

**REVISTA
HOSPITALES VETERINARIOS
DIGITAL**



REVISTA DE MEDICINA Y CIRUGÍA
PARA ANIMALES MENORES Y EXÓTICOS
VOLUMEN 8 - N° 3-4 - SEPTIEMBRE-DICIEMBRE - 2016



El hígado es un órgano extraordinario

Pero a veces necesita
un poco de ayuda



Los alimentos HEPATIC de Royal Canin ayudan a proteger al hígado, mientras proveen una apropiada nutrición para todo el cuerpo.

Lo mejor del expertise de Royal Canin para un soporte hepático absoluto.

ROYAL CANIN®



Servicio de Atención al Cliente
800 394 394

Director

Doctor Ramón Faúndez Vergara.
director@rhv.cl

COMITÉ EDITORIAL

Presidenta

Doctora Lina Sanz Aguirre.
editorial@rhv.cl
Santiago - Chile.

Editores asociados

Doctor Rodrigo H. Tardón Brito.
rtardon@udec.cl
Concepción - Chile.

Doctor

Alfonso E. Sánchez Riquelme.
profesanchez@gmail.com
Valparaíso - Chile.

Consultores (Editorial Board)

Doctor Enzo Bosco Vidal.
Chile.
Doctor Daniel González Acuña.
Chile.
Doctora Loreto Muñoz Arenas.
Chile.
Doctor Fernando Pellegrino.
Argentina.
Doctor Rodolfo Paredes Esparza.
Chile.
Dra. Mónica Recabarren Alarcón.
Chile.

Volumen 8 - Número 3/4
Septiembre-Diciembre - 2016

CONTENIDO

- 90 **Artículo Original: Injuria renal aguda inducida por sepsis en perros. Reporte de cuatro casos.**

Joaquín Illanes.
Karol Campos.
Estefanía Seitz.

- 97 **Revisión: Hipercoagulabilidad. Condiciones predisponentes y terapias en caninos.**

Karol Campos.
Estefanía Seitz.

- 108 **Caso clínico: Tratamiento de Osteopatía hipertrófica pulmonar en un Ovejero alemán.**

Pablo Fariña.
Daniela Bravo.
Carolina Gutierrez.
Rosmarie Müller.

- 114 **Caso clínico: Tretaplejia debido a polirradiculoneuritis idiopática en un canino.**

Javier Rodríguez Siza.
Javier Green Lazo.

- 120 **Instrucciones para los autores.**

**REVISTA
HOSPITALES VETERINARIOS
DIGITAL.CL**

Edición y Producción General
Revista Digital

MULTIMAGEN EDITORA

multimagen.editora@gmail.com
Santiago - Chile.



PROFESIONALES
SIN LÍMITES POSTGRADOS '17

FACULTAD DE RECURSOS NATURALES
Y MEDICINA VETERINARIA

MAGÍSTER EN
CIENCIAS MÉDICO VETERINARIAS
MENCIÓN: MEDICINA Y CLÍNICA ANIMALES DE COMPAÑÍA

Contacto:
angelacoloma@santotomas.cl

UST
UNIVERSIDAD SANTO TOMÁS

INFÓRMATE, HAZ CLIC AQUÍ: www.postgradoust.cl

Santo Tomás solo se obliga a otorgar servicios en los términos indicados en el respectivo contrato y se reserva el derecho a modificar la malla curricular y la oferta académica.



UNIVERSIDAD
ACREDITADA
*GESTIÓN INSTITUCIONAL *DOCENCIA DE PREGRADO
3 AÑOS DESDE DICIEMBRE 2014 HASTA DICIEMBRE 2017



SEGURIDAD EXCEPCIONAL

- En cachorros desde las 8 semanas de edad.
- En Reproductores y Hembras en gestación o en lactancia.
- En todas las razas, incluso en razas que carecen de proteína 1 de resistencia multifármaco (MDR1-/-).
- En perros en tratamiento con medicamentos de uso habitual.



Rápida acción.



Administración oral, fácil y limpia.



Eficaz, independiente de la frecuencia de baños.



12 semanas de protección contra pulgas y garrapatas.



Controla eficazmente la población de pulgas en el ambiente.



Reduce el riesgo de transmisión de enfermedades por garrapatas.

BRAVECTO®
ESPERA LO EXTRAORDINARIO

clic aquí

MSD
Salud Animal

Artículo Original: Injuria renal aguda inducida por sepsis en perros. Reporte de cuatro casos.

Original Article: Acute kidney failure by sepsis in dogs four cases.

Joaquín Illanes¹, Karol Campos¹, Estefanía Seitz².

Recibido: 22 Julio 2016

Aceptado: 05 de Octubre 2016

Resumen:

La injuria renal es una de las complicaciones que aumentan la mortalidad en pacientes sépticos a nivel mundial tanto en medicina humana como veterinaria. Recientemente se ha destacado el rol de la sepsis como una de las causas más importantes de daño renal. El diagnóstico se puede establecer mediante la historia del paciente, alteración en los resultados laboratoriales de función renal y la identificación de un foco séptico. El diagnóstico y manejo temprano de la etiología de la injuria renal aguda tiene profundo impacto en la sobrevida de los individuos afectados.

Palabras clave: Injuria renal inducida por sepsis, sepsis, creatinina.

Introducción

Actualmente el término injuria renal aguda (IRA) ha reemplazado a la antigua denominación de insuficiencia renal aguda, la que hacía referencia al daño renal ocurrido en un corto periodo, con el fin de lograr describir mejor los cambios fisiopatológicos y la duración de las distintas fases de la lesión.¹ La injuria renal aguda consta de cuatro fases, comenzando inmediatamente luego de ocurrido el daño y terminando con la etapa de recuperación del mismo.² Hay muchas causas posibles de IRA en perros y gatos, las cuales influyen en el pronóstico y terapia seleccionada. Dentro de las principales causas encontramos fenómenos isquémicos, infartos, toxinas, enfermedades infecciosas, drogas, hipercalcemia, hiperviscosidad, síndrome de disfunción multiorgánica, pancreatitis aguda y sepsis.^{3,4}

La sepsis corresponde al conjunto de manifestaciones clínicas complejas secundarias a

Abstract:

Renal injury is one of the complications that increase mortality in septic patients worldwide in both human and veterinary medicine. Recently highlighted the role of sepsis as one of the most important causes of kidney damage. The diagnosis can be established by patient history, laboratory results impaired renal function and identification of a septic focus. Early diagnosis and etiology of acute renal injury management has profound impact on the survival of affected individual.

Keywords: induced sepsis, sepsis, creatinine renal injury.

una excesiva y desregulada respuesta inmune del huésped a la infección.⁵ El síndrome de disfunción multiorgánica (SDOM) es la principal causa de muerte en los pacientes sépticos⁵, siendo la injuria renal aguda la disfunción orgánica más precoz y frecuente durante la sepsis, y que se asocia con una mayor mortalidad.³

En un estudio publicado en el 2010, se analizó una muestra de 114 pacientes con sepsis abdominal de los cuales el 12% presentó injuria renal aguda y sólo el 14 % de éstos logró sobrevivir hasta el alta médica, mientras que la sobrevida de aquellos individuos que no presentaron disfunción renal fue posible hasta en un 84%.⁶ La lesión renal aguda séptica es la forma más común de falla renal aguda en pacientes en cuidados intensivos a nivel mundial. Su patogenia ha sido tradicionalmente atribuida por una isquemia secundaria a la disminución del gasto cardíaco e hipotensión, lo que conduce a una vasoconstricción renal sostenida provocando consecuentemente isquemia renal.⁵ Este paradigma

se apoya en el hecho de que muchos pacientes que desarrollan injuria renal aguda lo hacen en el marco de la inestabilidad hemodinámica y también por la evidencia de que el flujo sanguíneo renal disminuye y la resistencia vascular renal se encuentra aumentada en estos pacientes. Actualmente la evidencia en modelos animales muestra que el flujo sanguíneo renal puede variar según cada paciente, presentándose normal, disminuida o aumentada. Recientes estudios experimentales sugieren que la lesión inmunomedida puede ser la causa más probable de disfunción de las células tubulares.⁷

En la injuria renal inducida por sepsis es posible encontrar una marcada reducción de la función renal acompañada de leves cambios histológicos y escasos focos de necrosis, lo que se contrasta con los hallazgos histopatológicos observados en riñones que han sufrido injuria renal aguda por noxas isquémicas o tóxicas, donde es posible encontrar focos difusos y extensos de necrosis. Estos datos sugieren que la patogenia de la injuria renal aguda es compleja y puede diferir de acuerdo con la etiología desencadenante.⁷

Los objetivos de este estudio son describir la fisiopatología de injuria renal aguda inducida por sepsis, el análisis de 4 casos clínicos tratados en el Hospital Veterinario de Santiago y describir el tratamiento para este tipo de pacientes bajo el consenso actual modificado para medicina veterinaria. La importancia clínica de este estudio radica en alertar al profesional veterinario acerca del manejo temprano ante la evidencia de un foco séptico y considerar la posible injuria renal desde el abordaje inicial del paciente.

Materiales y métodos:

La inclusión de casos para este estudio incluyó signos clínicos de shock séptico, tales como: fiebre, tiempo de relleno capilar aumentado

Tabla 1:

Estadio IRA	Creatinina mg/dl	Descripción
Estadio I	<1,6	IRA no azotémica IRA con respuesta a volumen Historia, lab clin, imágenes Cr≥ 0,3 mg/dl en 48 hr.
Estadio II	1,6 – 2,5	IRA leve Historia, lab clin, imágenes Leve o progresiva azotemia
Estadio III	2,6 – 5	IRA Moderada a severa
Estadio IV	5,1 – 10	IRA documentada y aumento de severidad de la azotemia
Estadio V	>10	Y falla renal

o disminuido, hipotensión, taquicardia y un foco séptico evidente (ej.: herida infectada, absceso, presencia de secreciones purulentas, etc.)

Para la determinación de injuria renal aguda en este estudio se utilizó la clasificación IRA, con el objetivo de estandarizar la enfermedad renal (tabla 1).⁸

Se consideró injuria renal aguda cuando la creatinina sérica mostró estar sobre el intervalo de referencia del perfil bioquímico o cuando hubo un registro de oligoanuria (producción de orina menor a 0.5 ml/kg/hr).^{2,3} Los pacientes incluidos fueron sometidos a análisis hematológicos al ingreso y, a lo menos, tuvieron un perfil bioquímico control a los siete días desde su tratamiento. Se incluyó además, la medición de la densidad urinaria y producción de orina durante su estadía en el hospital. También se cultivaron muestras desde los focos sépticos de los pacientes estudiados, con su análisis de sensibilidad a antibióticos, con el fin de guiar la terapia antimicrobiana. Todos los pacientes fueron manejados según el actual consenso para pacientes caninos que padecen injuria renal aguda, sin importar el origen.² Los datos recopilados fueron realizados por el médico veterinario a cargo del paciente al ingreso y, las subsecuentes evaluaciones, por un profesional especialista en nefro-urología veterinaria, hasta el alta de cada uno de los pacientes estudiados.

Resultados:

Los pacientes incluidos en este estudio consistieron en: una hembra castrada mestiza de cuatro años de edad (caso 1); hembra entera mestiza de 14 años de edad (caso 2); macho entero Labrador Retriever de 10 años de edad (caso 3); hembra entera Pastor Alemán de dos años de edad (caso 4).

Historia y signología:

Un paciente (caso 1) consultó por lesiones por mordida, otro (caso 2) por aumento de volumen mamario, el tercer paciente (caso 3) por postración y agresividad y en el último caso (caso 4) el motivo de consulta fue decaimiento.

Examen físico:

Tres pacientes (casos 1, 2, 3) mostraron lesiones cutáneas; uno de ellos (caso 1) presentó lesiones múltiples por mordedura, otro (caso 2) lesiones ulcerativas en abdomen ventral, asociado a glándulas mamarias y en el tercero (caso 3) se observaron lesiones abscedativas con pérdida de tejido en extremidad

¹ Servicio Medicina, Hospital Veterinario de Santiago.

² Programa de Residencia, Hospital Veterinario de Santiago.

posterior izquierda. El cuarto paciente (caso 4) tenía un aumento de volumen en la extremidad torácica derecha, sin compromiso ni pérdida de tejido.

Tres pacientes se encontraban bajo antibiótico-terapia al ingreso (casos 1, 2 y 4). Dos pacientes además cursaron con vómitos en las últimas 24 horas previas a la inspección (casos 1 y 2).

Con respecto a las constantes fisiológicas de cada paciente, se registró lo siguiente:

Caso 1: Frecuencia cardíaca (FC) de 140 lat/min, temperatura (Tº) de 38,5 º C, tiempo de relleno capilar (TRLCC) de dos segundos y presión arterial sistólica (PAS) de 160 mmHg.

Caso 2: FC de 140 lat/min, Tº 36,7ºC, TRLCC de un segundo y PAS de 130 mmHg.

Caso 3: FC de 90 lat/min, Tº 40 º C, TRLCC de un segundo y PAS equivalente a 130 mmHg.

Caso 4: FC de 96 lat/min, Tº 40º C, TRLCC de un segundo y PAS de 150 mmHg.

Análisis de laboratorio:

A todos los pacientes se les realizó hemograma completo (valores de referencia en anexo 1), encontrando anemia moderada en dos de ellos (caso 1 y 3); los casos 1, 2 y 4 presentaron trombocitopenia, con un recuento de 79.000/ul, 28.000/ul y 32.000/ul respectivamente; uno de ellos registrada al ingreso (caso 2) y los otros dos (1 y 4) durante su estadía hospitalaria. Dos pacientes (caso 3 y 4) también presentaron leucocitosis por neutrofilia con desviación a la izquierda y monocitosis.

En cuanto al panel de coagulación se encontró las siguientes alteraciones:

En el caso 1: Aumento del tiempo de tromboplastina activado (TTPA) en 29,6 seg.

Caso 2: Aumento de TTPA en 32,4 seg.

Caso 4: Aumento del TTPA en >180 seg. Y del tiempo de protrombina (TP) en >360 seg.

Los resultados de perfil bioquímico (valores de referencia en Anexo 2) fueron los siguientes:

Caso 1: Aumento del NUS (231,6 mg/dl), creatinina (9,6 mg/dl) y de fosfatasa alcalina (2128,6 mg/dl); la ALT (262,3 IU/L), AST (199,3 IU/L) y GGT (17,1 IU/L) todos valores superiores al rango de referencia. Además se observó hipoalbuminemia (2,3 g/dl) e hiperbilirrubinemia (2,2 mg/dl).

Caso 2: Aumento del NUS (171,4 mg/dl), de creatinina (6,1 mg/dl), fosfatasa alcalina (1085,8 IU/L), la ALT

(103,6 IU/L) y AST (98 IU/L). Se encontró además hiperbilirrubinemia (1,2 mg/dl) e hipoalbuminemia (2,3 g/dl).

Caso 3: El paciente presentó incremento de la fosfatasa alcalina (1748,2 IU/L), ALT (56,2 IU/L) hipoalbuminemia (2,2 g/dl), hiperbilirrubinemia (2,2 mg/dl).

Caso 4: Aumento del NUS (52,2 mg/dl) y creatinina (2,6 mg/dl). La fosfatasa alcalina (621 IU/L), ALT (454 IU/L), AST (119 UI/L) también se encontraron elevadas.

