Práctica Empresarial en el área de pequeñas especies en la clínica veterinaria Hermano Octavio Martínez López f.s.c

Trabajo de grado para optar por el título de Médico Veterinario.

Wendy Garzón Quintero.

Asesor:
José Fernando Ortiz Álvarez
MV, Esp, MSc.

Corporación Universitaria Lasallista.
Facultad de Ciencias Administrativas y Agropecuarias
Programa de Medicina Veterinaria
Caldas-Antioquia
2019

Contenido

Resumen **6**
Introducción (Linfoma) **7**
Objetivos **9**
Objetivo general **9**
Objetivos específicos **9**
Marco teórico **10**
Etiología **11**
Epidemiología **13**
Clasificación anatómica del linfoma canino **15**
Linfoma multicéntrico **15**
Linfoma alimentario **17**
Linfoma cutáneo **17**
Linfoma extranodal **18**
Linfoma mediastínico **19**
Diagnóstico **19**
Pronóstico. **20**
Tratamiento **21**
Agentes quimioterapéuticos más utilizados: **23**
Doxorrubicina **23**
Ciclofosfamida **25**
Vincristina **25**
Prednisolona **26**
L- asparginasa **27**
Caso clínico de linfoma en canino. **30**
Presentación clínica **30**
Notas de progreso **33**
Discusión **43**
Referencias **47**

Lista de tablas

Tabla 1. Estatificación clínica de la Organización Mundial de la Salud para el linfoma (Vail & Young, 2009). 16

Tabla 2. Dosis ajustada de Doxorrubicina en pacientes con insuficiencia hepática (Centro de información online de medicamentos de la agencia española de medicamentos y productos sanitarios). 24

Tabla 3. Protocolo CHOP, tratamiento quimioterapéutico (Rebhun, y otros, 2011)..... 28

Tabla 4. Constantes fisiológicas en caninos para examen físico general (Debra & Eldredge, 2007). 31

Lista de ilustraciones

Ilustración 1. Hemoleucograma, alaninoaminotransferasa y creatinina. 34

Ilustración 2. Imágenes ecográficas de masa esplénica. 35

Ilustración 3. Imágenes ecográficas de vesícula biliar. 36

Ilustración 4. Resultados del coproparasitario. 37

Ilustración 5. Imagen radiográfica de tórax, vista lateral izquierda. 38

Ilustración 6. Imagen radiográfica de tórax, vista dorsoventral (DV). 38

Ilustración 7. Masa esplénica. 40

Ilustración 8. Múltiples nodulaciones en hígado. 41

Ilustración 9. Resultado histopatológico de masa esplénica y hepática. 42

Ilustración 10. Paciente caso clínico de linfoma multicéntrico. 46

Lista de gráficos

Gráfico 1. Porcentaje de perros afectados con linfoma según la edad (Cunha Malagutti, Silveira Guedes, Guilherme Xavier, Allegretti, & Bovino Enio, 2011). 11

Gráfico 2. Distribución de linfoma canino según el lugar anatómico donde se presenta (Cora, y otros, 2016)..... 14

Resumen

El linfoma es una de las neoplasias linfohematopoyéticas más frecuentes en caninos y se define como una proliferación de células linfoides malignas que surgen de linfonódulos u órganos encargados de la producción de células sanguíneas. La intención de este trabajo es desarrollar habilidades en el manejo integral de esta patología tan común y conocer la forma más adecuada para abordar estos casos desde el ingreso al centro veterinario. Además, relacionar diferentes fuentes bibliográficas para describir factores de riesgo asociados en esta patología, incluyendo pronóstico y posibles tratamientos o, por el contrario, ayudar a los propietarios en la toma de decisiones importantes basados en el bienestar animal de la mascota. Se presentará un caso clínico de linfoma en canino Poodle de 11 años de edad, el cual ingresa a la clínica veterinaria Hermano Octavio Martínez López f.s.c.

Palabras clave: Linfoma canino, neoplasia hematopoyética, abordaje clínico, diagnóstico, quimioterapia.

Keywords: Canine lymphoma, hematopoietic neoplasia, clinical approach, diagnosis, chemotherapy.

Introducción (Linfoma)

El linfoma es una neoplasia con origen en tejidos hematopoyéticos sólidos como nódulos linfáticos, hígado y el bazo. Esta neoplasia linfohematopoyética es uno de los tumores más frecuentes en perros y se define como una proliferación de células linfoides malignas, que surgen de linfonódulos u órganos encargados de la producción de células sanguíneas. Es considerada como una enfermedad severa, progresiva y fatal. Esta neoplasia se reporta con mayor frecuencia en caninos entre los 6 a 12 años de edad (D & G, 2003). Se sabe que algunas razas tienen factores de riesgo según estudios epidemiológicos (Modiano, y otros, 2005). Las razas descritas más comúnmente son el Bóxer, San Bernardo, Terrier Escocés, Basset Hound, Airedale Terrier, Bulldog Inglés, Chow Chow, Pastor Alemán, Cocker Spaniel, Poodle y Rottweiler, mientras que hay menor incidencia en otras razas como Dachshund y Pomerania (Puicón V. H., 2013).

El linfoma se clasifica según el lugar anatómico donde se presenta: 1. Linfoma multicéntrico: es caracterizado por una linfadenomegalia generalizada y es la forma más frecuente en el perro, los signos suelen ser inespecíficos y depende del órgano donde se encuentre. 2. Linfoma mediastínico: afecta nódulos linfáticos mediastínicos y los signos suelen ser respiratorios y/o cardíacos. 3. Linfoma digestivo o alimentario: al presentarse en tracto gastrointestinal se evidencian signos asociados, como síndrome de malabsorción, diarrea, vómitos, entre otros. 4. Linfoma extranodal: se presenta en cualquier órgano que no pertenece al tejido linfoide primario o secundario como ojo, piel, sistema nervioso central, huesos, entre otros. Los signos también dependen del órgano en el que se presente. 5. Linfoma cutáneo: se presentan lesiones cutáneas principalmente y los hallazgos clínicos son variables, ya que pueden imitar cualquier lesión primaria o secundaria en la piel.

Las pruebas de laboratorio clínico, como el hemograma, el perfil renal, perfil hepático y el citoquímico de orina, son esenciales en el aspecto clínico de la enfermedad, estos proporcionan datos sobre su nivel de extensión y grado de deterioro orgánico, de esta manera se establecen pronósticos y se realiza un seguimiento ante un posible tratamiento. Para el diagnóstico definitivo, es necesario el análisis citomorfológico de muestras obtenidas mediante punción por aspiración y/o evaluación histológica. Es importante el diagnóstico del fenotipo de linfoma como células B o T para establecer pronósticos y evaluar posible evolución clínica.

El protocolo terapéutico más indicado es la quimioterapia, en conjunto con la recesión quirúrgica en caso de tratarse de masas únicas. Sin embargo, esta neoplasia tiene alto grado de infiltración en sistema linfático, por lo que el tratamiento sistémico es más oportuno y efectivo.

Objetivos

Objetivo general

Obtener conocimientos sobre el linfoma canino en cuanto a la presentación clínica, diagnóstico, tratamiento y pronóstico, debido a la alta frecuencia con la que se presenta esta patología en la actualidad.

