultó una medida infructuosa en el manejo de la anemia arregenerativa. En muchos casos

se requiere transfusión sanguínea. Los gatos con anemia hemolítica autoaglutinante requieren terapia inmunosupresora, pero tienen el potencial de activar la replicación viral. El pronóstico para los gatos con viremia persistente es reservado; la mayoría fallece dentro de los 2-3 años.

Aspectos zoonóticos y profilaxis

La mejor forma de prevención es evitar el contacto con el virus alojando al gato en el interior. Los fomites potenciales como bebederos y bandejas sanitarias no deben compartirse entre gatos seropositivos y seronegativos. El análisis y remoción de los gatos ViLeF-positivos puede eliminar al virus de la población (criadero o residencia con múltiples gatos).

Debido a las variaciones en los estudios de desafío y la dificultad para valorar la fracción previsible de una enfermedad con una tasa de infección relativamente reducida, extensa fase subclínica y múltiples cepas de campo, la eficacia de las vacunas individuales continúa en duda. La vacunación de los gatos sin exposición previa al ViLeF debe ser considerada en los ejemplares de alto riesgo (contacto con otros gatos), pero el propietario debe ser advertido sobre una potencial eficacia menor del 100%. Los gatos con viremia persistente no se benefician con la vacunación. Esta puede relacionarse con el desarrollo de fibrosarcoma en algunos gatos, en particular si se emplean productos con adyuvantes.

Los gatos ViLeF-positivos deben ser alojados en el interior para evitar infectar a otros ejemplares y la exposición a los agentes oportunistas. El control de la pulga debe mantenerse para evitar la exposición a la *H. felis* y *Bartonella henselae*. Los gatos ViLeF-positivos no deben cazar ni comer carne cruda para evitar la infección con *T. gondii, Cryptosporidium parvum, Giardia sp y otros agentes infecciosos presentes en hospederos de transporte.*

Los antígenos del ViLeF nunca se documentaron en el suero de seres humanos, sugiriendo que el riesgo es mínimo. Sin embargo, los gatos ViLeF-positivos pueden tener mayor tendencia a diseminar otros agentes zoonóticos como el *C. parvum* y *Salmonella* sp en el ambiente humano.

LECTURAS SUGERIDAS

Virus de moquillo canino

Canine and feline immunization guidelines, *J Am Vet Med Assoc* 195:314-317, 1989.

Greene CE, Appel MJ: Canine distemper. In Greene CE, editor: *Infectious diseases of the dog and cat*, ed 2, Philadelphia, 1990, WB Saunders.

Krawkowka S et al: Canine parvoviruses potentiate canine distemper encephalitis attributable to modified live-virus vaccine, *Am Vet Med Assoc* 180:137-139, 1982.

Krakowka S et al: Experimental and naturally occurring transplacental transmission of canine distemper virus, *Am J Vet Res* 38:919-922, 1977.

McCandlish IAP et al: Distemper encephalitis in pups after vaccination of the dam, *Vet Rec* 130:27-30, 1992.

Raw ME et al: Canine distemper infection associated with acute nervous signs in dogs, *Vet Rec* 130:291-293, 1992.

Shell LG: Canine distemper, *Compend Cont Ed Pract Vet* 12:173-179, 1990.

Sorjonen DC, Cox NR, Swango LJ: Electrophoretic determination of albumin and gamma globulin concentrations in the cerebrospinal fluid of dogs with encephalomyelitis attributable to canine distemper virus infection: 13 cases (1980-1987), *J Am Vet Med Assoc* 195:977-980, 1989.

Thomas WB, Sorjonen DC, Steiss JE: A retrospective evaluation of 38 cases of canine distemper encephalomyelitis, *J Am Anim Hosp Assoc* 29:129-133, 1993.

Tipold A, Pfister H, Vandevelde M: Determination of the IgG index for the detection of intrathecal immunoglobulin synthesis in dogs using an ELISA, *Res Vet Sci* 54:40-44, 1993.

Tipold A, Vandevelde M, Jaggy A: Neurological manifestations of canine distemper virus infection, *J Small Anim Pract* 33:466-470, 1992.

Tizard I: Risks associated with use of live vaccines, *J Am Vet Med Assoc* 196:1851-1858, 1990.

Zurbriggen A, Vandevelde M: The pathogenesis of nervous distemper, *Prog Vet Neurol* 5:109-116, 1994.

Virus de peritonitis infecciosa felina

Addie DD, Jarrett O: Control of feline coronavirus infection in kittens, *Vet Rec* 126:164, 1990.

Addie DD, Jarrett O: A study of naturally occurring feline coronavirus infections in kittens, *Vet Rec* 130:133-137, 1992.

Addie DD, Toth S: Feline coronavirus is not a major cause of neonatal kitten mortality, *Feline Pract* 21:13-18, 1993.

Addie DD et al: Risk of feline infectious peritonitis in cats naturally infected with feline coronavirus, *Am J Vet Res* 56:429-434, 1995.

Foley JE, Pedersen NC: The inheritance of susceptibility to feline infectious peritonitis in purebred catteries, *Feline Pract* 24:14-22, 1996.

Gamble DA, Moore LE, Colucci G: A nested polymerase chain reaction assay for the detection of feline infectious peritonitis virus in clinical specimens. Proceedings of the twelfth American College of Veterinary Internal Medicine forum, San Francisco, May 1994.

Harvey CJ, Lopez JW, Hendrick MJ: An uncommon intestinal manifestation of feline infectious peritonitis: 26 cases (1986-1993), *J Am Vet Med Assoc* 209:1117-1120, 1996.

Hoskins JD, Taylor HW, Lomax TL: Challenge trial of an intranasal feline infectious peritonitis vaccine, *Feline Pract* 22:9-13, 1994.

Kornegay JN: Feline infectious peritonitis: the central nervous system form, *J Am Anim Hosp Assoc* 14:580-584, 1978.

Olsen CW: A review of feline infectious peritonitis virus: molecular biology, immunopathogenesis, clinical aspects, and vaccination, *Vet Microbiol* 36:1-37, 1993.

Parodi MC et al: Using direct immunofluorescence to detect coronaviruses in peritoneal and pleural effusions, *J Small Anim Pract* 34:609-613, 1993.

Pedersen NC: An overview of feline enteric coronavirus and infectious peritonitis virus infections, *Feline Pract* 23:7-20, 1995.

Pedersen NC, Floyd K: Experimental studies with three new strains of feline infectious peritonitis virus: FIPV-UCD2, FIPV-UCD3, and FIPV-UCD4, *Compend Cont Ed Pract Vet* 7:1001-1010, 1985.

Poland AM et al: Two related strains of feline infectious peritonitis virus isolated from immunocompromised cats infected with a feline enteric coronavirus, *J Clin Microbiol* 34:3180-3184, 1996.

Postorino-Reeves NC et al: Long-term follow-up study of cats vaccinated with a temperature-sensitive feline infectious peritonitis vaccine, *Cornell Vet* 82:117-123, 1992.

Scott FW: Feline infectious peritonitis: transmission and epidemiology. Proceedings of the symposium New Perspectives on Prevention of Feline Infectious Peritonitis, Orlando, January 1991.

Shelly SM, Scarlett-Kranz J, Blue, JT: Protein electrophoresis in effusions from cats as a diagnostic test for feline infectious peritonitis, *J Am Anim Hosp Assoc* 24:495-500, 1988.

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* 30:345-350, 1994.

Sparkes AH, Gruffydd-Jones TJ, Harbour DA: Feline infectious peritonitis: a review of clinicopathological changes in 65 cases, and a critical assessment of their diagnostic value, *Vet Rec* 129:209-212, 1991.

Weiss RC: The diagnosis and clinical management of feline infectious peritonitis, *Vet Med* 308-319, 1991.

Weiss RC: Feline infectious peritonitis virus: advances in therapy and control. In August JR, editor: *Consultations in feline internal medicine*, ed 2, Philadelphia, 1994, WB Saunders.

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* 55:162-172, 1993.

Weiss RC, Cox NR, Oostrom-Ram T: Effect of interferon or *Propionibacterium acnes* on the course of experimentally induced feline infectious peritonitis in specific-pathogen-free and random-source cats, *Am J Vet Res* 51:726-733, 1990.

Virus de inmunodeficiencia felina

Barlough JE et al: Acquired immune dysfunction in cats with experimentally induced feline immunodeficiency virus infection: comparison of short-term and long-term infections, *J Acq Immun Def Synd* 4:219-227, 1991.

Dow SW, Poss ML, Hoover EA: Feline immunodeficiency virus: a neurotropic lentivirus, *J Acq Immun Def Synd* 3:658-668, 1990.

Edwards D et al: *American Association of Feline Practitioners/Academy of Feline Medicine*; recommendations for feline retrovirus testing, Albuquerque, AAFP.

English R et al: Preliminary report of the ocular manifestations of feline immunodeficiency virus infections, *J Am Vet Med Assoc* 196:1116-1119, 1990.

English RV et al: In vivo lymphocyte tropism of feline immunodeficiency virus, *J Virol* 67:5175-5186, 1993.

Hartmann K, Donath A, Kraft W: AZT in the treatment of feline immuno-deficiency virus infection, part 1, *Feline Pract* 23:16-21, 1995a.

Hartmann K, Donath A, Kraft W: AZT in the treatment of feline immunodeficiency virus infection, part 2, *Feline Pract* 23:13-20, 1995b.

Lappin MR et al: Primary and secondary *Toxoplasma gondii* infection in normal and feline immunodeficiency virus–infected cats, *J Parasitol* 82:733-742, 1996.

Pedersen NC, Barlough JE: Clinical overview of feline immunodeficiency virus, *J Am Vet Med Assoc* 199:1298-1305, 1991.

Pedersen NC et al: Feline leukemia virus infection as a potentiating cofactor for the primary and secondary stages of experimentally induced feline immunodeficiency virus infection, *J Virol* 64:598-606, 1990.

Pederson NC et al: Isolation of a T-lymphotrophic virus from domestic cats with an immunodeficiency-like syndrome, *Science* 235:790-793, 1987.

Poli A et al: Renal involvement in feline immunodeficiency virus infection: a clinicopathological study, *Nephron* 64:282-288, 1993.

Reubel GH et al: Effects of incidental infections and immune activation on disease progression in experimentally feline immunodeficiency virus–infected cats, *J AIDS* 7:1003-1015, 1994.

Shelton GH: Management of the feline immunodeficiency virus-positive patient. In August JR, editor: *Consultations in feline internal medicine*, ed 2, Philadelphia, 1994, WB Saunders.

Shelton GH et al: Prospective hematologic and clinicopathologic study of asymptomatic cats with naturally acquired feline immunodeficiency virus infection, *J Vet Int Med* 9:133-140, 1995.

Tompkins MB et al: Early events in the immunopathogenesis of feline retrovirus infections, *J Am Vet Med Assoc* 199:1311-1315, 1991.

Torten M et al: Progressive immune dysfunction in cats experimentally infected with feline immunodeficiency virus, *J Virol* 65:2225-2230, 1991.

Yamamoto JK et al: Epidemiologic and clinical aspects of feline immunodeficiency virus infections in cats from the continental United States and Canada and possible mode of transmission, *J Am Vet Med Assoc* 194:213-220, 1989.

Yamamoto JK et al: Pathogenesis of experimentally induced feline immunodeficiency virus infection in cats, *Am J Vet Res* 49:1246-1258, 1988.

Virus de leucemia felina

Hardy WD Jr, Zuckerman EE: Development of the immunofluorescent antibody test for detection of feline leukemia virus infection in cats, *J Am Vet Med Assoc* 199:1327-1335, 1991.

Hardy WD Jr, Zuckerman EE: Ten-year study comparing enzyme-linked immunosorbent assay with the immunofluorescent antibody test for detection of feline leukemia virus infection in cats, *J Am Vet Med Assoc* 199:1365-1373, 1991.

Hayes KA, Rojko JL, Mathes LE: Incidence of localized feline leukemia virus infection in cats, *Am J Vet Res* 53:604-607, 1992.

Hoover EA, Mullins JI: Feline leukemia virus infection and diseases, *J Am Vet Med Assoc* 199:1287-1297, 1991.

Kass PH et al: Epidemiologic evidence for a causal relationship between vaccination and fibrosarcoma tumorigenesis in cats, *J Am Vet Med Assoc* 203:396-405, 1993.

Lafrado LJ et al: Immunodeficiency in latent feline leukemia virus infections, *Vet Immunol Immunopathol* 21:39-46, 1989.

Macy DW: *Vaccination against feline retroviruses*. In August JR, editor: *Consultations in feline internal medicine*, ed 2, Philadelphia, 1994, WB Saunders.

McCaw DL: *Advances in therapy for retroviral infections*. In August JR, editor: *Consultations in feline internal medicine*, ed 2, Philadelphia, 1994, WB Saunders.

Moore FM et al: Distinctive peripheral lymph node hyperplasia of young cats, *Vet Pathol* 23:386-391, 1986.

O'Connor TP, Tonelli QJ, Scarlett JM: Report of the national FeLV/FIV awareness project, *J Vet Med Assoc* 199:1348-1353, 1991.

Reinacher M: Feline leukemia virus associated enteritis—a condition with features of feline panleukopenia, *Vet Path* 24:1-4, 1987.

Reinacher M: Diseases associated with spontaneous feline leukemia virus (FeLV) infection in cats, *Vet Immunol Immunopathol* 21:85-95, 1989.

Rojko JL et al: Reactivation of latent feline leukaemia virus infection, *Nature* 298:385-388, 1982.

Rojko JL, Kociba GJ: Pathogenesis of infection by the feline leukemia virus, *J Am Vet Med Assoc* 199:1305-1310, 1991.

Spodnick GJ et al: Spinal lymphoma in cats: 21 cases (1977-1989), *J Am Vet Med Assoc* 200:373-376, 1992.

Tenorio AP et al: Chronic oral infections of cats and their relationship to persistent oral carriage of feline calici-, immunodeficiency, or leukemia viruses, *Vet Immunol Immunopathol* 29:1-14, 1991.

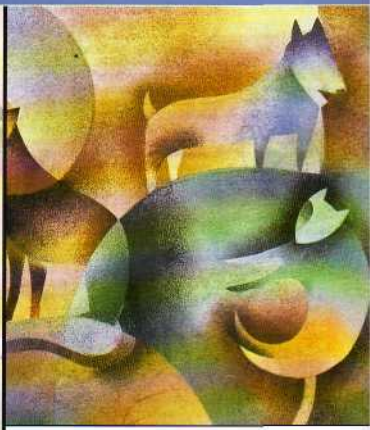
Enfermedades micóticas polisistémicas

CRIPTOCOCOSIS, *1388*

BLASTOMICOSIS, *1391*

HISTOPLASMOSIS, *1394*

COCCIDIOIDOMICOSIS, *1395*



CRIPTOCOCOSIS

Etiología y epidemiología

El *Cryptococcus neoformans* es una levadura de 3,5-7 µm con distribución mundial. Posee una cápsula espesa de polisacáridos y se reproduce mediante gemación de base estrecha (tabla 103-1). Muchas infecciones humanas y animales se comunican en el sudeste de California y costa oriental de Australia. Las asociaciones ambientales incluyen deyecciones de aves (*C. neoformans* var. *neoformans*) y eucaliptos (*C. neoformans* var. *gatti*). Las aves rara vez desarrollan criptococosis clínica porque su elevada temperatura corporal inhibe la replicación.

La ruta de transmisión para el *C. neoformans* es la inhalación; las manifestaciones de enfermedad nasal y pulmonar son habituales. Es probable que el organismo se disemine hacia los sitios extrapulmonares por ruta hematógena; el SNC también puede infectarse mediante extensión directa a través de la lámina cribiforme desde la cavidad nasal. La inmunidad es mediada por células; los pacientes con respuestas incompletas no logran erradicar por completo al microorganismo, produciéndose lesiones granulomatosas. La cápsula de polisacáridos inhibe la función de las células

TABLA 103-1

Aspecto morfológico de los agentes fúngicos sistémicos en caninos y felinos

Agente	Apariencia citológica
Blastomyces dermatitidis	Levadura extracelular; 5-20 µm de diámetro; pared espesa de contorno doble refráctil; brote de base amplia; colorantes de rutina adecuados
Cryptococcus neoformans	Levadura extracelular; 3,5-7 µm de diámetro; cápsula espesa sin colorear; brote de base delgada; color violeta con cápsula rojo claro con Gram; cápsula sin teñir con tinta india
Coccidioides immitis	Esférulas extracelulares (20-200 µm de diámetro) que contienen endosporas; pared externa doble púrpura a rojo intenso con endosporas rojo brillantes en coloración con PAS
Histoplasma capsulatum	Levadura intracelular en fagocitos mononucleares; 2-4 µm de diámetro, centro basofílico con cuerpo más claro en coloración de Wright
Sporothrix schenckii	Levadura intracelular redonda, oval o en forma de cigarro; 2-3 x 3-6 µm

plasmáticas, fagocitosis, migración leucocitaria y opsonización, potenciando la infección.

Las condiciones inmunosupresoras preexistentes se documentan en aproximadamente el 50% de las personas con criptococosis y se comprobaron en algunos gatos y perros infectados. La evidencia serológica de coinfección con VIF o ViLeF ocurre en algunos gatos con criptococosis. En un estudio, la prevalencia de la criptococosis fue mucho mayor en los gatos VIF-positivos que en los VIF-negativos. Las condiciones potencialmente inmunosupresoras se identifican en menos del 10% de los perros con criptococosis; los ejemplos son la administración de corticosteroides, ehrlichiosis, enfermedad por gusanos cardíacos y neoplasias.

Hallazgos clínicos

La criptococosis es la infección micótica sistémica más común de los gatos y se la debería considerar en el diagnóstico diferencial para los pacientes felinos con enfermedad respiratoria, nódulos subcutáneos, linfadenopatía, inflamación intraocular, fiebre o enfermedad del SNC. Los gatos infectados varían de 6 meses a 16 años y los machos están sobrerrepresentados en la mayoría de los estudios. La infección de la cavidad nasal (fig. 103-1) se comunica con mayor frecuencia (56,3-83% de los casos) y suele cursar con estornudos y secreción nasal. La secreción nasal puede ser unilateral o bilateral, varía de serosa a mucopurulenta

Figura 103-1 Criptococosis nasal pronunciada en un paciente felino. (Cortesía del Dr. Faith Flowers, Albuquerque, Nuevo México.)

y a menudo contiene sangre. Son habituales las lesiones granulomatosas que protruyen desde la nariz, deformación facial sobre el puente nasal y lesiones ulcerativas sobre el plano nasal. La linfadenopatía submandibular se detecta en muchos gatos con rinitis.

Las masas subcutáneas o cutáneas diminutas (menos de 1 cm), solitarias o múltiples, se presentan en aproximadamente el 30-50% de los gatos infectados con el *C. neoformans*. Las masas pueden ser firmes o fluctuantes y si se ulceran, tienen secreción serosa. La uveítis anterior, coriorretinitis o neuritis óptica se producen en asociación con la infección ocular; las luxaciones lenticulares y glaucoma son secuelas comunes. Las lesiones de la coriorretinitis pueden ser puntiformes o grandes; en algunos gatos infectados ocurre el desprendimiento retiniano supurativo. Los signos de enfermedad del SNC se deben a la meningoencefalitis difusa o focal o granulomatosis focal. Las manifestaciones incluyen depresión, cambios en el comportamiento, convulsiones, ceguera, marcha en círculos, ataxia, pérdida del sentido del olfato y paresia, dependiendo de la localización lesional. Los signos inespecíficos de anorexia, pérdida ponderal y estado febril se notan en algunos gatos infectados.

Los hallazgos clínicos de la criptococosis canina dependen de los sistemas orgánicos interesados y son similares a los referidos para el gato. La criptococosis se diagnostica con mayor asiduidad en ejemplares de razas puras entre 1 y 7 años. Las manifestaciones clínicas comprenden infección respiratoria, enfermedad diseminada, enfermedades del SNC, orbital u ocular, de la cavidad nasal, lesiones tegumentarias y afectación de ganglios linfáticos. Las convulsiones, ataxia, síndrome vestibular central, deficiencias en uno o más pares craneanos de V a XII y sintomatología de

enfermedad cerebelosa son las alteraciones más comunes de la enfermedad del SNC en el perro.

Diagnóstico

La anemia arregenerativa y monocitosis son las anormalidades hematológicas más corrientes; los recuentos neutrofílicos y paneles bioquímicos en general son normales. En los perros con compromiso del SNC, las concentraciones proteicas del LCR varían de las normales a 500 mg/dl y los recuentos celulares varían desde los normales hasta los 4600/µl. Con mayor regularidad los neutrófilos y monocitos se presentan en grandes cantidades; en algunos casos aumenta el número de los eosinófilos. Los cambios radiográficos compatibles con la criptococosis incluyen incremento de la densidad de tejido blando en la cavidad nasal por los granulomas micóticos y deformación/lisis del hueso nasal. La linfadenopatía hiliar y patrones intersticiales difusos a miliares son signos radiológicos torácicos comunes.

La cuantificación de los anticuerpos contra el *C. neoformans* carece de utilidad clínica. El antígeno criptococócico se detecta en el suero, humor acuoso o LCR empleando aglutinación en látex (LA); los antígenos séricos son positivos en la mayoría de los gatos (13/14 gatos, Flatland, 1996; 19/20 gatos, Medleau, 1990) y perros (14/16 perros, Berthelin, 1994b) con criptococosis. Los animales con enfermedad aguda, infecciones crónicas leves, remisión inducida por quimioterapia o enfermedad no diseminada pueden ser LA-negativos. La LA realizada en el LCR es positiva en casi todos los gatos con criptococosis del SNC. Los títulos LA en suero y LCR pueden disminuir con el tratamiento y se han empleado para vigilar la respuesta. Los títulos de antígeno no disminuyen en algunos gatos asintomáticos, sugiriendo la persistencia del microorganismo en los tejidos o resultados positivos falsos.

El diagnóstico definitivo de la criptococosis se fundamenta en la demostración citológica, histopatológica o cultural del organismo (fig. 103-2). El organismo se detecta durante la evaluación citológica de las lesiones nasales, lesiones tegumentarias, aspirados de ganglios linfáticos, LCR y líquido de lavado broncoalveolar en la mayoría de los animales afectados. Se lo puede cultivar a partir del LCR en los pacientes con compromiso neurológico.

Tratamiento

Los perros y gatos con criptococosis han sido tratados con anfotericina B, ketoconazol, itraconazol, fluconazol y 5 flucitosina solos y en diferentes combinaciones (tabla 103-2). La anfotericina B no se indica a menos que la enfermedad riesgosa para la vida requiera una rápida respuesta a la terapia (véase Blastomicosis, pág. 1391).