De los cultivos y antibiogramas de las muestras de lesiones supurativas, solo uno de ellos no presentó cultivo concluyente (caso 2); en cuanto a los pacientes restantes se registraron las siguientes bacterias que crecieron en cultivo: caso 1 *Staphylococcus coagulasa* (-), *Enterococcus* sp y *Escherichia coli*; caso 3: *Enterococcus* sp, *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* y caso 4: *Staphylococcus intermedius*.

Todos los pacientes mostraron nefropatía bilateral de aspecto inflamatorio en la ecografía abdominal, realizada por un especialista en el área diagnóstica por imágenes.

A los cuatro pacientes se les realizó uranálisis y urocultivo; en dos pacientes (caso 1 y 2) se registró una densidad urinaria correspondiente a 1015 g/dl y en los otros dos casos (3 y 4) la densidad urinaria fue de 1010 g/dl. En cuanto al cultivo de orina en todos los casos fue negativo a los cuatro días de incubación.

Tratamiento y respuesta:

En los cuatro casos se realizó fluidoterapia con solución cristaloide de Ringer lactato, con el fin de corregir deshidratación, en los casos que lo ameritaron, o mantención; considerando una producción de orina dentro de los rangos descritos y aceptados para la especie canina. Se incluyó manejo de la sepsis con antibiótico-terapia, modificándose según los resultados de los cultivos en cada caso. Además, de aseo de las zonas afectadas con productos antisépticos tópicos (clorhexidina 0,05%) cada 12 horas, con el fin de reducir la población bacteriana en el foco séptico.

A los pacientes que presentaron trombocitopenia, se les administró una dosis única de vincristina (0,02 mg/kg) y en el segundo caso fue necesario la transfusión de una unidad de sangre fresca.

En cuanto a la terapia con antibióticos, el caso 1 recibió ceftriaxona (20 mg/kg) EV cada 12 horas, enrofloxacino (5 mg/kg) EV cada 24 horas, amoxicilina + ac. clavulánico (20 mg/kg) PO cada 12 horas. El caso 2: enrofloxacino (5 mg/kg) EV cada 24 horas, clindamicina (20mg/kg) EV cada 12 horas. El caso 3: cefazolina (25 mg/kg) EV cada 12 horas, enrofloxacino (5mg/kg) EV cada 24 horas y clindamicina (15mg/kg) EV cada 12 horas, luego del resultado del cultivo se manejó con imipenem (5 mg/kg) CRI EV cada 8 hrs. Y el caso 4: ampicilina (20mg/kg) EV cada 12 horas, doxiciclina (10mg/kg) EV cada 24 horas. En todos los casos se administró una dosis única de manitol (300mg/kg)

Evolución clínica:

En los cuatro casos los pacientes tuvieron respuesta favorable a la terapia, obteniendo una mejora de sus parámetros de función renal. (tabla 2)

El alta médica fue posible en un promedio de 10 días de hospitalización, con un rango de seis días (caso 4) a 14 días (caso 3).

Discusión:

La sepsis sigue siendo un problema grave en pacientes en estado crítico y la mortalidad aumenta dramáticamente cuando se complica por falla renal aguda, es por esto que la detección temprana y evaluación precisa de IRA es importante en pacientes sépticos.^{8, 9, 10}

La fisiopatología de la IRA en pacientes con sepsis es poco conocida; la hipoperfusión e isquemia renal seguida por una necrosis tubular ha sido propuesto repetidamente como el común denominador para el desarrollo de la injuria renal aguda por sepsis. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que este mecanismo podría no ser siempre el mismo en todas las circunstancias.^{11,12,13}

Estudios experimentales han demostrado que las citoquinas pueden provocar apoptosis y necrosis de las células epiteliales de los túbulos renales, proceso dependiente del óxido nítrico. Las citoquinas también cambian las características morfológicas de las células epiteliales del túbulo

Tabla 2

	NUS Ingreso	NUS Control	Creatinina Ingreso	Creatinina Control	GU Ingreso	GU Control
Caso 1	231,6mg/dl	23,6 mg/dl	9,6 mg/dl	1,9 mg/dl	3,5ml/kg/h	4,5ml/kg/h
Caso 2	171,4 mg/dl	41 mg/dl	6,1 mg/dl	1,1 mg/dl	2,8 ml/kg/h	4,4 ml/kg/h
Caso 3	14,9 mg/dl	14,9 mg/dl	1,4 mg/dl	1,4 mg/dl	0,4ml/kg/h	4,5 ml/kg/h
Caso 4	52,2 mg/dl	19,2 mg/dl	2,6 mg/dl	1,8 mg/dl	1,4 ml/kg/h	4,2 ml/kg/h

proximal. Esto sugiere que la lesión tubular en pacientes sépticos o con procesos inflamatorios pueden ser mediados por una lesión inmunológica y no isquémica.⁹ Despues de la interacción inicial del microorganismo con el huésped hay una activación de la respuesta inmune innata generando una defensa mediante componentes humorales y celulares. Esto conduce a la secreción de diversas citoquinas siendo las más relevantes la IL-1, FNT y IL-19, lo que conllevará a un estado de inestabilidad hemodinámica, disfunción orgánica y shock séptico. Luego de esta fase existe una respuesta compensatoria antiinflamatoria y un estado de inmunosupresión caracterizado por una producción alterada de citoquinas, disminución de la proliferación de linfocitos y aumento de la apoptosis. Es por esto que el manejo de la IRA inducida por sepsis requiere de un manejo distinto al de la lesión causada por otros eventos.^{9, 10, 11, 14}

En este trabajo se utilizó el aumento de la creatinina sérica y la densidad urinaria como indicadores de lesión renal aguda. En todos los casos fue posible llegar al diagnóstico de IRA mediante los criterios de laboratorio establecidos en los criterios de inclusión, encontrándose azotemia en todos los pacientes excepto en el caso 3, el cual fue incluido en este estudio por presentar oligoanuria, uno de los criterios a considerar para IRA²; las alteraciones en la función renal se relacionaron con un foco séptico existente en todos los casos.

En pacientes sépticos con IRA, un aspecto importante a considerar, es la fluidoterapia debido a las alteraciones hemodinámicas que inducen el progreso de la lesión renal lo que a su vez imposibilita al riñón mantener la autorregulación del flujo sanguíneo, haciéndolo más vulnerable a cambios de presión arterial y/o aumentos de volúmenes.¹² Según estudios realizados en medicina humana, es recomendado el uso de cristaloideos sobre los coloides, para la expansión del volumen intravascular en pacientes con, o en riesgo de lesión renal aguda, ya que los últimos no mostraron ser superiores en comparación a los fluidos isotónicos y además se han asociado con disfunción renal y anormalidades en la coagulación.^{13, 14} En medicina veterinaria se han desarrollado varios estudios al respecto, donde se han llegado a similares conclusiones. Los

pacientes de este estudio recibieron administración de cristaloides para manejo hemodinámico y específicamente se mantuvieron con fluidos restringidos en cloruro como Ringer lactato, debido a los antecedentes otorgados en el ensayo clínico realizado en 2012 por Yunos *et al*, donde se demostró una significativa asociación en la incidencia de IRA, respecto a los pacientes que recibieron fluidos ricos en cloruro, a diferencia de los que recibieron fluidos restringidos de este componente.¹² Esto podría ser debido a que un aumento de sodio y cloruro en los túbulos renales, provoca una activación de la macula densa induciendo la vasoconstricción de la arteriola aferente.^{13,14,15}

Todos los pacientes se manejaron con antibiótico-terapia de amplio espectro, hasta obtener el resultado del cultivo donde fue o no modificado según necesidad, lo que es uno de los pilares fundamentales para la sobrevivencia a la sepsis en medicina humana, a nivel mundial.^{1,9,14}

Tres de los cuatro pacientes presentaron trombocitopenia y alteración en el TTPA, encontrándose además en uno de ellos alterado el TP. En un estudio realizado entre los años 2003 y 2007, se encontró que el 4,27% de los 114 perros sépticos, presentaron disfunción en la coagulación, presentándose significativamente prolongados los tiempos de protrombina y de tromboplastina activado, pero sin alteración del recuento plaquetario, lo que se contrasta con el estudio realizado en el año 1997, donde se registró una marcada disminución del recuento plaquetario en todos los pacientes que cursaron con proceso séptico.¹⁶ En los pacientes aquí presentados, la trombocitopenia, fue manejada con una dosis de vincristina debido a su acción trombopoyética, la que ha mostrado ser eficaz en perros con trombocitopenia inmunomediada, aumentando el recuento plaquetario como se comprobó en el estudio realizado en Korea en el año 2015, donde el 75% mostró un incremento del número de plaquetas tras la administración de vincristina.¹⁶

Si bien el uso del manitol no está indicado en IRA, en los casos estudiados fue utilizado en dosis única y a baja concentración, debido a que en dicha dosis y frecuencia se ha documentado que permitiría una vasodilatación renal, mejorando así el flujo sanguíneo y por consiguiente el funcionamiento adecuado de los riñones.¹⁷ Esta hipótesis justificaría el uso de manitol en nuestros pacientes, con el fin de manejar la hipoperfusión renal causada por la disminución del flujo sanguíneo en este órgano, producto de la endotoxemia inducida por sepsis.¹⁵

La vasoconstricción renal e hipoxia medular es mediada por la disminución de la producción, o biodisponibilidad del óxido nítrico y el aumento estress oxidativo, por lo que se recomienda el uso de N-acetilcisteína, que es un potente eliminador de radicales libres y también podría mejorar la disponibilidad del óxido nítrico otorgando vasodilatación en la vasculatura renal.¹⁸ Sin embargo, a pesar de que hay reportes donde se ha utilizado en animales, con atenuación de la injuria isquémica y nefro-tóxica en IRA, estos estudios no poseen las mismas conclusiones que los realizados en medicina humana, donde no hubo diferencias significativas en la incidencia de IRA con o sin el uso de N-acetilcisteína.¹⁸ La función renal se recupera generalmente en la mayoría de los pacientes que sobreviven al síndrome de sepsis subyacente y se ha estimado en medicina humana, que alrededor del 5% requiere a largo plazo terapia de reemplazo renal.^{18,19}

Es importante determinar precozmente el diagnóstico de injuria renal aguda en pacientes sépticos, para realizar un manejo oportuno.^{4,5,6,19} En medicina humana se establecieron marcadores tempranos de injuria renal en estos pacientes, cuestionando el uso de la creatinina, el marcador preferentemente utilizado en medicina veterinaria. Según un estudio realizado en ratones donde se establecieron dos grupos de pacientes, unos nefrectomizados bilateralmente y otros sépticos producto de una ligadura cecal, se concluyó que la creatinina era más alta en el primer grupo, debido a que el valor de la creatinina sérica estaría subestimado debido a las alteraciones sistémicas que impiden la correcta producción de la misma, lo que podría traer limitaciones para el diagnóstico precoz de la injuria renal.²⁰ La creatinina sérica es influenciada por la secreción de creatinina tubular y factores no renales como masa muscular, función hepática y eliminación gastrointestinal. La sepsis disminuye la producción de energía y el metabolismo, debido a la liberación de los mediadores inflamatorios, reduciéndose la musculatura y con ello la producción de creatinina. Los pacientes con falla hemodinámica y baja perfusión capilar, podrían tener una reducida liberación de creatinina muscular, conversión hepática de creatina en creatinina y/o su liberación en la circulación.²¹ Dentro de los marcadores para IRA en medicina humana, se encuentran la lipocalina neutrofilo-gelatina, asociada a plasma u orina (NGAL), molécula-1 de la inflamación renal (KIM-1), IL-18, cistatina C, proteína de unión de ácidos grasos hepáticos (L-FABP), IL-6, α/π glutatión S-transferasa (GST) y N-Acetyl β -D-glucosaminidasa (NAG), a fin de fortalecer el diagnóstico del IRA y participando como exámenes complementarios a la medición de

creatinina sérica, que sigue siendo utilizada para la valoración de factor pronóstico y terapéutico.^{20,21} En el presente estudio se estableció la mejoría clínica según la disminución de creatinina sérica y mantención de una producción de orina adecuada, puesto que los marcadores utilizados en medicina humana no han sido estandarizados aún para la práctica veterinaria. No hay estudios a la fecha que indiquen que la medición de dichos marcadores sea superior a la cuantificación de creatinina sérica en pacientes caninos, aunque podrían indicar daño temprano y potenciar la rapidez en el diagnóstico prematuro, considerando el grado de perturbaciones

Referencias bibliográficas:

1. Mehta R, Kellum J, Shah S. Acute kidney injury network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*; 2007, 11(2):R31.
2. Ross L, Acute kidney injury in dogs and cats, *Vet Clin Small Anim*; 2011, 41: 1–14
3. Vaden S, Levine J, Breitschwerdt E. A retrospective case-control of acute renal failure in 99 dogs. *J Vet Intern Med*; 1997, 11:58–64.
4. Segev G, Kass PH, Francey T. A novel clinical scoring system for outcome prediction in dogs with acute kidney injury managed by hemodialysis. *J Vet Intern Med*; 2008, 22(2):301–8.
5. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*; 2005, 294:813–818.
6. Kenney E, Rozanski E, Rush J. Association between outcome and organ system dysfunction in dogs with sepsis: 114 cases. *J Am Vet Med Assoc*; 2010, 236(1):83–87.
7. Devarajan P. Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*; 2006;17(6):1503–20.
8. Lameire N, Kellum J, Aspelin P. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int*; 2012, Suppl 2:1–138.
9. Levy M, Fink M, Marshall J. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference. *Intensive Care Med*; 2003; 29(4):530–538.
10. Ronco C., Bellomo R., et al. Cardiorenal syndromes in critical care; 2010, vol 85:18-27
11. Martins P, Brunialti M, da Luz F, Martos L, Gomes N, Rigato O, Salomao R. Bacterial recognition and induced cell activation in sepsis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*; 2006, 6: 183–191
12. Classen J, Adamik K, Weber K. In vitro effect of hydroxyethyl starch 130/0.42 on canine platelet function. *Am J Vet Res*; 2012, 73(12):1908–1912.
13. Yunos N, Bellomo R, Hegarty C. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA*; 2012, 308(15):1566–1572.
14. Philip R, Jean M. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*; 2004; 30:536-555.

de la medición de creatinina.²¹

Conclusión

Considerar la injuria renal aguda frente a un foco séptico, es de suma importancia, para mejorar las probabilidades de sobrevida de los pacientes afectados. En este reporte se destaca el trabajo diagnóstico temprano, la instauración terapéutica precoz y el seguimiento de los pacientes afectados para asegurar su mejoría clínica.

15. Kenney E, Rozanski E. Association between outcome and organ system dysfunction in dogs with sepsis: 114 cases (2003–2007). JAVMA; 2010, Vol 236 (1):83-87.
16. Park H, Won J. Application of vincristine-loaded platelet therapy in three dogs with refractory immune-mediated thrombocytopenia. J Vet Sci; 2015, 16 (1): 127-130.
17. Zohair A, Nabi Z. Osmotic nephrosis with mannitol: review article. Ren Fail; 2014, 36(7): 1169–1176.
18. Efrati S, Dishy V. The effect of N-acetylcysteine on renal function, nitric oxide, and oxidative stress after angiography. Kidney International; 2000, 64 (3): 2182–2187.
19. Bellomo R, Ronco C. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the second international consensus conference of the acute dialysis quality initiative (ADQI) group. Critical Care; 2004, 8: R204-R212.
20. Siew E, Ware L. Biological markers of acute kidney injury. J Am Soc Nephrol; 2011, 22: 810–820.
21. Doi K, Yuen P. Reduced production of creatinine limits its use as marker of kidney injury in sepsis. J Am Soc Nephrol; 2009, 20: 1217–1221.