Objetivos específicos

- Desarrollar habilidades en el manejo integral de este tipo de neoplasia la cual tiene alta tasa de presentación en caninos.
- Conocer la forma más adecuada para abordar estos casos desde el ingreso al centro veterinario.
- Relacionar diferentes fuentes bibliográficas para describir factores de riesgo asociados en esta patología.
- Describir diferentes protocolos de tratamientos oncológicos que se pueden realizar en nuestros pacientes.
- Describir un caso clínico de un canino diagnosticado con linfoma canino.
- Justificar de forma adecuada cuando no es recomendable realizar tratamiento oncológico para garantizar el bienestar animal del paciente.

Marco teórico

El linfoma es un tumor linfoide también llamado linfoma maligno o linfosarcoma, este se origina a partir de órganos linfohematopoyéticos sólidos, como los nódulos linfáticos, bazo, hígado y los agregados linfoides asociados con las membranas mucosas.

Es considerado uno de los tumores hematopoyéticos más importantes en los caninos, dado al alto porcentaje de presentación en nuestras mascotas; Representa una tasa de aproximadamente 83% de trastornos tumorales hematopoyéticos en caninos y un 20% de todos los cánceres diagnosticados en esta especie (Malagutti, Guedes, Xavier, Allegretti, & Enio, 2011).

Se caracteriza por una proliferación descontrolada de linfocitos en diferentes etapas de diferenciación, este tipo de cáncer se puede clasificar según su ubicación anatómica como: multicéntrico, alimentario o digestivo, mediastínico, cutáneo y extranodal. Las pruebas de laboratorio clínico, como el hemograma, el perfil renal, el perfil hepático y el citoquímico de orina, son esenciales en el aspecto clínico de la enfermedad, debido a que proporcionan datos importantes sobre su nivel de extensión y grado de deterioro orgánico; De esta manera, se establecen pronósticos y se realiza un seguimiento ante un posible tratamiento. Para el diagnóstico, es necesario el análisis citomorfológico de muestras obtenidas mediante punción por aspiración o biopsia para posterior evaluación citológica y/o histológica. El uso de la inmunohistoquímica es un requisito fundamental para los casos donde no se puede alcanzar una caracterización histológica (Guija de Arespacochaga, Schwendenwein, & Weissenböck, 2007), también se sugiere realizar cuando el diagnóstico se complica, debido a que las células pierden su diferenciación celular, adquiriendo una variación morfológica y un comportamiento biológico distinto a su estirpe original (Puicón, Sandoval, & Gouveia, 2014).

Estas técnicas de biología molecular clasifican inmunofenotípicamente el linfoma, para células B o células T usando marcadores específicos para cada una.

Considerando lo anterior, en la medicina veterinaria es importante comprender esta condición clínica, dado que es una patología muy común en nuestras mascotas y el diagnóstico temprano es vital para establecer mejores pronósticos de vida y de esta manera establecer tratamientos que mejoren la calidad de vida del paciente de forma oportuna. Actualmente, la terapéutica para procesos neoplásicos es muy efectiva. Sin embargo, en otros casos, es conveniente considerar asesoría a los propietarios para la toma de decisiones importantes en cuánto a esta enfermedad, en términos de bienestar animal de nuestras mascotas.

Etiología

Esta neoplasia se reporta con mayor frecuencia en caninos entre los 6 a 12 años de edad.

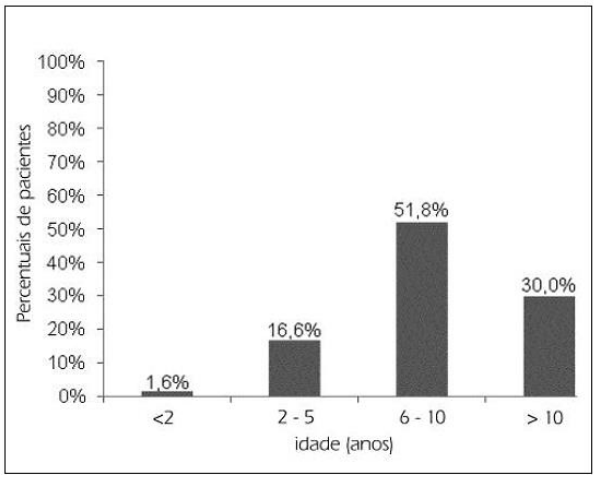

Gráfico 1. Porcentaje de perros afectados con linfoma según la edad (Cunha Malagutti, Silveira Guedes, Guilherme Xavier, Allegretti, & Bovino Enio, 2011).

La etiología del linfoma canino aún no se aclara, sin embargo, creemos en la posible etiología multifactorial que implica eventos genéticos, deficiencia inmune, la exposición a la radiación y carcinógenos químicos ionizantes (Cunha Malagutti, Silveira Guedes, Guilherme Xavier, Allegretti, & Bovino Enio, 2011).

Los eventos genéticos son relacionados con factores hereditarios los cuales contribuyen a una mayor frecuencia en la presentación clínica del linfoma (Modiano, y otros, 2005). Las razas descritas más comúnmente son: Bóxer, San Bernardo, Terrier Escocés, Basset Hound, Airedale Terrier, Bulldog Inglés, Chow Chow, Pastor Alemán, Cocker Spaniel, Poodle, Rottweiler, mientras que hay menor incidencia en otras razas como Dachshund y Pomerania (Puicón V. H., 2013). En un estudio retrospectivo de la Universidad Nacional de Colombia las razas frecuentes en la presentación del linfoma fueron la mestiza con un 24% (7/ 29) y Labrador Retriever con un 10,3%, (3/ 29), seguidas de la raza Bulldog, Bóxer y French Poodle con 6,9% de los casos (2/29). Las razas restantes (Fox Terrier, Lebrel Afgano, Setter Irlandés, Pitbull, Basset Hound, Chow-Chow, Golden Retriever, Schnauzer, Cocker Spaniel, Pastor Alemán tuvieron un 3,4% de presentación (Cortés Ramírez, 2018). Estudio sugiere que la distribución de la raza y la edad en el momento del diagnóstico son consistentes tanto con la popularidad de la raza como con el riesgo relativo informado (Modiano, y otros, 2005). Esto es importante considerarlo, dado que es mayor el flujo de estas razas como pacientes por los centros veterinarios y por ende en los centros de diagnóstico patológicos. El sexo y el estado gonadal (neutralización) no influyeron en la distribución de razas con mayor prevalencia de enfermedades linfoproliferativas (Modiano, y otros, 2005).

En cuanto a las aberraciones cromosómicas relacionadas con la presentación de la patología, se sabe que no son aleatorias en el linfoma humano y algunas aberraciones

sirven como marcadores de varios tipos de linfomas, además varios oncogenes que quizás juegan un rol en la patogénesis del linfoma han sido detectados basándose en la identificación de las anormalidades citogenéticas (Yunis, Oken, Theologides, Howe, & Kaplan, 1984). Las aberraciones cromosómicas también han sido descritas en el linfoma canino (Thomas, Smith, Gower, Binns, & Breen, 2001). La expresión de un oncogén alterado/ gen supresor tumoral, cambios epigenéticos, señales de transducción y alteraciones en las rutas de muerte son comunes en los linfomas humanos y probablemente también están involucradas en el perro (Puicón V. H., 2013).