En los gatos se observaron respuestas buenas a excelentes con el fluconazol (96,6%; Malik, 1992), itraconazol (57,1%; Medleau, 1995) y ketoconazol (34,6%; Flatland, 1996). El ketoconazol por lo común causa inapetencia, vómito, diarrea, pérdida ponderal e incremento de las actividades enzimáticas hepáticas en algunos perros y gatos y suprime la producción de testosterona y cortisol en los perros. Los gatos tratados con 100 mg/día de itraconazol en ocasiones (7/21 gatos) desarrollan anorexia, depresión e hiperactividad ALT; apenas 1/13 gatos medicados con 50 mg/día experimentó toxicidad (Medleau, 1995). El itraconazol induce dermatitis ulcerativa y edema de miembro en aproximadamente el 10% de los perros

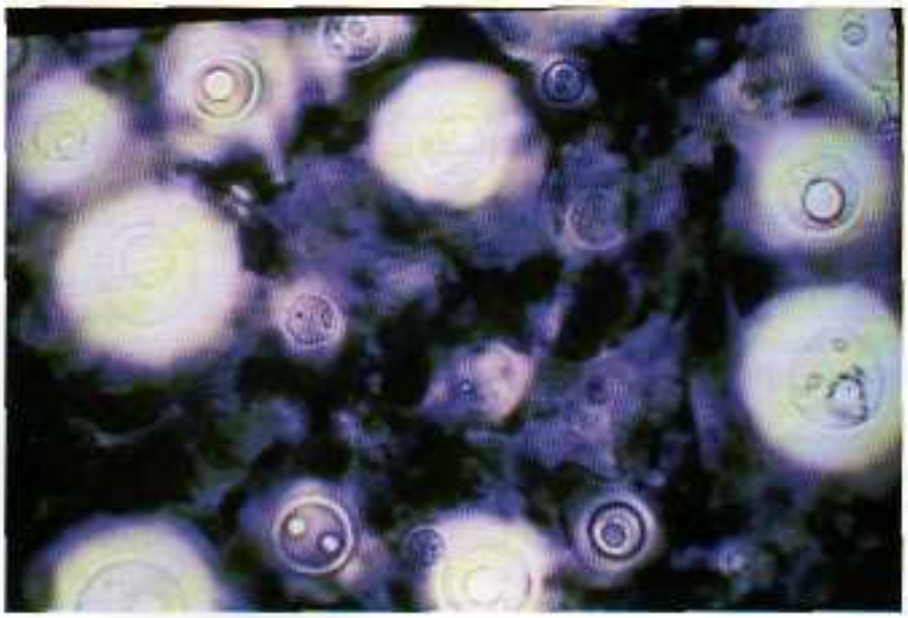


Figura 103-2 Apariencia citológica del *Cryptococcus neoformans*. El organismo tiene un diámetro de 3,5-7 µm con una cápsula espesa de polisacáridos. (Cortesía del Dr. Dennis Macy, Colegio de Medicina Veterinaria y Ciencias Biomédicas, Universidad Estatal de Colorado.)

medicados con 5 mg/kg bucal 2 veces por día (Legendre, 1995). Si desarrolla la toxicidad, la farmacoterapia debe suspenderse y luego reinstituirse al 50% de la dosis original, después que desaparecen los signos tóxicos. La inapetencia en unos pocos gatos fue el único efecto adverso atribuido al fluconazol.

La flucitosina cruza la barrera hematoencefálica mucho mejor que el ketoconazol o anfotericina B, por ello se la ha empleado para el tratamiento de la criptococosis del SNC. La flucitosina se utilizó en combinación con otros antifúngicos y tiene muchos efectos adversos, incluyendo vómitos, diarreas, hepatotoxicidad, reacciones cutáneas y supresión de la médula ósea. El fluconazol e itraconazol son muy liposolubles y por ello también son eficaces para el tratamiento de la enfermedad del SNC.

La criptococosis nasal y cutánea en general resuelve con el tratamiento; la enfermedad del SNC y ocular tiende a responder menos a la medicación. La terapia debe continuar durante un mínimo de 1-2 meses luego de la resolución de la enfermedad clínica. Algunos animales tienen resolución clínica crónica de la enfermedad aun cuando la prueba de antígeno todavía sea positiva.

Aspectos zoonóticos y profilaxis

Las personas y animales pueden tener la misma exposición ambiental al *C. neoformans*, pero la transferencia zoonótica es improbable a partir del contacto con los animales infectados. La prevención consiste en reducir la posibilidad de la exposición; deben evitarse las áreas con altas concentraciones de deyecciones de palomas. La aplicación de solución de cal hidratada (40 g/L de agua) sobre 1,36 L/m^2 puede reducir la cantidad de organismos en las áreas contaminadas.

BLASTOMICOSIS

Etiología y epidemiología

El *Blastomyces dermatitidis* es una levadura saprofítica hallada primariamente en los valles ribereños de Mississippi, Missouri y Ohio, estados atlánticos medios y sudeste del Canadá. Una levadura extracelular (diámetro de 5-20 µm) con gemación de base amplia desarrolla en el huésped vertebrado (véase tabla 103-1). La fase micelial infecciosa ocurre en el suelo y cultivos.

La mayoría de los casos clínicos se producen por la exposición a "fuentes puntuales"; en un área se diagnostican múltiples casos. La blastomicosis desarrolla con mayor frecuencia en zonas expuestas a elevada humedad, brumosas y suelos ácidos arenosos cercanos a espejos de agua; la mayor parte de los casos se reconocen en el otoño. La probabilidad de enfermedad varía con la virulencia de la cepa de campo, dosis del inóculo y estado inmune del huésped. La transmisión es por la inhalación o contaminación de heridas abiertas con esporas en el ambiente. El organismo tal vez se replica al principio en los pulmones y luego se disemina por sangre hacia otros tejidos, incluyendo piel y subcutáneo, ojos, huesos, ganglios linfáticos, ventanas nasales, encéfalo, testículos, pasajes nasales, próstata, hígado, glándulas mamarias, vulva y corazón. La depuración incompleta del organismo en pacientes con

TABLA 103-2

Antifúngicos empleados en el manejo de las enfermedades micóticas sistémicas caninas y felinas

Droga	Especie*	Posología	Organismo**
Anfotericina B	C	0,5 mg/kg EV 3 veces por semana***	B, H, Cr, Co
	F	0,25 mg/kg EV 3 veces por semana[§]	B, H, Cr, Co
Anfotericina B (liposómica)	C	0,5 mg/kg EV como dosis de prueba, luego 1 mg/kg EV 3 veces por semana[‡]	B, H, Cr, Co
Fluconazol	F	1,25-2,5 mg/kg bucal cada 12 horas	Cr
Flucitosina	A	50 mg/kg bucal cada 6 horas	Cr
Ketoconazol	A	10 mg/kg bucal cada 24 horas	B, H, Cr, Co, Sp
Itraconazol	C	5 mg/kg bucal cada 12 horas durante 4 días y luego 5 mg/kg bucal cada 24 horas	B, Cr, H, Sp
	F	5 mg/kg bucal cada 12 horas	B, Cr, H, Sp

*C, caninos; F, felinos; A, ambas especies.

**B= *Blastomyces*; H= *Histoplasma*; Cr= *Cryptococcus*; Co= *Coccidioides*; Sp= *Sporothrix*.

***En pacientes caninos con función renal normal, diluir en 60-120 ml de dextrosa al 5% y administrar por ruta EV durante 15 minutos; en perros con insuficiencia renal pero NUS < 50 mg/dl, diluir en 500 ml a 1 L de dextrosa al 5% y administrar por ruta EV durante 3-6 horas. Dosis acumulativa de 8-10 mg/kg si se emplea sola o de 4-6 mg/kg si se combina con otro antifúngico.

§En pacientes felinos con función renal normal, diluir en 50-100 ml de dextrosa al 5% y administrar por ruta EV durante 3-6 horas.

‡Diluir el contenido de un frasco con dextrosa al 5% hasta una concentración final de 1 mg/ml y sacudir durante 30 segundos. Extraer el volumen necesario y tamizar con filtro Monoject con aguja calibre 18 en 100 ml de dextrosa al 5%. Infundir por ruta EV durante 15 minutos. Abelcet, Liposome Co., Princeton, NJ.

respuestas inmunes celulares insuficientes redunda en la inflamación piogranulomatosa de los órganos afectados, la cual puede causar sintomatología. La infección subclínica es poco habitual en caninos.

Hallazgos clínicos

Los machos caninos jóvenes de razas grandes deportivas son infectados con más frecuencia por el *B. dermatitidis* por las mayores probabilidades de exposición al organismo. La anorexia, tos, disnea, intolerancia al esfuerzo, pérdida de peso, enfermedad ocular, enfermedad cutánea, depresión o claudicación son los motivos de consulta más corrientes.

La fiebre se presenta en aproximadamente el 40% de los perros afectados. La enfermedad pulmonar intersticial cursa con tos; ruidos pulmonares ásperos, secos y disnea. La osteopatía hipertrófica ocurre en algunos perros. La linfadenopatía y nódulos cutáneos o subcutáneos, abscesos, placas o úlceras se identifican en el 20-40% de los perros infectados. La esplenomegalia es habitual. En cerca del 30% de los perros con blastomicosis hay claudicación por la osteomielitis fúngica del raquis o esqueleto apendicular. La infección de los testículos, próstata, vejiga urinaria y riñones ocurre en contadas oportunidades. Las manifestaciones oculares se identifican en casi el 30% de los perros con blastomicosis; se presentan la uveítis anterior, endoftalmitis, enfermedad del segmento posterior y neuritis óptica. La depresión y convulsiones por la afección difusa o multifocal del SNC se describen en algunos casos.

La blastomicosis puede ocurrir en cualquier gato, pero es más frecuente en los machos jóvenes. Algunos gatos infectados experimentan enfermedad respiratoria (70%), enfermedad del SNC (30%), linfadenopatía regional (30%), enfermedad dermatológica (30%), enfermedad ocular (36%), enfermedad gastrointestinal (21%) y enfermedad de las vías urinarias (9%). La efusión pleural o peritoneal que redunda en disnea o distensión abdominal se presenta en algunos gatos (21%). La enfermedad ocular por lo usual asienta en el segmento posterior.

Diagnóstico

Las anormalidades hematológicas comúnmente identificadas en los perros o gatos con blastomicosis son la anemia normocítica, normocrómica, arregenerativa; linfopenia y leucocitosis neutrofílica con o sin desvío a la izquierda. La hipoalbuminemia e hiperglobulinemia (gammapatía policlonal) resultantes del estado inflamatorio crónico son anormalidades bioquímicas séricas comunes. La hipercalcemia es de presentación rara. La mayoría de los gatos y perros infectados con enfermedad respiratoria tienen patrones pulmonares intersticiales nodulares, miliares o difusos en las placas radiográficas del tórax (fig. 103-3); en ocasiones se notan masas solitarias y efusión pleural. Las lesiones esqueléticas inducidas por la blastomicosis son de carácter lítico con reacción perióstica secundaria y tumefacción de partes blandas.

Los anticuerpos séricos desarrollan en algunos animales infectados; no hay disponibilidad de análisis antigénicos. Muchos gatos con blastomicosis son negativos para los anticuerpos séricos en la inmunodifusión en gel de agar. Los resultados negativos falsos pueden ocurrir en los animales con infección peraguda, inmunosupresión o infección avanzada que abruma al sistema inmune. Los títulos inmunes no siempre revierten al estado negativo luego del tratamiento satisfactorio. Como la blastomicosis rara vez ocasiona infección subclínica, los resultados serológicos positivos combinados con la sintomatología y anormalida-

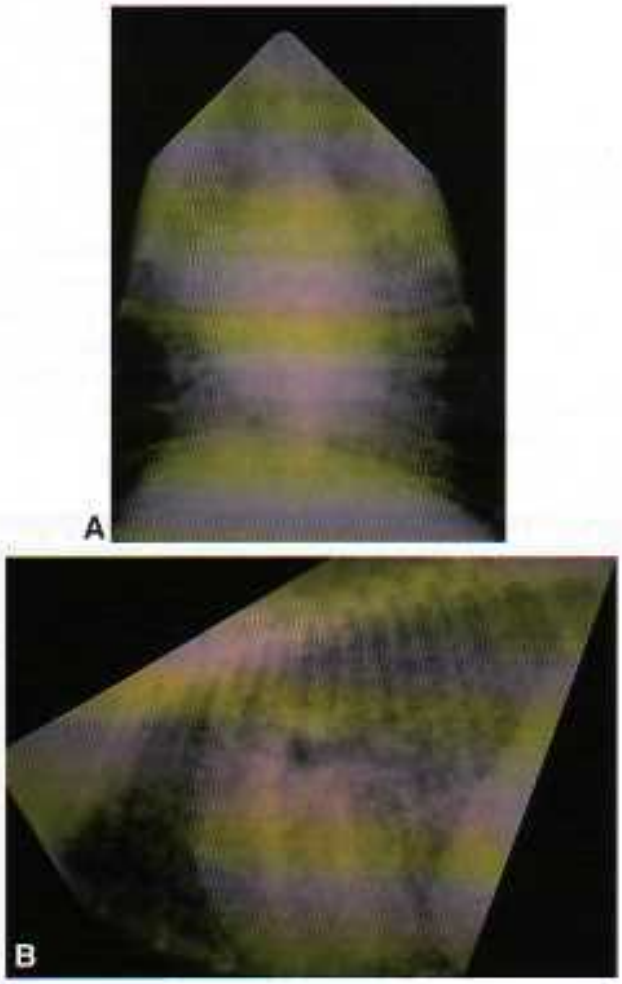


Figura 103-3 Patrón pulmonar intersticial miliar compatible con blastomicosis en un paciente canino. (Cortesía del Dr. Lynelle Johnson, Colegio de Medicina Veterinaria, Universidad de Missouri.)

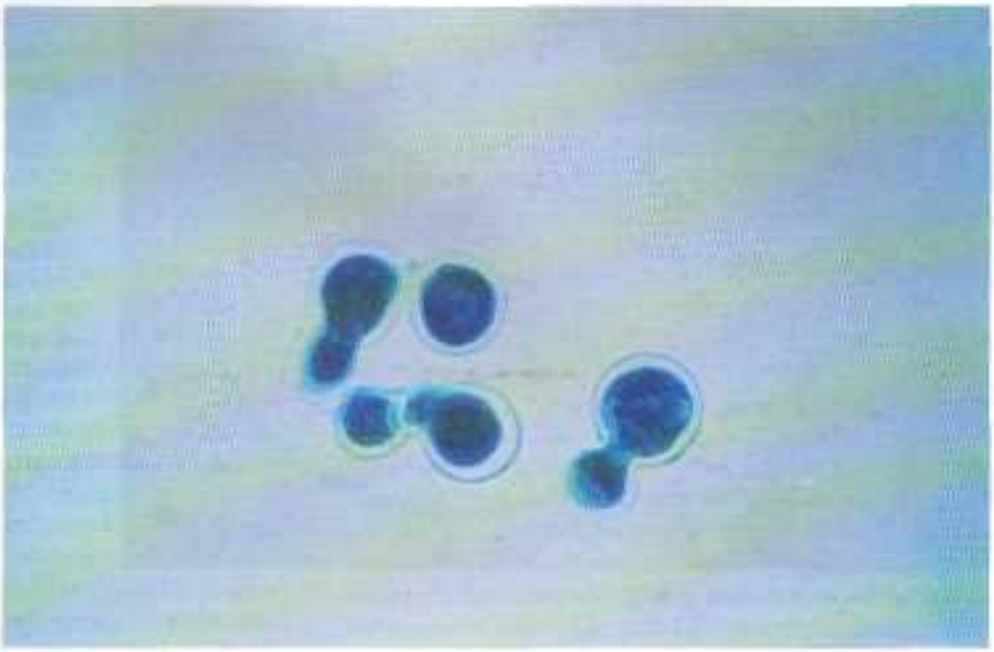


Figura 103-4 Apariencia citológica de una levadura gemante, *Blastomyces dermatitidis*. El organismo tiene un diámetro de 5-20 µm con una pared gruesa de doble contorno y refráctil. (Cortesía del Dr. Dennis Macy, Colegio de Medicina Veterinaria y Ciencias Biomédicas, Universidad Estatal de Colorado.)

des radiográficas apropiadas permiten el diagnóstico presuntivo si el organismo escapa a la detección.

El diagnóstico definitivo de la blastomicosis se basa en la demostración citológica, histopatológica o cultural del organismo (fig. 103-4). Las improntas de las lesiones cutáneas y aspirados de ganglios linfáticos agrandados por lo usual revelan al organismo; la recuperación del agente a partir de la aspiración transtraqueal, biopsia de aspiración pulmonar u orina es menos constante. El lavado broncoalveolar es más sensible que el transtraqueal para la demostración del organismo. El crecimiento en cultivo requiere 10-14 días y es de menor rendimiento que la citología o biopsia.

Tratamiento

La anfotericina B, ketoconazol, combinación de anfotericina B y ketoconazol e itraconazol solo se emplean con mayor regularidad en el tratamiento de la blastomicosis canina (véase tabla 103-2). La anfotericina B en general sólo se utiliza en animales con enfermedad riesgosa para la vida; el producto encapsulado en liposomas tiende a causar menos toxicidad. El paciente debe estar bien hidratado (CINa al 0,9%) antes del tratamiento y la terapia debe suspenderse si el NUS supera los 50 mg/dl. Como el itraconazol es tan efectivo como la anfotericina B y ketoconazol solos o en combinación y tiene menos efectos adversos (véase Tratamiento en la criptococosis, pág. 1390), se lo debería considerar la droga de elección para el manejo de la blastomicosis (véase tabla 103-2). Los perros tratados con 5 mg/kg/día tuvieron un éxito similar (53,6%) que los medicados con 10 mg/kg/día (54,3%; Legendre, 1996). El tratamiento debe continuarse durante 60-90 días o 2-4 semanas más allá de la resolución de la enfermedad mensurable (anormalidades radiográficas torácicas o lesiones tegumentarias).

Las recurrencias ocurren en el 20-25% de los perros tratados y justifican un curso completo de terapia. La enfermedad del segmento posterior ocular responde bien al itraconazol. La uveítis anterior y endoftalmitis a menudo demandan la enucleación del ojo afectado. En un estudio de 23 gatos con blastomicosis, se comunicaron resultados satisfactorios en dos pacientes tratados con anfotericina B y ketoconazol, uno tratado con amputación y otro medicado con yoduro de potasio (Miller, 1990).

Aspectos zoonóticos y profilaxis

La transmisión zoonótica directa de los animales infectados es poco probable, porque la fase de levadura no es tan infecciosa como la micelial. Un veterinario se infectó después que el material de un aspirado pulmonar de un perro enfermo fue inyectado intramuscularmente y otro experimentó la enfermedad después de ser mordido por un perro infectado. La fase micelial desarrolla a temperaturas menores que las corporales; los cultivos y vendajes contaminados son infecciosos. Se produjeron múltiples casos de blastomicosis canina y humana a partir de la misma exposición ambiental. El único medio para prevenir la enfermedad es reducir la probabilidad de exposición evitando lagunas y esteros en las regiones endémicas.

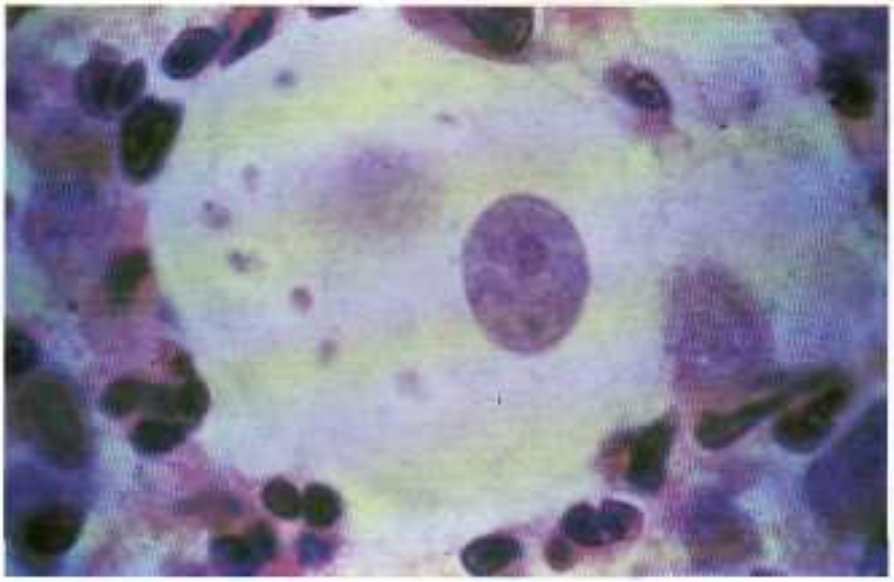


Figura 103-5 *Histoplasma capsulatum* (diámetro de 2-4 µm) dentro de una célula mononuclear. (Cortesía del Dr. Dennis Macy, Colegio de Medicina Veterinaria y Ciencias Biomédicas, Universidad Estatal de Colorado.)

HISTOPLASMOSIS

Etiología y epidemiología

El *Histoplasma capsulatum* es un hongo saprofítico dimórfico que se halla en el suelo de todas las regiones con climas tropicales y subtropicales. La histoplasmosis se diagnostica con mayor asiduidad en los valles ribereños de Mississippi, Missouri y Ohio y estados atlánticos medios. Los microconidios (2-4 µm) y macroconidios (5-18 µm) de la fase micelial están presentes en el ambiente. En el hospedero vertebrado, la fase de levadura de 2-4 µm se encuentra en el citoplasma de los fagocitos mononucleares (véanse fig. 103-5 y tabla 103-1).

El *H. capsulatum* se concentra en mayor número en suelos contaminados con deyecciones de aves o murciélagos. Existen fuentes puntuales de infección dentro de las áreas endémicas; 2 perros y 20 personas padecieron histoplasmosis pulmonar después de extraer un árbol que servía como dormidero de aves (Ward, 1979). Las infecciones subclínicas son comunes en caninos. Hasta el 36% de los perros en las áreas endémicas están expuestos, pero la incidencia de la enfermedad es de apenas 60/100.000 casos. La inmunosupresión puede predisponer a la infección clínica en perros y gatos.

La infección es mediante la ingestión o inhalación de los microconidios del ambiente. El organismo es atrapado por los fagocitos mononucleares, transformado en fase de levadura y transportado a través de todo el cuerpo en la sangre y linfa. La inflamación granulomatosa produce órganos con infección persistente y la sintomatología de la enfermedad. La enfermedad diseminada es habitual en pacientes felinos.