Anexos:

Anexo 1:

Ánalysis	Rango
Eritrocitos	5,3 - 8,5 x10 ⁶ /ul
Hematocrito	37 – 55 %
Hemoglobina	11,5 – 18 g/dl
V.C.M.	60 – 77 fl
H.C.M.	20 – 25 pg/cel
C.H.C.M.	28,5 - 36,5 g/dl
Reticulocitos	30 – 60 6 x10 ³ /ml
Leucocitos	5500 – 13.500/ul
Eosinofilos	140 – 1.100/ul
Baciliformes	0 – 500/ul
% eosinofilos	0 – 8
% baciliformes	0 – 2
% segmentados	60 – 72
% linfocitos	15 – 25
% monocitos	2 – 9
Trombocitos	140.000 – 550.000/ul
Volumen plaquetario medio	6,1 – 14 fl

Anexo 2:

Ánalysis	Rango
Glucosa	70 – 110 mg/dl
Colesterol total	170 – 230 mg/dl
Proteínas totales	5,4 – 7,5 mg/dl
Albumina	2,8 – 4,0 g/dl
Globulina	2,7 – 4,4 g/dl
Fosforo	2,9 – 5,3 mg/dl
Calcio	9,0 – 11,5 mg/dl
NUS	8,0 – 29 mg/dl
Creatinina	0,4 – 1,8 mg/dl
Bilirrubina total	0,15 – 0,45 IU/L
Fosfatasa alcalina	90 – 205 IU/L
ALT	22 – 35 IU/L
AST	10 – 70 IU/L
GGT	2,0 – 10,0 IU/L

Revisión: Hipercoagulabilidad. Condiciones predisponentes y terapias en caninos.

Review: Hipercoagulability in dogs.

Karol Campos¹, Estefanía Seitz².

Recibido: 22 Julio 2016

Aceptado: 25 de Octubre 2016

Resumen

Las enfermedades que predisponen a hipercoagulabilidad no son raras en medicina veterinaria y debido a la creciente información en medicina humana con respecto al entendimiento de la hemostasis y nuevas terapias para preservarla frente a ciertas condiciones, es preciso considerar su estudio para otorgar mejorías en los desenlaces de tales trastornos. En esta revisión se describen las enfermedades y sus posibles mecanismos de participación que llevan a estados de hipercoagulabilidad y sus terapias propuestas como profilaxis.

Palabras clave: hipercoagulabilidad, hemostasis, trombosis.

Abstract

The diseases that predispose to hypercoagulability are not uncommon in veterinary medicine, and because of the growing information in human medicine with respect to the understanding of hemostasis and new therapies for maintain against certain conditions, it is necessary to consider their study to provide improvements in outcome such disorders. Here described the disease and its possible participation mechanisms leading to hypercoagulable states and proposed therapies as prophylaxis.

Key words: hypercoagulability, hemostasis, thrombosis.

Introducción

Las condiciones hipercoagulables son desórdenes en la hemostasis que se dividen en primarios o adquiridos y que predisponen a los animales a enfermedades trombo-embólicas debido a cambios anormales en la sangre o la vasculatura¹. No hay signos específicos asociados a hipercoagulabilidad. La manifestación clínica más común es la enfermedad tromboembólica. El término trombosis se refiere a la formación de un coágulo dentro de un vaso sanguíneo que obstruye el flujo sanguíneo en el sistema circulatorio². Tanto en medicina humana como veterinaria se reconocen cuadros que propician estados hipercoagulables, gatillando trombosis que podría causar la muerte del paciente en último término. Actualmente se le considera un factor concomitante que propicia alta morbilidad ya sea en enfermedades progresivas como también durante la hospitalización³. Sin embargo, se reconoce en medicina humana, que un paciente con un estado de hipercoagulabilidad

bien definido, no necesariamente desarrollará una enfermedad tromboembólica, y que no todos los pacientes que la han desarrollado poseen un estado hipercoagulable^{4,5}.

La hipercoagulabilidad, también llamada trombofilia, describe un estado alterado en los mecanismos de coagulación, predisponiendo a la formación de trombos^{2, 6}. Dicho estado se caracteriza por presentar una activación plaquetaria aumentada, un incremento en la actividad de las proteínas de la coagulación, una reducción de los anticoagulantes endógenos o una fibrinólisis reducida⁷.

A través de estudios retrospectivos en perros con trombosis confirmada *post mortem*, se han identificado las enfermedades subyacentes más comunes que predisponen a la formación de trombos⁸. Estas incluyen enfermedades inmunomediadas (principalmente anemia hemolítica inmunomediada), nefropatías y

¹.- Servicio Medicina, Hospital Veterinario de Santiago.

².- Programa de Residencia, Hospital Veterinario de Santiago.

enteropatías perdedoras de proteínas, neoplasias, sepsis y enfermedades cardíacas. Además se mencionan el hipercortisolismo, la diabetes mellitus y la utilización de catéteres venosos centrales de forma prolongada^{8,9}. En medicina humana se han podido reconocer causas primarias para los estados hipercoagulables, atribuidos principalmente a defectos genéticos familiares, asociados a presentación de trombos a edades tempranas, o en sitios inusuales o trombosis recurrentes sin causa conocida.

Las pruebas de laboratorio convencionales para evaluar hipocoagulabilidad son muy utilizadas en la práctica clínica^{10,11,12}. Por ejemplo la función plaquetaria y vasculitis, evaluadas por el tiempo de sangrado de mucosa bucal, y el conteo plaquetario, son utilizadas para evaluar la hemostasis primaria. Los defectos en la hemostasis secundaria, son evaluados por separado, según la vía afectada, y se conocen como alteraciones en la vía intrínseca o extrínseca de la coagulación. Sin embargo, estas entidades no trabajan por separado *in vivo*, sino que se han propuesto así para facilitar su estudio e interpretación durante su evaluación^{3,11}. La prolongación en los tiempos de coagulación, en las pruebas de laboratorio conocidas como tiempo de protrombina, TP (que evalúa la vía común e intrínseca) y tiempo de tromboplastina parcial activado, TTPa (que evalúa la vía común y la vía extrínseca) indican hipocoagulabilidad. Sin embargo, el acortamiento de los tiempos de coagulación no necesariamente o confiablemente indica hipercoagulabilidad^{3,5,13}.

Las pruebas que se han utilizado para evaluar hipercoagulabilidad se han centrado en la detección de incrementos en la fibrinólisis más que en la tasa de formación de coágulos. Estas pruebas incluyen la medición de productos de corte de la fibrina y el dímero D¹¹. Ambas han demostrado ser inespecíficas para determinar hipercoagulabilidad en humanos y animales de compañía. Por otra parte, la evaluación de anticoagulantes naturales no están disponibles rutinariamente y principalmente se limita al estudio de la actividad de antitrombina (AT). La disminución de la actividad de AT se ha asociado a HC en humanos y caninos. Una actividad menor a un 70% está vinculada a trombosis en humanos. Sin embargo, su disminución también puede deberse a otras causas como enfermedad renal crónica en perros y gatos, o su disminución podría ser por enfermedad tromboembólica en vez de explicar su causa^{14,15}.

Entonces, las pruebas convencionales evalúan por separado el sistema de coagulación, dificultando su interpretación, y además tenemos

que principalmente se han diseñado para evaluar estados hipocoagulables⁵. En cambio, la tromboelastografía (TEG) entrega información desde que se inicia la formación de un coágulo, su *calidad* y además, su tasa de formación. Explicar el funcionamiento de esta tecnología escapa los alcances de este artículo e indicamos a los lectores dirigirse al artículo de Donhanue, *et al* 2005. En resumen, esta técnica entrega 2 tipos de información: una gráfica, llamada tromboelastograma, que subjetivamente puede indicar hiper, normo o hipocoagulabilidad; y una cuantificable derivada de mediciones desde esta gráfica y que objetivamente entrega uno de los 3 estados del sistema de la coagulación anteriormente mencionados. Por otra parte, dentro del tromboelastograma destacan cuatro mediciones relevantes para realizar el cálculo final y determinar el estado de coagulación de un trazado. Estas son el tiempo R ("R") que evalúa la vía intrínseca, "K" que mide la cinética de formación de un coágulo, AM (amplitud máxima), que indica la fuerza del coágulo y el ángulo alfa (α) indicando la tasa de formación del coágulo. Estos datos son necesarios para estimar el índice de coagulación (IC). Usualmente un estado de HC se puede predecir con un acortamiento del tiempo R, o un incremento del ángulo α o AM^{7,5,11}.

La evaluación de HC puede ser una de las aplicaciones más importantes de la TEG, detectando cambios "pretrombóticos" en la sangre y dichos cambios podrían ser importantes para el desarrollo de coágulos o pueden ser usados para predecirlos⁵. Mediante la utilización de TEG han sido identificados estados hipercoagulables en diversas patologías en medicina veterinaria, como por ejemplo, enteritis inducida por parvovirus canino, nefropatía y enteropatía perdedora de proteínas y anemia hemolítica inmunomediada^{1,4,5,7,9,10,16,17,18,19,20,21,22,23}.

Se conoce además que terapias antiplaquetarias, fibrinolíticos y anticoagulantes podrían ser utilizados para tratar el trombembolismo arterial, y fibrinolíticos y anticoagulantes para tratar el TE venoso^{3,4,24,25,26,27,28}. Estos tratamientos aún no tienen consenso para aplicarse rutinariamente en medicina veterinaria, aunque su aplicación ha mejorado el factor de sobrevida en algunas enfermedades en caninos.

El conocimiento que se tenía con respecto al sistema de la coagulación y su forma de evaluación ha cambiado de forma abismante debido a la introducción de nuevas tecnologías para estudiarlo, como la tromboelastografía¹⁰. La teoría de la coagulación en base a la célula marcó el inicio del replanteamiento de la monitorización en la

hemostasis, y con ello su aplicación clínica^{5,13}. Por esto, es necesario revisar este nuevo planteamiento frente a las distintas patologías que favorecen estados hipercoagulables, ya que este concepto novedoso debe responder cómo las distintas enfermedades relacionadas con trombosis inducen estados hipercoagulables. Este escrito tiene como objetivo principal mencionar las enfermedades que predisponen a perros y gatos a sufrir trombosis, y describir sus principales mecanismos fisiopatológicos involucrados en el desequilibrio hemostático; y además proponer posibles terapias profilácticas de instaurar en medicina veterinaria, en base a este enfoque.

Tener en consideración cuales patologías subyacentes facilitan dicha predisposición es de suma importancia para poder tomar decisiones preventivas que podrían disminuir la morbilidad asociada con estos cuadros⁴.

Materiales y métodos

La información se obtuvo a través de bases de datos electrónica, en Web Science y PubMed, incluyendo documentos científico-médicos (medicina humana y veterinaria) con las palabras *hipercoagulabilidad, hemostasis y trombosis*. Luego, durante la búsqueda electrónica, se agregó la palabra *canino* ó sinónimos para esta especie y así acceder de forma específica a la información referida con este tópico. Se incluyó información de aquellos artículos que fueron publicados desde 1999 en adelante. La revisión de literatura se realizó desde septiembre de 2015 hasta julio de 2016, fecha de envío del manuscrito.

Resultados

Condiciones comunes en medicina veterinaria

Anemia hemolítica inmuno-mediada (AHIM)

Esta enfermedad es una causa importante de morbilidad y mortalidad en perros. Se ha establecido que la primera causa de muerte de perros con AHIM es la enfermedad tromboembólica¹⁶. La destrucción de eritrocitos se asocia a la administración de drogas, agentes infecciosos, neoplasias y otros trastornos inmunomediados, tales como lupus¹⁷. En la mayoría la causa incitante es indeterminada, clasificándose como idiopática. La tasa de mortalidad para este cuadro oscila entre 21%-81%, donde la mayoría de los animales mueren o son eutanasiados en la fase aguda de la enfermedad, y en un reporte a pesar de intervención farmacológica antitrombótica, la tasa de mortalidad permanece entre un 50-70%, posiblemente por la incapacidad de instaurar una terapia tromboprofiláctica adecuada para

estados de HC individual^{16,29}. La enfermedad tromboembólica parece ser el principal factor que afecta la sobrevida a corto y largo plazo. La mayoría de los perros con AHIM idiopática estaría en un estado de hipercoagulabilidad al momento del diagnóstico y probablemente la hemólisis sea un importante factor instigante^{16,17,29}. Se reconoce a la vía extrínseca de la coagulación como la principal vía en la hemostasis normal, pero además, ésta tendría un rol protagónico en la formación de trombos patológicos, como en AHIM. En condiciones normales, la expresión del factor tisular (FT) es mediante tejido específico. El FT no es expresado de forma habitual en el endotelio ni por células en contacto con la sangre. La expresión y exposición del FT podría ser inducida por citoquinas liberadas por monocitos y macrófagos, que se activarían tras la fagocitosis de los eritrocitos^{9,16,17}. Se postula además, como posible mecanismo de iniciación de la formación de trombos en AHIM, al desequilibrio que sucede en los fosfolípidos de la membrana plasmática (MP). Es decir, los fosfolípidos que están en la cara interna se exponen hacia el exterior. La fosfatidilserina (FS) es el principal fosfolípido que normalmente reside en la parte interna de la MP, pero puede exponerse al exterior en eritrocitos senescentes por ejemplo o plaquetas activadas, no constituyendo una condición patológica en estos casos. Es por esto que eritrocitos dañados, micropartículas y plaquetas activadas actúan como factores pro-coagulantes, ya que sus membranas expresan estos fosfolípidos con carga negativa, tales como la FS². Estos fosfolípidos facilitan el ensamblaje de protrombinasa y el complejo tenasa. La unión de FS al receptor de FS expresado por macrófagos, activaría la fagocitosis. La expresión de receptores a FS por los endoteliocitos está sobreregulada en respuesta a citoquinas inflamatorias, hipoxia y hemoglobina libre. Los reticulocitos además, sobreexpresan dicho receptor y contribuyen aumentando el riesgo de trombosis en AHIM³⁰.

Las micro-partículas derivadas desde plaquetas activadas y eritrocitos, exponen FS y podrían participar de forma importante en la predisposición a trombosis. Junto con esto, las micropartículas expresan FT, activando el endotelio y la vía intrínseca de la coagulación. Estas micro-partículas no han sido medidas en perros con AHIM²⁴. Sin duda en perros con AHIM existe una excesiva activación de la coagulación, pero además se sabe que los mecanismos anticoagulantes también se ven alterados. Los niveles de antitrombina (AT), están disminuidos en estos pacientes. Junto con esto, la fibrinólisis se afecta por el incremento del factor inhibitorio de la activación del plasminógeno, contribuyendo al estado protrombótico^{16,17}.