En cuanto a la exposición de químicos, existen diferentes fuentes bibliográficas donde relacionan la exposición al herbicida ácido 2-4 diclorofenoxiacético como factor de riesgo en la presentación de la patología (Munro, y otros, 1992). Además de este herbicida, reportan otros productos químicos usados por los propietarios asociados a un mayor riesgo en el linfoma canino como: pinturas, asbestos o disolventes, así como la exposición a la radiación y los campos electromagnéticos (Moore, 2007).

Epidemiología

Es considerado uno de los tumores hematopoyéticos más importantes en los Caninos dado al alto porcentaje de presentación en nuestras mascotas; Representa una tasa de aproximadamente 83% de trastornos tumorales hematopoyéticos en caninos y un 20% de todos los cánceres diagnosticados en esta especie (Malagutti, Guedes, Xavier, Allegretti, & Enio, 2011). Su incidencia es aproximadamente de 20 a 100 casos en 100,000 caninos (Zandvliet, 2016). En un estudio realizado para determinar datos epidemiológicos en un periodo de 10 años reporta una incidencia de 7.61% (104/1.365) de linfoma canino (Cora, y otros, 2016). La tasa de incidencia anual ha sido estimada en

1.5 % perros menores de 1 año y 84 % en un grupo de perros de 10 a 11 años de edad como lo menciona (Puicón V. H., 2013) en su artículo sobre la clasificación histopatológica de tipos de linfoma canino.

Se reconocen cinco formas del linfoma canino de acuerdo a su ubicación anatómica, ya que involucra cualquier tejido que contenga al menos un agregado linfoide. Estos se conocen como multicéntrico, intestinal, mediastínico o tímico, cutáneo y extranodal. El linfoma multicéntrico es la forma más común en los perros, representa aproximadamente el 80% de todos los linfomas (Puicón V. H., 2013) (Cora, Roxana; Florin Gal, Adrian; Tabaran, Flaviu; Taulescu, Marian; Nagy, Andras; Vidrighinescu, Raluca; Catoi, Cornel, 2016). En un estudio realizado por (Cora, y otros, 2016), de 1.365 casos con lesiones neoplásicas, 104 casos se diagnosticaron con linfoma. Del total, el 79,8% fueron diagnosticados con linfoma multicéntrico, 5,76% con linfoma digestivo y cutáneo, 4,8% con linfoma extranodal, y 3,84% de los casos con linfoma mediastínico. Estos datos están representados en la gráfica 2.

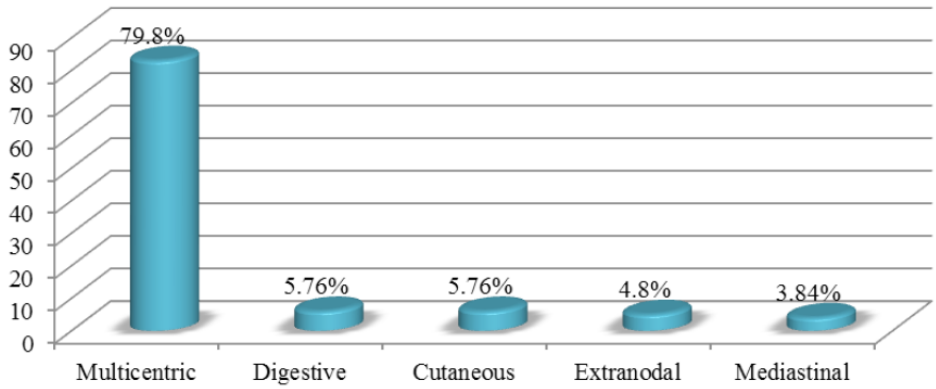

Gráfico 2. Distribución de linfoma canino según el lugar anatómico donde se presenta (Cora, y otros, 2016).

Clasificación anatómica del linfoma canino

Los linfomas caninos se clasifican según la morfología y el lugar anatómico donde se presenta los cuales se definen como:

Linfoma multicéntrico

Es la forma más común en los perros, representa aproximadamente el 80% de todos los linfomas y se caracteriza por un aumento en el tamaño de los nódulos linfáticos, presentándose una linfadenomegalia generalizada, llegando alcanzar de 2 a 15 veces el tamaño normal de los nódulos linfáticos, y puede afectar a otros órganos, como médula ósea, bazo y el hígado, estos pueden incrementar en tamaño como consecuencia de la infiltración con linfocitos neoplásicos (Puicón V. H., 2013). Los signos clínicos que se muestran en los caninos con linfoma multicéntrico son variables, ya que dependen principalmente del órgano en el que se encuentre el tumor. El animal con la forma multicéntrica del linfoma presenta linfadenopatía superficial generalizada de todos los nódulos palpables (submandibular, cervical, pre escapular, axilar, inguinal, poplíteo y más excepcionalmente del facial, retrofaríngeo e ilíaco) con extensión frecuente a amígdalas incluidas las palatinas. Al tacto los ganglios son duros e indoloros, con un aumento de 5 a 10 veces su tamaño original, con temperatura normal (linfadenopatía fría) y frecuentemente se presentan adheridos a planos profundos. La linfadenopatía generalizada puede asociarse a otros síntomas como apatía, cansancio, anorexia, pérdida de peso y actividad física (Sanz Rivas, 1999).

Actualmente se diferencian 5 etapas diferentes para la linfadenopatía descritos en la tabla 1. (Etapa I) cuando el linfoma se limita a un solo ganglio linfático, (etapa II) se limita a varios ganglios linfáticos en una región del cuerpo, (etapa III) cuando se presenta

linfadenopatía generalizada, no dolorosa, (etapa IV) con participación secundaria de hígado y/o bazo, (etapa V) cuando hay compromiso en sangre y/o médula ósea. Una sub etapa se agrega, para caracterizar el rendimiento clínico del perro, usando el sufijo (b) para indicar la presencia de signos sistémicos o (a) para indicar la ausencia de signos sistémicos tales como fiebre, pérdida de peso, o hipercalcemia (Zandvliet, 2016).

La participación de otros órganos, como el bazo, el hígado o la médula ósea es un indicio de enfermedad avanzada (Moore, 2007). Estos órganos se ven afectados como resultado de la infiltración neoplásica produciendo signos clínicos asociados. En la tabla 1 se describen diferentes estadios de afectación clínica para el linfoma según la Organización Mundial de la Salud en el año 2001, en el cual establecen cinco etapas de la neoplasia según la ubicación y metástasis de la misma, sub-dividiendo a cada una por la presentación o ausencia signos sistémicos.

I.	**AFECTACIÓN DE UN NÓDULO, O TEJIDO LINFOIDE DE UN ÓRGANO, SIN INCLUIR LA MÉDULA ÓSEA.**
II.	Afectación de varios nódulos dentro de un área regional (con / sin afectación de tonsilas).
III.	Afectación generalizada de nódulos linfáticos.
IV.	Afectación de hígado y/o bazo (con / sin estadio III).
V.	Extensión a sangre y médula ósea (con / sin los estadios I-IV)
Y cada estadio se divide a su vez en: a) sin síntomas sistémicos, b) con síntomas sistémicos.	

Tabla 1. Estatificación clínica de la Organización Mundial de la Salud para el linfoma (Vail & Young, 2009).

La mayor diferencia entre la especie humana y canina es que en la mayoría de los casos (80%), los perros ya están en una etapa avanzada de la enfermedad (estadio III,

IV y V) durante la evaluación física, por lo que se presume que los estadios I y II son inadvertidos por los propietarios (Vail & Young, 2009).