Hallazgos clínicos

La mayor parte de los perros con histoplasmosis son ejemplares menores de 7 años y de razas deportivas. Con mayor frecuencia se reconocen las infecciones subclínica, pulmonar y diseminada. Muchos perros con histoplasmosis llegan a consulta por anorexia, fiebre, depresión, pérdida ponderal, tos, disnea o diarrea. La diarrea del intestino grueso es más común, pero en algunos casos hay diarrea del intestino delgado, diarrea intestinal mixta o enteropatía perdedora de proteínas. Las anormalidades en el examen físico a menudo incluyen depresión, incremento de los ruidos pulmonares, fiebre, evidencia de diarrea, membranas mucosas pálidas, hepatomegalia, esplenomegalia, ictericia, ascitis y agrandamiento linfoglandular intraabdominal. La claudicación por infección esquelética o poliartritis, linfadenopatía periférica, coriorretinitis, enfermedad del SNC y dermatosis son de presentación ocasional. Los nódulos subcutáneos rara vez drenan o se ulceran y son menos frecuentes que en los perros con criptococosis o blastomicosis.

Los gatos infectados son normales o experimentan enfermedad diseminada. La mayor parte de los gatos con afección clínica son menores de 4 años. La coinfección con el ViLeF se verifica en algunos casos. La depresión, pérdida ponderal, anorexia, claudicación o disnea son motivos de consulta regulares. La pérdida de peso puede ser llamativa y se establece en apenas 2 semanas. El estado febril (39,3-40,1°C), membranas mucosas pálidas, ruidos pulmonares anormales, erosiones o ulceraciones bucales, linfadenopatía periférica/visceral, ictericia, tumefacción de partes blandas alrededor de las lesiones esqueléticas, hepatomegalia, nódulos cutáneos y rara vez esplenomegalia son las

alteraciones del examen físico potencialmente compatibles con histoplasmosis. La histoplasmosis ósea es más común en los huesos del esqueleto apendicular en distal de las articulaciones de la rodilla o codo; pueden afectarse uno o más miembros. La histoplasmosis ocular felina se expresa con conjuntivitis, coriorretinitis, desprendimiento de retina o neuritis óptica y puede cursar con glaucoma y ceguera. Excepto la depresión, son inusuales las anormalidades del SNC.

Diagnóstico

Una variedad de anormalidades clinicopatológicas y radiográficas inespecíficas se asocian con la histoplasmosis. La anemia normocítica, normocrómica, arregenerativa es la anormalidad hematológica más frecuente en caninos y felinos. Los recuentos neutrofílicos pueden ser normales, incrementados o reducidos. A diferencia de los otros hongos sistémicos, el *H. capsulatum* se detecta en ocasiones en las células circulantes; la infección de células mononucleares es la más común seguida por la de los eosinófilos. La trombocitopenia por la coagulación intravascular diseminada o destrucción microangiopática ocurre en aproximadamente el 50% de los perros y 33% de los gatos (Clinkenbeard, 1987). Algunos gatos enfermos desarrollan pancitopenia por infección de la médula ósea. En algunos pacientes infectados se observan hipoproteinemia e incremento de las actividades fosfatasa alcalina y alanina aminotransferasa.

La lisis predomina en los perros y gatos con infección esquelética; en algunos casos hay neoproducción de hueso perióstico y endóstico. En los perros con infección pulmonar, las anormalidades radiológicas incluyen enfermedad intersticial difusa, miliar o nodular, linfadenopatía hiliar, efusión pleural y parénquima pulmonar calcificado resultante del proceso crónico; en algunos perros, la linfadenopatía hiliar masiva es la única alteración roentgenográfica. La enfermedad pulmonar alveolar, linfadenopatía traqueobronquial y ganglios linfáticos calcificados son poco comunes en los felinos. El examen colonoscópico de los perros con infección gastrointestinal revela incremento de la granularidad, friabilidad, ulceración y espesor de la mucosa.

Varios estudios se realizaron para la detección de los anticuerpos circulantes contra el *H. capsulatum* en el suero de los perros y gatos; para todos los casos la sensibilidad y especificidad son mínimas. El diagnóstico serológico es poco confiable y sólo debe emplearse para establecer un diagnóstico presuntivo cuando el organismo no se reconoce en la citología, histopatología o cultivo y sintomatología sugestiva de la enfermedad.

El diagnóstico definitivo requiere la demostración del organismo mediante citología, biopsia o cultivo (fig. 103-5). El organismo se encuentra con mayor frecuencia en los raspados o biopsias rectales de los perros con diarrea del intestino grueso, células de la médula ósea o capa flogística de los gatos con enfermedad diseminada u otros órganos incluyendo ganglios linfáticos, pulmón, bazo, hígado y nódulos cutáneos. También se ha identificado en las efusiones pleurales y peritoneales y en el LCR.

Tratamiento

Debido a su eficacia y mínima toxicidad, el itraconazol es la droga inicial de elección para los perros y gatos con histoplasmosis (véase tabla 103-2). Se deben tratar durante 60-90 días o hasta que la evidencia clínica de la enfermedad haya resuelto durante al menos 1 mes. La anfotericina B puede emplearse en los perros con enfermedad riesgosa para la vida o en aquellos incapaces de absorber las medicaciones enterales debido a la enfermedad intestinal. El ketoconazol y fluconazol también son efectivos en algunos animales. La tasa de éxito global para la terapia de la histoplasmosis felina fue del 33% en un estudio (Clinkenbeard, 1989b). En otro estudio, 8 gatos tratados con itraconazol (5 mg/kg cada 12 horas) se curaron (Hodges, 1994). La enfermedad pulmonar en perros es de pronóstico favorable o bueno, mientras que la infección diseminada conlleva un pronóstico malo.

Aspectos zoonóticos y profilaxis

Similar a la blastomicosis, la transmisión zoonótica directa a partir de los animales infectados es poco factible, porque la fase de levadura no es tan infecciosa como la micelial. Se requiere prudencia cuando se cultiva al organismo. La prevención se establece evitando los suelos potencialmente contaminados. La cantidad de organismos en las áreas contaminadas puede reducirse mediante la aplicación de formol al 3%.

COCCIDIOIDOMICOSIS

Etiología y epidemiología

El *Coccidioides immitis* es un hongo dimórfico hallado en la profundidad de suelos alcalinos arenosos en regiones de escasa elevación, mínimas lluvias y altas temperaturas ambientales; tales regiones incluyen el sudoeste de los Estados Unidos, California, México, Centroamérica y Sudamérica. En los Estados Unidos, la coccidioidomicosis se reconoce con mayor frecuencia en California, Arizona, Nuevo México, Utah, Nevada y sudoeste de Texas. La fase micelial ambiental produce artrosporas (2-4 µm de ancho, 3-10 µm de largo) que ingresan al hospedero vertebrado mediante inhalación o contaminación de heridas. Grandes cantidades de artrosporas regresan a la superficie después de los períodos de lluvia y son dispersadas por el viento; los casos de coccidioidomicosis incrementan

en los años luego de las épocas lluviosas. La mayoría de los casos (67%) de coccidioidomicosis felina se diagnostican entre diciembre y mayo.

Las artrosporas inhaladas inducen inflamación neutrofílica seguida por infiltración de monocitos, linfocitos y células plasmáticas. La infección está erradicada si las respuestas inmunes mediadas por células son normales; la mayor parte de las personas, perros y gatos expuestos al organismo tienen afección subclínica. El organismo se disemina hacia los ganglios linfáticos mediastínicos y traqueobronquiales, huesos y articulaciones, órganos viscerales (hígado, bazo, riñones), corazón y pericardio, testículos, ojos, encéfalo y médula espinal de algunos pacientes. En los tejidos se forman las esférulas (diámetro de 20-200 µm) que contienen endosporas (véase tabla 103-1). Las endosporas son liberadas mediante descomposición y producción de nuevas esférulas. Los signos respiratorios y manifestaciones de la enfermedad diseminada se presentan 1-3 semanas y 4 meses después de la exposición, respectivamente.

Hallazgos clínicos

La enfermedad clínica canina es más corriente en los machos jóvenes. Alrededor del 90% de los perros con afección clínica tienen claudicación con huesos o articulaciones tumefactos y doloridos. La tos, disnea, anorexia, debilidad, pérdida ponderal, linfadenopatía, claudicación, sintomatología de la inflamación ocular y diarrea son los motivos de consulta. Los crujidos, sibilancias o ruidos pulmonares apagados por la efusión pleural son comunes. Si hay abscesos subcutáneos, nódulos, úlceras y tractos exudativos, por lo regular se vinculan con los huesos infectados. En algunos pacientes caninos se detectan miocarditis, ictericia, renomegalia, esplenomegalia, hepatomegalia, orquitis, epididimitis, queratitis, iritis, uveítis granulomatosa y glaucoma. La depresión, convulsiones, ataxia y cambios en el comportamiento son los signos más comunes de la infección del SNC.

La edad mediana de los gatos con coccidioidomicosis es de 5 años. No existe predilección sexual o racial evidente. Las manifestaciones clínicas más comunes incluyen las enfermedades tegumentaria (56%), respiratoria (25%), musculoesquelética (19%) y oftálmica o neurológica (19%).

Diagnóstico

La anemia normocítica, normocrómica, arregenerativa; leucocitosis; leucopenia y monocitosis son las anormalidades hematológicas más frecuentes. La hiperglobulinemia (gammapatía policlonal), hipoalbuminemia, azotemia renal y proteinuria ocurren en algunos animales infectados.

Los patrones pulmonares intersticiales difusos son más comunes que los signos bronquiales, intersticiales (miliares o nodulares) o alveolares en las radiografías de los perros y gatos con coccidioidomicosis respiratoria.* Pueden identificarse la efusión pleural secundaria a pleuritis, insuficiencia cardíaca derecha o pericarditis constrictiva. La linfadenopatía hiliar es común en perros y gatos, pero no la linfadenopatía esternal o calcificación linfoglandular. Las lesiones esqueléticas por lo usual asientan en la diáfisis distal, epífisis y metáfisis de uno o más huesos largos y son más proliferativas que líticas.

Los anticuerpos séricos se detectan mediante fijación del complemento (CF), inmunodifusión en gel de agar (AGID) y precipitina en tubo (TP); la TP detecta anticuerpos IgM; la CF y AGID detectan anticuerpos IgG. Los resultados negativos falsos pueden ocurrir en perros y gatos con infecciones tempranas (cuando los animales son menores de 2 semanas de edad), infección crónica, infección aguda de progresión rápida y coccidioidomicosis cutánea primaria. Los resultados positivos falsos en la CF pueden ocurrir como resultado del suero anticomplementario, lo cual puede deberse a contaminantes bacterianos o complejos inmunes. Los análisis pueden hacer reacción cruzada con los anticuerpos contra el *H. capsulatum* y *B. dermatitidis*. La combinación de estudios serológicos positivos y signos radiográficos de la enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad dermatológica u osteomielitis en los animales de las regiones endémicas puede aprovecharse para hacer un diagnóstico presuntivo si no logra identificarse el organismo. Los títulos pueden persistir durante meses a años después que resuelve la enfermedad clínica.

El diagnóstico definitivo requiere la demostración del organismo mediante citología, biopsia o cultivo. El organismo a menudo es esquivo en la citología; la aspiración transtraqueal o lavado broncoalveolar por lo común son negativos. Las esférulas extracelulares (fig. 103-6) son más corrientes en los aspirados de ganglios linfáticos, masas exudativas y líquido pericárdico; el examen del montaje húmedo de extendidos sin colorear o teñidos con PAS es más conveniente que los preparados secos.

Tratamiento

El ketoconazol es la droga de elección para el tratamiento de la coccidioidomicosis canina (véase tabla 103-2). La anfotericina B debe emplearse si la enfermedad es riesgosa para la vida o si hay mínima respuesta al ketoconazol. El itraconazol puede administrarse en perros y gatos con toxicidad por ketoconazol. En los pacientes con meningoencefalitis debe utilizarse el fluconazol. Los gatos y perros deben ser tratados durante 60-90 días o hasta que la enfermedad clínica haya resuelto durante al menos 1 mes. Las in-

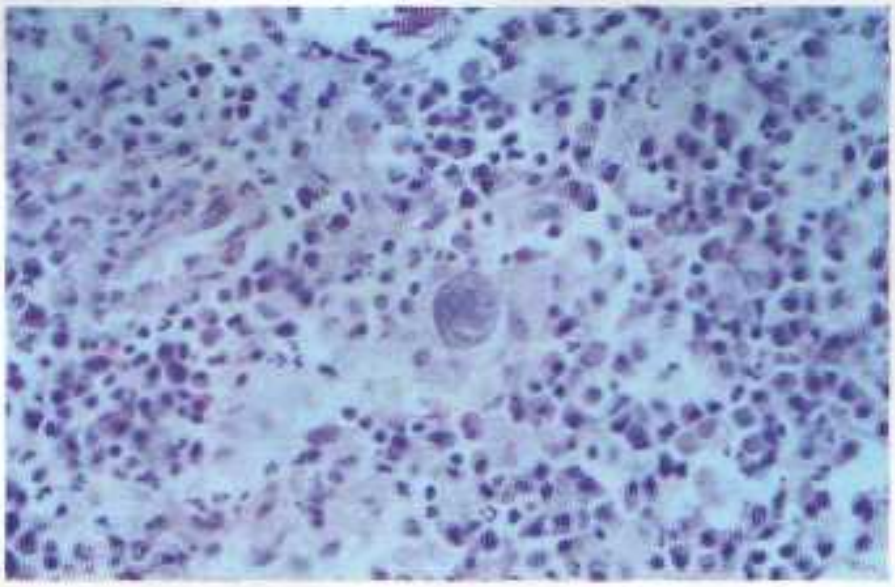


Figura 103-6 Esférula del *Coccidioides immitis* (diámetro de 20-200 µm) en músculo esquelético.

fecciones óseas a menudo son incurables y por ello suelen necesitarse tratamientos repetidos. Cuando se medicaron con ketoconazol, itraconazol o fluconazol, 32 de 44 gatos con coccidioidomicosis se volvieron asintomáticos luego o durante la terapia (Greene, 1995). Las recurrencias se comprobaron en 11 gatos luego o durante el tratamiento.

Aspectos zoonóticos y profilaxis

Las personas expuestas al *C. immitis* desarrollan infección asintomática o signos respiratorios transitorios leves. El organismo no se transmite de los animales infectados a las personas. Sin embargo, la fase micelial ocurre afuera del huésped vertebrado, por ello los fomites como vendajes y cultivos deben manipularse con cautela. La enfermedad puede prevenirse evitando las regiones endémicas.

LECTURAS SUGERIDAS

Criptococosis

Berthelin CF et al: Cryptococcosis of the nervous system in dogs, part 1: epidemiologic, clinical, and neuropathological features, *Prog Vet Neurol* 5:88-97, 1994a.

Berthelin CF et al: Cryptococcosis of the nervous system in dogs, part 2: diagnosis, treatment, monitoring, and prognosis, *Prog Vet Neurol* 5:136-146, 1994b.

Como JA, Dismukes WE: Oral azole drugs as systemic antifungal therapy, *N Engl J Med* 330:263-272, 1994.

Flatland B, Greene RT, Lappin MR: Clinical and serologic findings in 52 cats with cryptococcosis, *J Am Vet Med Assoc* 209:1110-1113, 1996.

Jacobs GJ et al: Cryptococcal infection in cats: factors influencing treatment outcome, and results of sequential serum antigen titers in 35 cats, *J Vet Int Med* 11:1-4, 1997.

Legendre AM: Antimycotic drug therapy. In Bonagura JD, Kirk RW, editors: *Kirk's current veterinary therapy XII*, Philadelphia, 1995, WB Saunders.

Malik R et al: Cryptococcosis in cats: clinical and mycological assessment of 29 cases and evaluation of treatment using orally administered fluconazole, *J Med Vet Mycology* 30:133-144, 1992.

Mancianti F et al: Mycological findings in feline immunodeficiency virus-infected cats, *J Med Vet Mycology* 30:257-259, 1992.

Medleau L, Barsanti JA: Cryptococcosis. In Greene CE, editor: *Infectious diseases of the dog and cat*, ed 2, Philadelphia, 1990, WB Saunders.

Medleau L, Greene CE, Rakich PM: Evaluation of ketoconazole and itraconazole for treatment of disseminated cryptococcosis in cats, *Am J Vet Res* 51:1454-1458, 1990.

Medleau L, Jacobs GJ, Marks MA: Itraconazole for the treatment of cryptococcosis in cats, *J Vet Int Med* 9:39-42, 1995.

Medleau L et al: Clinical evaluation of a cryptococcal antigen latex agglutination test for diagnosis of cryptococcosis in cats, *J Am Vet Med Assoc* 196:1470-1473, 1990.

Shaw SE: Successful treatment of 11 cases of feline cryptococcosis, *Aust Vet Pract* 18:135-139, 1988.

Blastomicosis

Archer JR, Trainer DO, Schnell RF: Epidemiologic study of canine blastomycosis in Wisconsin, *J Am Vet Med Assoc* 190:1292-1295, 1987.

Baumgardner DJ, Burdick JS: An outbreak of human and canine blastomycosis, *Rev Inf Dis* 13:898-905, 1991.

Bloom JD, Hamor RE, Gerding PA: Ocular blastomycosis in dogs: 73 cases, 108 eyes (1985-1993), *J Am Vet Med Assoc* 209:1271-1274, 1996.

Breider MA et al: Blastomycosis in cats: five cases (1979-1986), *J Am Vet Med Assoc* 193:570-572, 1988.

Brooks DE et al: The treatment of canine ocular blastomycosis with systemically administered itraconazole, *Prog Vet Comp Ophthalmol* 1:263-268, 1991.

Dow SW et al: Hypercalcemia associated with blastomycosis in dogs, *J Am Vet Med Assoc* 188:606-709, 1986.

Gnann JW, Bressler GS, Bodet CA: Human blastomycosis after a dog bite, *Ann Intern Med* 98:48-49, 1983.

Hawkins EC, DeNicola DB: Cytologic analysis of tracheal wash specimens and bronchoalveolar lavage fluid in the diagnosis of mycotic infections in dogs, *J Am Vet Med Assoc* 197:79-83, 1990.

CAPITULO 104

Enfermedades protozoarias polisistémicas

TOXOPLASMOSIS FELINA, *1399*

TOXOPLASMOSIS CANINA, *1403*

NEOSPOROSIS, *1403*

BABESIOSIS, *1405*

CYTAUXZOONOSIS, *1406*

HEPATOZOONOSIS, *1406*

LEISHMANIASIS, *1407*

TRIPANOSOMIASIS AMERICANA, *1409*

TOXOPLASMOSIS FELINA

Etiología y epidemiología

El *Toxoplasma gondii* es uno de los parásitos más prevalentes que infectan a los vertebrados de sangre caliente. Sólo los felinos completan el ciclo biológico coccidiano y eliminan heces con ooquistes resistentes al ambiente (fig. 104-1). Los esporozoítos desarrollan en ooquistes después de 1-5 días de exposición al oxígeno y temperatura y humedad ambientales apropiadas. Los taquizoítos se diseminan en sangre o linfa durante la infección activa y se replican a nivel endocelular con rapidez hasta que la célula es destruida. Los bradizoítos representan el estadio tisular persistente de división lenta que se forma en los tejidos extraintestinales de los hospederos infectados a medida que las respuestas inmunes atenúan la replicación de los taquizoítos. Los quistes tisulares se forman con facilidad en el SNC, músculos y órganos viscerales.

La infección de los vertebrados de sangre caliente ocurre luego de la ingestión de cualquiera de los tres estadios vitales del organismo o por ruta transplacentaria. La mayoría de los gatos no son coprofágicos y suelen infectarse ingiriendo los bradizoítos del *T. gondii* durante la alimentación carnívora; los ooquistes son

Figura 104-1 Ooquiste sin esporular del *Toxoplasma gondii* que contiene un esporoblasto. Las medidas son de 10 x 12 µm.

excretados en las heces durante 3-21 días. Los ooquistes esporulados pueden sobrevivir en el ambiente durante meses a años y son resistentes a la mayoría de los desinfectantes. Los bradizoítos pueden persistir en los tejidos de por vida. Aproximadamente el 30-40% de los gatos y personas en los Estados Unidos son seropositivos y por ende se los considera infectados.

Características clínicas

Cerca del 10-20% de los gatos con infección experimental desarrollan una diarrea autolimitante del intestino delgado durante 1-2 semanas luego de la inoculación oral primaria de quistes tisulares del *T. gondii;* se supone que ésta se debe a la replicación enteroepitelial del organismo. Sin embargo, rara vez se comunica la detección de ooquistes del *T. gondii* en las heces en los estudios de gatos diarreicos con exposición natural. Los estadios enteroepiteliales del *T. gondii* se encontraron en los tejidos intestinales de dos gatos con enfermedad intestinal inflamatoria. La respuesta positiva a las drogas anti-*Toxoplasma* en estos dos animales sugiere que en ocasiones la toxoplasmosis puede inducir enfermedad intestinal inflamatoria.

La *toxoplasmosis extraintestinal fatal puede desa*rrollar a partir de la replicación intracelular masiva de taquizoítos luego de la infección primaria; por lo común se afectan los tejidos hepático, pulmonar, SNC y pancreático. Los gatitos infectados por ruta transplacentaria o lactacional desarrollan los signos más pronunciados de la toxoplasmosis extraintestinal y en general fallecen por enfermedad pulmonar o hepática. Los hallazgos clínicos comunes en los gatos con toxoplasmosis diseminada incluyen depresión, anorexia, fiebre seguida por hipotermia, efusión peritoneal, ictericia y disnea. Si un huésped con toxoplasmosis crónica tiene inmunosupresión, los bradizoítos en los quistes tisulares pueden replicarse con rapidez y diseminarse de nuevo como taquizoítos. Esto es habitual en los pacientes humanos con SIDA. La toxoplasmosis diseminada se ha documentado en los gatos coinfectados con los virus de leucemia felina, inmunodeficiencia felina y peritonitis infecciosa felina.

La toxoplasmosis crónica subletal ocurre en algunos gatos. La infección con el *T. gondii* debería integrar la lista de diagnósticos diferenciales en los gatos con uveítis anterior o posterior, fiebre, hiperestesia muscular, pérdida ponderal, anorexia, convulsiones, ataxia, ictericia, diarrea o pancreatitis. Sobre la base de los resultados de anticuerpos anti-*T. gondii* en el humor acuoso y reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la toxoplasmosis parece ser una causa infecciosa común de uveítis felina (fig. 104-2). La formación y depósitos de complejos inmunes en los tejidos y reacciones de hipersensibilidad retardada pueden participar en la toxoplasmosis clínica subletal crónica. Como ninguna de las drogas anti-*Toxoplasmo* erradican por completo al organismo, es común la recurrencia de la enfermedad subletal.