Por último, las terapias dirigidas para controlar la AHIM podrían predisponer a la trombosis. Se postula esta idea porque las micropartículas son retiradas de circulación por fagocitos. Es posible que terapias inmunosupresoras e inmunomoduladoras dirigidas contra los fagocitos en pacientes con AHIM incrementen los niveles de micropartículas y contribuyan de manera indirecta a estados de hipercoagulabilidad¹⁸. Además, las drogas utilizadas en AHIM, tales como corticoides, exacerbarían estados protrombóticos, ya que estos aumentan los niveles circulantes de algunas proteínas de la coagulación y disminuyen la fibrinólisis. También se menciona en la literatura humana a la ciclosporina como elemento protrombótico, ya que expone FS desde eritrocitos y este efecto ha sido reducido bloqueando experimentalmente la expresión de FS. Se desconoce en la actualidad si los glucocorticoides o ciclosporina participan como factores protrombóticos en perros con AHIM^{1,3}.

En un estudio el 70% de los pacientes evaluados demostraron un estado de HC mediante los valores entregados por el tromboelastograma (tiempo R, AM, ángulo α ó K). De este estudio también se destaca la participación plaquetaria (hiper-reactividad) como principal responsable del estado de HC, sugiriendo la aplicación de terapias antiplaquetarias de forma temprana para atenuar el riesgo de trombosis²⁹.

Estados inflamatorios sistémicos y sepsis

Alteraciones en la coagulación, sistemas anticoagulantes endógenos, fibrinólisis y sistema del complemento han sido reportadas en sepsis e inflamación severa^{1,4}. La expresión del factor tisular mediado por citoquinas en la superficie de leucocitos y células endoteliales, es un potente activador de la hemostasis secundaria. Además se documenta la reducción en la activación de anticoagulantes endógenos tales como AT, proteína C y S, favoreciendo estados hipercoagulables^{19,25}. El sistema del complemento activado recluta y activa a células inflamatorias e induce también en parte la hiper-agregabilidad plaquetaria, potenciando aún más la expresión del FT en el endotelio^{2,13,30}. La caracterización de las fases de la coagulación en perros con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica fue realizado en un estudio comparando perros SIRS versus perros no-SIRS²⁰. A pesar de la fuerte evidencia de estados de hipercoagulabilidad en sepsis, rara vez se aplican protocolos anticoagulantes frente a esta condición. Una enfermedad infecciosa común en animales jóvenes, como el parvovirus canino, que progresa frecuentemente a sepsis en pacientes en riesgo, ha reportado favorecer estados de hipercoagulabilidad, y ha sido documentado

mediante tromboelastografía¹⁹.

Otro aspecto importante de mencionar, son las inflamaciones sistémicas inducidas por intervención quirúrgica³¹. El estado de HC después de intervenciones se ha reportado frecuentemente en medicina humana después de intervenciones quirúrgicas, alcanzando al menos un 40% de incidencia en procedimientos no cardiovasculares. Una de las teorías que se atribuye a dicho estado sería la expresión de FT, inflamación sistémica, activación plaquetaria, hemorragia o administración de fluidoterapia. La hiperfibrinogenemia es también común en pacientes posquirúrgicos y predispone a estados de HC. Los pacientes en medicina humana considerados de alto riesgo para generar condiciones trombóticas son aquellos que han sido sometidos a cirugía ortopédica mayor (reemplazo o revisión de cadera, reemplazo de rodilla o reparación de fractura de cabeza femoral)^{11,15}. Estados hipercoagulables en tales pacientes humanos han sido determinados mediante TEG. Por esta razón la guía internacional de medicina humana propone la instauración de terapias tromboprofilácticas para pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor. Este tópico no ha sido estudiado profundamente en medicina veterinaria. Sin embargo, en un estudio realizado en caninos, sugiere un estado de HC para paciente sometidos a cirugía ortopédica, aunque los resultados no son significativos. En este mismo reporte, concluyen que aún no hay evidencia de instauración de terapias tromboprofilácticas en pacientes caninos sometidos a tales procedimientos^{15,31}.

Enfermedades hepáticas y coagulación intravascular diseminada.

El hígado juega un rol central en la hemostasis como sitio de síntesis y "clearance" (eliminación) de mayoría de los procoagulantes, anticoagulantes y reguladores de la fibrinólisis. Clásicamente, los caninos con enfermedad hepática aguda, muchos de los cuales tienen prolongaciones en su TP y TTPa se reconocen en riesgo de sangrado durante procedimientos tales como una biopsia hepática. En humanos, a menos que estas anormalidades (TP y TTPa) sean severas, no son considerados predictores precisos para tendencias hemorrágicas^{1,32,33}. Se describe además, un complejo balance entre los factores pro y anti coagulantes en enfermedades hepatobiliares. Estos pacientes se consideran típicamente como hipocoagulables, pero evidencia reciente sugiere que estados hipercoagulables también podrían manifestarse³². El flujo vascular alterado también participaría en algunas enfermedades hepáticas, tales como hipertensión portal, implicando a la vasculatura

portal esplénica, llevando a la generación excesiva de óxido nítrico (ON). El incremento de ON propicia la hipotensión y estasis sanguíneo, un ambiente en el cual se facilita la formación de trombos²⁰. Es de suma importancia determinar el estado de coagulación en tales pacientes, puesto que muchas veces es necesario realizar un aspirado o biopsia para determinar la causa en enfermedades hepáticas agudas. Además, estudios en medicina humana usando TEG, han determinado estados normo o hipercoagulables en enfermedades obstructivas de los conductos biliares. Esto ha sido determinado con TEG también para pacientes caninos, incluyendo a aquellos afectados con comunicaciones vasculares anómalas (*shunt* portosistémico). En medicina veterinaria no se conoce acerca de intervenciones tromboprofilácticas durante enfermedades hepáticas.

En otro reporte de pacientes caninos con enfermedad obstructiva biliar sometidos a TEG, todos (10 pacientes) manifestaron estados HC, similar a lo que se ha reportado en medicina humana³³.

La coagulación intravascular diseminada (CID), es un síndrome clínico dinámico que comienza con un estado de HC con la formación de trombos en la microcirculación de distintos órganos. Luego, el cuadro de CID puede progresar a un estado hipocoagulable debido al consumo de las proteínas de la coagulación e incremento en la fibrinólisis^{1,18,32}. Aunque muchos perros mueren en esta fase descompesada de CID, con obvias tendencias hemorrágicas, frecuentemente el cuadro se complica por la presencia de falla multiorgánica debido a microtrombosis. El desafío clínico de este trastorno es el diagnóstico temprano, cuando se supone existe un estado hipercoagulable y no hay manifestación clínica de la enfermedad³². Y aunque la TEG no puede reemplazar a las pruebas convencionales de la coagulación, esta permite la estratificación del paciente (normo-hipo-hipercoagulable) y así logrando entregar una ventana de intervención terapéutica temprana, como lo recomienda el consenso general en medicina humana. En un reporte en medicina veterinaria mediante TEG fue posible determinar estados de HC en 150 caninos con CID, y su mayor presentación fue un estado de HC. El doble de riesgo de mortalidad se determinó en pacientes categorizados como hipocoagulables en tal estudio, sugiriendo además la potencial utilidad de entregar un factor pronóstico a través de TEG^{18,32}.

Hipercortisolismo

El hiperadrenocortisolismo (HAC) canino

es una endocrinopatía relativamente común caracterizada por hipercortisololemia crónica. Las causas reconocidas de HAC son tumores hipofisarios secretores de ACTH o tumores secretores de cortisol desde la corteza adrenal. Esta hipercortisololemia puede también presentarse por la administración exógena crónica de corticoides. En medicina humana y veterinaria se reconoce un estado de HC en pacientes con HAC²³.

La enfermedad tromboembólica es una de las complicaciones más serias del hiperadrenocortisolismo (HC). En personas el síndrome de "Cushing" aumenta 4 veces el riesgo de padecer TEP y trombosis venosa profunda^{21,22}. En perros, el hipercortisolismo ha llevado a la creencia de que existe riesgo de tromboembolismo derivado de casos anecdóticos y estudios de perros diagnosticados con tromboembolismo pulmonar, que presentaban antecedentes retrospectivos de padecer HC^{21,22,32,34}. Actualmente se desconoce la etiología, pero se sospecha de varios mecanismos implicados. Entre ellos se menciona la baja actividad de AT, junto con un incremento concomitante en los niveles circulantes del complejo trombina-antitrombina (T-AT), sugiriendo un consumo de AT más que su pérdida en esta endocrinopatía. Existen reportes de medición en plasma de dicho complejo para determinar estados hipercoagulables^{23,34}. La hipertensión inducida por el hipercortisolismo en estos pacientes llevaría a la pérdida glomerular de AT y además, a un daño endotelial directo, contribuyendo en parte a tendencias protrombóticas. También se ha documentado altos niveles de factores de la coagulación en tales pacientes, donde los factores II, V, VII, IX y XII, además del fibrinógeno, estaban aumentados. Se debe recordar que el incremento significativo de fibrinógeno, aumenta el riesgo de trombosis, ya que aumenta la viscosidad sanguínea e incrementa la actividad plaquetaria, junto con incrementar la tasa de generación de fibrina. Un estudio reveló el probable estado de hipercoagulabilidad en perros con hipercortisolismo mediante tromboelastografía^{21,23}. Sin embargo, otro reporte indicando que evaluó a caninos con HAC con y sin tratamiento, y otro grupo de caninos sanos, no encontró diferencias significativas para sentenciar que los perros con esta endocrinopatía sean hipercoagulables²².

Nefropatías y enteropatías perdedoras de proteínas

Tromboembolismo arterial y venoso se ha reportado en perros con enfermedades glomerulares, alcanzando en un estudio una incidencia del 20%. La pérdida de AT a través de la orina podría explicar la posible causa detonante de un estado de hipercoagulabilidad. Debido a su carga

y tamaño similar entre la AT con la albúmina (65.000 y 69.000 Dalton, respectivamente), se asume que el riesgo aumenta cuando la albúmina cae a 2 g/dL, ya que la actividad de AT sería menor a un 75% de la actividad normal. Las otras proteínas de la coagulación no se perderían a través del glomérulo, debido a su mayor tamaño, ni tampoco la proteína C (cuya actividad previene la trombosis), pero si se perdería su cofactor, la proteína S, disminuyendo su función¹⁴. En personas con nefropatías perdedoras de proteínas (NPP), hipoalbuminemia, hipertensión y baja actividad de AT se asocian con tromboembolismo³².

En caninos donde se ha excluido causas de proteinuria pre y pos renal, una NPP se diagnostica cuando la relación proteína creatinina en orina (RPCO) es superior a 0.5. En un estudio evaluando mediante TEG a 76 caninos con proteinuria renal, el 89% presentó un estado de HC. De este porcentaje, solo un 26% de pacientes tuvo un nivel de AT disminuido, indicando un mecanismo aparte para generar HC^{14, 35}.

El riesgo tromboembólico sería bajo en enteropatías perdedoras de proteínas (EPP) y se explicaría por extravasación de grandes y pequeñas proteínas en similar proporción, otorgando un balance en la hemostasis^{1, 14}.

Neoplasia

La incidencia de tromboembolismo es bien reconocida en neoplasias. En personas con cáncer cerca del 15% desarrollan trombosis, presentándose más en algunos tipos de neoplasia que en otras. La incidencia de TE incrementa 4 veces en personas con cáncer, y aumenta más en aquellas que reciben quimioterapia. Es por esto que protocolos anticoagulantes han sido establecidos en este grupo de pacientes, sin evidencia fuerte demostrando mayor sobrevida entre los sometidos a anticoagulación. Además es la enfermedad concurrente más común en estudios retrospectivos de TEP (41%) y trombosis esplénica en perros con linfoma^{8, 9}. El estado de hipercoagulabilidad en cáncer es multifactorial, afectando a los tres aspectos de la triada de Virchow, aunque es necesaria una extensa revisión en la actualidad para comprenderlo de forma más acabada. Las células tumorales en sí mismas pueden ser protrombóticas, induciendo la producción de trombina a través de la expresión de FT, producción de fibrinógeno, o la regulación hacia abajo (down regulation) de proteínas anticoagulantes endógenas (AT, proteína C y S). También se postula que la alteración sobre la actividad de la proteína activadora del plasminógeno afectaría la fibrinólisis, promoviendo un ambiente procoagulante¹.

La injuria endotelial inducida por citoquinas producida por células tumorales contribuye a la tendencia trombótica y al aumento en la adhesión plaquetaria al endotelio. Además la expresión de trombomodulina (virtualmente funcionaría como anticoagulante al unirse a la proteína C) se vería afectada, fomentando la formación de trombos^{18, 36}.

La hipercoagulabilidad también se ha determinado mediante tromboelastografía en perros que padecen cáncer. El adenocarcinoma fue la neoplasia maligna más común identificada en el grupo de perros con hipercoagulabilidad, seguido por el hemangiosarcoma, linfoma, mastocitoma y osteosarcoma. En otro estudio el carcinoma fue la neoplasia más común identificada, seguido por sarcoma de tejidos blandos, mastocitoma y linfoma. La diferencia recae en que en este último estudio se excluyeron aquellos perros que recibían corticoides, quimioterapia u otras drogas para el manejo de esta enfermedad^{1, 4}.

Terapias tromboprotectivas

La elección de agentes tromboprotectivos en medicina humana en pacientes con riesgo de trombosis está dado por la fisiopatología de la formación del trombo bajo la enfermedad subyacente. Las drogas utilizadas son heparina, coumadina, e inhibidores directos del factor Xa de la coagulación, principalmente para evitar la trombosis venosa profunda y el TEP, debido a que la activación de la coagulación es el mecanismo primario de formación de trombosis venosa^{4, 26}. Las drogas cuyo blanco son las plaquetas, tales como la aspirina y clopidogrel son usadas para prevenir la mayoría de los tipos de trombosis arterial, ya que las plaquetas juegan el rol primario en la formación de trombos en las personas. La fisiopatología de la trombosis en perros con AHIM, ha sido estudiada más a fondo en los últimos años y se han utilizado los fármacos mencionados anteriormente para disminuir el riesgo de trombosis^{1, 3, 4, 17, 25}.

Anticoagulantes

Heparina

Esta droga ha sido utilizada clínicamente para la prevención de trombosis y tromboembolismo por más de 70 años. Tiene muchas ventajas sobre otras drogas, pero también muchas limitaciones. Distintos protocolos con heparina han sido estudiados y utilizados en humanos con trombosis arterial y venosa, donde ésta ha probado ser eficaz con razonable seguridad para ciertas condiciones específicas^{1, 26}. En contraste, en medicina veterinaria la evidencia es muy limitada con respecto a las indicaciones para su uso, tipo de heparina y de cuál

sería el protocolo apropiado^{4, 7, 17, 36}. Además hay escaso conocimiento acerca de su dosis óptima y segura para pequeños animales.

El mecanismo de acción de la heparina recae en su capacidad de potenciación de la actividad de la AT, junto con provocar la liberación del inhibidor del FT desde la superficie de las células endoteliales hacia la sangre. Este último efecto está menos comprendido^{26, 27}.