Linfoma alimentario

El linfoma alimentario o gastrointestinal suele presentar malabsorción, obstrucción intestinal, vómitos, y diarrea (en un 80% de los casos, incluso hemorrágica). Los nódulos superficiales y el bazo pueden no estar involucrados. En estadios avanzados puede afectar todo el tacto digestivo, bazo, hígado, páncreas además de riñón, corazón, amígdalas, y médula ósea. El linfoma digestivo representa aproximadamente el 7% de los casos (Sanz Rivas, 1999).

Morfológicamente, la forma difusa es la forma más común en los perros, pero el linfoma puede ocurrir tanto en la forma nodular como en la forma difusa. Si es nodular, es posible palpar a nivel del examen clínico un segmento intestinal engrosado, se ha reportado con mayor frecuencia la zona ileocecocólica, pudiendo provocar un estrechamiento luminal y obstrucción intestinal parcial a este nivel (Vail D. M., 2014). También puede presentarse de forma multinodal o difusa, en el cual se observan varios segmentos intestinales afectados y/o linfadenopatía mesenterial.

Linfoma cutáneo

El linfoma cutáneo se presenta del 3 al 8% de los tumores en tejidos blandos en los perros. Se clasifica en no epiteliotrópico cuando se origina a partir de células B, o epiteliotrópico cuando se originan a partir de células T, siendo esta última la forma más común de presentación en los perros (Ribeiro, Aleixo, & Andrade, 2015).

Los signos y características de los pacientes con lesiones cutáneas clínicos son extremadamente variables y pueden imitar cualquier lesión primaria o secundaria de la piel. Las lesiones cutáneas son variables en apariencia e incluyen eritema difuso, descamación, hipopigmentación focal, placas, y nódulos. Inicialmente, la enfermedad está limitada a la piel, pero más tarde en la enfermedad puede ocurrir la participación simultánea de los órganos internos (Zandvliet, 2016).

En la forma cutánea de la enfermedad, suele ser generalizada o multifocal, los tumores aparecen como nódulos, placas, úlceras y dermatitis eritémica o exfoliativa. Inicialmente, se observa descamación, alopecia y prurito (Vail & Young, 2009).

Es muy fácil confundir el diagnóstico por su presentación clínica tan variable y porque puede ser similar con otras enfermedades cutáneas, en ocasiones los pacientes son presentados para una segunda opinión después de haber sido tratados con terapias sistémicas o tópica con antibióticos, antimicóticos o esteroides, y que no han sido exitosas a causa de un diagnóstico errado (Puicón V. H., 2013).

Linfoma extranodal

Se considera como el linfoma extranodal (solitario o mixto) cuando se presenta en cualquier órgano que no pertenece al tejido linfoide primario o secundario. El extranodal es el menos frecuente y puede ocurrir en cualquier lugar fuera del sistema linfoide, incluyendo la piel, ojo, sistema nervioso central (SNC), huesos, testículos, vejiga, corazón, cavidad nasal y los vasos sanguíneos (MacEwen, Vail, & Gregory , 2009). Según la ubicación anatómica se pueden presentar diferentes signos clínicos. Generalmente se presentan como consecuencia a compresiones que ejerce la neoplasia o por invasión de las células malignas a otros órganos.

Linfoma mediastínico

El linfoma mediastínico, se caracteriza por la participación del timo (forma tímica) o de los nódulos linfáticos mediastínicos. Los signos clínicos más comunes son: disnea, taquipnea, tos, regurgitación, cianosis, intolerancia al ejercicio, auscultación de sonidos anormales cardíacos en campo torácico. Estos hallazgos se producen por compresión de la vía aérea y del esófago, pueden agravarse en caso de efusión pleural.

Diagnóstico

El examen clínico es fundamental para el diagnóstico de linfoma, sugieren la palpación de nódulos linfáticos además de la palpación abdominal como una ayuda diagnóstica, ya que puede revelar la presencia y extensión de organomegalia en el hígado y el bazo, como el engrosamiento de algún segmento en la pared intestinal y/o implicación de los ganglios linfáticos. La auscultación del tórax puede indicar anormalidades a este nivel como derrame pleural, sonidos respiratorios y/o cardíacos anormales. El examen de los ojos, también se debe realizar para revelar cambios tales como uveítis, hifema o infiltraciones (Vail & Young, 2009) (Zandvliet, 2016).

Las pruebas de laboratorio, tales como hemograma completo, perfil bioquímico renal y de hígado, análisis de orina, son esenciales para la etapa clínica de la enfermedad para proporcionar datos relativos a su nivel de la longitud y grado de deterioro orgánico.

Para el diagnóstico definitivo, es vital realizar análisis citológico y/o análisis histopatológico de los órganos afectados. Sin embargo, para mejorar la precisión del diagnóstico y comprensión del comportamiento de la neoplasia, es necesario el análisis inmunohistoquímico del mismo, dado que según el inmunofenotipo que posea (Células B o T), se pueden establecer pronósticos y planes terapéuticos para los pacientes

diagnósticados. Ya que el inmunofenotipo de células T se asocia a supervivencias más cortas a diferencia de las células B como lo expresa el artículo de (Dhaliwal, Kitchell, & Messick, 2004).

Los métodos diagnósticos por imagen como la ultrasonografía y radiografía tanto abdominal como de tórax son esenciales para establecer el grado de compromiso orgánico, del mismo modo permite observar los órganos afectados para establecer pronósticos y posibles tratamientos a instaurar.

Una vez obtenido el diagnóstico definitivo son necesarios exámenes complementarios para establecer el estado clínico del paciente y evaluar el grado de alteración del individuo afectado debido a la infiltración de células neoplásicas en el organismo. Se recomienda realizar hemograma completo, análisis de enzimas hepáticas, y análisis de función renal. Evaluar el estado de la médula ósea por medio de un aspirado para descartar estados leucémicos. Las radiografías de tórax y abdomen se realizan para descartar metástasis o alteración de más órganos. Incluso se recomienda realizar electrocardiograma y ecocardiograma, pues algunos fármacos como la doxorrubicina son potencialmente cardiotóxicos (dosis acumulada) interfiriendo en la posible terapia y evolución del paciente.

Pronóstico.

Determinar el pronóstico en perros con linfoma es difícil, el diagnóstico temprano influye de un modo positivo para la evolución de la patología al realizar un tratamiento oportuno y a tiempo. El pronóstico va ligado a los resultados de los análisis recomendados, los cuales se realizan con el fin de esclarecer el grado de extensión de las células tumorales a nivel sistémico. Por esta razón la Organización Mundial de la

Salud en 2001 estableció cinco etapas de la neoplasia según la ubicación y metástasis de esta, sub-dividiendo a cada una según la presentación o ausencia de signos sistémicos, descritos anteriormente en la Tabla 1. Esta clasificación evalúa las propiedades intrínsecas del tumor, y ha demostrado un gran valor predictivo de la evolución de los pacientes.

El pronóstico del linfoma canino varía y depende de un número de factores, como es la localización de la enfermedad, la extensión de la enfermedad (el estadio clínico), la presencia o ausencia de signos clínicos (el sub estadio), el grado histológico, el inmunofenotipo (células T o B), exposición previa a quimioterapias o corticoides, alteración en los procesos de muerte celular (apoptosis), la tasa de proliferación del tumor, la presencia de problemas médicos concurrentes o condiciones paraneoplásicas (p. ej. hipercalcemia, pérdida de peso e insuficiencia hepática) y posiblemente del sexo (Vail & Young, 2009). Se ha descrito que el inmunofenotipo de células T está asociado a supervivencias más cortas a diferencia de las células B (Dhaliwal, Kitchell, & Messick, 2004).