Diagnóstico

Los gatos con toxoplasmosis clínica pueden tener una variedad de anormalidades clinicopatológicas y radiográficas pero ninguna documenta la enfermedad. En algunos gatos se reconocen anemia arregenerativa, leucocitosis neutrofílica, linfocitosis, monocitosis, neutropenia, eosinofilia, proteinuria, bilirrubinuria, así como también incrementos en las concentraciones séricas de proteínas y bilirrubina y actividades creatinina cinasa, alanina aminotransferasa, fosfatasa alcalina y lipasa. La toxoplasmosis pulmonar con

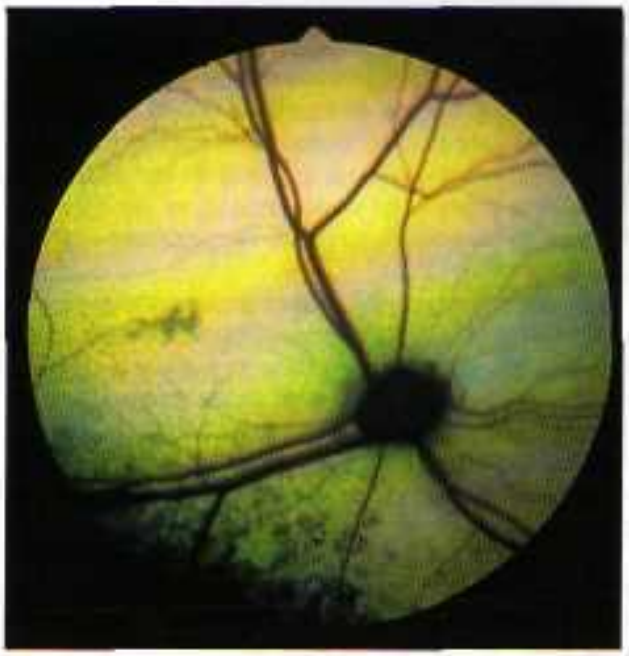


Figura 104-2 Coriorretinitis puntiforme resultante del *Toxoplasma gondii* en un gato infectado en forma experimental.

mayor frecuencia ocasiona patrones intersticiales o alveolares difusos o efusión pleural. Las concentraciones proteicas y recuentos celulares del líquido cefalorraquídeo (LCR) a menudo son más altos que los normales. Los leucocitos predominantes en el LCR son las células mononucleares pequeñas, pero también son comunes los neutrófilos.

El diagnóstico definitivo antemortem de la toxoplasmosis felina se establece si se demuestra el organismo; empero, esto es inusual, en particular en presencia de enfermedad subletal. Los bradizoítos o taquizoítos rara vez se detectan en los tejidos, efusiones, líquido de lavado broncoalveolar, humor acuoso o LCR. La detección de los ooquistes de 10 x 12 µm en las heces de los gatos con diarrea sugiere toxoplasmosis pero no es definitiva, porque las infecciones con *Besnoitia* y *Hammondia* producen ooquistes de morfología similar.

Los anticuerpos anti-*T. gondii* (IgM, IgG, IgA), antígenos y complejos inmunes pueden detectarse en el suero de los gatos normales, así como también en aquellos con sintomatología, por ello es imposible hacer el diagnóstico antemortem de la toxoplasmosis clínica basado en estos estudios solos. De los análisis séricos, la IgM se correlaciona mejor con la toxoplasmosis felina clínica. El diagnóstico antemortem de la toxoplasmosis clínica se puede basar tentativamente sobre la combinación de:

- demostración de los anticuerpos en suero, que documenta la exposición al *T. gondii*
- demostración de un título de IgM mayor de 1:64 o un cuádruple aumento o mayor en el título de IgG, lo cual sugiere infección reciente o activa
- signos clínicos compatibles con toxoplasmosis
- exclusión de otras etiologías habituales
- respuesta positiva al tratamiento apropiado

Algunos gatos con toxoplasmosis clínica han alcanzado su máximo título IgG o desvío de IgM a IgG para el momento de la evaluación serológica, por ello la falta de documentación del incremento del título IgG o un título IgM positivo no excluye el diagnóstico de toxoplasmosis clínica. Como algunos gatos sanos tienen títulos inmunes séricos elevados en extremo y algunos enfermos títulos bajos, la magnitud de este parámetro carece de importancia significativa en el diagnóstico clínico de la toxoplasmosis. Como el organismo no puede erradicarse del cuerpo, la mayoría de los gatos mantiene títulos positivos de por vida, por ello no se obtiene mucho con la repetición del análisis luego que resuelve la enfermedad clínica.

La combinación de detección del anticuerpo anti-*T. gondii* en el humor acuoso o LCR y reconocimiento del organismo mediante la PCR es el medio más preciso para diagnosticar toxoplasmosis ocular o del SNC (Laboratorio Diagnóstico, Colegio de Medicina Veterinaria y Ciencias Biomédicas, Universidad Estatal de Colorado, Fort Collins, CO). Aunque la IgA e IgG anti-*T. gondii* y el *T. gondii* puedan detectarse en el humor acuoso y LCR de gatos normales y enfermos, la IgM anti-*T. gondii* sólo se ha demostrado en las muestras de pacientes enfermos y por lo tanto puede ser el mejor indicador de la enfermedad clínica.

Tratamiento

La atención de sostén debe instituirse según se requiera. El autor con mayor frecuencia prescribe clorhidrato de clindamicina (Antirobe, The Upjohn Co., Kalamazoo, MI) a razón de 12 mg/kg bucal cada 12 horas durante 4 semanas o trimetoprima-sulfonamida en dosis de 15 mg/kg bucal cada 12 horas durante 4 semanas para el tratamiento de la toxoplasmosis felina clínica. La pirimetamina combinada con sulfas es efectiva para el tratamiento de la toxoplasmosis humana, pero suele causar toxicidad en los gatos. Los gatos con uveítis anterior deben ser tratados con drogas anti-*Toxoplasma* en combinación con corticoides tópicos, orales o parenterales para evitar el daño ocular secundario inducido por la respuesta inflamatoria; el glaucoma y las luxaciones lenticulares son habituales. La coriorretinitis puede responder al clorhidrato de clindamicina solo.

La sintomatología que no deriva del ojo o SNC por lo usual resuelve dentro de los primeros 2-3 días de clindamicina o trimetoprima-sulfonamida; la toxoplasmosis ocular y del SNC responde con mayor lentitud a la terapia. Si la fiebre o hiperestesia muscular no

disminuyen después de 3 días de tratamiento, deberían considerarse otras etiologías. La recurrencia de las manifestaciones clínicas puede ser más común en los gatos tratados durante menos de 4 semanas. Ninguna evidencia sugiere que la clindamicina o trimetoprima-sulfonamida pueda erradicar por completo al organismo, por ello las recurrencias son habituales. El clorhidrato de clindamicina puede detectarse en los tejidos del SNC felino y se empleó con buenos resultados en un número limitado de casos con sospecha de toxoplasmosis del SNC. El pronóstico es malo para los gatos con enfermedad hepática o pulmonar resultante de la replicación del organismo, en particular si el paciente es inmunodeficiente.

Aspectos zoonóticos y profilaxis

La toxoplasmosis es una zoonosis de importancia. La infección primaria materna durante la gestación puede causar toxoplasmosis clínica en el feto; los mortinatos, enfermedad del SNC y enfermedad ocular son las manifestaciones clínicas corrientes. La infección primaria en pacientes inmunocompetentes redunda en fiebre autolimitante, malestar y linfadenopatía. A medida que declinan los recuentos de células T asistentes, aproximadamente el 10% de las personas con SIDA desarrollan encefalitis toxoplásmica por la activación de los bradizoítos en los quistes tisulares.

El contacto con los gatos individuales probablemente no es un medio común para adquirir la toxoplasmosis. Los gatos en general sólo eliminan ooquistes durante días a varias semanas luego de la inoculación primaria. La excreción reiterada de los ooquistes es rara, incluso en gatos medicados con glucocorticoides o en aquellos infectados con VIF o ViLeF. Los gatos con toxoplasmosis inoculados con quistes tisulares a los 16 meses de la inoculación primaria no eliminaron ooquistes, pero 4 de 9 gatos inoculados a los 6 años de la inoculación primaria sí lo hicieron demostrando que la inmunidad intestinal no es permanente. Los felinos son muy fastidiosos y por lo usual no permiten que las heces permanezcan sobre su piel durante tiempos prolongados hasta la esporulación de los ooquistes; el organismo no fue aislado del pelaje de gatos que excretaron millones de ooquistes en los 7 días previos. La tenencia de gatos por personas con SIDA o los profesionales de la salud veterinaria no tiene mayor riesgo de toxoplasmosis adquirida. Sin embargo, como algunos gatos reiteran la excreción de los ooquistes, las heces siempre deben manipularse con prudencia.

Los ooquistes sobreviven en el ambiente durante meses o años y es probable que las personas ingieran ooquistes esporulados cuando trabajan con tierra o beben agua contaminada. La ingesta del *T. gondii* en tejidos puede causar toxoplasmosis humana. Las carnes (en los Estados Unidos particularmente las porcinas) deben cocerse para inactivar los quistes tisulares. Cuando se manipula carne cruda (e implementos asociados) deberían utilizarse guantes o en su defecto las manos deben lavarse en forma completa. La congelación de la carne a –20°C durante varios días destruye a la mayor parte (pero no a todos) de los quistes tisulares. Para prevenir la toxoplasmosis, se debe evitar la ingesta de carnes subcocidas o de ooquistes esporulados (tabla 104-1).

Si una muestra fecal felina contiene ooquistes que miden 10 x 12 µm, debería asumirse que el organismo es *T. gondii*. Las heces deben recolectarse a diario hasta que se complete el período de excreción de los ooquistes; la administración de clindamicina (25-50 mg/kg/día, bucal), sulfonamidas (100 mg/kg/día bucal) o pirimetamina (2 mg/kg/día bucal) puede reducir los niveles de excreción de los ooquistes.

Dado que las personas no se infectan con el *T. gondii* a partir del contacto con los gatos individuales, no se recomienda testear a los gatos sanos por toxoplasmosis. El examen fecal es un procedimiento adecuado para determinar cuándo los gatos excretan ooquistes de un modo activo pero no puede predecir cuándo se los excretó en el pasado. Ningún análisis serológico predice con seguridad cuándo un gato excretó ooquistes del *T. gondii* con anterioridad y la mayoría de los gatos que están excretando ooquistes son seronegativos. La mayoría de los gatos seropositivos

TABLA 104-1

Prevención de la toxoplasmosis humana

Prevención de la ingesta de ooquistes
Evitar que los gatos ingieran carnes crudas
No permitir el comportamiento de predación
Limpiar la bandeja sanitaria a diario e incinerar o irrigar las heces
Limpiar la bandeja sanitaria con agua caliente o utilizar un forro
Emplear guantes cuando se trabaja con tierra
Lavarse las manos con agua caliente y jabón luego de hacer jardinería
Lavar las verduras muy bien antes de la ingestión
Mantener tapados los areneros
Hervir el agua de bebida que se ha obtenido del ambiente
Controlar potenciales hospederos de transporte
Tratar los gatos excretores de ooquistes con drogas anti-*Toxoplasma*
Prevención de la ingesta de quistes tisulares
Cocinar todos los productos cárnicos a 66°C
Emplear guantes cuando se manipula la carne
Lavarse las manos con jabón y agua caliente después de manipular carne
Congelar toda la carne durante un mínimo de 3 días antes de la cocción

han completado el período de excreción de ooquistes y es poco probable que lo repitan; la mayoría de los seronegativos los excretarán si están infectados. Los propietarios preocupados por tener toxoplasmosis deberían consultar con su médico.

TOXOPLASMOSIS CANINA

Etiología y epidemiología

Los perros no producen ooquistes del *T. gondii* como lo hacen los felinos pero experimentan la fase tisular de la infección. Aproximadamente el 20% de los perros en los Estados Unidos son seropositivos para el *T. gondii*. Muchos de los perros con diagnóstico de toxoplasmosis sobre la base de la evaluación histopatológica en realidad estaban infectados con el *Neospora caninum* (véase Neosporosis, más adelante).

Características clínicas

La infección respiratoria, gastrointestinal o neuromuscular que cursa con fiebre, vómito, diarrea, disnea o ictericia es frecuente en los perros con toxoplasmosis generalizada. Los signos neurológicos dependen del asiento de las lesiones primarias e incluyen ataxia, convulsiones, tremores, deficiencia de pares craneanos, paresia y parálisis. Los perros con miositis exhiben debilidad, ambulación rígida o consunción muscular. Puede haber progresión rápida hacia la tetraparesia y parálisis con disfunción de la neurona motora inferior. Muchos perros con sospecha de toxoplasmosis neuromuscular tal vez tengan neosporosis. La infección miocárdica que redunda en arritmias ventriculares se presenta en algunos perros infectados. La disnea, vómito o diarrea se producen en perros con enfermedad polisistémica. La retinitis, uveítis anterior, iridociclitis y neuritis óptica ocurren en algunos perros con toxoplasmosis, pero son menos comunes que en el gato.

Diagnóstico

Como en los felinos, las anormalidades hematológicas, bioquímicas, urinarias y radiográficas no son específicas. En perros con toxoplasmosis del SNC se produce el incremento de las concentraciones proteicas e infiltrados celulares inflamatorios mixtos.

La demostración del organismo asociado con inflamación tisular o exudados puede llevar al diagnóstico definitivo. Con mayor regularidad, el diagnóstico antemortem se basa en la combinación de los signos clínicos apropiados, exclusión de otras etiologías probables, títulos inmunes positivos y respuesta a una droga anti-*Toxoplasma*. La interpretación de los títulos inmunes en suero, humor acuoso y LCR y resultados de la PCR es similar a lo referido para la toxoplasmosis felina.

Aspectos zoonóticos y profilaxis

Los perros no completan la fase enteroepitelial del *T. gondii*. Similar a otros vertebrados de sangre caliente, los perros se infectan con la ingestión de los ooquistes esporulados o quistes tisulares. La toxoplasmosis canina puede prevenirse no permitiendo la coprofagia y administrando la carne y sus derivados sólo cocidos.

NEOSPOROSIS

Etiología y epidemiología

El *Neospora caninum* es un coccidio tisular de morfología similar pero antigénicamente diferente del *T. gondii*. Hasta el momento se han identificado los taquizoítos (estadio de división rápida) y los quistes tisulares que contienen centenares de bradizoítos (estadio de división lenta). Como el *N. caninum* es similar al *T. gondii*, se postuló pero sin probar que el ciclo sexual (producción de ooquistes) se completa en un carnívoro. La infección transplacentaria está bien documentada; las madres que paren una camada infectada pueden repetir la infección transplacentaria durante las gestaciones posteriores. La enfermedad clínica natural es más corriente en el ganado (aborto) y perros (enfermedad neuromuscular). Aunque la encefalomielitis y miositis desarrollan en los gatitos con infección experimental, no se comunicó la enfermedad clínica en gatos con infección natural. La neosporosis canina se ha informado en muchos países. La prevalencia de la enfermedad en el perro se desconoce en gran medida, pero la seroprevalencia se estima en el 2 y 12,9% en las poblaciones de perros normales en Kansas e Inglaterra, respectivamente.

Características clínicas

La parálisis ascendente con hiperextensión de los miembros posteriores en cachorros con infección congénita es la manifestación clínica más común de la enfermedad. En muchos casos ocurre la atrofia muscular. La polimiositis y enfermedad multifocal del SNC pueden presentarse en forma aislada o combinada. Los signos clínicos pueden ser evidentes después del nacimiento o se retrasan durante varias semanas. La mortalidad neonatal es común. Aunque la enfermedad tiende a ser más intensa en los cachorros con infección congénita, se describieron casos en perros de hasta 15 años. La miocarditis, disfagia, dermatitis ulcerativa, neumonía o hepatitis se identifican en algunos perros. No se sabe si la enfermedad clínica en los perros gerontes se debe a infección primaria aguda o exacerbación de un proceso crónico. La administración de glucocorticoides puede activar los bradizoítos en los quistes tisulares generando enfermedad clínica.

La enfermedad se debe a la replicación intracelular de los taquizoítos del *N. caninum*. La infección de las estructuras del SNC causa infiltrados de células mononucleares, lo cual sugiere un componente inmunomediado en la patogenia de la enfermedad. Los quistes tisulares intactos en las estructuras neurales en general no se asocian con inflamación, pero la ruptura de los quistes induce una respuesta flogística. La enfermedad sin tratar en general conduce a un desenlace fatal.

Diagnóstico

Los hallazgos hematológicos y bioquímicos son inespecíficos. La miositis por lo común redunda en el incremento de las actividades CK y AST. Las anormalidades del LCR incluyen aumento de la concentración proteica (20-50 mg/dl) y pleocitosis leve de células inflamatorias mixtas (10-50 células/µl) consistente en monocitos, linfocitos, neutrófilos y rara vez eosinófilos. El diagnóstico definitivo se fundamenta en la demostración del organismo en el LCR o tejidos. Los taquizoítos pocas veces se identifican en el examen citológico del LCR, improntas de lesiones dermatológicas y lavado broncoalveolar. Los taquizoítos del *N. caninum* no pueden diferenciarse de aquellos del *T. gondii* bajo el microscopio óptico. Los quistes tisulares del *N. caninum* tienen un espesor mural mayor de 1 µm; los del *T. gondii* tienen una pared más delgada (menor de 1 µm) (fig. 104-3). El organismo puede diferenciarse del *T. gondii* mediante microscopia electrónica e inmunohistoquímica.

El diagnóstico presuntivo de neosporosis puede hacerse combinando la sintomatología compatible y serología positiva o presencia de anticuerpos en el LCR con la exclusión de otras etiologías con síndromes clínicos similares, en particular la toxoplasmosis. Los títulos de la inmunoglobulina G de al menos 1:200 se han detectado en todos los perros con neosporosis clínica; una mínima reactividad cruzada serológica ocurre con el *T. gondii* en títulos de al menos 1:50.*

Tratamiento

Aunque la mayoría de los perros fallecen, varios sobrevivieron después del tratamiento con trimetoprima-sulfadiazina combinada con pirimetamina; terapia secuencial con clorhidrato de clindamicina, trimetoprima-sulfadiazina y pirimetamina; o clindamicina sola. La administración de trimetoprima-sulfadiazina (15 mg/kg bucal cada 12 horas durante 4 semanas) con pirimetamina (1 mg/kg bucal cada 24 horas durante 4 semanas) o clindamicina (10 mg/kg bucal cada 8 horas durante 4 semanas) es el protocolo vigente recomendado para el tratamiento de la neosporosis canina. El tratamiento de los perros con afección clínica debería iniciarse antes del surgimiento de la rigidez extensora, si es posible. El pronóstico para los perros con compromiso neurológico pronunciado es grave.

Aspectos zoonóticos y profilaxis

No se conoce un riesgo zoonótico asociado con el *N. caninum*. Hasta la identificación del hospedero definitivo, no se pueden realizar recomendaciones finales concernientes a la profilaxis. Las perras que paren cachorros con afección clínica no deben ser reproducidas. No deberían administrarse glucocorticoides en

*La serología e inmunohistoquímica están disponibles en el Room 122, Green Hall, Colegio de Medicina Veterinaria, Universidad de Auburn, Auburn, AL 36849-5519.

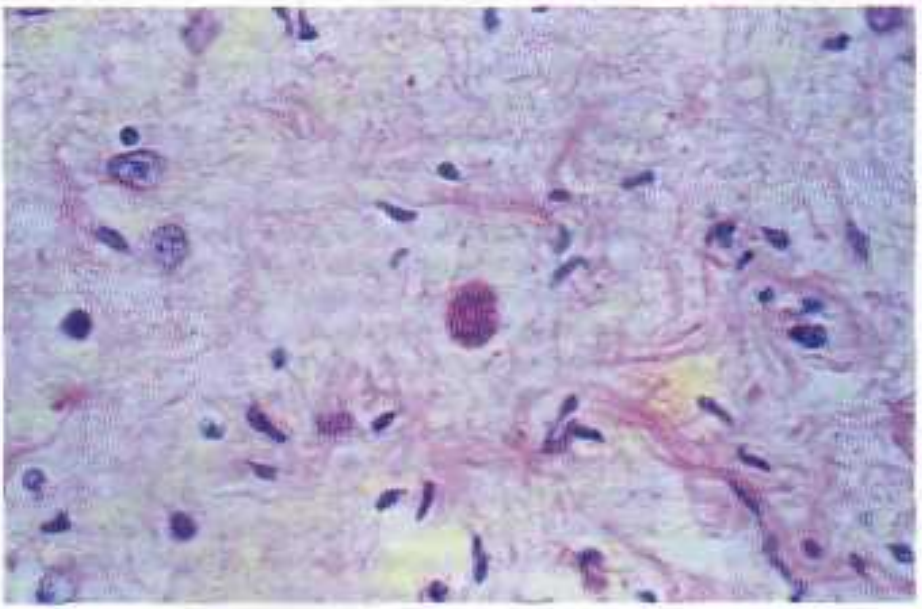


Figura 104-3 Quiste de *Neospora caninum* lleno de bradizoítos en el SNC de un paciente canino.

los animales seropositivos, si es posible, porque existe la probabilidad de activar la infección.

BABESIOSIS

Etiología y epidemiología

La *Babesia* sp es un protozoario que parasita los glóbulos rojos causando anemia progresiva. La *Babesia canis* tiene distribución mundial, incluyendo Africa, Asia, Australia, Europa, América central, Sudamérica, Japón y los Estados Unidos. La *Babesia gibsoni* infecta a los perros en los Estados Unidos, Japón, India, Sri Lanka, Corea, Malasia y Egipto. La *Babesia vogeli* es un parásito de los perros en Africa y Asia. Ninguna de las cuatro especies de *Babesia* que infectan al gato, *B. cati* (India), *B. felis* (Sudáfrica y Sudán), *B. herpailuri* (Sudamérica y Africa) o *B. pantherae* (Kenya), se encuentra en los Estados Unidos. Las garrapatas *Rhipicephalus sanguineus, Dermacentor* sp, *Haemaphysalis leachi* y *Hyalomma plumbeum* son capaces de transmitir a la *B. canis*. La *Haemaphysalis bispinosa* y *R. sanguineus* son los vectores conocidos para la *B. gibsoni*. La *Babesia* sp también puede transmitirse mediante la transfusión sanguínea.

Luego de la infección, el período de incubación varía de 10 días a 3 semanas. La parasitemia puede detectarse en forma transitoria desde el día 1; la parasitemia recurrente se detecta hacia el día 14, con un máximo en el número de organismos hacia el día 20. El organismo se replica a nivel endocelular en los glóbulos rojos, que redunda en anemia hemolítica intravascular. Las reacciones inmunomediadas contra el parásito o autoantígenos alterados empeoran la anemia hemolítica y por lo regular dan una reacción de Coombs positiva. La estimulación de los macrófagos se asocia con fiebre y hepatoesplenomegalia. La hipoxia intensa ocurre debido a la rápida desintegración de los eritrocitos y puede redundar en coagulación intravascular diseminada (CID). La intensidad de la enfermedad depende de la cepa de *Babesia* y estado inmune del hospedero. El organismo puede mantenerse en el cuerpo en forma crónica en estado latente. La administración de glucocorticoides o la esplenectomía pueden activar la enfermedad crónica.