La heparina es un polímero cargado negativamente con moléculas que contienen residuos sacáridos. Éstas varían en tamaño, estructura y carga, lo cual impacta en su habilidad para potenciar la capacidad de la AT contra su blanco enzimático. Solo una porción de moléculas en la mayoría de las preparaciones de heparina farmacéutica contienen la conformación adecuada. Las moléculas cortas contienen una secuencia en particular que es capaz de unirse al factor Xa, pero no son lo suficientemente largas como para alcanzar el sitio de unión de la heparina sobre la trombina. Como consecuencia las moléculas de heparina cortas son mejores catalizando la AT para inhibir el Factor Xa que aquellas que catalizan la AT para inhibir la trombina, y es por esto que heparinas de bajo peso molecular (HBPM) tienen mayor acción sobre el factor Xa que las otras^{1, 4, 18, 20, 26}.

Debido a que la heparina no fraccionada (HNF), cuyo peso molecular va desde 15.000 a 30.000 Da, se une tras la administración (SC o IV), a una amplia variedad de proteínas, otorgándole una biodisponibilidad variable, necesita de un monitoreo continuo. La HBPM en cambio, se une a menos proteínas, haciendo de ésta, una droga con biodisponibilidad y farmacocinética más predecible y con menos efectos adversos que la HNF, pero también ésta propiedad la hace ser una droga onerosa^{1, 24, 26}.

El método tradicional de monitorización es la medición del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), para su adecuada prolongación, buscándose en medicina humana un incremento de 1.5-2.5 veces el rango superior del intervalo de referencia. Dicho parámetro no ha sido validado para medicina veterinaria. La HBPM y sus derivados sintéticos no prolongan el TTPa. Las heparinas de cualquier tipo se miden indirectamente a través de una prueba cromogénica sobre un anticuerpo anti-factor Xa. Sin embargo, TEG es el método a tiempo real de medición de la formación de un coágulo, y se ha evaluado la utilización de la heparina bajo tal instrumento, aunque los resultados pueden sufrir artefactos, como por ejemplo cuando los pacientes son anémicos.

La mayoría de la información del uso de heparina (principalmente no fraccionada) en perros ha descrito la prevención de trombosis venosa en AHIM. Las dosis citadas van desde 50 a 500 UI/Kg cada 8 o cada 12 horas, siendo las dosis más altas (500 UI/kg BID) las más efectivas en prolongar el TTPa. Sin embargo, un estudio prospectivo logró mayor sobrevida en comparación a otros protocolos, al ajustar la dosis de manera individual.

Como la trombosis venosa en felinos es rara, la heparina se utiliza como prevención de trombosis arterial. No hay estudios basados en respuesta evaluando la dosis de heparina para gatos con TE, y sus recomendaciones son altamente variables, y para HNF hay una dosis baja (50-100UI/kg) o dosis alta (200-300 UI/kg) cada 6-8 horas.

Antagonistas plaquetarios

Ácido acetilsalicílico

La mundialmente conocida aspirina, es una de drogas más utilizadas en medicina humana y veterinaria, por sus propiedades antiinflamatorias, antipiréticas y antiplaquetarias. La aspirina inhibe la ciclooxygenasa (COX), reduciendo la síntesis de prostaglandinas como la prostaciclina (PGI₂) desde el endotelio y el tromboxano A₂ (TA₂) desde las plaquetas y el riñón^{1, 4, 9, 13}. En humanos bajas dosis de aspirina se prefieren a largo plazo por sus bajos efectos adversos sobre el sistema gastrointestinal (GI), además de que solo afectaría al TA₂^{2, 30, 18}. La inhibición selectiva sucede porque los endotelios pueden producir nuevamente COX, mientras que las plaquetas anucleadas no. La dosis recomendada es de 0.5 mg/kg SID PO, y se ha adoptado dicho protocolo desde su uso en un estudio en perros con AHIM, donde mostró mejorías en la sobrevida de los perros sometidos a dicho tratamiento, a bajo costo y sin necesidad de monitorización. En gatos con riesgo de tromboembolismo se ha recomendado como tromboprotaxis a una dosis de 81mg/gato cada 48-72 horas, pero la evidencia clínica muestra dudas acerca de su eficacia^{8, 18}. Además, los efectos adversos fueron muy altos bajo ese régimen, donde las alteraciones GI se presentaron en un 25%. Otro protocolo empleado utilizó una dosis de 5 mg/gato cada 72 horas, obteniendo similar o menor recurrencia de trombosis y mínimos casos de efectos GI comparada a otras terapias tromboprotectivas^{1, 24, 18, 25}.

Antagonistas del receptor adenosin difosfato (ADP)

Clopidogrel

Es una tienopiridina que actúa *in vivo*

como antagonista específico de P2Y₁₂. Para obtener sus metabolitos activos se requiere al sistema microsomal hepático (citocromo p-450, c-p450). Esta necesidad impone un retardo significativo en el efecto antiplaquetario²⁹. Estos metabolitos inhiben selectiva e irreversiblemente la agregación plaquetaria dependiente de ADP regulada hacia abajo ("down-regulation") la adenil ciclase dependiente de ADP. Además, se le atribuyen otros mecanismos tales como disminución de los niveles circulantes de fibrinógeno, inhibición de la agregación eritrocitaria, estimulación de la producción de ON, inhibición de la expresión de FT por endotelios, entre otras^{21, 26, 28}. Clopidogrel se absorbe rápidamente por vía oral, y no se afecta por alimentos o antiácidos. El efecto antiplaquetario toma 5 días en alcanzar su efecto máximo. La coadministración de rifampina (causa activación de c-p450) disminuye las dosis efectivas para alcanzar el efecto máximo, y la coadministración de cimetidina (compite por c-450) aumenta las dosis efectivas^{1, 24}. En caninos se administra una dosis de carga de 10mg/kg, luego 2mg/kg SID. En un estudio comparando clopidogrel con tal régimen versus aspirina a 0.5 mg/kg cada 48 hrs en perros con AHIM, no demostró diferencias significativas en respuesta o incidencia tromboembólica²⁸.

En gatos es muy utilizado para la prevención de TEA, sin evidencia directa demostrando eficacia. Un estudio comparando clopidogrel a 18.75 mg/gato SID versus aspirina a 81 mg/kg cada 72 hrs, no arrojó superioridad del clopidogrel en la prevención de trombosis^{26, 28, 37}.

Antagonistas del receptor $\alpha_{IIb}b_3$

El receptor plaquetario IIb/IIIa (conocida como $\alpha_{IIb}b_3$) promueve la adhesión celular y media la unión célula-célula. La activación de dicho receptor es la vía final común de la activación plaquetaria. Los vasos dañados, la agregación y las fuerzas de *cizallamiento* transforman a este receptor en un sitio de alta afinidad para la unión del factor de von Willebrand o fibrinógeno, facilitando la agregación plaquetaria^{2, 24}. Se utilizan en medicina humana para la prevención de infarto al miocardio en personas sometidas a intervenciones coronarias percutáneas, con angina inestable y ciertos síndromes coronarios agudos. Se dispone de esta droga solo bajo el formato IV y a infusión continua, debido a su corta vida media. El uso clínico de esta familia de drogas no ha sido empleado en medicina veterinaria^{3, 4, 18}.

Abciximab es un fragmento Fab anti-integrina contra el receptor $\alpha_{IIb}b_3$ humano. En caninos se ha reportado a modo experimental en trombosis inducida por *stent* en la arteria coronaria o infartos agudos al miocardio. La dosis empleada

fue de 0.2-0.8 mg/kg, con más del 90% de inhibición en la agregación plaquetaria y asociada además con dilución de trombos. Por otra parte, en felinos también ha sido utilizada experimentalmente en modelos de lesión arterial, donde se comparó aspirina sola versus aspirina y abciximab, mostrando significativamente inhibición de la función plaquetaria y menor formación de trombos en este último grupo^{1, 24, 26}.

Eptifibatide es un heptapeptido que inhibe competitivamente el receptor $\alpha_{IIb}b_3$, debido a su alta afinidad. En perros se utilizó experimentalmente en trombosis inducida por *stent* en la arteria coronaria, con un protocolo de 180 μ g/kg cada 10 minutos por dos veces y luego a 2 μ g/kg/min CRI, resultando en más del 90% de inhibición de la función plaquetaria. En felinos la droga desarrolló falla circulatoria impredecible e idiosincrática y muerte súbita⁴.

Discusión y conclusión

Nuestra revisión bibliográfica demuestra que existen varias enfermedades involucradas en propiciar estados hipercoagulables. Junto con esto, es relevante destacar que a través de tales estudios, tanto en medicina humana como veterinaria, se ha reportado evidencia que respaldaría la utilización de fármacos que prevengan la aparición de estados hipercoagulables.

La anemia hemolítica inmunomediada, hipercortisolismo, neoplasia y nefropatía perdedora de proteínas son las enfermedades que más se han estudiado con respecto a hipercoagulabilidad, y hasta la fecha son las que han incluido en sus protocolos la utilización de terapias anticoagulantes, aunque sin consenso formal.

Muchos estudios han revelado estados HC en enfermedades conocidas de gatillar trombosis, sin embargo, en otros, donde se esperaba HC mediante la medición con TEG, fallaron en respaldar tal hipótesis. Es probable que algunos de los reactivos para iniciar la coagulación y ser medidos con TEG afecten los resultados, como se ha descrito en experimentos utilizando calcio para comenzar la coagulación. Otra posible explicación se debe a que tal vez daños endoteliales u otros cambios *in vivo* gatillan trombosis en las enfermedades antes citadas y no puedan ser detectadas mediante TEG

Sin duda la investigación de este tema en medicina veterinaria aún es escasa, y no se pueden dar recomendaciones basadas en la evidencia para instaurar terapias profilácticas a la fecha. Además, existen drogas como Eptifibatide, que solo se han utilizado de manera experimental, impidiendo su uso en la clínica diaria.

Debido a la creciente información en este campo, es de gran relevancia conocer y entender las bases teóricas de las enfermedades que facilitan estados hipercoagulables. Gracias al avance de métodos que permitieron evaluar la coagulación desde un punto de vista integrativo (basado en la célula), materializada en la tromboelastografía, ahora se pueden estimar con mayor certeza la presencia de riesgo trombótico. La mayoría de las enfermedades mencionadas son comunes en la práctica clínica, argumentando a favor del compromiso profesional por proponer al servicio clínico terapias innovadoras, pero a la vez con sustento científico. Datos desde medicina humana avalan los beneficios de instaurar terapias tromboprotectoras en pacientes con riesgo de trombosis (con enfermedades similares a los pacientes veterinarios), disminuyendo la morbilidad desde su instauración. Está demostrado a través de dos grandes estudios en medicina humana que la tromboprotección durante estados instigadores de patologías que alteran la hemostasis, incluyéndola hacia la hipercoagulabilidad, aumentan la sobrevida. Similar a lo que ha sucedido con la toma de decisiones en los estudios experimentales en medicina veterinaria, las fallas en medicina humana radican en dos caminos, la falla en prescribir la terapia cuando está clínicamente indicada, y la segunda recae en el monitoreo de esta terapia, una vez comenzada.

Referencias bibliográficas

1. Lafaucade A. Diseases associated with thrombosis. Topics in Compan An Med; 2012, 27: 59-64
2. Mitchell R. Trastornos hemodinámicos, enfermedad tromboembólica y shock. En: Kumar V, Abbas A, Fausto N, Aster J, Patología funcional y estructural, editorial Elsevier, 8^{va} edición; 2010: 111-134
3. Cohen A, Rider T. NOACs for thromboprophylaxis in medical patients. Best Practice & Research Clinical Haematology; 2013, 26:183-190
4. Smith S. Antithrombotic therapy. Topics in Compan An Med; 2012, 27: 88-94
5. Koll A, Borjesson, D. Application of thrombelastography/thromboelastometry to veterinary medicine. Vet Clin Pathol; 2010, 39:4 405-416
6. Wiinberg B, Jessen L, Tarnow I, Kristensen A. Diagnosis and treatment of platelet hyperactivity in relation to thrombosis in dogs and cats. Journal of Veterinary Emergency and Critical Care; 2012, 22: 42-58
7. Donahue S, Otto C. Thromboelastography: a tool for measuring hypercoagulability, hypocoagulability, and fibrinolysis. Journal of Veterinary Emergency and Critical Care; 2005, 15: 9-16
8. Goggs R, Benigni L, Fuentes V, Chan D. Pulmonary thromboembolism. Journal of Veterinary Emergency and Critical Care; 2009, 19: 30-52
9. Laurenson M, Hopper K, Herrera M, Johnson E. Concurrent diseases and conditions in dogs with splenic vein thrombosis. Vet Intern Med; 2010, 24:1298-1304

La terapia tromboprotectora en AHIM parece justificarse, debido a la fuerte asociación entre los pacientes que la padecen y el TE. Con respecto a los estados hipercoagulables en hipercortisolismo, no se ha podido establecer de forma definitiva la formación de trombos en pacientes que sufren dicha condición, pero ya casi no hay dudas en su papel procoagulante. La heparina de bajo peso molecular, si bien tiene ciertas ventajas, sería difícil de establecer su monitorización en veterinaria y así su introducción clínica. Al parecer, la utilización de aspirina a dosis baja frente a clopidogrel no sería menos eficaz en pacientes con AHIM. Sin embargo clopidogrel ha demostrado actuar sobre un blanco más específico, disminuyendo considerablemente los efectos adversos asociados a los AINES a largo plazo. Aunque solo hay datos experimentales acerca de la utilización de antagonistas del receptor $\alpha_{IIb}b_3$, es lógico postular nuevamente que terapias más específicas otorgarían menos efectos adversos, y a la vez eficacia en el control de la hemostasis.

No hay datos acerca de cuándo instaurar una terapia tromboprotectora en las enfermedades aquí destacadas, es por esto que se necesitan más estudios que permitan establecer protocolos de inicio, duración, fármaco para cada condición y la elección de monoterapia o politerapia con una base sustentada por la evidencia y adecuada para medicina veterinaria.