Tratamiento

Debido linfoma generalmente es una enfermedad sistémica, la quimioterapia parece ser la modalidad de tratamiento más adecuada. Sin embargo, la tasa de curación es baja en los perros y el tiempo de vida media esperada para los animales tratados es de 12 a 16 meses para la mayoría de los casos, sólo el 20-30% de los pacientes sobreviven dos años después del diagnóstico. Incluso si un animal está presente en el estadio I de la enfermedad, la diseminación sistémica se produce generalmente dentro de semanas a meses (Couto & Nelson, 2010).

Por ende, el objetivo de la quimioterapia es darle al paciente una buena calidad de vida llevando al linfoma a remisión por el mayor tiempo posible, realizarla depende del estado económico del propietario y la disposición de aceptar posibles efectos secundarios relacionados al tratamiento. Es importante que el propietario esté al tanto del pronóstico, las probabilidades de remisión y la supervivencia de su mascota al momento de considerar un tratamiento oncológico.

Varios protocolos quimioterapéuticos son indicados en la terapia del linfoma canino, muchos de los cuales pueden ser formulados con la utilización de un fármaco o una combinación de ellos, los protocolos con combinaciones de fármacos poseen mejores resultados en la obtención de remisión completa de la enfermedad, asociado a un mayor tiempo de vida libre de enfermedad y una mejor calidad de vida. Cuanto mayor es el número de fármacos utilizados, mayor será el costo y mejor será la eficiencia en el tratamiento. Sin embargo, mayores serán las posibilidades de efectos adversos (Puicón V. H., 2013).

Estos diferentes medicamentos deben ser usados en un orden correcto, tener distintos mecanismos de acción y la toxicidad de cada una de ellas no deben superponerse (Flores & del Riego, 2012).

Los protocolos en su mayoría están compuestos de una fase inicial llamada inducción de remisión, en la cual las drogas se van administrando semanalmente, seguida de una fase de mantención de la remisión, durante la cual se van espaciando lentamente los intervalos entre tratamientos, administrándolos menos frecuentemente, pero por un tiempo prolongado, sujeto a vigilancia de la recurrencia potencial del tumor. Si durante la fase de inducción la respuesta es incompleta pero aun favorable, es posible agregar drogas al protocolo inicial, lo que se conoce como intensificación de la remisión.

Si en la fase de mantención se produce recurrencia del tumor, es posible aplicar el mismo esquema utilizado en la fase de inducción. Finalmente, el tratamiento de rescate es el que se administra cuando los fármacos utilizados antes no han conseguido remisión (Ettinger & Feldman, 2007).

Agentes quimioterapéuticos más utilizados:

Doxorrubicina

La doxorrubicina es un antibiótico contra tumores cancerosos, es el mejor agente para ser utilizado si el propietario quiere que la simplicidad de utilizar un único agente, es más exequible económicamente además ofrece mejor facilidad para administrar mejorando el tiempo invertido tanto del propietario como del canino en el centro veterinario. En estos casos, el propietario debe de conocer las implicaciones que se presentan, como menor supervivencia esperada y tiempo de remisión más corto.

La doxorrubicina es una antraciclina derivada de la levadura *Streptomyces*. Tiene múltiples mecanismos de acción. Estos incluyen la intercalación de ADN, que conduce a la inhibición de la síntesis de proteínas, la formación de radicales libres, y la inhibición de las enzimas topoisomerasas. Las principales toxicidades asociadas con la doxorrubicina son la supresión de la médula ósea, el malestar gastrointestinal (incluye náuseas, vómitos y diarrea) y la toxicidad miocárdica, que es acumulativa y limita la dosis (Lori, Stein, & Thamm, 2010).

El fármaco se administra como una infusión intravenosa lenta durante al menos 15 minutos, cada 21 días. Normalmente, cinco dosis son administradas más de 15 semanas. La dosis es 30 mg/m2 en perros de más de 15 kg, 25 mg/m2 para los que tienen menos de 15 kg y 1 mg/kg para las razas pequeñas. Está contraindicada en perros con

enfermedad cardiaca preexistente, ya que disminuye la contractilidad cardíaca (Flores & del Riego, 2012).

La tasa de remisión se encuentra entre 70% y 80% y el tiempo de supervivencia de 8 a 10 meses (Ribeiro, Aleixo, & Andrade, 2015).

Dado que doxorrubicina se excreta principalmente por vía hepática y en la bilis, la eliminación del medicamento puede disminuir en pacientes con insuficiencia hepática u obstrucción del flujo biliar, y esto podría dar lugar a graves efectos secundarios. Las recomendaciones generales de ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática se basan en la concentración de bilirrubina sérica, presente en la tabla 2 (Centro de información online de medicamentos de la agencia española de medicamentos y productos sanitarios).

BILIRRUBINA SÉRICA	**DOSIS RECOMENDADA**
1.1 mg/dl-2.9 mg/dl	½ Dosis normal
>2.9 mg/dl	¼ Dosis normal

Tabla 2. Dosis ajustada de Doxorrubicina en pacientes con insuficiencia hepática (Centro de información online de medicamentos de la agencia española de medicamentos y productos sanitarios).

La dosis ajustada, de la tabla anterior (tabla 2) es recomendada en la ficha técnica del medicamento en humanos, sin embargo, los valores de la bilirrubina total en caninos son de 0,1-0,61 mg/dl (Labotatorio Suiza Vet) incluso han sido reportados normales hasta 0.9 mg/dl (Sánchez Visconti). Es posible utilizar como base la tabla anterior, para ajustar la dosis normal al 50% en caninos, es decir, a 15 mg/m2 en casos donde la bilirrubina sérica sea mayor a 0.61 mg/dl. Si el paciente tolera la primera dosis sin un aumento en

la bilirrubina sérica o enzimas hepáticas, la dosis del ciclo 2 se puede aumentar hasta el siguiente nivel de dosis.

Ciclofosfamida

La ciclofosfamida, pertenece al grupo de medicamentos usados en la quimioterapia conocidos como agentes alquilantes. La alquilación implica la inactivación del ADN de las células cancerosas, desacelerando su crecimiento hasta que terminan muriendo (Harper & Blackwood, 2017). Los metabolitos se excretan por vía renal, durante las primeras 24 horas de tratamiento.

En un estudio realizado por (Harper & Blackwood, 2017) con 65 caninos los cuales fueron tratados con quimioterapia a base de ciclofosfamida intravenosa concluyó que este medicamento es bastante seguro ya que los síntomas de toxicidad sólo se apreciaron en el 49% de los casos, y generalmente fueron leves. El signo más común fue la cistitis hemorrágica estéril por esto, recomiendan usar la ciclofosfamida en conjunto con la furosemida y buena hidratación.

En un estudio realizado por (Charney, Bergman, Hohenhaus, & McKnight, 2003) realizado en 216 perros con linfoma reveló que la administración de furosemida junto con la ciclofosfamida disminuye el riesgo de desarrollar cistitis hemorrágica estéril. Solo el 1% de los canes a los que se les administraron ambos fármacos desarrollaron esta afección, una cifra que aumentó al 9% cuando el tratamiento se limitó a la ciclofosfamida.