Hallazgos clínicos

En los perros se presentan infecciones subclínicas, peragudas, agudas, crónicas y atípicas. Las infecciones peragudas o agudas cursan con anemia y fiebre que llevan a las membranas mucosas pálidas, taquicardia, taquipnea, depresión, anorexia o debilidad. La ictericia, petequias y hepatoesplenomegalia se presentan en algunos perros, dependiendo del estadio de la infección y presencia de coagulación intravascular diseminada. La anemia aguda pronunciada potencia el desarrollo de la coagulación intravascular diseminada, acidosis metabólica y enfermedad renal. Los perros con infección crónica por lo común tienen pérdida ponderal y anorexia. En algunos perros con infección atípica se reconocen la ascitis, signos gastrointestinales, enfermedad del SNC, edema y evidencia clínica de enfermedad cardiopulmonar.

Diagnóstico

La detección de anemia regenerativa, hiperbilirrubinemia, bilirrubinuria, hemoglobinuria, trombocitopenia, acidosis metabólica, azotemia, gammapatía policlonal y cilindros renales son comunes en la babesiosis canina. El diagnóstico presuntivo se puede basar en los antecedentes, hallazgos del examen físico, resultados de estudios y serología positiva. Hay disponibilidad de inmunofluorescencia indirecta para la *B. canis* y *B. gibsoni* (Prototek Reference Laboratory; Chandler, AZ); los títulos mayores de 1:40 son positivos. La demostración de títulos crecientes durante 2-3 semanas es compatible con infección reciente o activa. Los resultados serológicos negativos falsos pueden ocurrir en casos peragudos o en perros con inmunosupresión concurrente. Muchos perros son seropositivos pero clínicamente normales, por ello la serología sola no puede emplearse para establecer el diagnóstico definitivo. Este se basa en la demostración del organismo en los glóbulos rojos empleando las coloraciones de Wright o Giemsa sobre extendidos sanguíneos delgados (véase cap. 97). La *B. canis* se reconoce como cuerpos piriformes pares que miden 2,4 x 5 µm. La *B. gibsoni* se identifica como cuerpos anulares aislados que miden 1 x 3,2 µm. La diferenciación de la especie es conveniente para la selección de la terapia adecuada.

Tratamiento

La atención de sostén incluyendo transfusión sanguínea, bicarbonato de sodio para la acidosis y fluidoterapia deben administrarse según se requiera. El isetionato de fenamidina es efectivo para las infecciones con *B. canis* y *B. gibsoni* cuando se administra en dosis de 15 mg/kg de solución al 5%, SC, 1 vez al día durante 2 días. El dipropionato de imidocarb es efectivo para la *B. canis* cuando se administra en dosis de 2-6 mg/kg SC o IM 1 vez. Los efectos adversos incluyen salivación transitoria, diarrea, disnea, lacrimación y depresión. La fenamidina no está disponible actualmente en los Estados Unidos. El metronidazol administrado en dosis de 25 mg/kg bucal cada 8-12 horas durante 2-3 semanas o clorhidrato de clindamicina en dosis de 12,5 mg/kg bucal cada 12 horas durante 2-3 semanas pueden ser eficaces mientras se aguarda la llegada de otras medicaciones. El organismo puede no ser erradicado luego del tratamiento y por ello puede haber recurrencias.

Aspectos zoonóticos y profilaxis

En la actualidad ninguna evidencia sugiere que la *Babesia* sp que infecta a los perros y gatos pueda causar enfermedad humana. Las garrapatas deben controlarse, si es factible. La administración de drogas inmunosupresoras y la esplenectomía deben evitarse en los perros con infección previa. Los hemodadores deben ser evaluados con serología por la infección o esplenectomizados.

CYTAUXZOONOSIS

Etiología y epidemiología

El *Cytauxzoon felis* es una enfermedad protozoaria de los gatos en el sudeste de los Estados Unidos. Los linces por lo usual tienen afección subclínica y por ende pueden ser el hospedero natural del organismo; los gatos domésticos suelen morir cuando se infectan. El organismo ha sido transmitido experimentalmente desde linces infectados a gatos domésticos mediante el *Dermacentor variabilis;* la enfermedad clínica ocurre después de un período de incubación de 5-20 días. Se desconocen el vector y los períodos de incubación para la enfermedad natural. Luego de la infección, los esquizontes y macroesquizontes se forman en los fagocitos mononucleares. Los macrófagos infectados revisten el lumen de las venas a través de todo el cuerpo. Los merozoítos liberados desde los macrófagos infectan a los eritrocitos. La enfermedad clínica se debe a la obstrucción del flujo sanguíneo en los tejidos por los infiltrados mononucleares y la anemia hemolítica.

Hallazgos clínicos

La mayoría de los casos de cytauxzoonosis se reconocen en gatos de exteriores. La fiebre, anorexia, disnea, depresión, ictericia, membranas mucosas pálidas o muerte son los hallazgos clínicos más corrientes. En general no se encuentran garrapatas sobre los gatos afectados.

Diagnóstico

La anemia regenerativa y leucocitosis neutrofílica son los hallazgos hematológicos más comunes; la trombocitopenia ocurre en algunos gatos. La hemoglobinemia, hemoglobinuria, bilirrubinemia y bilirrubinuria son poco comunes. El diagnóstico antemortem se basa en la demostración de la fase eritrocitaria sobre extendidos sanguíneos delgados coloreados con Wright o Giemsa (véase cap. 97). Los macrófagos infectados se detectan en la citología de la médula ósea, bazo, hígado o aspirados de ganglios linfáticos. El microorganismo se identifica sin dificultad en la evaluación histopatológica de la mayoría de los órganos. No hay disponibilidad comercial de análisis serológicos.

Tratamiento

La atención de sostén incluyendo fluidoterapia y transfusión de sangre se implementa según se requiera. Se han probado la parvaquona (10-30 mg/kg, IM o SC cada 24 horas durante 2-3 días), buparvaquona (10 mg/kg, IM o SC cada 24 horas durante 2-3 días) o tiacetarsamida (0,1 mg/kg EV cada 12 horas durante 2 días). La parvaquona y buparvaquona no son de disponibilidad rutinaria. La mayoría de los casos mueren o son sometidos a la eutanasia. La tiacetarsamida puede ser tóxica en los felinos (véase cap. 10) y no debería utilizarse para el tratamiento de este parásito.

Potencial zoonótico y profilaxis

El *C. felis* no es un agente zoonótico conocido. La enfermedad puede prevenirse evitando la exposición. Las garrapatas deben controlarse y los gatos de las zonas endémicas deben ser alojados en el interior durante los períodos de máxima actividad de los vectores.

HEPATOZOONOSIS

Etiología y epidemiología

La hepatozoonosis está causada por el agente protozoario *Hepatozoon canis*. La enfermedad ocurre en perros de Africa, sudeste de Europa, Asia y los Estados Unidos. La mayoría de los casos en los Estados Unidos se han diagnosticado en la costa del golfo de Texas, Louisiana y Oklahoma. Una colangiohepatitis resultante de un parásito similar al *H. canis* fue comunicada en un paciente felino en Hawaii. El microorganismo es transmitido por el *Rhipicephalus sanguineus*. Los hospederos vertebrados desarrollan macrogametas y microgametas en los neutrófilos y monocitos. La garrapata ingiere el organismo durante su ingesta de sangre y se desarrollan los ooquistes. Después que un perro ingiere una garrapata infectada, los esporozoítos son liberados e infectan a los fagocitos mononucleares y células endoteliales del bazo, hígado, músculo, pulmones y médula ósea y por último se forman quistes que contienen macromerontes y micromerontes. Los micromerontes desarrollan en micromerozoítos, los cuales infectan leucocitos y desarrollan en gamontes. La enfermedad es más común en perros jóvenes; las infecciones concurrentes o inmunosupresión empeoran la enfermedad clínica. Las fases tisulares inducen inflamación piogranulomatosa que redunda en enfermedad clínica. La amiloidosis puede ser secundaria a la inflamación crónica y enfermedad por complejos inmunes.

Hallazgos clínicos

La mayoría de los perros afectados tiene infección subclínica. Los perros con afección clínica por lo usual

son jóvenes o inmunodeficientes. La fiebre, pérdida ponderal e hiperestesia marcada sobre las regiones paraespinales son alteraciones comunes. En muchos casos hay anorexia, membranas mucosas pálidas por la anemia, depresión, secreción oculonasal y diarrea sanguinolenta. Las manifestaciones clínicas pueden ser intermitentes y recurrentes.

Diagnóstico

La leucocitosis neutrofílica (20.000-200.000 células/µl) con desvío a la izquierda es el hallazgo hematológico más frecuente. En ciertos casos hay eosinofilia y anemia regenerativa. La hipoalbuminemia, hipoglucemia e incremento de las actividades fosfatasa alcalina y creatina cinasa se detectan en algunos perros. Las reacciones perióstica por la reacción inflamatoria en las fases tisulares musculares pueden asentar en cualquier hueso excluyendo el cráneo, son más comunes en perros jóvenes, no se presentan en todos los casos y no son patognomónicas de la hepatozoonosis. El diagnóstico definitivo se basa en la identificación de los gamontes en los neutrófilos o monocitos en extendidos sanguíneos coloreados con Giemsa o Leishman o demostración del organismo en biopsias musculares.

Tratamiento

Los perros afectados han sido tratados con aceturato de diminazeno (3,5 mg/kg IM 1 vez), dipropionato de imidocarb (5 mg/kg SC 1 vez), dipropionato de imidocarb (6 mg/kg SC cada 14 días) combinado con tetraciclina (22 mg/kg bucal cada 8 horas durante 14 días), fosfato de primaquina (0,5 mg/kg SC 1 vez) o toltrazuril (5-10 mg/kg SC o bucal cada 24 horas durante 3-5 días). El diminazeno y primaquina no son de disponibilidad rutinaria. La combinación de trimetoprima-sulfadiazina (15 mg/kg cada 12 horas), pirimetamina (0,25 mg/kg/día) y clindamicina (10 mg/kg cada 8 horas) puede rendir buenos resultados (Vincent-Johnson, 1997). Ninguna farmacoterapia erradica al agente del cuerpo; en consecuencia, pueden ocurrir recurrencias. No se sabe si la administración de estas drogas acelera la resolución de la enfermedad. La administración de antiinflamatorios no esteroides puede ser el aspecto más satisfactorio de la terapia en la mayoría de los casos. La reacción perióstica puede no tener resolución radiográfica.

Potencial zoonótico y profilaxis

No existen evidencias de transferencia zoonótica del *H. canis* de perros infectados a las personas. El control de las garrapatas es la mejor forma de prevención. La administración de glucocorticoides debe evitarse, porque puede exacerbar la enfermedad clínica.

LEISHMANIASIS

Etiología y epidemiología

La *Leishmania* sp es un flagelado que ocasiona enfermedades cutáneas, mucocutáneas y de las vísceras en caninos, seres humanos y otros mamíferos. En las personas la leishmaniasis del Mundo Antiguo está inducida por los complejos *L. tropica* (cutánea) y *L. donovani* (visceral), y en el Nuevo Mundo se producen las formas cutánea (complejos *L. mexicana* y *L. braziliensis*), mucocutánea (complejo *L. braziliensis*) y visceral (complejo *L. donovani*). Los roedores y perros son reservorios primarios de la *Leishmania* sp; las personas y gatos probablemente sean hospederos incidentales y los simulios son los vectores. Los casos en perros o gatos en los Estados Unidos se han comunicado en Texas, Oklahoma y Ohio. Los casos caninos clínicos en Oklahoma quizás estuvieron infectados por la *L. donovani infantum*. Un gato con afección clínica en Texas estuvo infectado por la *L. mexicana mexicana*.

Los promastigotas flagelados desarrollan en los simulios y son inyectados en el hospedero vertebrado cuando estos se alimentan. Los promastigotas son atrapados por los macrófagos y se diseminan a través del cuerpo. Después de un período de incubación de 1 mes a 7 años, se forman los amastigotas (no flagelados) (fig. 104-4) y emergen las lesiones tegumentarias; los simulios se infectan durante la alimentación. El organismo intracelular induce respuestas inmunes extremas; son comunes las gammapatías policlonales (y en ocasiones monoclonales), proliferación de macrófagos, histiocitos y linfocitos en los órganos linforreticulares y formación de complejos inmunes que causan glomerulonefritis y poliartritis. Si la función de los linfocitos T es inadecuada, se produce la enfermedad diseminada.

Hallazgos clínicos

Los perros en general padecen leishmaniasis visceral. La pérdida de peso en presencia de un apetito normal o aumentado, poliuria, polidipsia, consunción muscular, depresión, vómito, diarrea, tos, epistaxis, estornudo y melena son alteraciones comunes. La esplenomegalia, linfadenopatía, enfermedad cutánea, fiebre, rinitis, dermatitis, incremento de los ruidos pulmonares, ictericia, articulaciones tumefactas y doloridas y uveítis son de reconocimiento habitual en el examen físico. Aproximadamente el 90% de los perros infectados tienen lesiones cutáneas caracterizadas por hiperqueratosis, descamación, engrosamiento, ulceraciones mucocutáneas y nódulos intradérmicos sobre el hocico, pabellones auriculares y almohadillas podales (fig. 104-5). Los gatos por lo regular tienen infección subclínica. Un paciente felino tuvo nódulos cutáneos sobre los pabellones auriculares.

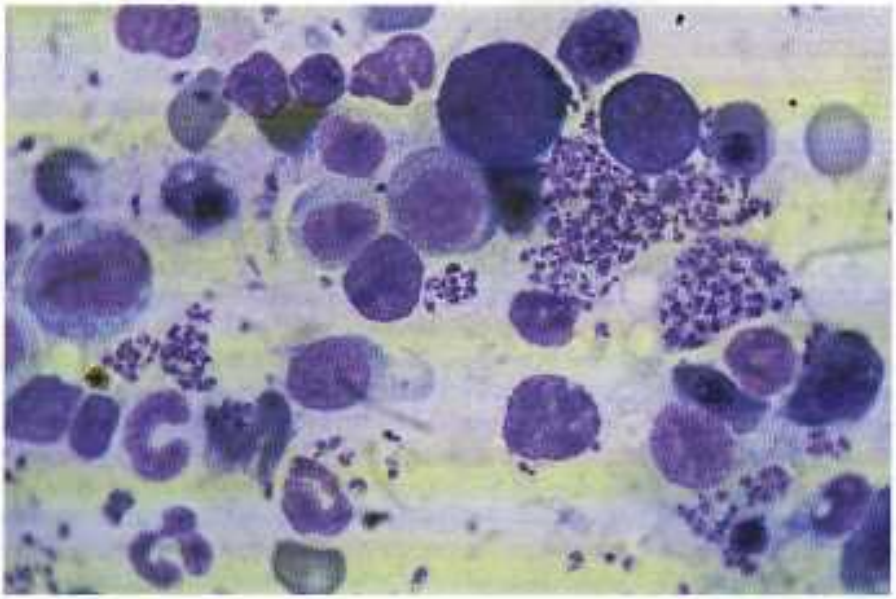


Figura 104-4 Amastigotas de *Leishmania* en células mononucleares. (Cortesía del Dr. Arturo Font, Barcelona, España.)

Diagnóstico

Las anormalidades clinicopatológicas principales incluyen hiperglobulinemia, hipoalbuminemia, proteinuria, incremento de la actividad enzimática hepática, trombocitopenia, azotemia, linfopenia y leucocitosis con desvío a la izquierda. La hiperglobulinemia por lo regular es una gammapatía policlonal, pero en un perro se registró una gammapatía monoclonal IgG. La poliartritis neutrofílica ocurre en algunos perros como manifestación de una reacción de hipersensibilidad del tipo III. La demostración de los amastigotas (2,5-5 x 1,5-2 µm) en los aspirados de ganglios linfáticos, aspirados de médula ósea o improntas cutáneas teñidos con Wright o Giemsa brindan el diagnóstico definitivo. El organismo también puede identificarse mediante histopatología o reacción de inmunoperoxidasa de biopsias cutáneas o viscerales, cultivos o inoculación de hámsters. Los anticuerpos contra la *Leishmania* pueden detectarse en el suero; los títulos IgG desarrollan a los 14-28 días después de la infección y declinan a los 45-80 días después del tratamiento. Como es improbable que el perro erradique al microorganismo en forma espontánea, un análisis positivo verdadero indica infección.

Figura 104-5 Lesiones tegumentarias en un paciente canino infectado con *Leishmania* sp. (Cortesía del Dr. Arturo Font, Barcelona, España.)

Tratamiento

El antimoniato de meglumina (100 mg/kg EV o SC, cada 24 horas durante 3-4 semanas, estibogluconato sódico (30-50 mg/kg, EV o SC, cada 24 horas durante 3-4 semanas), alopurinol (20 mg/kg, bucal, cada 12 horas durante semanas a meses) o anfotericina B liposómica (3-3,3 mg/kg EV, cada 6 horas por 3-5 tratamientos) son los fármacos de prescripción más frecuente. Como la meglumina y estibogluconato no son de disponibilidad rutinaria, las drogas de elección son la anfotericina B liposómica o alopurinol.

El pronóstico es variable; la mayoría de los casos son recurrentes. Los perros con insuficiencia renal tienen un pronóstico malo. Los títulos de anticuerpos pueden emplearse para valorar la eficacia de la terapia.

Consideraciones zoonóticas y profilaxis

El riesgo zoonótico primario para la leishmaniasis canina es el perro que obra como hospedero reservorio del organismo. El contacto directo con los amastigotas en las lesiones exudativas es poco probable que lleve a la infección humana. El único medio de prevención es evitar a los símulios infectados. En las regiones endémicas, los animales deben ser alojados en el interior durante las horas nocturnas y se deben controlar los sitios de proliferación de los simulios.

TRIPANOSOMIASIS AMERICANA

Etiología y epidemiología

El *Tryponosoma cruzi* es un flagelado que infecta a muchos mamíferos y ocasiona tripanosomiasis americana. La enfermedad se diagnostica primariamente en Sudamérica. Los mamíferos reservorios (perros, gatos, mapaches, zarigüeyas, armadillos) y vectores (vinchucas) infectados se encuentran en los Estados Unidos, pero la infección es rara. Esto se puede relacionar con las diferencias en el comportamiento del vector y estándares de saneamiento en los Estados Unidos. El organismo tiene tres estadios vitales: *tripomastigotas (estadio flagelado libre en sangre)*, amastigotas (forma intracelular no flagelada) y epimastigotas (forma flagelada hallada en el vector). Cuando las vinchucas infectadas defecan durante la alimentación, los epimastigotas ingresan en el hospedero vertebrado, son atrapados por los macrófagos y miocitos y se transforman en amastigotas. Los amastigotas se dividen mediante fisión binaria hasta que se rompen las células hospederas liberando los tripomastigotas hacia la circulación. Entonces el vector es infectado al ingerir los tripomastigotas durante la hematofagia. La transmisión también puede ocurrir mediante la ingesta del vector, transfusiones sanguíneas, ingestión de tejidos o leche infectadas o por ruta transplacentaria. La parasitemia máxima ocurre a las 2-3 semanas de la infección. La enfermedad aguda ocurre durante la parasitemia máxima. La enfermedad canina es básicamente una cardiomiopatía que se desarrolla a partir del daño inducido por el parásito en las células miocárdicas o reacciones inmunomediadas.

Hallazgos clínicos

La intolerancia al esfuerzo o debilidad son alteraciones inespecíficas que se relacionan con la miocarditis o insuficiencia cardíaca durante la infección aguda. En el examen físico pueden detectarse la linfadenopatía generalizada, membranas mucosas pálidas, taquicardia, deficiencia de pulso, hepatomegalia y distensión abdominal. En ocasiones hay anorexia, diarrea y signos neurológicos. Los perros que sobreviven a la infección aguda se pueden presentar para la evaluación de la cardiomiopatía dilatada crónica.

Diagnóstico

Las anormalidades clinicopatológicas comunes comprenden linfocitosis e incremento de las actividades de enzimas hepáticas y creatina cinasa. Los signos radiográficos toracoabdominales y ecocardiográficos son compatibles con enfermedad e insuficiencia cardíaca, pero no son específicos para la tripanosomiasis. Los patrones primarios en el ECG son las contracciones prematuras ventriculares, bloqueo cardíaco e inversión de la onda T. El diagnóstico definitivo se basa en la demostración del microorganismo. Los tripomastigotas (un flagelo, 15-20 µm de largo) pueden identificarse durante la enfermedad aguda en extendidos sanguíneos espesos o frotis de la capa flogística coloreados con Giemsa o Wright. El organismo a veces se detecta en los aspirados de ganglios linfáticos o efusiones abdominales. La evaluación histopatológica del tejido cardíaco puede revelar amastigotas (1,5-4 µm). Los tripomastigotas también pueden cultivarse a partir de la sangre o mediante bioanálisis en ratones. Se pueden medir las concentraciones séricas de IgM e IgG. Estos estudios son sensibles y específicos en los casos norteamericanos. Los resultados positivos se correlacionan con la infección.

Tratamiento

El nifurtimox administrado en dosis de 2-7 mg/kg, bucal, cada 6 horas durante 3-5 meses se ha prescripto con mayor frecuencia, pero su disponibilidad no es rutinaria. Los glucocorticoides pueden mejorar la sobrevida en los perros infectados. La terapia para las arritmias o insuficiencia cardíaca debe instituirse según se requiera. La mayor parte de los perros que sobreviven a la infección aguda desarrollarán cardiomiopatía dilatada.

Potencial zoonótico y profilaxis

Los perros infectados pueden obrar como reservorios del *T. cruzi* para los vectores y la sangre de ellos puede ser infecciosa para los seres humanos. El control de los vectores es el medio primario de prevención. Los perros deben estar alejados de otros hospederos reservorios como las zarigüeyas y no deben ingerir carne cruda. Los potenciales hemodadores de las zonas endémicas deberían ser testeados con serología.

LECTURAS SUGERIDAS

Toxoplasmosis

Angulo FJ et al: Caring for pets of immunocompromised persons, *J Am Vet Med Assoc* 205:1711-1718, 1994.

Averill DR, de Lahunta A: Toxoplasmosis of the canine nervous system: clinicopathologic findings in four cases, *J Am Vet Med Assoc* 159:1134-1141, 1971.

Dubey JP: Duration of immunity to shedding *Toxoplasma gondii* oocysts by cats, *J Parasitol* 81:410-415, 1995.

Dubey JP, Beattie CP: *Toxoplasmosis of animals and man*, Boca Raton, Fla, 1988, CRC Press.

Dubey JP, Carpenter JL: Histologically confirmed clinical toxoplasmosis in cats: 100 cases (1952-1990), *J Am Vet Med Assoc* 203:1556-1566, 1993.

Dubey JP, Carpenter JL: Neonatal toxoplasmosis in littermate cats, *J Am Vet Med Assoc* 203:1546-1549, 1993.

Dubey JP et al: Fatal toxoplasmosis in dogs, *J Am Anim Hosp Assoc* 25:659-664, 1989.