10. Brooks M, Catalfamo J. Current diagnostic trends in coagulation disorders among dogs and cats. *Vet Clin Small Anim*; 2013, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cvsm.2013.07.003>
11. Alfirevic Z, Alfirevic I. Hypercoagulable state, pathophysiology, classification and epidemiology. *Clin Chem Lab Med*; 2010, 48:S15–S26
12. Song J, Drobatz K, Silverstein D. Retrospective evaluation of shortened prothrombin time or activated partial thromboplastin time for the diagnosis of hypercoagulability in dogs: 25 cases (2006–2011). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*; 2016, 26 (3): 398–405
13. Smith S. The cell-based model of coagulation. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*; 2009, 19: 3–10
14. Dossin O, Lavoué R. Protein-losing enteropathies in dogs. *Vet Clin Small Anim*; 2011, 41: 399–418
15. Thawley V, Sánchez M, Drobatz K, King L. Retrospective comparison of thromboelastography results to postmortem evidence of thrombosis in critically ill dogs: 39 cases (2005–2010). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*; 2016, 26(3): 428–436
16. Fenty R, Laforcade A, Shaw S, O'Toole T. Identification of hypercoagulability in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia by means of thromboelastography. *J Am Vet Med Assoc*; 2011, 238: 463–467.
17. Kidd L, Mackman N. Prothrombotic mechanisms and anticoagulant therapy in dogs with immune-mediated hemolytic anemia. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*; 2013, 23: 3–13.
18. Wiinberg B, Jensen, Johansson P, Rozanski E, Tranholm M, Kristensen A. Thromboelastographic evaluation of hemostatic function in dogs with disseminated intravascular coagulation. *J Vet Intern Med*; 2008, 22: 357–365.
19. Otto C, Rieser T, Brooks M, Russell M. Evidence of hypercoagulability in dogs with parvoviral enteritis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*; 2000, 10: 1500-1504.
20. Bauer N, Moritz A. Coagulation response in dogs with and without systemic inflammatory response syndrome – preliminary results. *Research in Veterinary Science*; 2013, 94: 122–131.
21. Pace S, Creevy K, Krimer P, Brainard B. Assessment of coagulation and potential biochemical markers for hypercoagulability in canine hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med*; 2013, 27:1113–1120.
22. Klose T, Creevy K, Brainard B. Evaluation of coagulation status in dogs with naturally occurring canine hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*; 2011, 21: 625–632.
23. Kol A, Nelson R, Gosseli R, Borjesson D. Characterization of thrombelastography over time in dogs with hyperadrenocorticism. *The Veterinary Journal*; 2013, 197: 675–681
24. Patriquin C, Crowther M. Antithrombotic agents. En: Kitchens C, Kessler C, Konkle B, Consultativehemostasis and thrombosis. 3^{era} edición. Editorial Elsevier. USA; 2013: 477-495
25. O'Kell A, Grant D, Panciera D, Troy G, Weinstein N. Effects of oral prednisone administration with or without ultralow-dose acetylsalicylic acid on coagulation parameters in healthy dogs. *Am J Vet Res*; 2012, 73:1569–1576
26. Lunsford K, Mackin A. Thromboembolic therapies in dogs and cats: an evidence-based approach. *Vet Clin Small Anim*; 2007, 37: 579–609
27. Scott K, Hansen B, DeFrancesco T. Coagulation effects of low molecular weight heparin compared with heparin in dogs considered to be at risk for clinically significant venous thrombosis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*; 2009, 19: 74–80
28. Ko R, Ji L, Young G. A novel approach for detecting hypercoagulability utilizing thromboelastography. *Thrombosis Research*; 2013, 131: 352–356
29. Hamzianpour N, Chan D. Thromboelastographic assessment of the contribution of platelets and clotting proteases to the hypercoagulable state of dogs with immune-mediated hemolytic anemia. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*; 2016 26(2): 295–299

30. Wells R, Guth A, Lappin M, Dow S. Anti-endothelial cell antibodies in dogs with immune-mediated hemolytic anemia and other diseases associated with high risk of thromboembolism. *Vet Intern Med*; 2009, 23:295–300
31. Bruno B, Maurella C, Falco S, Tarducci A, Zanatta R, Gianella P, D'Angelo A, Piras L, Di Bella A, Borrelli A. Assessment of coagulation utilizing thromboelastometry in dogs undergoing orthopedic surgery. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*; 2015,25 (3): 358–363
32. Kavanagh C, Shaw S, Webster C. Coagulation in hepatobiliary disease. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*; 2011, 21: 589–604
33. Kelley D, Lester C, Shaw S, de Lafoncade A, Webster C. Thromboelastographic evaluation of dogs with acute liver disease. *J Vet Intern Med*; 2015, 29: 1053–1062
34. Johnson L, Lappin M, Baker D. Pulmonary Thromboembolism in 29 Dogs: 1985–1995. *J Vet Intern Med*; 1999, 13: 338–345
35. White C, Langston C, Hohenhaus A, Lamb K, Hackner S, Fox P. Evaluation of the relationship between clinical variables and thromboelastographic findings in dogs with protein-losing nephropathy. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*; 2016, 26(1): 74–79.
36. Christopherson P, Spangler E, Boudreault M. Evaluation and clinical application of platelet function testing in small animal practice. *Vet Clin Small Anim*; 2012, 42:173–188.
37. Mellett A, Nakamura R, Bianco D. A prospective study of clopidogrel therapy in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia. *Vet Intern Med*; 2011, 25: 71–75

Caso clínico: Tratamiento de Osteopatía hipertrófica pulmonar en un Ovejero alemán.

Case report: Treatment of pulmonary hypertrophic osteopathy in a German shepherd.

Pablo Fariña¹ MV EMAP, Daniela Bravo² MV, Carolina Gutierrez² MV EMAP, Rosmarie Müller³ MV Dip Imagenología.

Recibido: 02 Noviembre 2016

Aprobado: 02 Diciembre 2016

Resumen

Se describe el caso de un paciente canino, macho entero, Ovejero alemán de seis años que consulta en el Hospital veterinario Clan por presentar decaimiento, dificultad para caminar y pararse. Se sospecha de osteopatía hipertrófica pulmonar, debido al importante aumento de volumen de ambos miembros anteriores (MA), lo que posteriormente se confirma al tomar placas radiográficas de tórax en vistas lateral y ventro dorsal, donde se observa una imagen de 5 cm de diámetro en el lobo craneal izquierdo, compatible con masa pulmonar. Las Rx de ambos miembros anteriores en vista dorsopalmar revelan reacción periostal en llama y en empalizada, a lo largo de la diafisis de radio y metacarplos. El diagnóstico se confirmó luego de realizar lobectomía del lobo craneal izquierdo, con lo cual el paciente comenzó paulatinamente a disminuir la edematización de sus miembros. Actualmente, el paciente ha mejorado considerablemente su condición general y no ha vuelto a presentar edematización de sus extremidades, ni dificultad para caminar. Al control radiográfico, se observó leve reacción periostal en la diafisis proximal del húmero y ausencia de masas en tórax.

Palabras claves: reacción periostal, osteopatía, masa pulmonar.

Summary

We describe the case of a canine patient, whole male, six-year-old German Shepherd, who consults at the Clan Veterinary Hospital for presenting decay, difficulty standing and walking. It is a case of pulmonary hypertrophic osteopathy, which is suspected due to the significant increase in the volume of both anterior limbs (MA) and is confirmed when taking radiographic chest plates, where a nodular multiple nodule pattern is observed in the left cranial lobe, compatible with pulmonary masses, and of both anterior limbs, which present a periosteal reaction. The diagnosis was confirmed after performing lobectomy on the left cranial lobe, with which the patient gradually begins to decrease edematization of the limbs. At present, the patient has improved considerably his general condition and has not returned to show edematization of his extremities has not had difficulty to walk and to the radiographic control it is observed slight periosteal reaction in proximal humerus diaphysis and absence of masses in the thorax.

Key word: Periosteal reaction, hypertrophic osteopathy, pulmonary mass.

Introducción

La osteopatía hipertrófica pulmonar (OHP), también conocida como enfermedad de Marie¹, es un proceso patológico óseo poco frecuente² que ha sido descrito en diferentes especies, entre ellas primates, bovinos y equinos. En animales menores, se ha descrito aisladamente en gatos y, de manera más frecuente, en caninos^{2,3}.

La signología clínica incluye: anorexia, decaimiento, hipertermia, dolor a la palpación y edema en los miembros afectados, claudicación y rechazo al movimiento. Puede aparecer de forma aguda o gradual en los cuatro miembros, afectando el desplazamiento del paciente, teniendo un impacto más negativo en la vida del paciente que los propios signos de la enfermedad primaria^{4,5}. La enfermedad torácica puede ser manifestada con tos,

disnea, ruidos agregados en tórax y desplazamiento cardíaco, entre otros.

Estas alteraciones periostales se inician, usualmente, en los metacarplos y metatarsos causando hinchazón de las extremidades, para luego dar paso a una nueva formación perióstica con nódulos o proyecciones perpendiculares irregulares de la corteza, dándole al hueso una apariencia irregular. Se desarrolla un aumento del grosor de las extremidades, generando tumefacciones edematosas, uniformes y calientes en primera instancia, seguido a eso, incluso se pueden palpar las trabéculas que generaron los osteofitos.^{4,5,6,7} Estos cambios comienzan distales y se van expandiendo hacia proximal, hasta envolver humero y escápula, fémur y pelvis. A veces, se ven afectados las costillas y las vértebras.^{4,5,6} De forma característica, se encuentra la presencia de osteofitosis periostales bilaterales y difusas, generalmente como efecto secundario de inflamaciones crónicas o lesiones intratorácicas, pero también se han descrito procesos patológicos extratorácicos. La distribución bilateral de las lesiones, asociado a la ausencia de erosión de la cortical, ayudan a diferenciarlo de neoplasias. Siempre se deben acompañar las placas de extremidades con un estudio de tórax. Estos estudios asociados constituyen las principales fuentes de diagnóstico en la especie canina.

Histológicamente, el área que se encuentra afectada es formada por una banda de hueso cortical nuevo, con pequeños espacios medulares y fibrosos.^{4,5,6}

No existe tratamiento específico en esta enfermedad, pero es posible remitir al máximo la enfermedad torácica. Se ha observado que la extracción de masas pulmonares solitarias da lugar a la remisión de las alteraciones óseas, de todos modos no hay descrito ningún caso con remisión completa. La vagotomía experimental a nivel torácico conduce a la remisión parcial de las alteraciones óseas, pero difícilmente a una curación completa.⁸

Caso clínico

El día 01 de agosto del 2016, se presentó en el hospital clínico veterinario CLAN el paciente Oso, canino, macho entero, Pastor Aleman de seis años. El motivo de consulta fue postración, rechazo para caminar y decaimiento.

Anamnesis remota:

Paciente sin enfermedades previas, con vacunas y desparasitaciones al día.



FOTO 1: Paciente Oso en su canil. Nótese el aumento de volumen de ambos metacarplos.

Anamnesis actual:

Debilidad e intolerancia al movimiento.

Examen clínico:

Presentó mucosas rosadas, levemente congestivas, tiempo de relleno capilar (TRLC) 1 segundo, edema en todas las extremidades, siendo más marcado en los MA, intolerancia al movimiento e hipertermia. Secreción ocular bilateral. Con esta información se establecieron como prediagnósticos: osteoartritis, osteosarcoma y osteopatía hipertrófica pulmonar. Se solicitó radiografía de ambos MA y estudio torácico, hemograma y perfil bioquímico.

Resultados:

El diagnóstico se basó, principalmente, en la toma de placas radiográficas de ambos miembros anteriores y estudio de tórax, donde se observaron reacciones periostales en empalizada en toda la diafisis de radios y metacarplos. Las Rx de tórax permitieron visualizar una zona con marcado incremento del patrón intersticial de tipo estructurado, compatible con masa en el pulmón izquierdo; que presentaba un diámetro aproximado a dos espacios intercostales. (Dra Rosmarie Müller, Radióloga Hospital Veterinario Clan)

En el hemograma no se observaron alteraciones. En el perfil bioquímico encontramos albumina baja (1.8 g/dL), lo cual se asocia al proceso de inflamación crónica y aumento de fosfatasa alcalina (333.6 U/L), lo que se explica por el aumento

¹ Servicio de Cirugía, Clínica Veterinaria CLAN LTDA. Docente Universidad Santo Tomás.

² Servicio Medicina, Clínica Veterinaria CLAN LTDA.

³ Servicio de radiología, Clínica Veterinaria CLAN LTDA.

de la isoenzima ósea; que aumenta debido a la osteopatía. Además se observó el calcio total bajo, lo cual se explica por la albúmina baja.

Una vez hecho el diagnóstico y estabilizado el paciente para la cirugía, se solicitó tiempos de coagulación, en los cuales se observó el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) levemente aumentado (14.7 segundos).



FOTO 2: Proyección A-P de ambos miembros anteriores. Obsérvese las reacciones periostales en las diáfisis de ambos Radios y Ulnas.



FOTO 3: Proyección M-L de miembro anterior derecho. Obsérvese las reacciones periostales en la cara craneal de la diáfisis del Radio.



FOTO 4: Proyección V-D de tórax. Se visualiza una masa en pulmón izquierdo, alrededor del 7º espacio intercostal.

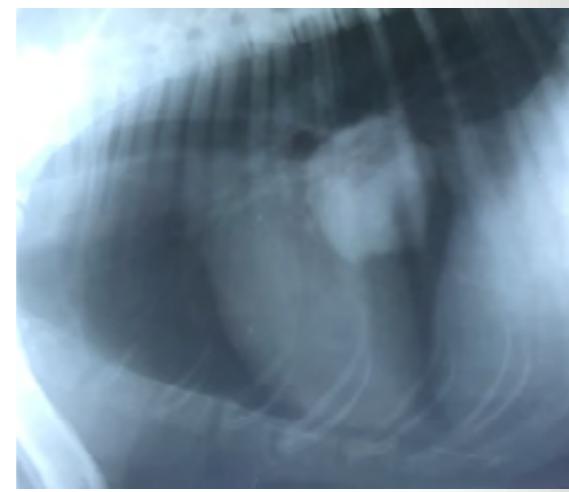


FOTO 5: Proyección L-L de tórax. Obsérvese la masa en el pulmón, caudal a la base cardiaca.

Tratamiento

El tratamiento consistió en una lobectomía apical izquierda, lugar de la masa visible en la radiografía de tórax.

Acto quirúrgico: Se realizó lobectomía del lobo apical craneal, a través de toracotomía por el quinto espacio intercostal izquierdo. La cirugía no presentó alteraciones y el paciente se mantuvo con tubo de

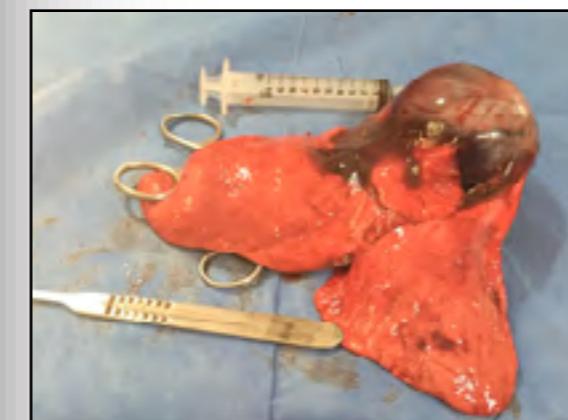


FOTO 6: Imagen del lobo pulmonar con la masa descrita.

drenaje torácico intrahospitalario por tres días y luego se retiró.

El paciente fue dado de alta y el tratamiento ambulatorio consistió en: enrofloxacino a dosis de 10 mg/kg cada 24 horas por 10 días, pregabalina a dosis de 3 mg/kg cada 24 horas por 10 días, fibrocoxib a dosis de 227 mg cada 24 horas por tres días, famotidina a 1 mg/kg cada 12 horas por 10 días, limpiezas de la incisión tres veces al día, utilizando suero fisiológico, uso obligatorio de collar isabelino y reposo relativo. Se citó a control a los 10 días de la cirugía.

La biopsia de la masa extraída resultó ser un condrosarcoma de tejido pulmonar. (Dr. Carlos González, Laboratorio Citovet)

En el control de los 10 días el examen clínico fue normal, la incisión se encontraba limpia y los propietarios comentaron el buen ánimo de Oso. Mencionaron su buen apetito, pero les llamaba la atención que al caminar se cansaba un poco. Se indicó control en 10 días más para realizar un hemograma, perfil bioquímico y tomar radiografías de MA y tórax.