Vincristina

Es denominado inhibidor de la mitosis. El sulfato de vincristina es un antineoplásico, alcaloide derivado de la planta herbácea vinca (*Catharanthus roseus*),

usado en la terapéutica para diversos tumores en perros y gatos (principalmente neoplasias linfoides y hematopoyéticas.

Una enfermedad hepática que reduzca significativamente la excreción biliar puede dar como resultado un aumento de la gravedad de las reacciones adversas. Se recomienda una reducción del 50% de la dosis de sulfato de vincristina en pacientes que tengan aumentada la bilirrubina sérica (Pfizer).

Prednisolona

La prednisolona es una hormona natural útil en el tratamiento de muchos tipos de cáncer, así como de otras enfermedades. Este actúa sobre la fase de síntesis de ARN cuando las células tumorales están en rápida reproducción. Este fármaco en teoría, desacopla la cadena oxidativa de fosforilación por lo que no entra glucosa a la célula. Se usa en tumores del sistema linfohematopoyético, neoplasias mamarias y mastocitomas (American Cancer Society).

La monoterapia con prednisolona a 2mg/kg/VO diariamente por 7 días, a menudo permite remisiones cortas de aproximadamente 2 a 4 meses. Este protocolo es paliativo, con poca o nula respuesta a la terapia y los propietarios deben ser advertidos de esta situación. Las ventajas de este protocolo incluyen el bajo costo y la ausencia de mielosupresión. Las desventajas de la terapia con prednisolona incluyen la inducción de un fenotipo resistente a la quimioterapia, de tal manera, que si el cliente decidiera en el futuro utilizar un protocolo más agresivo cuando el tumor regrese, esta no será satisfactoria presentando tiempos de remisión y supervivencia más cortos (Flores & del Riego, 2012).

L- asparginasa

Es una enzima que se toma de la bacteria *Escherichia coli* (E. coli). Descompone el aminoácido asparagina y puede impedir la formación de las células tumorales que necesitan asparagina para crecer.

Las reacciones de hipersensibilidad se consideran como el evento tóxico de mayor frecuencia, debido a que produce reacciones inmunitarias, induciendo la formación de anticuerpos que irán a inactivar la enzima administrada, que por lo general se acompaña de reacciones alérgicas clínicas cuando el número de anticuerpos ya es elevado. También causa inhibición de síntesis de proteínas y se pueden observar alteraciones en la coagulación (trombosis, hemorragias), hipoalbuminemia, elevación de enzimas hepáticas, pancreatitis e hiperglicemia (Ballón Cossio, 2014).

Como se menciona anteriormente la combinación de medicamentos antineoplásicos ofrecen mejores resultados. Actualmente existen gran variedad de estudios donde comparan diferentes protocolos ya establecidos, los más conocidos en el tratamiento del linfoma canino incluyen la doxorrubicina, como es el protocolo CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisolona).

Estos producen una respuesta completa en más del 80%, remisión de aproximadamente 9 meses, y tiempo de supervivencia aproximado de 1 año cuando se continua con una terapia de rescate. Las desventajas incluyen los potenciales efectos secundarios específicos como cistitis hemorrágica estéril producida por ciclofosfamida e irritación perivascular asociada a extravasación de vincristina (Flores & del Riego, 2012) (Lori, Stein, & Thamm, 2010).

En un estudio realizado por (Rebhun, y otros, 2011) evaluaron el uso del protocolo CHOP (Tabla 3) con una única dosis de L- asparginasa, para 24 caninos diagnósticados con linfoma multicéntrico de células T. La duración del tratamiento para todos fue de 26 semanas de quimioterapia. El total se encontraban en estadio V según la estatificación clínica de la Organización Mundial de la Salud para el linfoma, considerando que 13 de ellos se encontraban en subetapa b y 11 caninos en subetapa a. Se excluyeron pacientes con signos gastrointestinales y con afecciones en piel. A 22 de estos caninos, sólo se le administraron dosis de fase inicial durante 26 semanas y a 2 caninos, se les administró terapia de mantenimiento después de finalizado el protocolo de 26 semanas. En 8 caninos se reemplaza la vincristina por vinblastina, debido a que no toleraban dicho medicamento. La tasa de respuesta global en esta población de perros fue de 96%. 21 de los 24 perros (88%) tuvieron respuesta clínica para la quimioterapia CHOP. 2 perros (8%) presentaron respuesta parcial, mientras que un perro (4%) no tuvo ninguna respuesta. El tiempo promedio en el que observaron respuestas clínicas significativas fue de 146 días. El tiempo definido entre el tratamiento inicial y la recaída para los 24 perros fue de 104 días en promedio. El tiempo definido entre el tratamiento inicial y la muerte para los 24 perros fue de 235 días.

	Week																			
Protocol	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**12**	**14**	**16**	**18**	**20**	**22**	**24**	**26**
L-asparaginase (400 IU kg^{-1})	•																		
Vincristine (0.5-0.7 mg m^{-2} IV)		•		•			•		•			•		•		•		•	
Cyclophosphamide (200–250 mg m^{-2} IV or PO)			•					•					•				•		
Doxorubicin (30 mg m^{-2} IV)					•					•					•				•
Prednisone (tapering dose)	•	•	•	•	•														

Tabla 3. Protocolo CHOP, tratamiento quimioterapéutico (Rebhun, y otros, 2011).

Se discute en el anterior artículo, que la tasa de respuesta ante el tratamiento quimioterapéutico es alta, en el 88% de los perros y respuesta parcial en el 8% de los perros; Valores en promedio más altos que los reportados históricamente. Se cree que la exclusión de los casos con mayor compromiso clínico además de la única dosis de L-asparaginasa pudieron haber contribuido a los resultados en el estudio. Sin embargo, los efectos de la L-asparaginasa en perros con linfoma de células T siguen siendo desconocido. Además, reportan que el coste asociado a la quimioterapia puede ser prohibitivo para los dueños de mascotas que buscan tratamiento para sus mascotas.

Caso clínico de linfoma en canino.

El presente reporte de caso clínico es de un paciente presentado en la clínica veterinaria lasallista hermano Octavio Martínez López f.s.c, diagnosticado por medio de examen histopatológico con linfoma, la biopsia para este análisis fue obtenido de bazo e hígado.

Este caso será presentado con base a la historia clínica del manejo intrahospitalario de la clínica veterinaria lasallista hermano Octavio Martínez López f.s.c. y la revisión literaria sobre linfomas en caninos en libros, artículos, revistas y medios electrónicos que proporcionen información importante y confiable sobre esta patología.

Presentación clínica

Ingresa paciente canina, raza Poodle, de 11 años de edad, peso: 5 kg y condición corporal 3.5/5. En los datos anamnésicos reportan que se encuentra esterilizada, consume concentrado para razas pequeñas, la vacunación y desparasitación no se encuentran vigentes. No ha presentado antecedentes de enfermedades y/o tratamientos anteriores.

Motivo de consulta

Desde el viernes no come (Hace 3 días), ayer le dieron pollo y lo vomitó, tomó agua y la vomitó, está dando del cuerpo con una baba negra, desde ayer la cogieron y le duele, intenta cojear de una patica además está durmiendo mucho.