Dubey JP, Greene CE, Lappin MR: Toxoplasmosis and neosporosis. In Greene CE, editor: *Infectious diseases of the dog and cat*, ed 2, Philadelphia, 1990, WB Saunders.

Dubey JP, Lappin MR, Thulliez P: Diagnosis of induced toxoplasmosis in neonatal cats, *J Am Vet Med Assoc* 207:179-185, 1995.

Hass JA, Shell L, Saunders G: Neurological manifestations of toxoplasmosis: a literature review and case summary, *J Am Anim Hosp Assoc* 25:253-260, 1989.

Lappin MR: Feline toxoplasmosis: interpretation of diagnostic test results, *Seminars Vet Med Surg* 11:154-160, 1996.

Lappin MR et al: Clinical feline toxoplasmosis: serologic diagnosis and therapeutic management of 15 cases. *J Vet Int Med* 3:139-143, 1989.

Lappin MR et al: The effect of glucocorticoid administration on oocyst shedding, serology, and cell-mediated immune responses of cats with recent or chronic toxoplasmosis *J Am Anim Hosp Assoc* 27:625-632, 1992.

Lappin MR et al: Enzyme-linked immunosorbent assays for the detection of *Toxoplasma gondii*-specific antibodies and antigens in the aqueous humor of cats, *J Am Vet Med Assoc* 201:1010-1016, 1992.

Lappin MR et al: Polymerase chain reaction for the detection of *Toxoplasma gondii* in aqueous humor of cats, *Am J Vet Res* 57:1589-1593, 1996.

Lappin MR et al: Primary and secondary *Toxoplasma gondii* infection in normal and feline immunodeficiency virus-infected cats, *J Parasitol* 82:733-742, 1996.

Peterson JL et al: Toxoplasmosis in two cats with inflammatory intestinal disease, *J Am Vet Med Assoc* 199:473-476, 1991.

Porter SB, Sande MA: Toxoplasmosis of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome, *N Engl J Med* 327:1643-1648, 1992.

Wallace MR, Rossetti RJ, Olson PE: Cats and toxoplasmosis risk in HIV-infected adults, *J Am Med Assoc* 269:76-77, 1993.

Neosporosis

Cuddon P et al: *Neospora caninum* infection in English Springer Spaniel littermates: diagnostic evaluation and organism isolation, *J Vet Int Med* 6:325-332, 1992.

Dubey JP: *Neospora caninum*: a look at a new *Toxoplasma*-like parasite of dogs and other animals, *Compend Cont Ed Pract Vet* 12:653-665, 1990.

Dubey JP et al: Neonatal *Neospora caninum* infection in dogs: isolation of the causative agent and experimental transmission, *J Am Vet Med Assoc* 193:1259-1263, 1988b.

Dubey JP et al: Newly recognized fatal protozoan disease of dogs, *J Am Vet Med Assoc* 192:1269-1285, 1988a.

Dubey JP, Koestner A, Piper RC: Repeated transplacental transmission of *Neospora caninum* in dogs, *J Am Vet Med Assoc* 197:857-860, 1990.

Lindsay DS, Dubey JP: Evaluation of anti-coccidial drug inhibition of *Neospora caninum* development in cell cultures, *J Parasitol* 175:990-992, 1989.

Lindsay DS, Dubey JP: Immunohistochemical diagnosis of *Neospora caninum* in tissue sections, *Am J Vet Res* 50:1981-1983, 1989.

Ruehlmann D et al: Canine neosporosis: a case report and literature review, *J Am Anim Hosp Assoc* 31:174-183, 1995.

Trees AJ et al: Prevalence of antibodies to *Neospora caninum* in a population of urban dogs in England, *Vet Rec* 132:125-126, 1993.

Hepatozoonosis

Baneth G et al: *Hepatozoon* spp. parasitemia in a domestic cat, *Feline Pract* 23:10, 1995.

Bansal SR, Gautam OP: Chemotherapeutic trials against natural *Hepatozoon canis* infection in dogs, Haryana Agric *Univ J Res* 12:566, 1982.

Barton CL et al: Canine hepatozoonosis: a retrospective study of 15 naturally occurring cases, *J Am Anim Hosp Assoc* 12:125, 1985.

Ewing GO: Granulomatous cholangiohepatitis in a cat due to a protozoan resembling *Hepatozoon canis*, *Feline Pract* 7:37, 1977.

Gossett KA, Gaunt SD, Aja DS: Hepatozoonosis and ehrlichiosis in a dog, *J Am Anim Hosp Assoc* 21:265, 1985.

Vincent-Johnson N, Macintire DK, Baneth G: Canine hepatozoonosis: pathophysiology, diagnosis, and treatment, *Compend Cont Ed Pract Vet* 19:51-65, 1997.

Trypanosomiasis

Baer S, Baker D, Markovits J: Trypanosomiasis and laryngeal paralysis in a dog, *J Am Vet Med Assoc* 188:1307, 1986.

Fox JC et al: *Trypanosoma cruzi* infection in a dog from Oklahoma, *J Am Vet Med Assoc* 189:1583, 1986.

Snider TG: Myocarditis caused by *Trypanosoma cruzi* in a native Louisiana dog, *J Am Vet Med Assoc* 177:247, 1980.

Babesiosis

Breitschwerdt EB et al: Babesiosis in the Greyhound, *J Am Vet Med Assoc* 182:978, 1983.

Conrad P et al: Hemolytic anemia caused by *Babesia gibsoni* infection in dogs, *J Am Vet Med Assoc* 199:601, 1991.

Farwell GE, LeGrand EK, Cobb CC: Clinical observations on *Babesia gibsoni* and *Babesia canis* infections in dogs, *J Am Vet Med Assoc* 180:507, 1982.

Futter GJ et al: Studies on feline babesiosis. 4. Chemical pathology;

Zoonosis

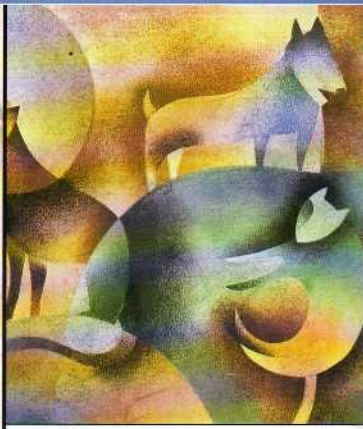
ZOONOSIS ENTERICAS, *1413*
Helmintos, *1413*
Cestodos, *1414*
Coccidios, *1414*
Flagelados, amibas y ciliados, *1416*
Bacterias, *1416*

ZOONOSIS POR EXPOSICION A MORDEDURAS, ARAÑAZOS O EXUDADOS, *1417*
Bacterias, *1417*
Hongos, *1419*

ZOONOSIS RESPIRATORIAS Y OCULARES, *1420*

ZOONOSIS GENITALES Y URINARIAS, *1420*

MANEJO DE LAS MASCOTAS POR PERSONAS INMUNODEFICIENTES, *1421*
Adquisición de una nueva mascota, *1422*
Manejo de la mascota presente, *1422*



Una zoonosis es una enfermedad de los animales compartida por los seres humanos. Para algunas zoonosis, incluyendo *Rickettsia rickettsii, Ehrlichia sp* y *Borrelia burgdorferi*, la mascota transporta el vector del organismo hacia el ambiente promoviendo la exposición de las personas. Con otras zoonosis, incluyendo *Dirofilaria immitis, Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis, Blastomyces dermatitidis, Cryptococcus neoformans, Trypanosoma cruzi* y *Leishmania* sp, el propietario y la mascota se infectan por compartir la exposición ambiental al agente o su vector. Muchos agentes infectan a los seres humanos por contacto directo con las mascotas, sus exudados o excrementos. Estos agentes son los más importantes para los profesionales de la salud veterinaria y los propietarios de perros y gatos. La siguiente es una breve descripción de las zoonosis caninas y felinas más comunes que se encuentran en la clínica de animales pequeños. La mayor parte de los agentes pueden infectar y ocasionar enfermedad en las personas inmunocompetentes, pero la condición en general es más preocupante en los pacientes inmunodeficientes.

TABLA 105-1

Zoonosis entéricas comunes asociadas con el contacto con perros o gatos o sus excrementos

Microorganismo	Especie	Incubación
Bacterias		
Campylobacter jejuni	A	Inmediatamente infeccioso
Escherichia coli	A	Inmediatamente infeccioso
Salmonella sp	A	Inmediatamente infeccioso
Shigella sp	C	Inmediatamente infeccioso
Yersinia enterocolitica	A	Inmediatamente infeccioso
Parásitos – amibas		
Entamoeba histolytica	C	Quistes inmediatamente infecciosos
Parásitos – cestodos		
Echinococcus multilocularis	A	Huevos inmediatamente infecciosos
Echinococcus granulosus	C	Huevos inmediatamente infecciosos
Multiceps multiceps	C	Huevos inmediatamente infecciosos
Parásitos – ciliados		
Balantidium coli	C	Quistes inmediatamente infecciosos
Parásitos – coccidios		
Cryptosporidium parvum	A	Ooquistes inmediatamente infecciosos
Toxoplasma gondii	F	Ooquistes infecciosos después de 1-5 días de incubación –exposición ambiental
Parásitos – flagelados		
Giardia sp	A	Quistes inmediatamente infecciosos
*Pentratrichomonas hominis**	C	Quistes inmediatamente infecciosos
Parásitos – helmintos		
Ancylostoma caninum	C	Larvas infecciosas después de 3 días de incubación –penetración cutánea por larvas en el ambiente
Strongyloides stercoralis	A	Larva inmediatamente infecciosa
Toxocara canis	C	Huevos larvados infecciosos después de una incubación de 1-3 semanas –exposición ambiental
Toxocara felis	F	Similar al *T. canis*

C= Caninos; F= felinos; A= ambas especies.
*Puede ser un organismo comensal.

ZOONOSIS ENTERICAS

Helmintos

La larva migrans visceral puede ser inducida mediante la infestación humana con *Toxocara cati* o *Toxocara canis* (tabla 105-1). Estos gusanos redondos habituales son eliminados como huevos en las heces. Aparecen las larvas y los huevos se vuelven infecciosos después de 1-3 semanas y pueden sobrevivir en el medio ambiente durante meses. Las personas se infectan después de ingerir huevos larvados; los niños se infestan con mayor regularidad que los adultos. Es bastante improbable que la infestación humana desarrolle luego del contacto directo con perros o gatos, porque los huevos no son infecciosos en lo inmediato. Los perros se consideran más importantes que los gatos en la diseminación de los huevos. Sin embargo, las áreas como los areneros infantiles pueden contaminarse con *T. cati* debido a los hábitos defecatorios de los gatos.

Los perros y gatos pueden tener afección subclínica o desarrollan pelajes de mala calidad, escaso aumento ponderal y signos gastrointestinales. Luego de la ingestión de los huevos infecciosos, las larvas penetran la pared intestinal y migran a través de los tejidos. Entonces se producen las reacciones granulomatosas eosinofílicas que interesan a la piel, pulmones, SNC u ojos, con la potencial aparición de las manifestaciones clínicas. Los signos clínicos y anormalidades del examen físico en las personas incluyen salpullido cutáneo, fiebre, falla en el crecimiento, signos del SNC, tos, infiltrados pulmonares y hepatoesplenomegalia. La eosinofilia periférica es común. La larva migrans ocular interesa con mayor frecuencia a la retina y puede causar disminución de la visión y estrabismo; también pueden ocurrir la uveítis y endoftalmitis. La larva migrans visceral es más corriente en los niños de 1 a 4 años,

mientras que la larva migrans ocular lo es en niños más adultos. Los estudios de seroprevalencia sugieren que aproximadamente el 10% de las personas están expuestas; sin embargo, la enfermedad clínica es inusual. El diagnóstico humano se confirma mediante la biopsia o se sospecha en los casos con manifestaciones clínicas clásicas, eosinofilia y serología positiva.

La prevención se logra mediante el control de los excrementos animales en los ambientes humanos. Todos los cachorros y gatitos deben tratarse como rutina con antihelmínticos, como el pamoato de pirantel 2 veces, con una diferencia de 21 días, durante su período inicial de vacunaciones. Los gusanos redondos pueden estar ocultos, en consecuencia todos los cachorros y gatitos deben recibir el antiparasitario se detecten o no los huevos en el examen microscópico de las heces. En las camadas con elevadas cargas verminosas, la desparasitación con el pamoato de pirantel puede iniciarse a las 1-2 semanas de edad y repetirse a intervalos de 2 semanas (véase cap. 33).

El *Ancylostoma braziliense*, *A. caninum* y *Uncinaria stenocephala* son los anquilóstomos que fueron asociados con la larva migrans cutánea en los Estados Unidos. Luego de la expulsión de los huevos hacia el ambiente en las heces, las larvas infecciosas son liberadas después de una incubación de 1-3 días; las personas son infestadas por la penetración del tegumento. La enteritis eosinofílica fue comunicada en pacientes humanos luego de la ingestión de los huevos larvados.

Los animales tienen infección subclínica o sintomatología inespecífica como pelaje de mala calidad, falla en el aumento ponderal, vómito o diarrea. Los cachorros y gatitos con infestación pronunciada pueden exhibir membranas mucosas pálidas por la anemia hemorrágica. En las personas, las larvas no pueden penetrar la unión dermoepidérmica y por lo usual mueren en la epidermis. Los signos clínicos se relacionan con la migración de las larvas, la cual redunda en un túnel cutáneo prurítico y eritematoso. Las anormalidades tegumentarias suelen resolver en varias semanas. Las soluciones de tiabendazol tópico pueden acelerar la resolución. El dolor abdominal fue el signo clínico más común en las personas con la infestación intestinal del *A. caninum*. La prevención y tratamiento de los perros y gatos infestados son similares a los referidos para los gusanos redondos.

La infestación del intestino delgado con el *Strongyloides stercoralis* es de presentación rara en caninos, felinos y seres humanos y en ocasiones cursa con diarrea. Las larvas son eliminadas en las heces de perros y gatos; la penetración cutánea es la ruta de infestación más frecuente. Las personas infectadas también exhiben ronchas rojas en el sitio de la penetración tegumentaria. Las larvas pueden demostrarse después de la centrifugación en sulfato de zinc o con el procedimiento de Baermann (véase cap. 97). El fenbendazol administrado en dosis de 50 mg/kg bucal durante 5 días es efectivo para el tratamiento (véase cap. 33).

Cestodos

El *Dipylidium caninum*, *Echinococcus granulosus* y *Echinococcus multilocularis* son cestodos que pueden infestar a las personas. Los carnívoros silvestres son los hospederos definitivos más comunes del *Echinococcus* sp. Los huevos del *E. granulosus* pueden transmitirse en las heces caninas; el *E. multilocularis* puede transmitirse en las heces de perros o gatos. La transmisión a las personas ocurre luego de la ingestión del hospedero intermediario (pulga, *Dipylidium*) o mediante la ingesta de los huevos (*Echinococcus* sp).

La infestación de los perros y gatos con cestodos en general es subclínica. La infestación con el *Dipylidium* es más común en los niños y puede conducir a la diarrea y prurito anal. En las personas luego de la ingestión de los huevos, que son infecciosos en forma inmediata, el *Echinococcus* ingresa en la circulación portal y se disemina a través de todo el hígado y otros tejidos. El desarrollo del quiste hidatídico puede fomentar una disfunción hepática significativa. La prevención o control de los cestodos se fundamenta en los procedimientos de saneamiento y utilización de tenicidas. El praziquantel (Bayer Animal Health, Merriam, KS) demostró ser efectivo en el tratamiento de la infestación con *Echinococcus* sp y *D. caninum* en los perros y gatos.

Coccidios

El *Cryptosporidium parvum* es un coccidio parásito relacionado con el *T. gondii*, *Sarcocystis* sp, *Eimeria* sp e *Isospora* sp. El organismo reside en el epitelio respiratorio e intestinal de muchos vertebrados, incluyendo aves, mamíferos, reptiles y peces. Antiguamente se lo consideraba un comensal, pero ahora se sabe que el *C. parvum* ocasiona enfermedad gastrointestinal en una serie de especies mamíferas incluyendo roedores, perros, gatos, terneros y seres humanos. No se sabe si hay múltiples cepas de *C. parvum*. Aunque algunas infestan a múltiples especies, otras tienen un rango de hospederos restringidos. El *C. parvum* tiene un ciclo biológico entérico similar al de otros coccidios que culmina con la producción de ooquistes autoinfestantes de paredes delgadas y ooquistes de paredes gruesas y resistentes ambientalmente que son eliminados en las heces (fig. 105-1). Los ooquistes (diámetro de 4-6 µm) se eliminan esporulados y en forma inmediata son infecciosos para otros hospederos. Los ooquistes rara vez se encuentran en las heces en Norteamérica, pero la seroprevalencia de los anticuerpos IgG es del 8,6% en gatos y de hasta el 58% en personas, su-

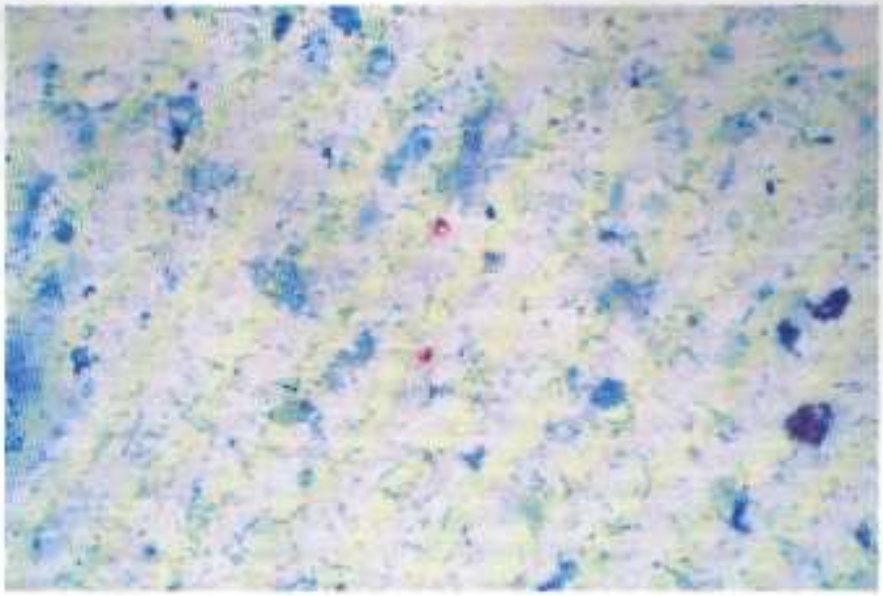


Figura 105-1 Ooquistes del *Cryptosporidium parvum* en un extendido fecal coloreado con método acidorresistente. Los ooquistes tienen un diámetro aproximado de 5 µm.

giriendo que la exposición es habitual. El contacto persona a persona con los ooquistes mediante la contaminación fecal-oral o ingesta de agua contaminada es la ruta de exposición más probable. Durante años se ha reconocido la infección humana con *C. parvum* luego de la exposición a terneros infestados. Se ha comunicado la infestación humana asociada con el contacto con perros y gatos infestados.

Por lo usual, la infestación de los perros y gatos con el *C. parvum* es subclínica, pero a veces se produce la diarrea del intestino delgado. La inmunosupresión puede potenciar la enfermedad; varios perros y gatos tuvieron la concurrencia de ViLeF, virus de moquillo canino o linfoma intestinal. La criptosporidiosis se caracteriza por diarrea del intestino delgado y en general es autolimitante en pacientes humanos inmunocompetentes, pero suele ser fatal en las personas con SIDA. El 10-20% de los pacientes humanos con SIDA son infectados con el *C. parvum* durante el curso de su enfermedad.

El tamaño reducido de los ooquistes del *C. parvum* es una dificultad para el diagnóstico. La flotación rutinaria en solución salada y examen microscópico a 100 X por lo usual se asocia con resultados negativos falsos. La centrifugación en solución azucarada es la técnica de concentración que más colabora con la demostración de los ooquistes fecales (véase cap. 97). La combinación de técnicas de concentración con anticuerpo fluorescente o tinción acidorresistente parece ser incluso más sensible. Un análisis enzimoinmunosorbente para la detección del antígeno del *C. parvum* en las heces está disponible en el comercio pero no ha sido evaluado en detalle con heces caninas o felinas. La mayor parte de los laboratorios diagnósticos tienen pericia en la identificación del *C. parvum*.

Las heces de todos los perros y gatos con diarrea del intestino delgado persistente deberían evaluarse por la presencia de ooquistes del *C. parvum*, en particular si residen en el hogar de una persona inmunodeficiente. La paromomicina (Parke-Davis, Morris Plains, NJ) en dosis de 165 mg/kg bucal cada 12 horas durante 5 días o la tilosina en dosis de 10-15 mg/kg bucal cada 8 horas durante 21-28 días parecen ser efectivas bloqueando la excreción de los ooquistes en los gatos. Para la prevención es más útil evitar la exposición. Los desinfectantes de rutina requieren un contacto muy prolongado con el microorganismo para ser efectivos. La desecación, congelación/descongelación y limpieza con vapor pueden inactivar al organismo. El agua recolectada en el campo para bebida debe ser hervida o filtrada.

El *T. gondii* es un coccidio ubicuo con distribución mundial. La mayoría de los estudios de seroprevalencia realizados en los Estados Unidos sugieren que al menos un 30% de los gatos y humanos han sido previamente expuestos. Los gatos son los únicos hospederos definitivos conocidos y completan el ciclo enteroepitelial (fase sexual) del organismo que redunda en la eliminación fecal de ooquistes no esporulados con resistencia ambiental. La esporulación de los ooquistes ocurre en 1-5 días en presencia de oxígeno; los ooquistes esporulados son infecciosos para la mayoría de los vertebrados de sangre caliente (véase fig. 104-1). Luego de la infección con el *T. gondii*, desarrolla una fase extraintestinal, que por último conduce a la formación de quistes tisulares que contienen al microorganismo. La infección con el *T. gondii* ocurre después de la ingesta de ooquistes esporulados, luego de inge-

rir quistes tisulares o por ruta transplacentaria. La infección adquirida en las personas por lo usual es asintomática, pero en ocasiones se presentan fiebre, linfadenopatía y malestar. La infección humana transplacentaria se expresa clínicamente con mortinatos, hidrocefalia, hepatoesplenomegalia y retinocoroiditis. La infección tisular crónica humana puede reactivarse mediante inmunosupresión con la resultante diseminación y enfermedad clínica grave; esta circunstancia suele asociarse con inmunosupresión medicamentosa así como también el SIDA. Alrededor del 10% de las personas con SIDA desarrollan encefalitis toxoplásmica. Los ooquistes se demuestran con mayor eficacia en las heces felinas luego de la centrifugación en solución azucarada (véase cap. 97). La toxoplasmosis clínica es de diagnóstico esquivo en personas, perros y gatos pero por lo usual se basa en la combinación de signos clínicos, resultados serológicos, técnicas de demostración del microorganismo y respuesta a las drogas anti-*Toxoplasma* (véase cap. 104).