En el control a los 60 días post cirugía, los propietarios comentaron que Oso se mantenía de buen ánimo y comía con ganas, pero seguía con el cansancio habitual, sobretodo al correr. Se tomaron radiografías de los MA, en las que se observó una leve reacción periostal en la diáfisis proximal del radio. (ver foto 7 y 8). En el estudio de tórax no se observaron masas, ni otros hallazgos. En el hemograma se observó anemia normocítica hipocromica, la cual se asoció al proceso de inflamación crónico que presentaba el paciente. El laboratorio no entregó valor ni porcentajes de reticulocitos, por lo que no se pudo establecer el grado de respuesta. En el perfil bioquímico, los valores se normalizaron.



FOTO 7: Proyección A-P de ambos miembros anteriores, 60 días post lobectomía. Nótese la ausencia de las reacciones periostales.



FOTO 8: Proyección M-L del miembro anterior derecho, 60 días post lobectomía. Se observa una leve persistencia de las reacciones periostales en el tercio proximal del radio.

Discusión

Si bien la OHP es una enfermedad poco frecuente en la clínica de pequeños animales, pudiese ser que en algunos casos se encuentre subdiagnosticada o pase desapercibida en el examen clínico inicial⁹.

En perros, Brodey y JW Alexander describen razas de gran tamaño, especialmente bóxer y ovejero alemán.¹⁰ Los mismos autores señalan que un 98% de las OHP se asocian a enfermedades crónicas intratorácicas, de las cuales el 92% son neoplasias primarias o metástasis de tumores situados en otros sitios.^{4,9} La OHP también se describe como consecuencia de problemas pulmonares crónicos (tuberculosis pulmonar, abscesos pulmonares, bronquitis crónica, bronquiectasias, enfisemas crónicos y tumores primarios de pulmón), diversas alteraciones cardíacas, alteraciones tiroídeas y adrenales, además de infestaciones por *Spirocercus lupi* y *Dirofilaria immitis*.^{2,3,10,11,12,13}

En humanos, existen dos teorías respecto a la etiología del cuadro, que coinciden con la medicina veterinaria. La teoría neurogénica se basa en el hecho que las enfermedades que, con mayor frecuencia se asocian, están localizadas en territorio inervado por el nervio vago, además de esto la vagotomía resuelve los signos. Por otro lado, la teoría humorar refiere a la presencia de alguna sustancia generada por la enfermedad subyacente; que de forma normal sería eliminada o inactivada a su paso por el pulmón. Esta sustancia alcanzaría la circulación general en forma activa e induciría los cambios de OHP. Se ha postulado que las sustancias podrían ser: hormona de crecimiento inmunorreactiva, estrógenos, prostaglandinas, ferritina, bradicininas, factor de crecimiento de fibroblastos derivado de las plaquetas, entre otras.

Existen evidencias de aumento de la irrigación vasculoperiférica secundaria a la estimulación neurovascular del nervio vago o de los intercostales. A pesar del aumento de irrigación, esta sangre se encuentra pobremente oxigenada por la formación de shunt arteriovenosos que predisponen a la hipoxia del tejido, estimulando así la deposición de tejido conectivo y la consecuente osteogénesis.^{4,5,6}

Parece ser que hay un reflejo neural originado en el tórax que afecta el tejido conectivo y vascular de los huesos. La vía eferente, aparentemente, envuelve las fibras nerviosas que dejan el pulmón cerca de los bronquios y se unen al nervio vago en el mediastino. La naturaleza de la conexión, ya sea neuronal u hormonal, es desconocida.

Cuando queremos diagnosticar de forma precisa este cuadro, necesitamos del estudio radiológico de las extremidades y del tórax.

Como diagnósticos diferenciales tenemos la osteodistrofia hipertrófica, pero esta se presenta en perros jóvenes, mientras que la OHP requiere de tiempo para la formación de reacciones periostales, por ende se diagnostica más en adultos o de edades avanzadas.

La imagen típica de OHP tiene como característica reacciones periostales de aspecto granular, espicular o arborescente, formando angulaciones de 90° con la superficie periostal en ausencia de erosiones en la cortical del hueso, diferenciándose de las neoplasias óseas.⁵

Conclusión

Solicitar un estudio radiográfico de torax, ante la presencia de reacciones periostales en metacarpos fue fundamental para establecer el diagnóstico y posterior tratamiento. De lo contrario, los esfuerzos diagnósticos y terapéuticos sólo se hubiesen centrado en las extremidades, sin lograr un manejo adecuado del cuadro.

En este paciente, la OHP se asoció a un condrosarcoma pulmonar y la posibilidad de hacer una lobectomía fue fundamental, ya que al no retirar la masa pulmonar la osteodistrofia habría evolucionado desfavorablemente, hasta imposibilitar la movilidad del paciente y, muy probablemente en este caso, los propietarios hubieran solicitado la eutanasia.

Referencias Bibliográficas.

1. Marie P. De l'ostéo-arthropathie hypertrophante pneumique". Rév Med Paris; 1980, 10: 1-36.
2. Haan JJ, Beale BS. Sistema esquelético. En: Goldston RT, Hoskins JD (eds). Geriatría e gerontología do cão e do gato. Saunders. São Paulo: Roca, Brasil; 1999: 393-419.
3. Carr S. 1971. Secondary hypertrophic pulmonary osteoarthropathy in a cat. Feline Pract; 1971, 25: 25-26.
4. Ettinger S, Feldmann E. Veterinary internal medicine. Seventh edition. Vol 1. Elsevier. Canada; 2010: 835-836
5. Kealy K, Mc Allister H. Diagnostic Radiology Ultrasonography of the dog and cat. Fourth edition. Saunders. Philadelphia, USA; 2005: 377-379.
6. Farrow Ch. Diagnóstico por Imagen del perro y del gato. Volumen 1. P. 179
7. Fossum TW. Cirugía en pequeños animales. 3º ed. Elsevier. España; 2009: 1333-1334.
8. Roush JK. Doenças que afetam o osso em desenvolvimento. En: Birchard SJ, Sherding RG. Manual Clínica de pequenos animais. Saunders. São Paulo: Roca, Brasil; 1998: 1197-1205.
9. Rodríguez F, Mayoral I, Muñoz FM, Rodriguez J, Sáiz A, Ynaraja E. Osteoartropatía hipertrófica pulmonar asociada a megaesófago en un perro. Clínica Veterinaria de Pequeños Animales (Avepa); 1995, 15 (2): 71-76
10. Alexander JE, Keown GH, Palotay JL. Granular Cell myoblastoma with hypertrophic pulmonary osteoarthropathy in a mare. JAVMA; 1965, 146: 703-708.
11. Roberg J. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy in a cat. Feline Practice; 1977, 7 (6): 42-43.
12. Aiello SE. The Merk Veterinary Manual. Eight edition. National Publishing Inc. Philadelphia, USA; 1998: 2305.
13. Díez Baños P, Díez Baños N, Morrondo P. Nematodosis: Toxocarosis, toxascariosis, anelostomatosis, tricuriosis, estrongiloidosis, espirocercosis y olulanosis. En: Cordero del Campillo M et al (editores). Parasitología Veterinaria. McGraw-Hill Interamericana. Madrid, España; 1999: 636-51.

Caso clínico: Tretaplejia debido a poliradiculoneuritis idiopática en un canino.

Case report: Tetraplegia due to Acute Idiopathic Polyradiculoneuritis in a dog.

Javier Rodríguez Siza¹ MVZ Dip Cir y Cuid Int, Javier Green Lazo² MV MSc Dip Med Anim Peq

Recibido 10 de Agosto del 2016

Aceptado: 28 Noviembre 2016

Resumen:

Se presenta un caso de un canino macho, mestizo, de 10 años de edad, cuyo motivo de consulta fue la incapacidad para mover sus cuatro extremidades, signología que se inició con sus miembros posteriores y progresó hacia los miembros anteriores, en tres días. El paciente presentaba una tetraplejia con hiporreflexia, ausencia de respuestas posturales, plegia de la cola, sensibilidad superficial y profunda presentes, estado de conciencia y pares craneanos normales, igual que su función vesical. Estos hallazgos fueron compatibles con una lesión de la Moto Neurona Inferior (MNI), de las 4 extremidades y cola. Se observó un hemograma con signos de estrés, elevación de la fosfatasa alcalina (FA) y la gama glutatión transferasa (GGT), anticuerpos contra toxoplasma negativos, radiografías de tórax y ecografía abdominal sin hallazgos patológicos. Por lo que, en base a la historia, examen neurológico y exámenes complementarios se diagnosticó una Poliradiculoneuritis Idiopática Aguda, la que fue tratada mediante terapia física y trabajo de enfermería. La recuperación fue lenta, logrando la mejoría completa al cabo de tres meses de tratamiento.

Palabras Claves: Tetraplejia, Moto neurona inferior, Poliradiculoneuritis.

INTRODUCCIÓN:

La tretaparesia es definida como una reducción de la función motora voluntaria en los cuatro miembros, y puede ser subdividida en categoría ambulatoria y no ambulatoria. En tanto la tetraplejia indica una ausencia total de la función motora voluntaria de los cuatro miembros.¹

Abstract:

A 10 years old, male, mixbreed dog was presented because of inability to move his four limbs. Signs began three days before affecting the hindlimbs and progressive towards the forelimbs. Physical and neurological exam showed tetraplegia with hiporreflexia, absence of postural reactions with deep and superficial sensory present. Evaluations of mental status and cranial nerves were considered normal, the same with the bladder functions. These findings were compatible with a lesion of the Lower Motor Neuron (LMN). Blood samples showed a stress leukogram, increase of the alkaline phosphatase (FA) and gamma glutamyltransferase (GGT), and negative results for Toxoplasma. Images were within normal parameters. Based in history, neurological exam and complementary tests, the patient was diagnosed with Acute Idiopathic Polyradiculoneuritis that was treated with physical therapy and nursing support. Recovery was slow, achieving complete improvement after three months of treatment.

Keywords: Tetraplegia, Lower Motor Neuron, Polyradiculoneuritis.

Cuando estas alteraciones a la marcha cursan junto con arreflexia de las cuatro extremidades es característico de enfermedad de MNI.²

Las enfermedades neuromusculares o de MNI son caracterizadas por afecciones difusas simétricas o asimétricas y pueden clasificarse de

acuerdo a su localización en la unidad motora como: las que afectan los nervios periféricos o ramas nerviosas, las que afectan la unión neuromuscular y las que involucran el músculo.³ El origen puede ser hereditario o congénito, o por desórdenes adquiridos. Esta clasificación no incluye afecciones de los nervios sensoriales y nervios autonómicos.⁴ Generalmente, las neuropatías periféricas son clasificadas como neuropatía motora (radiculopatía), neuropatía sensorial, neuropatía autonómica y neuropatías mixtas. La mayoría de las neuropatías periféricas o polineuropatías envuelven nervios espinales y son consideradas neuropatías mixtas que afectan los nervios motores, sensitivos y autonómicos en varios grados. Los axones distales de los nervios periféricos son más sensibles a las patologías como resultado del aumento de la distancia entre el cuerpo neuronal y la interrupción del transporte axonal.⁵

En la mayoría de polineuropatías, la paresis comienza en los miembros pélvicos y progresiva hasta involucrar los miembros torácicos, resultando en una tetraparesia o tetraplejia flácida entre las 24 y 72 horas.² Procesos patológicos subyacentes del nervio incluyen degeneración walleriana, degeneración axonal y degeneración segmentaria o difusa de la mielina.⁶

DESCRIPCIÓN DEL CASO.

Antecedentes.

Canino, macho entero, mestizo, 10 años de edad y peso de 30 kg, se presentó a consulta en el Hospital Veterinario de la Universidad Santo Tomás, por tetraplejia progresiva. El paciente presentaba su vacunación vigente, fue diagnosticado de displasia de cadera a los 2 años de edad, y aún se encontraba en tratamiento con protectores del cartílago articular, basados en Condritin Sulfato y Glucosamina.

Anamnesis.

El paciente se presentó por primera vez a consulta con una historia de debilidad iniciada una semana antes, la que comenzó con los miembros posteriores. Fue llevado a un centro veterinario, donde se obtuvo como pre-diagnóstico un empeoramiento de su displasia de cadera, por lo que se inició tratamiento con Tramadol de 50 mg (1/2 comprimido cada 12 horas) y Prednisona de 20 mg (3/4 de comprimido cada 24 horas). Dos días después, el paciente no presentaba mejoría y se apreciaba con mayor debilidad de miembros posteriores, sumándose debilidad de los miembros anteriores, hasta que 24 horas después se postró en

decúbito lateral, con incapacidad para levantarse y sostener su peso en los cuatro miembros.

Además de lo anterior, la propietaria relató que el paciente realizaba micción y defecación de forma voluntaria y avisaba para recibir ayuda.

Examen Clínico.

El examen físico en general, las constantes fisiológicas se encontraban en rango, no se observaron alteraciones tegumentarias, abdomen sin presencia de organomegalia, sin dolor, vejiga con tono y asas intestinales con contenido gaseoso, auscultación cardio-respiratoria normal sin ruidos agregados. Presentaba dolor moderado a la palpación del músculo pectíneo bilateralmente.

Al examen neurológico la paciente presentaba una tetraplejia con recumbencia decúbito lateral, con incapacidad para levantar la cabeza, las reacciones posturales (Propiocepción, salto, colocación táctil y visual) estaban ausentes tanto en los miembros posteriores como anteriores, los reflejos espinales (Flexor, patellar, tibial craneal e isquiático) de los miembros posteriores estaban ausentes con un score de 0 (cero). Los reflejos (Flexor, bicipital y tricipital) de los miembros anteriores estaban ausentes con un score de 0. El reflejo perineal y bulbocavernoso estaban hiporeflexicos con un score +1, reflejo músculo cutáneo del tronco ausente en zona lumbar e hiporreflexico en zona torácica y la sensibilidad superficial y profunda normal.

De acuerdo a lo hallazgos del examen neurológico se localizó la afección del paciente en las raíces nerviosas motoras de los nervios periféricos. Los prediagnósticos planteados para este paciente fueron:

1. *Poliradiculoneuritis Idiopática Aguda (PIA).* Es definida como una inflamación inmunomedida de los nervios periféricos y sus raíces nerviosas.¹ La mayor incidencia de esta enfermedad en los perros, está dada por la caza de mapaches, es por esto que se le denomina también "Coonhound parálisis" y parece ser que la saliva del mapache actúa como fuente del antígeno, pero debe estar relacionado con una predisposición genética de los perros cazadores.⁶

Esta respuesta también puede ser generada por otros antígenos, como por ejemplo vacunas.⁷ La estimulación antigenica no ha sido probada aún en animales, pero se ha observado PIA posvacunal, generalmente secundaria la vacunación antirrábica.⁶⁻⁸

¹ Universidad Cooperativa de Colombia, Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad Santo Tomás, Escuela de Medicina Veterinaria, Programa de Magíster en Ciencias Médicas Veterinarias (javierleonardo18@gmail.com).

² Universidad Santo Tomás, Escuela de Medicina Veterinaria.