Examen clínico general

CONSTANTE	RESULTADO	VALOR DE REFERENCIA
FRECUENCIA CARDIACA	130 lpm	90- 140 lpm
FRECUENCIA RESPIRATORIA	30 rpm	10 – 30 rpm
TEMPERATURA	38.4°C	38°C – 39,2°C
MEMBRANAS MUCOSAS	Rosadas pálidas/ secas	Rosadas/ húmedas/brillantes
TIEMPO DE LLENADO CAPILAR	3 segundos	Menor a 2 segundos

Tabla 4. Constantes fisiológicas en caninos para examen físico general (Debra & Eldredge, 2007).

Al examen físico especial se encontraron alterados la actitud, hidratación y sistema digestivo.

Detalles del examen

Paciente presenta un estado de deshidratación del 8%, distensión y dolor abdominal al momento de la palpación abdominal además de decaimiento.

Lista de problemas

1. Deshidratación del 8%
2. Vómito (Anamnesis)
3. Dolor abdominal
4. Distensión abdominal
5. Decaimiento

Lista maestra

I. Sistema digestivo (1,2,3,4,5)

Diagnósticos diferenciales.

I. Gastroenteritis parasitaria

Insuficiencia hepática

Insuficiencia renal

Gastroenteritis bacteriana

Indiscreción alimentaria

Plan diagnóstico

I. Hemoleucograma, ALT, creatinina

Perfil hepático

Perfil renal

Coprológico

Ecografía abdominal

Radiografía abdominal

Diagnósticos presuntivos

I. Gastroenteritis parasitaria, insuficiencia hepática, insuficiencia renal.

Plan terapéutico

Se canaliza vena cefálica izquierda con catéter número 22, se toman muestras de sangre en tubo con y sin anticoagulante para hemograma, alaninoaminotransferasa (ALT) y creatinina. Se ingresa a hospitalización y se instaura hidratación de reposición a 4 horas con solución Hartman.

Pronóstico

Reservado.

Tratamiento

- Metronidazol a 15 mg/kg/IV/BID

- Dipirona a 28 mg/kg/IV/TID
- Omeprazol a 0.7 mg/kg/IV/SID
- Maropitant a 1mg/kg/IV/SID
- Solución de vitaminas, electrolitos, aminoácidos y dextrosa a 5ml/kg/IV/BID
- Hidratación de reposición con solución Hartman en 4 horas.

Notas de progreso

Día 1

Paciente se encontraba decaída durante el turno de la noche, consume poca agua y no consume alimento. Se evidencia episodio de vómito y diarrea. Ante el examen general presenta taquicardia y taquipnea, signos de deshidratación como aumento en el tiempo de llenado capilar, mucosas ictéricas y secas. Al realizar palpación abdominal se siente aparente estructura de consistencia semidura a nivel del mesogastrio y presenta signos de dolor. Se aumenta hidratación a doble mantenimiento y se instaura tramadol a 2 mg/kg/IV/ cada 8 horas al tratamiento.

Los resultados de laboratorio del hemoleucograma, ALT y creatinina se observan en la ilustración 1.

Se realiza ecografía abdominal (Ilustración 2 y 3) y se observa un aumento de tamaño de aproximadamente 4,5 cm aparentemente entre bazo e hígado, adicionalmente se observa líquido libre en cavidad abdominal, la vesícula biliar presenta paredes aumentadas de tamaño y contenido hiperecogénico en su interior. Se informa resultados ecográficos y se comunica el mal pronóstico.

LABORATORIO DE DIAGNÓSTICO CLÍNICO VETERINARIO
Hno. MARCO ANTONIO SERNA f.s.c.

Hemograma Canino

Serie Roja	Valor	Unidad	V.R		Valor	Unidad	V.R
Eritrocitos	6.78	mill/µl	5.5-8.5	Anisocitosis	+	- a +++	Escaso
Hemoglobina	15.1	g/dl	12.0-18.0	Policromasia	-	- a +++	Negativo
Hematocrito	45.9	%	37-55	Hipocromía	-	- a +++	Negativo
V.C.M	68	Fl	60-77	Howell-Jolley	-	- a +++	Negativo
H.C.M	22.3	Pg.	22-27	Plaquetas	169	x 10³/µl	200-500
C. Hb.C.M	32.9	g/dl	32-37				
ADE	15.8	%	12-18	Proteínas P	74	g/l	55-75

	Valor	Unidad	V.R		Valor	Unidad	V.R
Formula Absoluta				**Formula Relativa**			
Leucocitos totales	20.820	/µl	7.000-14.000	Leucocitos x 100			
Basófilos	0	/µl	0-200	Basófilos	0	%	0-1%
Eosinófilos	0	/µl	100-1.500	Eosinófilos	0	%	1-10%
Neutrófilos	18.113	/µl	3.300-10.000	Neutrófilos	87	%	55-75%
Bandas	0	/µl	0-300	Bandas	0	%	0-3%
Linfocitos	1.666	/µl	1.000-4.500	Linfocitos	8	%	12-30%
Monocitos	1.041	/µl	100-700	Monocitos	5	%	1-7%

Técnica: Impedancia eléctrica. Abacus Junior Vet. Microscopía óptica. Coloración Wright.

Serie Roja	Crenocitos ++, formación Rouleaux +; eritrocitos policromatófilos 0.9%.
Serie Blanca	Leucocitosis moderada; neutrofilia y monocitosis absoluta; se observa vacuolización en citoplasma de monocitos.
Serie Plaquetaria	Ligera trombocitopenia.

Analito	Resultado	Unidades	Valor de Referencia
Creatinina	1.2	mg/dl	0.5-1.5
ALT (Alanino aminotransferasa)	910 *	U/l	21-102

Técnica: Espectrofotometría equipo A-15 Biosystems.
Observaciones: Suero y plasma ictéricos.
* Resultado obtenido en dilución 1/10

Ilustración 1. Hemoleucograma, alaninoaminotransferasa y creatinina.

Ilustración 1: Los valores anormales que reportan los resultados del Hemoleucograma en línea roja es trombocitopenia, este cambio puede ser el resultado de la infiltración hematológica de la médula ósea por células cancerosas (Cardoso, Machado, Moutinho, & Padovani, 2004). En línea blanca leucocitosis, neutrofilia y monocitosis. En la bioquímica sanguínea reportan aumento de ALT.