El *T. gondii* se reconoce como una de las zoonosis más corrientes. Sin embargo, las personas por lo común no se infectan por el contacto directo con los gatos. El período de excreción de los ooquistes por lo usual dura varios días a semanas (aproximadamente 14 días si el gato se infectó con la ingesta de quistes tisulares). Como los ooquistes deben esporular para ser infecciosos, el contacto con heces recientes no puede ocasionar infección. Los gatos son muy fastidiosos y por lo usual no permiten que las heces contacten con su piel durante un período que sea suficiente para la esporulación de los ooquistes; éstos no se aíslan del pelaje felino hasta 7 días después de completar su período de excreción. Las personas con SIDA que poseen gatos no tienen mayor incidencia de toxoplasmosis que aquellas con SIDA y sin felinos. Los profesionales de la salud veterinaria no tienen mayor incidencia de toxoplasmosis cuando se comparan con la población general. Así, los gatos no necesitan abandonar las residencias de las personas inmunodeficientes o gestantes por riesgo a la adquisición de toxoplasmosis. La prevención de la infección con el *T. gondii* está resumida en la tabla 104-1.

Flagelados, amibas y ciliados

La *Giardia* sp (flagelado), *Pentatrichomonas hominis* (flagelado), *Entamoeba histolytica* (amiba) y *Balantidium coli* (ciliados) son protozoarios entéricos que pueden transmitirse a los seres humanos por contacto con las heces. Los quistes no requieren un período de incubación para transformarse en infecciosos. Los quistes no se forman luego de la infestación de los gatos con *Entamoeba* o *Pentatrichomonas;* en consecuencia, estos parásitos tienen pocas probabilidades de infestar a las personas luego de la exposición a las heces felinas. Cada uno de estos agentes es infeccioso en lo inmediato al ser expulsados por los animales infectados.

La infección con la *Giardia* por lo usual causa diarrea del intestino delgado o mixta en los perros, gatos y personas infestadas. La *P. hominis, E. histolytica* y *B. coli* residen en el intestino grueso y en general ocasionan signos de colitis. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son más preocupantes en los individuos inmunodeficientes. La demostración de los quistes de *Giardia* (véase fig. 97-2) mediante examen microscópico fecal luego de la centrifugación en sulfato de zinc es el procedimiento diagnóstico óptimo. Los trofozoítos de *Entamoeba, Pentratrichomonas, Giardia* y *Balantidium* pueden notarse con preparados húmedos de las heces (véase cap. 97). Cada uno de estos agentes infecciosos en general responde al metronidazol administrado en dosis de 25 mg/kg bucal cada 12 horas durante 8 días. El albendazol (25 mg/kg, cada 12 horas por 4 dosis) y fenbendazol (50 mg/kg por día durante 3 días) dados por boca se recomendaron en forma reciente para el tratamiento de la giardiasis.

Bacterias

La *Salmonella* sp, *Campylobacter jejuni, Escherichia coli, Yersinia enterocolitica* y *Helicobacter* sp infectan a los perros y gatos y pueden ocasionar enfermedad en seres humanos. Los perros pueden ser portadores subclínicos de la *Shigella* sp. Si bien el *Helicobacter pylori* fue aislado en una colonia de gatos, no se sabe si los caninos y felinos son una fuente común de infección humana. La transmisión de los animales hacia las personas es fecal-oral. La incidencia de infecciones por *Salmonella* o *Campylobacter* es mucho mayor en los animales alojados con mínimo saneamiento y en ambientes hacinados. En un estudio realizado en el laboratorio del autor con propietarios tenedores de gatos con o sin diarrea, los coprocultivos positivos para *Salmonella* o *Campylobacter* fueron excepcionales.

La gastroenteritis puede ocurrir en perros o gatos luego de la infección con *Salmonella* sp, *Campylobacter jejuni* o *E. coli;* la *Yersinia enterocolitica* y *Shigella* probablemente sean agentes comensales en los animales pero pueden ocasionar fiebre, cólico abdominal y bacteriemia en las personas. Las infecciones con *Helicobacter* causan gastritis, que suele cursar con vómitos, arcadas y pica. La infección con *Salmonella* en perros y gatos a menudo es subclínica. Aproximadamente el 50% de los gatos con afección clínica tienen gastroenteritis; muchos son presentados con signos de bacteriemia. El aborto espontáneo, mortinatos y mortalidad neonatal pueden relacionarse con la infección intrauterina. El diagnóstico de la salmonelosis, campilobacteriosis, colibacilosis y yersiniosis se basa en el cultivo fecal (véase cap. 97). Un cultivo negativo aislado no descarta infección. La citología rectal (véase cap. 97) debe ser reali-

zada en todos los animales con diarrea. Si los neutrófilos son reconocidos, se indica el cultivo para enterobacterias, en particular si el animal convive con una persona inmunodeficiente. La antibioticoterapia puede controlar los signos clínicos pero se contraindica la ruta peroral en los pacientes que son portadores subclínicos de *Salmonella* debido al riesgo de promover resistencia. La profilaxis se fundamenta en el saneamiento y control de la exposición fecal. Las personas inmunodeficientes deben evitar la tenencia de animales jóvenes y aquellos que provienen de ambientes hacinados o sin higiene, de manera especial si existe sintomatología de enfermedad gastrointestinal.

ZOONOSIS POR EXPOSICION A MORDEDURAS, ARAÑAZOS O EXUDADOS

Bacterias

La *Bartonella henselae* es la causa de la enfermedad por arañazo felino, angiomatosis bacilar y peliosis bacilar, afecciones habituales en pacientes humanos con SIDA (tabla 105-2). El microorganismo ha sido aislado a partir de la sangre de gatos seropositivos con infección subclínica. La seroprevalencia en los gatos varía con la región de Norteamérica y parece ser máxima en los animales de los estados con pulgas. Los anticuerpos fueron detectados en el 28% de las muestras séricas felinas testeadas en un estudio. La transmisión humana ocurre después de las mordeduras o arañazos de gatos; la enfermedad parece transmitirse con mayor frecuencia por los gatitos. Las pulgas pueden transmitir al microorganismo entre los gatos.

Los gatos tienen infección subclínica. Las personas con enfermedad por arañazo de gato desarrollan una variedad de signos clínicos, como linfadenopatía, fiebre, malestar, pérdida ponderal, mialgia, cefalea, conjuntivitis, erupciones tegumentarias y artralgia. La angiomatosis bacilar es una enfermedad difusa resultante de erupciones cutáneas vasculares. La peliosis bacilar es una vasculitis sistémica difusa de los órganos parenquimatosos, en particular el hígado. El período de incubación para la enfermedad por arañazo de gato es de aproximadamente 3 semanas. La mayoría de los casos son autolimitantes pero pueden transcurrir varios meses para alcanzar la resolución completa. Los cultivos de sangre y pruebas sero-

TABLA 105-2

Zoonosis comunes asociadas con mordeduras, arañazos o exudados de caninos y felinos

Organismo	Especie	Enfermedad clínica
Bacteria		
Capnocytophaga canimorsus	A	Perro y gato –transporte oral subclínico Humano –bacteriemia
Francisella tularensis	F	Gato –septicemia, neumonía Humano –ulceroglandular, oculoglandular, glandular, neumónica o tifoidea (dependiendo de la ruta de infección)
Forma bacteriana L	F	Gato –tractos drenantes crónicos Humano –tractos drenantes crónicos
Yersinia pestis	F	Gato –bubónica, bacteriémica o neumónica Humano –bubónica, bacteriémica o neumónica
Hongos		
Blastomyces dermatitidis	C	Perro –tractos cutáneos drenantes crónicos, enfermedad pulmonar intersticial, uveítis, enfermedad del SNC Humano –tracto cutáneo drenante crónico en herida por mordedura
Dermatófitos	A	Perro, gato y humano –enfermedad dermatológica superficial
Sporothrix schenkii	F	Gato –tractos cutáneos drenantes crónicos Humano –tractos cutáneos drenantes crónicos
Rickettsias		
Bartonella henselae	F	Gato –subclínico Humano –fiebre, malestar, linfadenopatía, angiomatosis bacilar, peliosis bacilar
Virus		
Rabia	A	Perro y gato –enfermedad progresiva del SNC Humano –enfermedad progresiva del SNC

C= Caninos; F= felinos; A= ambas especies.

lógicas pueden emplearse para determinar el riesgo de los gatos individuales.*

Los gatos con cultivos y anticuerpos negativos y aquellos con cultivos negativos y anticuerpos positivos probablemente no excreten *Bartonella* hacia el ambiente humano. Sin embargo, algunos gatos anticuerpo-positivos tienen bacteriemias repetidas. La administración de doxiciclina o enrofloxacina puede reducir pero no resolver la bacteriemia en los gatos. Los gatitos no deben residir junto a personas inmunodeficientes. Las heridas inducidas por el gato deben higienizarse en forma inmediata.

La peste felina está causada por la *Yersinia pestis*, un cocobacilo gramnegativo que suele encontrarse con mayor regularidad en los estados del medioeste y oeste (véase cap. 100). Los roedores son los hospederos naturales para esta bacteria; los gatos suelen infectarse por la ingestión de roedores o lagomorfos bacteriémicos o al ser picados por las pulgas de roedores infectadas con la *Yersinia*. Los perros son más resistentes a la infección y no se asociaron con la transferencia zoonótica. Las personas por lo común son infestadas por las picaduras de pulgas de roedores, pero en muchos casos se documentó la transmisión mediante la exposición a animales silvestres y gatos domésticos infectados. La infección puede inducirse por inhalación de las secreciones respiratorias de los gatos con peste neumónica, heridas por mordeduras o contaminación de las membranas mucosas o piel lesionada con secreciones o exudados.

La peste bubónica, septicémica y neumónica puede desarrollar en felinos y seres humanos; cada forma cursa con fiebre, cefalea, debilidad y malestar. Como los gatos suelen infectarse por la ingestión de roedores bacteriémicos, la linfadenitis supurativa (bubones) de los ganglios linfáticos cervicales y submandibulares es la manifestación clínica más común. Los exudados de los gatos con linfadenopatía deben examinarse con citología por la presencia de grandes cantidades de los bacilos bipolares característicos (véase fig. 100-1). El diagnóstico se confirma por la coloración con anticuerpo fluorescente de los exudados (disponible en el Centro para el Control de Enfermedades, Atlanta, Ga.); mediante el cultivo de exudados, área tonsilar y saliva; y con la documentación de títulos inmunes crecientes. Los derivados de la tetraciclina, enrofloxacina, cloranfenicol y aminoglucósidos pueden emplearse con éxito en el tratamiento de la peste (véase cap. 100). Los antibióticos parenterales deben utilizarse durante la fase bacteriémica. Puede requerirse el drenaje de los ganglios linfáticos. Los gatos con linfadenitis supurativa deben considerarse sospechosos de peste y se justifica una marcada cautela en la manipulación de los exudados o tratamiento de las heridas exudativas. Los gatos sospechosos deben ser tratados por pulgas y alojados en aislamiento. Todas las personas expuestas deben consultar al médico para la administración de antibióticos profilácticos. Los gatos no son infecciosos para las personas después de 3 días de antibioticoterapia.

La *Francisella tularensis* es el bacilo gramnegativo hallado en todos los Estados Unidos continentales que causa la tularemia. La tularemia humana ocurre con mayor frecuencia luego de la exposición a las garrapatas del conejo y con menor frecuencia por el contacto con los animales infectados. Se han producido al menos 51 casos de tularemia humana por el contacto con los gatos infectados. Los perros no se consideran una fuente de tularemia humana pero pueden facilitar la exposición por el transporte de las garrapatas infectadas al medio ambiente. Los gatos con mayor frecuencia son infectados por las garrapatas o mediante la ingesta de roedores o conejos infectados. La mayoría de los casos de tularemia felina se han documentado en los estados del mediooeste, de manera particular Oklahoma.

Los gatos infectados exhiben linfadenopatía generalizada y formación de abscesos en órganos como el hígado y bazo, lo cual lleva a la fiebre, anorexia, ictericia y muerte. En los seres humanos se han descripto las formas ulceroglandular, oculoglandular, glandular, orofaríngea, neumónica y tifoidea y se presentan de acuerdo a la ruta de exposición. A diferencia de la peste, el organismo a menudo no se reconoce en los exudados o aspirados de ganglios linfáticos de los gatos infectados. Los cultivos y documentación de títulos inmunes crecientes pueden emplearse para confirmar el diagnóstico en gatos y personas. La mayoría de los casos de tularemia felina se ha reconocido en la necropsia; por lo tanto, se desconoce el tratamiento óptimo.

La estreptomicina y gentamicina son las drogas de mayor empleo en la terapia de los pacientes humanos. La tetraciclina y cloranfenicol pueden emplearse en los casos que no requieren hospitalización pero pueden asociarse con recurrencias. La enfermedad se previene evitando la exposición a los lagomorfos, garrapatas y gatos infectados. Los gatos agonizantes bacteriémicos deben manipularse con cautela.

La mayor parte de las bacterias aeróbicas y anaeróbicas asociadas con mordeduras o arañazos de perros o gatos sólo motivan infección local en los individuos inmunocompetentes. Las personas inmunodeficientes o expuestas a la *Pasteurella* sp, *Capnocytophaga canimorsus* (DF-2) o *Capnocytophaga cynodegmi* desarrollan con mayor regularidad enfermedad clínica sistémica. Las personas esplenectomizadas tienen mayor riesgo de experimentar bacteriemia.

*La serología se encuentra disponible en el Laboratorio Diagnóstico de Enfermedades Infecciosas, Colegio de Medicina Veterinaria, Universidad de Georgia, Athens, GA 30602.

Los perros y gatos son portadores subclínicos de múltiples bacterias en la cavidad bucal. Después que una persona es mordida o arañada, inicialmente se nota celulitis local, seguida por la evidencia de infección tisular más profunda. La bacteriemia y signos clínicos asociados de fiebre, malestar y debilidad son comunes y en personas inmunodeficientes la muerte puede ocurrir a las horas luego de la infección con la *Capnocytophaga* sp.

El diagnóstico se confirma mediante cultivo. El tratamiento de los animales portadores no es necesario. La terapia de las personas con afección clínica comprende el manejo de la herida local y antibioticoterapia parenteral. La derivados de la penicilina son muy eficaces contra la mayoría de las infecciones por *Pasteurella*. Las penicilinas y cefalosporinas son eficaces contra la *Capnocytophaga* sp in vitro.

Las formas bacterianas L son microorganismos deficientes en pared celular asociados con heridas cutáneas exudativas crónicas en los gatos que suelen resistir a los antibióticos inhibidores de la pared como las penicilinas y cefalosporinas. La infección de una persona fue documentada luego de una mordedura felina. El diagnóstico sólo puede confirmarse mediante el examen histopatológico del tejido y técnicas culturales especiales. La doxiciclina en dosis de 5 mg/kg bucal cada 12 horas durante 4-6 semanas se ha empleado para el tratamiento satisfactorio de los gatos. Cuando se atienden gatos con tractos exudativos se deben utilizar guantes y las manos deben lavarse por completo.

Hongos

De los muchos agentes fúngicos que infectan a las personas y animales, sólo el *Sporothrix schenckii* y los dermatófitos han demostrado ser infecciosos bajo la exposición directa. Las infecciones con *Histoplasma, Blastomyces, Coccidioides, Aspergillus* y *Cryptococcus* de personas y animales pueden ocurrir en la misma residencia, pero en general se deben a una exposición ambiental compartida (véase cap. 103). El *Sporothrix* es de distribución cosmopolita y se considera que el reservorio natural es el suelo. Las personas se pueden infectar mediante la contaminación de heridas cutáneas con exudados de los gatos infectados.

La infección con *Sporothrix* en los gatos puede ser cutaneolinfática, cutánea o diseminada. Los tractos cutáneos exudativos crónicos son habituales. Los gatos por lo común producen grandes cantidades del microorganismo en las heces, tejidos y exudados; por ello, el personal veterinario tiene alto riesgo cuando trata a los pacientes felinos infectados (fig. 105-2). La enfermedad clínica humana es similar a la felina. Los perros en general no eliminan grandes concentraciones del *Sporothrix* en los exudados y por lo tanto son de menor riesgo zoonótico. El microorganismo puede demostrarse mediante citología de los exudados o en cultivos. El fluconazol, itraconazol o ketoconazol son agentes efectivos para el tratamiento. Debe utilizarse guantes para manipular gatos con lesiones exudativas y las manos deben higienizarse por completo.

El virus de la leucemia felina y el de la inmunodeficiencia felina son retrovirus de los gatos que pueden cultivarse en células humanas. El antígeno p27 del virus de leucemia felina o anticuerpos antivirus de inmunodeficiencia felina nunca se demostraron en seres humanos; por ello, hasta el momento, no parece que puedan infectar a las personas. Como ambos virus pueden inducir inmunodeficiencia, los gatos infecta-

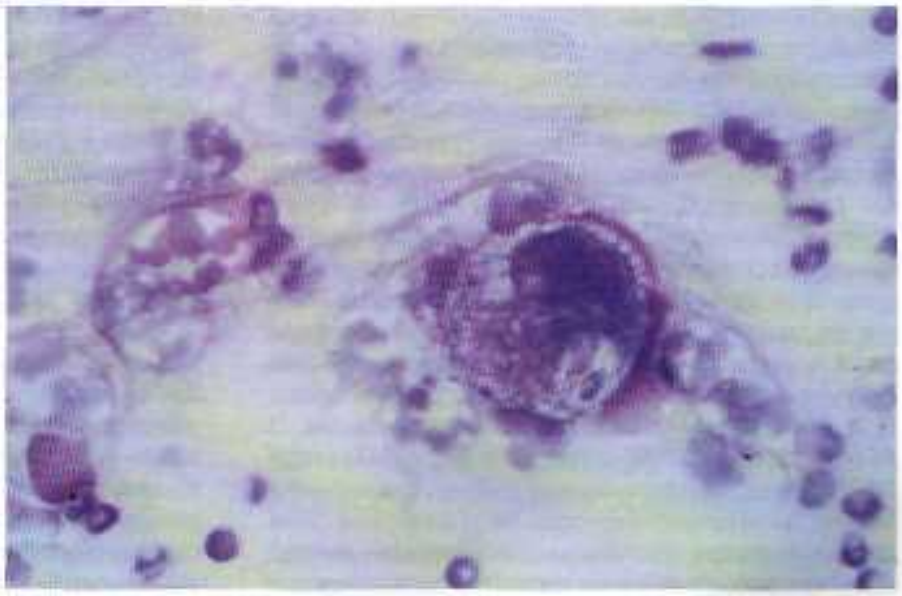


Figura 105-2 *Sporothrix schenckii* en un macrófago de un paciente felino infectado. Dos organismos bacilares están en el citoplasma de la célula.

TABLA 105-3

Zoonosis comunes asociadas con el contacto directo con secreciones respiratorias u oculares de perros o gatos

Organismo	Especie	Signos clínicos
Bordetella bronchiseptica	A	Perro y gato – respiratorios superiores, rara vez, neumonía Humanos inmunosuprimidos – neumonía
Chlamydia psittaci	F	Gato – conjuntivitis, respiratorios superiores leves Humano – conjuntivitis
Francisella tularensis	F	Gato – septicemia, neumonía Humano – ulceroglandular, oculoglandular, glandular, neumónica o tifoidea (dependiendo de la ruta de infección)
Streptococcus grupo A	A	Perro y gato – transporte subclínico transitorio Humano – anginas, septicemia
Yersinia pestis	F	Gato – bubónica, bacteriémica o neumónica Humano – bubónica, bacteriémica o neumónica

C= Caninos; F= felinos; A= ambas especies.

dos deben considerarse como portadores más probables (que aquellos sin retrovirus) de otros agentes zoonóticos potenciales, en particular si hay signos gastrointestinales. Véase el capítulo 71 para la descripción de la rabia.

ZOONOSIS RESPIRATORIAS Y OCULARES

La *Chlamydia psittaci* causa enfermedad conjuntival leve en los gatos (tabla 105-3). Este agente también podría ocasionar conjuntivitis humana luego del contacto directo con las secreciones oculares. El diagnóstico se basa en la demostración del microorganismo en cultivo, documentación citológica de los cuerpos de inclusión característicos o coloración con anticuerpos fluorescentes de raspados conjuntivales. Los ungüentos oculares que contienen tetraciclina o cloranfenicol en general son eficaces en el tratamiento de la infección. Deben utilizarse guantes o lavarse las manos con cuidado luego de la manipulación de gatos con conjuntivitis.

Los seres humanos son los principales hospederos naturales del grupo A de *Streptococcus, Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus pneumoniae*, causas de anginas en las personas. Los perros y gatos en contacto cercano con las personas infectadas pueden desarrollar la colonización subclínica transitoria de los tejidos faríngeos y transmitir la infección a otras personas. El microorganismo puede cultivarse a partir de las criptas tonsilares. Los animales con cultivos positivos deben ser tratados con derivados de la penicilina. Si se trataran animales de una casa con problemas de garganta recurrentes crónicos, debería tratarse además a todas las personas, porque también pueden obrar como portadores subclínicos crónicos.

La *Y. pestis* y *F. tularensis* pueden ser transmitidas desde los gatos a las personas en la secreciones respiratorias (véase sección previa). En las áreas endémicas, los gatos con signos clínicos o anormalidades radiográficas compatibles con neumonía deben manejarse como sospechosos de peste o tularemia. Deben emplearse guantes, barbijo, camisolín y protectores oculares mientras se realizan lavados respiratorios transorales en gatos sospechosos.

La *Bordetella bronchiseptica* es una bacteria que induce infecciones respiratorias en perros y gatos (véase cap. 21). La manifestación clínica clásica es una traqueobronquitis, pero el microorganismo también puede ocasionar neumonía, estornudos y secreción nasal. En forma reciente, se ha cultivado *B. bronchiseptica* en pacientes humanos con SIDA y neumonía. El cloranfenicol, enrofloxacina y derivados de la tetraciclina son drogas eficaces para el tratamiento. Los animales con enfermedad inflamatoria respiratoria superior o inferior deben ser alejados de las personas inmunodeficientes hasta su normalidad clínica.