Se cree que deben existir dos características para que PIA pueda presentarse en un paciente: una es la exposición al agente específico, el cual puede tener varias fuentes y otra es que el paciente deba tener una alteración de sistema inmune.⁹

2. Botulismo.

Esta enfermedad es causada por la toxina producida por la bacteria *Clostridium botulinum*. En caninos afectados la neurotoxina tipo C es la más comúnmente hallada.¹⁻⁸

El mecanismo de acción de la neurotoxina es en la unión neuromuscular donde la toxina enlaza y liga los receptores en el axón terminal, esto ocurre dentro del axón e interfiere con la liberación de acetilcolina. Solo afecta la unión neuromuscular y los signos clínicos están limitados a MNI y no hay signos de afección sensitiva.⁸

El botulismo causa tetraparesia de MNI, que empieza en los miembros pélvicos como una moderada debilidad que progresa a tetraplejia en casos muy severos. Los nervios craneanos son frecuentemente involucrados, produciendo paresia facial, disfonías, megaesófago y regurgitación. Usualmente los signos ocurren sobre los dos a cuatro días y son precedidos por un historial de indiscreción alimentaria (usualmente consumo de carne descompuesta), vómitos y diarreas.¹⁻¹⁰

3. Miastenia Gravis (MG) aguda adquirida.

La Miastenia Gravis adquirida es una enfermedad inmunomediada de la unión neuromuscular. En la MG los anticuerpos (en la mayoría de los casos IgG) son formados contra los receptores nicotínicos ACh localizados en la superficie del sarcolema postsináptico del músculo esquelético. Estos anticuerpos alteran la función de los receptores por varios mecanismos, causando una disminución funcional de estos receptores en la unión neuromuscular y como consecuencia una disminución en la transmisión normal.²

La manifestación clínica de la disminución de receptores de la unión neuromuscular en el músculo esquelético es la debilidad. Hay tres formas de MG adquirida que han sido descritas en caninos y felinos: focal, generalizada y la aguda fulminante.²

Exámenes complementarios.

Se realizaron los siguientes exámenes complementarios con el fin de descartar una patología subyacente o predisponente para la condición que presentaba el paciente.

Los resultados del hemograma mostraron una trombocitopenia por plaquetas aglomeradas, leucocitosis leve con una neutrofilia moderada y una linfopenia moderada.

1. Hemograma.

Parámetro.	Resultado.	Unidades.	Referencia.
Eritrocitos.	7,07	X10 ⁶	5.5-8-5
Hemoglobina.	16.3	g/dl	12-18
Hematocrito.	47	%	37-55
V.C.M	66,5	fl	60-75,5
C.H.C.M	34,6	%	29,7-39,3
Proteínas	7,1	g/dl	6-8
VGA	49	%	
Plaquetas.	106	Miles	200-500
Leucocitos.	20.000	100%	6-17000
Baciliformes.	200	1%	0-300
Segmentados.	17.200	86%	3000-11500
Linfocitos.	200	1%	1000-4800
Monocitos.	1400	7%	150-1350
Eosinófilos.	1000	5%	0-2144
Morfología de eritrocitos y leucocitos normal.			

Laboratorio de Patología Clínica, Universidad Santo Tomás, Hospital Veterinario Catemito.

2. Perfil Bioquímico.

Parámetro.	Resultado.	Unidades.	Referencia.
Proteínas totales.	7.1	g/dl	5.4-7.5
Albúminas.	3.8	g/dl	2.6-3.3
Globulinas.	3.3	g/dl	2.6-4.4
Bilirrubina Total.	0.5	mg/dl	0-0.4
Glucosa.	111	mg/dl	70-118
Creatinina.	0.9	mg/dl	0.81.6
NUS	26	mg/dl	8.0-31
Colesterol.	141	mg/dl	135-345
ALP (FA)	321	U/L	15-127
ALT (GPT)	42.5	U/L	19-70
AST (GOT)	60.2	U/L	<90
GGT	12	U/L	<10
Ca	9.1	mg/dl	7.2-11.5
Pi	4.6	mg/dl	3.0-6.2

Laboratorio de Patología Clínica, Universidad Santo Tomás, Hospital Veterinario Catemito.

El perfil bioquímico denota la bilirrubina total en rango máximo, aumento de Fosfatasa Alcalina y aumento de la GGT, que puede indicar un proceso de colangitis.

3. Serología.

Parámetro.	Resultado.	Titulo.	Método Análisis
<i>Toxoplasma gondii</i> IgG	NEGATIVO.	0	Elisa+2ME
<i>Toxoplasma gondii</i> IgM	NEGATIVO.	0	Elisa

Laboratorio VetLab

4. Estudio radiológico de tórax.

- Campos pulmonares normales.
- Tráquea buena posición.
- No se observan signos de megaesófago.
- No se observan signos compatibles con neoplasia.

(Dr. Javier Guerrero. Radiólogo. Hospital Veterinario UST).

5. Estudio ultrasonográfico de abdomen.

- Vejiga con abundante cantidad de orina de aspecto normal. Pared de aspecto regular.
- Riñones de forma y posición normales. Relación córtico medular conservada.
- Bazo de parénquima homogéneo. Forma y tamaño normal.
- Hígado con ecogenicidad conservada. Parénquima homogéneo. Vesícula normal.
- Tracto gastrointestinal conservado.
- No se observan masas, ni líquido libre, en resto de abdomen.

(Dr. Javier Guerrero. Radiólogo. Hospital Veterinario UST).

Dado que este paciente presentó una tetraplejia arreflexica, progresiva desde los miembros pélvicos a los torácicos, sin antecedentes de vacunación reciente, ni consumo de fármacos, donde además los exámenes complementarios no indicaron enfermedad subyacente, se concluyó que el paciente padecía de una **Poliradiculoneuritis Idiopática Aguda**.

Tratamiento y evolución.

Dado el diagnóstico del paciente y su condición neurológica, fue evaluado por el departamento de fisioterapia para iniciar el tratamiento que está recomendado por la literatura⁶, en donde se busca la estimulación muscular mediante métodos kinesiológicos y fisiátricos para evitar la atrofia y contractura muscular y además evitar que los tendones disminuyan su tamaño y se pierda rango de movimiento de las articulaciones. El régimen de fisioterapia consistió en dos sesiones a la semana, sumado a los ejercicios diarios indicados para que los dueños realizaran en la casa.

Al cabo de tres semanas el paciente solo había mostrado una mejoría parcial, presentando movimiento cervical y de la cola. Por ello, indicó realizar un examen de hormonas tiroideas (TSH y T4 total) con el fin de indagar si existiese hipotiroidismo de base que no permitiera el avance de su recuperación, aunque en el perfil bioquímico no había hipercolesterolemia.

El resultado de estas fue normal, lo que se consideró favorable para el paciente.

Se introdujo un carro ortopédico para ayudar con el soporte de fuerza y permitir mejorar la movilidad voluntaria de las extremidades, lo cual favoreció la recuperación del paciente. Se apreció

Parámetro.	Resultado.	Unidades.	Referencia.
TSH (Thyroid Stimulating H)	0,1	ng/ml	0.1-0.5
T4 Total (Thyxine)	1.9	Ug/dl	1.3-3.8

Laboratorio VetLab

Los prediagnósticos considerados se basaron en el síndrome clínico, las características epidemiológicas, la localización geográfica y la anamnesis. Concluyendo, finalmente, en que se trató de una **Polirradiculoneuritis Idiopática Aguda**.

En los casos de enfermedad de MNI se debe considerar una acabada anamnesis, ya que provee información necesaria para el diagnóstico definitivo, debido a que la presentación clínica es independiente de la etiología.¹¹ Es por ello, que datos como vacunaciones recientes, exposición a tóxicos y medicamentos son muy relevantes. Así también la localización geográfica del caso, debido a la presencia de otros animales o parásitos,¹¹ que pueden ser asociados a la causa de esta enfermedad. La importancia de esto último, radica en que existe una hipótesis sobre la presentación de esta enfermedad, donde la exposición a algún antígeno genera una respuesta inmune, que provocarían los signos clínicos. El antígeno puede tener varias fuentes, siendo reconocidas la saliva de mapache, ciertas vacunas, algunas neoplasias o protozoos.¹² Pero que hay situaciones donde no es posible encontrar dicha exposición, denominándose idiopáticas.¹³

factibilidad de postura esternal y luego movilidad de las manos, las cuales utilizaba para arrastrarse. Finalmente, luego de tres meses de trabajo de fisioterapia en el hospital y en casa, logró retomar la postura normal de cuadriplejación y la marcha.

DISCUSIÓN.

Este trabajo corresponde al reporte de un caso clínico, que caracteriza un síndrome neuromuscular representado por un paciente que presentó una tetraplejia arreflexica progresiva de caudal a craneal, lo que concuerda con una afección de MNI difusa,² ya que además no comprometía las vías sensitivas.

Se ha descrito que para que se presente esta enfermedad el paciente debe presentar dos condiciones: (1) una disfunción transitoria del sistema inmune, que genere el desconocimiento de estructuras de membrana normales de las raíces nerviosas motoras y (2) la exposición a un antígeno conocido o desconocido, que genere la anormalidad del sistema inmunológico.¹⁴ Es por esto que la enfermedad se puede volver a presentar en un mismo paciente.¹⁵ En este caso, hasta la fecha de este reporte, no había existido recidiva del cuadro. Otra parte importante, es descartar condiciones que compliquen el pronóstico del paciente, tal como megaesófago y neumonía por aspiración, lo cual se descartó a través del estudio radiográfico de tórax. Aún no existe tratamiento específico y el uso de corticoides no ha demostrado que mejore o reduzca el tiempo de recuperación.² El único tratamiento que se ha avalado consiste en fisioterapia y cuidados de enfermería,⁶ por lo cual se debe esperar el tiempo necesario para evidenciar una recuperación, ya que muchas veces los pacientes presentan mejoría después del tiempo promedio que indica la literatura, lo que es percibido por los propietarios como no evolución o no respuesta al tratamiento y se opta por medidas extremas como la eutanasia.

Referencias Bibliográficas.

- Olby N. Tetraparesis. En: Platt S, Olby N. BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology. 3^a edición. British Small Animal Veterinary Company. England; 2004: 214-246.
- Añor S. Acute Lower Motor Neuron Tetraparesis. J Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice; 2014, 44: 1201-1222.
- Dickinson J, LeCouteur A. Feline Neuromuscular Disorders. J Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice; 2004, 34: 1307-1359.
- Olby N. Motor Neuron Disease: Inherited and Adquired. J Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice; 2004, 34: 1403-1418.
- Platt S, Garosi S. Neuromuscular Weakness and Collapse. J Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice; 2004, 34: 1281-1305.
- Lorenz M, Coates J, Kent M. Tetraparesis, Hemiparesis, and Ataxia. En: Lorenz M, Coates J, Kent M. Handbook of Veterinary Neurology. 5^a edición. Elsevier. Missouri; 2011: 162-223.
- Coates J, O'Brien D. Inherited Peripheral Neuropathies in Dogs and Cats. J Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice; 2004, 34: 1361-1401.
- De Lahunta, A. Lower Motor Neuron: Spinal Nerve, General Somatic Eferent System. En: De Lahunta, A. Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology. 3^a edición. Elsevier. Missouri; 2009: 77-130.
- Jeffery N. Corticosteroid Use in Small Animal Neurology. J Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice; 2014, 44: 1059-1074.
- Kent M. Therapeutic Options for Neuromuscular Diseases. J Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice; 2004, 34: 1525-1551.
- Parent J. Clinical Approach and Lesiona Localization in Patients with Spinal Diseases. J Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice; 2010, 40: 733-753.
- Aleman M, Dickinson P, Williams D, Sturges B, LeCouteur R, Vernau K, Shelton G. Electrophysiologic Confirmation of Heterogenous Motor Polyneuropathy in Young Cats. Journal Veterinary Internal Medicine; 2014, 28: 1789-1798.
- Da Costa R, Moore S. Differential Diagnosis of Spinal Diseases. J Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice; 2010, 40: 755-763.
- Granger N, Carwardine D. Acute Spinal Cord Injury Tetraplegia and Paraplegia in Small Animals. J Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice; 2014, 40: 1131-1156.
- Nishida H. Biomarkers For Neural Injury and Infectiion in Small Animals. J Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice; 2014, 44: 1059-1074.

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

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

Condiciones de publicación.

La revista **Hospitales Veterinarios** sólo acepta artículos enviados al correo electrónico:
trabajos@rhv.cl

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

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

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

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

Conflicto de intereses.

La revista **Hospitales Veterinarios** no aceptará trabajos auspiciados o dirigidos por empresas relacionadas al rubro de la salud, como son laboratorios o empresas de alimento. Del mismo modo, no se incluirán trabajos o comentarios de individuos relacionados con dichas instituciones como son: empleados, consultores o testimonios de expertos pagados por alguna empresa.

Cartas al editor.

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

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

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

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

Abreviaciones, símbolos y nombre de medicamentos.

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

- Factor estimulante de granulocitos (FEG).

Los medicamentos deben ser citados en forma genérica y sólo se hará referencia al nombre comercial

cuando esto sea relevante para las conclusiones del estudio. En este caso, se hará entre paréntesis y junto al nombre genérico, por ejemplo:

- Carprofeno (Rimadyl; Zoites).

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

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

Consideraciones para el Manuscrito.

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

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

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

Detección de *Mycobacterium* en lesiones ulceradas de gatos.

Lisa Fuentes¹ MV, MSc; **Julia Santana**² MV, Dip. Medicina; **Carlos Carrión**³ QF, MSc.

¹ Departamento de patología animal, Universidad de León, Av. El Bosque 673, Morelia, México.

² Hospital Veterinario de Guadalajara. Camino Catemito 4455, Guadalajara, México.

³ Laboratorio de Infectología, Universidad del Sol, Av. Simón Bolívar 766, Sierra Nueva, México.

El manuscrito deberá ser confeccionado en formato Microsoft Word, utilizando letra Times New Roman, tamaño 12, con interlineado simple. Las ilustraciones y fotografías no deben ser incluidas en el texto y deberán ser remitidas en archivos separados, formato JPEG o TIF con 1 MB máximo por cada una. Además, se puede incluir un vídeo en formato MP4 de 10 segundos de duración, como máximo. Los títulos deben ir en tamaño 14 y destacados con negrita. Sólo la primera letra de cada título deberá ir en mayúscula, así como las palabras que comienzan con mayúscula.

Estructura del manuscrito.

a) Trabajo de investigación:

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

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

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

Se ruega incluir un mínimo de tres "palabras claves" y tres "Keywords" en inglés, al final de este párrafo.

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

Materiales y método – Corresponde a la identificación de la muestra o población en estudio, así como a la

descripción clara y sin ambigüedades del diseño del estudio y del método utilizado para el análisis estadístico de los datos.

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

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

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

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

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

Revistas o Journals:

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

Cartas, artículos en imprenta o abstract:

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

Capítulos de libro:

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

Libros con sólo un autor:

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

Resúmenes de conferencias:

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

Información en la web:

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

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

b) Caso clínico:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1. **PERFIL BIOQUÍMICO**
2. **Gastrografía**.
 - Dilatación gástrica severa.
 - Píloro estenosis.
 - Contraste duodenal y yeyunal normal.

(Dra. MV. Lina Sanz.. Radiólogo. Hospital Veterinario de Santiago)
3. **Estudio histopatológico**.
 - Adenocarcinoma mamario mixto. Índice mitótico moderado. Diferenciación moderada. Bordes de

la muestra estrechos, pero libres.

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

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

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

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