ZOONOSIS GENITALES Y URINARIAS

La *Coxiella burnetii* es un agente rickettsial con distribución mundial. Muchas garrapatas, incluyendo *Rhipicephalus sanguineus*, son infectadas naturalmente por la *C. burnetii*. Los bovinos, ovinos y caprinos por lo común tienen infección subclínica y eliminan el microorganismo hacia el ambiente en orina, heces, leche y secreciones del parto. La infección de los gatos suele ocurrir luego de la exposición a garrapatas, in-

TABLA 105-4

Zoonosis urinarias y genitales comunes caninas y felinas

Organismo	Especie	Enfermedad clínica
Bacterias		
Brucella canis	C	Perro –orquitis, epididimitis, aborto, mortinatos, secreción vaginal, uveítis, discoespondilitis, fiebre, malestar Humano – fiebre, malestar
Leptospira sp	A	Perro y gato –fiebre, malestar, enfermedad hepática o urinaria inflamatoria, uveítis, enfermedad del SNC Humano – fiebre, malestar, enfermedad hepática o urinaria inflamatoria, uveítis, enfermedad del SNC
Rickettsial		
Coxiella burnetii	F	Gato – subclínica, aborto o mortinatos Humano – fiebre, linfadenopatía, mialgia, artritis

C= Caninos; F= felinos; A= ambas especies.

gesta de carroña contaminada o aerosolización desde un ambiente contaminado. En algunos gatos con infección experimental se notaron fiebre, anorexia y letargia. La infección se asoció con aborto espontáneo en los gatos, pero el microorganismo también puede aislarse de gatas parturientas normales (tabla 105-4). La enfermedad humana asociada con el contacto directo con gatos infectados ocurre primariamente luego de la exposición a aerosoles del organismo excretado por gatas en parto o abortadoras.

Las personas por lo usual desarrollan signos clínicos agudos similares a los asociados con otras enfermedades rickettsiales incluyendo fiebre, malestar, cefalea, neumonitis intersticial, mialgia y artralgia. La fiebre Q crónica puede desarrollar años después de la infección primaria y puede manifestarse como inflamación hepática o endocarditis valvular. Las tetraciclinas, cloranfenicol y quinolonas por lo usual son eficaces para el tratamiento humano. Cuando se atienden gatas parturientas o abortadoras deben utilizarse guantes y barbijo. Las personas que experimentan fiebre o enfermedad respiratoria después de la exposición a gatas parturientas o abortadoras deben consultar al médico.

La *Leptospira* sp puede ser transmitida en orina por perros y gatos infectados a las personas generando enfermedad clínica. Las especies adaptadas al huésped causan infección subclínica; la infección con especies no adaptadas al huésped por lo común induce enfermedad clínica. Los microorganismos ingresan al cuerpo a través de la piel lesionada o membranas mucosas intactas. (Véase cap. 100 para una descripción detallada de las manifestaciones clínicas y tratamiento en caninos y felinos.) Los síndromes clínicos humanos varían con la serovar, pero son similares a los referidos para el perro. Los animales con sospecha de leptospirosis justifican el empleo de guantes cuando se los manipula. Las superficies contaminadas deben ser higienizadas con detergentes y desinfectadas con productos que contengan yodo.

La *Brucella canis* infecta de preferencia los testículos, próstata, útero y vagina de los perros. La infección se mantiene en los perros primariamente mediante la transmisión venérea. Las personas se pueden infectar por contacto directo con las secreciones vaginales y prepuciales. Los síndromes clínicos en los perros son diversos, pero suelen incluir aborto espontáneo, mortinatos, falla en la concepción, orquitis, epididimitis, secreción vaginal, uveítis, discoespondilitis y bacteriemia. La fiebre intermitente, depresión y malestar son comunes en las personas infectadas. El diagnóstico se fundamenta en la serología o demostración del microorganismo mediante cultivo. (Véase el cap. 63 para la descripción clínica detallada.) Todos los perros con signos clínicos de brucelosis deben ser evaluados con serología por *Brucella* empleando la prueba de la tarjeta de 2-mercaptoetanol. Los perros seronegativos tienen menos probabilidades de albergar la *Brucella*. Los perros seropositivos deben ser confirmados mediante aglutinación en tubo o inmunodifusión en gel de agar. La antibioticoterapia crónica (tetraciclinas, aminoglucósidos, quinolonas) por lo usual no elimina la infección. La ovariohisterectomía o castración reducen la contaminación del ambiente humano. Las secreciones genitales deben evitarse durante el período de tratamiento.

MANEJO DE LAS MASCOTAS POR PERSONAS INMUNODEFICIENTES

La inmunosupresión es común en pacientes humanos. Si bien se describe con mayor frecuencia a los

enfermos con SIDA, existen más personas inmunodeficientes, incluyendo muy ancianos, muy jóvenes y los tratados con quimioterapia por enfermedades inmunomediadas, trasplante de órganos o neoplasias. Las personas inmunosuprimidas suelen ser asesoradas para que se libren de sus mascotas; esto por lo usual no está indicado. Por ejemplo, el principal motivo para que las personas infectadas con HIV se libren de sus gatos es el riesgo de adquirir toxoplasmosis. Esta recomendación puede ser infundada como ya se describiera (véase pág. 1402); el contacto directo con los gatos rara vez redunda en la adquisición de toxoplasmosis. Es evidente que la tenencia de mascotas brinda un enorme beneficio psicológico a las personas con enfermedades inmunosupresoras crónicas. El riesgo de adquirir una enfermedad zoonótica a partir del contacto directo con una mascota casera sana es despreciable. El veterinario debe estar familiarizado con los problemas zoonóticos y tener un papel activo en la discusión con un cliente inmunosuprimido sobre los riesgos y beneficios para la salud por la posesión de una mascota; esto permite tomar decisiones lógicas sobre la posesión y manejo de animales individuales.

Los agentes zoonóticos que suelen infectar a las personas inmunosuprimidas incluyen microbios entéricos, *T. gondii, Giardia* sp, *C. parvum, Salmonella* sp y *C. jejuni* y el agente asociado con mordeduras o arañazos, *B. henselae*. Cada uno de los restantes agentes discutidos previamente también pueden causar enfermedad grave en las personas inmunosuprimidas. Las siguientes son recomendaciones breves para el diagnóstico y manejo de las mascotas en el hogar de los propietarios inmunodeficientes.

Adquisición de una nueva mascota

Las personas inmunosuprimidas en ocasiones desean adoptar un nuevo perro o gato. Debido a la mayor incidencia de las zoonosis entéricas comunes en animales jóvenes con signos digestivos originados en ambientes hacinados, el perro o gato tiene menor probabilidad de ser un riesgo zoonótico si es un animal adulto clínicamente normal de una familia. Los gatitos también deben ser evitados por el mayor riesgo de infección con *B. henselae*, en particular si hay antecedentes de infestación con artrópodos.

Identificado el animal que se adopta, se debe realizar un examen físico detallado. Se puede hacer una cuarentena alejada del paciente inmunosuprimido mientras se buscan agentes zoonóticos. La flotación fecal por quistes de *Giardia* y huevos de helmintos, preparados húmedos para identificación de trofozoítos protozoarios, coloración acidorresistente o de anticuerpo monoclonal de un extendido fecal por *C. parvum* y cultivo fecal por bacterias entéricas pueden realizarse en el intento de encontrar zoonosis entéricas. Como el contacto directo con gatos individuales rara vez ocasiona toxoplasmosis, no existen indicaciones para la evaluación serológica de los gatos sanos. Se puede recolectar sangre en forma aséptica de los gatos y colocarla en tubos EDTA para el cultivo de la *Bartonella*. El suero se remite al mismo tiempo para medir IgG anti-*Bartonella* (véase pág. 1417). Se puede realizar la evaluación serológica por VIF y ViLeF, porque los gatos infectados con retrovirus pueden tener mayor probabilidad que los seronegativos de transmitir agentes zoonóticos hacia el ambiente humano. El animal debe ser desparasitado de rutina con una droga que elimine los gusanos redondos y anquilóstomos. Instituir el control de la pulga. El examen físico y evaluación fecal deben realizarse 1 o 2 veces al año. La materia fecal producida en el ambiente hogareño debe eliminarse a diario, de preferencia por una persona diferente del paciente inmunosuprimido. El animal debe ser mantenido en el ambiente hogareño y alimentado sólo con alimentos para mascotas procesados comercialmente. El propietario no debe permitir que el animal comparta utensilios y debe evitar las lamidas.

Manejo de la mascota presente

Los perros o gatos con signos clínicos de enfermedad asociada al conducto gastrointestinal, ojos, vías respiratorias, aparato genital, sistema urinario o piel deben ser evaluados por agentes zoonóticos como se describiera dependiendo de los signos clínicos. Los animales caseros previamente sanos tienen menores probabilidades de eliminar agentes zoonóticos hacia el ambiente humano, pero pueden ser evaluados y manejados como se detallara para las nuevas mascotas.

LECTURAS SUGERIDAS

Angulo FJ et al: Caring for pets of immunocompromised persons, *J Am Vet Med Assoc* 205:1711-1718, 1994.

Baldwin CJ et al: Acute tularemia in three domestic cats, *J Am Vet Med Assoc* 199:1602-1605, 1991.

Barr SC, Bowman DD: Giardiasis in dogs and cats, *Compend Cont Ed Pract Vet* 16:603-614, 1994.

Barr SC et al: Use of paromomycin for treatment of cryptosporidiosis in a cat, *J Am Vet Med Assoc* 205:1742-1743, 1994.

Breitschwerdt EB, Kordick DL: Bartonellosis, *J Am Vet Med Assoc* 206:1928-1931, 1995.

Capellan J, Fong IW: Tularemia from a cat bite: case report and review of feline-associated tularemia, *Clin Infect Dis* 16:472-475, 1993.

Croese J et al: Occult enteric infection by *Ancylostoma caninum*: a previously unrecognized zoonosis, *Gastroenterology* 106:3-12, 1994.

Dow DW et al: Clinical features of salmonellosis in cats: six cases (1981-1986), *J Am Vet Med Assoc* 194:1464-1466, 1989.

Egger M et al: Intestinal cryptosporidiosis acquired from a cat, *Infection* 18:177-178, 1990.

Elliot DL et al: Pet-associated illness, *J Am Anim Hosp Assoc* 22:387, 1986.

Glaser CA, Angulo FJ, Rooney JA: Animal associated opportunistic infections among persons infected with the human immunodeficiency virus, *Clin Infect Dis* 18:14-24, 1994.

Goodwin MA, Barsanti JA: Intractable diarrhea associated with intestinal cryptosporidiosis in a domestic cat also infected with feline leukemia virus, *J Am Anim Hosp Assoc* 26:365-368, 1990.

Greene CE: Canine zoonoses. In Kirk RW, Bonagura JD, editors: *Current veterinary therapy XI: small animal practice*, Philadelphia, 1992, WB Saunders.

Handt LK et al: *Helicobacter pylori* isolated from the domestic cat: public health implications, *Infect Immun* 62:2367, 1994.

Jameson PH et al: Prevalence of *Rochalimaea henselae* antibodies in pet cats throughout regions of North America, *J Inf Dis* 172: 1145-1149, 1995.

Lappin MR: Feline zoonoses. In Kirk RW, Bonagura JD, editors: *Current veterinary therapy XI: small animal practice*, Philadelphia, 1992, WB Saunders.

Lappin MR: CVT update: feline toxoplasmosis. In Bonagura JD, editor: *Kirk's current veterinary therapy XII: small animal practice*, Philadelphia, 1995, WB Saunders.

Mtambo MMA, Nash AS, Blewett DA: Comparison of staining and concentration techniques for detection of *Cryptosporidium* oocysts in cat faecal specimens, *Vet Parasitol* 45:49-57, 1992.

Pinsky RL et al: An outbreak of cat-associated Q fever in the United States, *J Inf Dis* 164:202-204, 1991.

Wallace MR, Rossetti RJ, Olson PE: Cats and toxoplasmosis risk in HIV-infected adults, *J Am Med Assoc* 269:76-77, 1993.

Medicaciones prescriptas en las enfermedades infecciosas

Nombre genérico	Nombre comercial	Posología canina	Posología felina
Antibióticos			
Aminoglucósidos			
Amikacina	Amiglyde-V	5-10 mg/kg, cada 8 hs, EV, IM, SC	5-10 mg/kg, cada 8 hs, EV, IM, SC
Gentamicina		2-4 mg/kg cada 8 hs, EV, IM, SC	2-4 mg/kg cada 8 hs, EV, IM, SC
Neomicina		2,5-10 mg/kg cada 8-12 hs bucal	2,5-10 mg/kg cada 8-12 hs bucal
Tobramicina	Nebcin	2 mg/kg cada 8 horas, EV, IM, SC	2 mg/kg cada 8 hs, EV, IM, SC
Carbapenemas			
Imipenema	Primaxin	2-5 mg/kg, cada 6-8 hs, EV, SC	3-10 mg/kg, cada 6-8 hs, EV, SC
Cefalosporinas			
Cefadroxilo	Cefa-Tabs	22 mg/kg cada 12 hs bucal	22 mg/kg cada 12 hs bucal
Cefalexina		20-40 mg/kg cada 8 hs, bucal	20-40 mg/kg cada 8 hs, bucal
Cefazolina		20-25 mg/kg, cada 8 hs, IM, EV	20-25 mg/kg, cada 8 hs, IM, EV
Cefoxitina	Mefoxin	22 mg/kg, cada 8 hs, IM, EV	22 mg/kg, cada 8 hs, IM, EV
Cefotaxima	Claforan	6-40 mg/kg, cada 8 hs, SC, IM, EV	6-40 mg/kg, cada 8 hs, SC, IM, EV
Ceftiotur	Naxcel	2,2 mg/kg, cada 24 hs, SC	
Cloranfenicol		25-50 mg/kg, cada 8 hs, bucal, SC, EV	15-25 mg/kg, cada 12 hs, bucal, EV
Macrólidos/ lincosamidas			
Azitromicina	Zithromax	10-40 mg/kg, cada 24 hs, bucal	5-10 mg/kg, cada 24 hs, bucal
Claritromicina	Biaxin	5-10 mg/kg, cada 12 hs, bucal	
Clindamicina	Antirobe	5,5-11 mg/kg, cada 12 hs, bucal, SC, IM	5,5-11 mg/kg, cada 12-24 hs, bucal, SC, IM
Eritromicina		10-20 mg/kg, cada 8-12 hs, bucal	10-20 mg/kg, cada 8-12 hs, bucal
Lincomicina		15-25 mg/kg, cada 12 hs, bucal, IM, EV	15-25 mg/kg, cada 12 hs, bucal, IM, EV
Tilosina		10-40 mg/kg, cada 12 hs, bucal	10-40 mg/kg, cada 12 hs, bucal
Metronidazol		10 mg/kg, cada 8 hs, bucal	10 mg/kg, cada 12 hs, bucal
Penicilinas			
Amoxicilina		10-22 mg/kg, cada 8-12 hs, bucal, SC	10-22 mg/kg, cada 8-12 hs, bucal, SC
Amoxicilina con clavulanato	Clavamox	12,5-25 mg/kg, cada 8-12 hs, bucal	62,5 mg, cada 8-12 hs, bucal
Ampicilina sódica		22 mg/kg, cada 8 hs, SC, IM, EV	22 mg/kg, cada 8 hs, SC, IM, EV
Oxacilina	Prostaphlin	22-40 mg/kg, cada 8 hs, bucal	22-40 mg/kg, cada 8 hs, bucal
Penicilina G		22.000 U/kg, cada 6-8 hs, IM, EV	22.000 U/kg, cada 6-8 hs, IM, EV
Ticarcilina y clavulanato	Timentin	40-110 mg/kg, cada 6 hs, IM, EV	
Quinolonas			
Ciprofloxacina	Cipro	5-15 mg/kg, cada 12 hs, bucal	5-15 mg/kg, cada 12 hs, bucal
Enrofloxacina	Baytril	2,5-10 mg/kg, cada 12 hs, bucal, IM, SC, EV	2,5-10 mg/kg, cada 12 hs, bucal, IM, SC, EV
Orbifloxacina	Orbax	2,5-7,5 mg/kg, cada 24 hs, bucal	
Sulfas combinadas			
Ormetoprima-sulfadimetoxina	Primor	55 mg/kg, cada 24 hs día 1, bucal luego 27 mg/kg, cada 24 hs	55 mg/kg, cada 24 hs día 1, bucal luego 27 mg/kg, cada 24 hs
Trimetoprima-sulfonamida	Tribrissen (sulfadiazina)	15-30 mg/kg, cada 12 horas, bucal, SC	15-30 mg/kg, cada 12 horas, bucal, SC
Tetraciclinas			
Doxiciclina		5-10 mg/kg, cada 12 horas, bucal, EV	2,5-5 mg/kg, cada 12 horas, bucal, EV
Minociclina	Minocin	12,5 mg/kg, cada 12 horas, bucal	
Tetraciclina		22 mg/kg, cada 8-12 horas, bucal	22 mg/kg, cada 8-12 horas, bucal

(La tabla continúa en la pág. opuesta)

Medicaciones prescriptas en las enfermedades infecciosas (*cont.*)

Nombre genérico	Nombre comercial	Posología canina	Posología felina
Antiviral/Modulación inmune			
Acemanano			1-2 mg/kg, cada 7 días, durante 6 semanas, IP
α-interferón (ViLeF)	Intron A		30 U, cada 24 hs, bucal
AZT	Retrovir		20 mg/kg, cada 8 hs, durante 7 días, luego 5-10 mg/kg, cada 8 hs, bucal
Propionibacterium acnes	Immunoreglan		0,5 ml 2 veces por semana durante 2 semanas, luego 0,5 ml semanal durante 20 semanas, EV
Staphylococcus A			10 µg/kg, 2 veces por semana durante 10 semanas, luego 10 µg/kg 2 veces por semana cada 4ª semana de por vida, IP
Antiprotozoario			
Babesia sp			
Diminazeno aceturato		3,5 mg/kg, 1 vez, IM	
Imidocarb dipropionato		5-7 mg/kg, cada 7-14 días, IM	
Fenamidina isetionato		15 mg/kg, cada 24 hs, SC	
Primaquina fosfato		0,5 mg/kg, 1 vez, SC	
Cryptosporidium			
Paromomicina		165 mg/kg, cada 12 hs, bucal	165 mg/kg, cada 12 hs, bucal
Tilosina			10-15 mg/kg, cada 8-12 hs, bucal
Cytauxzoon felis			
Bupaparvaquona			10 mg/kg, cada 24 hs, SC, IM
Parvaquona			10-30 mg/kg, cada 24 hs, IM, SC
Giardia			
Albendazol		25 mg/kg, cada 12 hs, durante 2-5 días, bucal	25 mg/kg, cada 12 hs, durante 2-5 días, bucal
Fenbendazol		25 mg/kg, cada 12 hs, durante 3-7 días, bucal	25 mg/kg, cada 12 hs, durante 3-7 días, bucal
Metronidazol	Flagyl	25 mg/kg, cada 12 hs, bucal	25 mg/kg, cada 12 hs, bucal
Hepatozoon canis			
Toltrazuril		5-10 mg/kg, cada 24 hs, bucal	
Leishmania			
Alopurinol		20 mg/kg, cada 12 hs, bucal	No se requiere
Meglumina antimoniato		100 mg/kg, cada 24 hs, EV, IM, SC	
Estibogluconato sódico		30-50 mg/kg cada 24 hs, EV, SC	
Toxoplasma gondii			
Clindamicina clorhidrato		12,5 mg/kg, cada 12 hs, bucal	12,5 mg/kg, cada 12 hs, bucal
Pirimetamina	Daraprim	1 mg/kg, cada 24 hs, bucal	1 mg/kg, cada 24 hs, bucal
Trimetoprima-sulfadiazina		15 mg/kg, cada 12 hs, bucal	
Antifúngicos			
Anfotericina B		0,5 mg/kg, 3 veces por semana, EV	0,25 mg/kg, 3 veces por semana, EV
Anfotericina B (liposómica)	Abelcet	0,5 mg/kg, de prueba, luego 1 mg/kg 3 veces por semana, EV	
Fluconazol	Diflucan	1,25-2,5 mg/kg, cada 12 hs, bucal	50 mg, cada 12 hs, bucal
Flucitosina	Ancobon	50 mg/kg, cada 6 hs, bucal	50 mg/kg, cada 6 hs, bucal
Itraconazol	Sporanox	5 mg/kg, cada 12 hs durante 4 días, luego 5 mg/kg, cada 12 hs, bucal	5 mg/kg, cada 12 hs, bucal
Ketoconazol	Nizoral	10 mg/kg, cada 12-24 hs, bucal	10 mg/kg, cada 12-24 hs, bucal

Conversión a unidades del sistema internacional (SI) para análisis hormonales

Medición	Unidad SI	Unidad común	Común → SI*	SI → Común*
Aldosterona	pmol/L	ng/dl	27,7	0,036
Corticotropina (ACTH)	pmol/L	pg/ml	0,220	4,51
Cortisol	nmol/L	µg/dl	27,59	0,036
C-péptido	nmol/L	ng/dl	0,331	3,02
β-Endorfina	pmol/L	pg/ml	0,292	3,43
Epinefrina	pmol/L	pg/ml	5,46	0,183
Estrógeno (estradiol)	pmol/L	pg/ml	3,67	0,273
Gastrina	ng/L	pg/ml	1	1
Polipéptido gastrointestinal	pmol/L	pg/ml	0,201	4,98
Glucagón	ng/L	pg/ml	1	1
Hormona del crecimiento	µg/L	ng/ml	1	1
Insulina	pmol/L	µU/ml	7,18	0,139
α-MSH	pmol/L	pg/ml	0,601	1,66
Norepinefrina	nmol/L	pg/ml	0,006	169
Polipéptido pancreático	mmol/L	mg/dl	0,239	4,18
Progesterona	nmol/L	ng/ml	3,18	0,315
Prolactina	µg/L	ng/ml	1	1
Renina	ng/L/seg	ng/ml/h	0,278	3,60
Somatostatina	pmol/L	pg/ml	0,611	1,64
Testosterona	nmol/L	ng/ml	3,47	0,288
Tiroxina (T_4)	nmol/L	µg/dl	12,87	0,078
Triyodotironina (T_3)	nmol/L	µg/dl	0,0154	64,9
Polipéptido vasoactivo intestinal	pmol/L	pg/ml	0,301	3,33

*Factor de multiplicación para convertir de una unidad a la otra.

Conversión a unidades del sistema internacional (SI) para los datos de química sérica rutinarios

Medición	Unidad SI	Unidad común	Común → SI*	SI → Común*
Albúmina	g/L	g/dl	10	0,100
Ácidos biliares	µmol/L	mg/L	2,55	0,392
Bilirrubina	µmol/L	mg/dl	17,10	0,058
Calcio	mmol/L	mg/dl	0,250	4
Contenido de dióxido de carbono	mmol/L	mEq/L	1	1
Colesterol	mmol/L	mg/dl	0,026	38,7
Cloruro	mmol/L	mEq/L	1	1
Creatinina	µmol/L	mg/dl	88,40	0,011
Depuración de la creatinina	ml/seg	ml/min	0,017	60
Glucosa	mmol/L	mg/dl	0,056	18
Fósforo inorgánico	nmol/L	mg/dl	0,323	3,10
Osmolalidad	nmol/kg	mOsm/kg	1	1
Potasio	mmol/L	mEq/L	1	1
Proteína, total	g/L	g/dl	10	0,100
Sodio	mmol/L	mEq/L	1	1
Nitrógeno ureico	nmol/L	mg/dl	0,357	2,8

*Factor de multiplicación para convertir de una unidad a la otra.