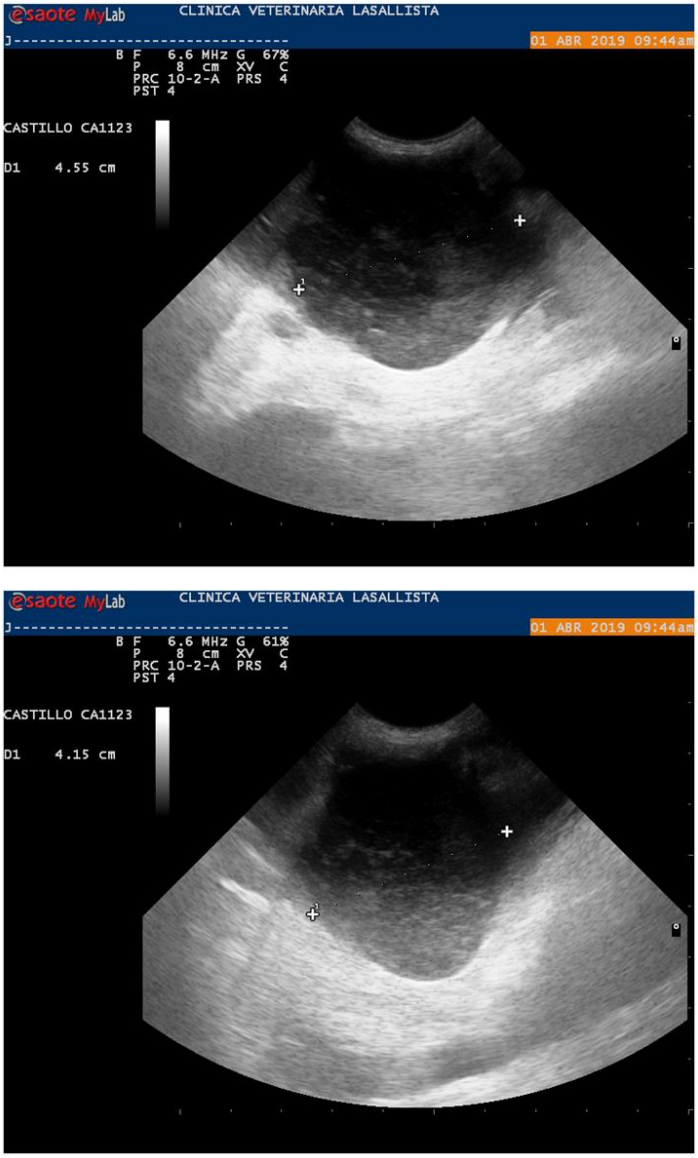

Ilustración 2. Imágenes ecográficas de masa esplénica.

Ilustración 2: Se observa un aumento de tamaño de aproximadamente 4.5 cm de ancho y 4.1 cm de alto, se ubica aparentemente entre bazo e hígado, sin embargo, es difícil diferenciarlo con exactitud dado a la similitud en el parénquima de ambos órganos. Adicionalmente se observa líquido libre en cavidad abdominal.

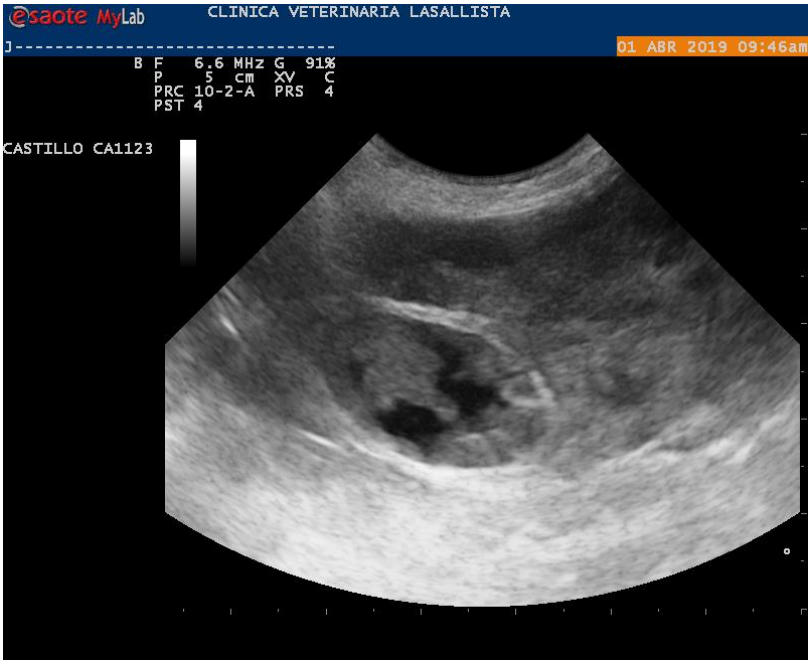

Ilustración 3. Imágenes ecográficas de vesícula biliar.

Ilustración 3: Se observa vesícula biliar, la cual presenta las paredes aumentadas de tamaño y contenido hiperecogénico en su interior. Adicionalmente, se observa alteración en la ecogenicidad del parénquima hepático.

Los resultados del coprológico (ilustración 4) reportan los siguientes valores:

LABORATORIO DE DIAGNÓSTICO CLÍNICO VETERINARIO
Hno. MARCO ANTONIO SERNA f.s.c

Examen Parasitológico General

Examen Macroscópico	
Color:	Café verdoso
Consistencia:	Blanda chiclosa
Presencia de sangre:	+
Presencia de moco:	+++
Presencia de parásitos adultos:	-
Presencia de segmentos de tenias:	-
Otros	-
Examen Microscópico	
Examen Directo:	
Huevos	-
Protozoos	-
Microbiota bacteriana	Levemente disminuida de tipo bacilar
Eritrocitos	-
Leucocitos	Reacción leucocitaria escasa
Levaduras	+
Fibra Vegetal	-
Fibra Muscular	-
Grasa	++
Moco	++
Almidones	-
Bacterias	-
Examen Solución de Flotación:	No se observan huevos de parásitos gastrointestinales.
Otros	

Técnica: Montaje directo sin salina/lugol y flotación solución saturada.

Ilustración 4. Resultados del coproparasitario.

La paciente continúa en hospitalización en donde aún presenta signos de dolor y deshidratación, se reemplaza hidratación de solución Hartmann a solución 90, a dosis de doble mantenimiento. Se remite paciente para estudio radiográfico de tórax para evaluar compromiso y establecer pronostico del paciente. También se recomienda realizar laparotomía exploratoria, según resultados radiográficos.

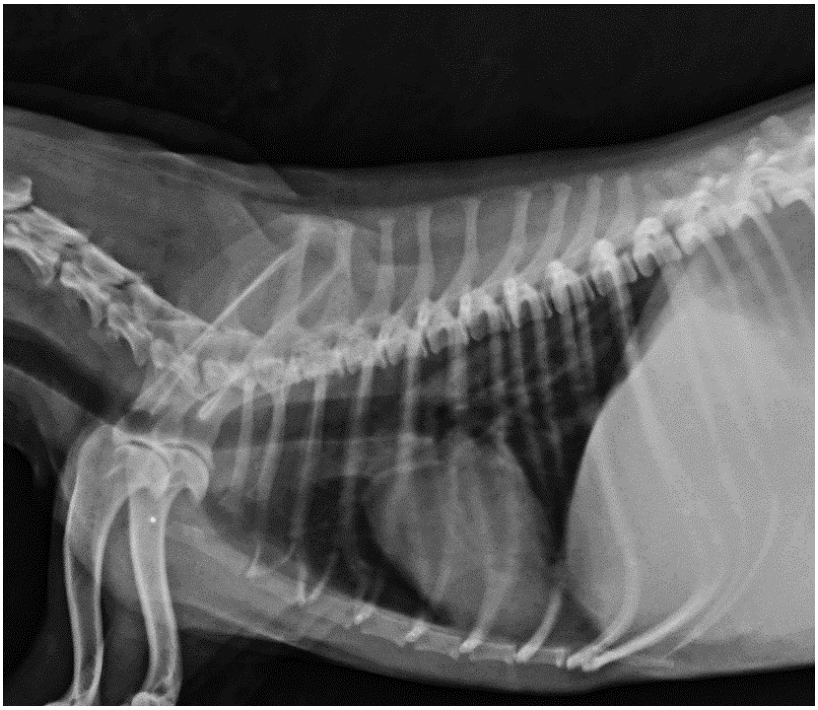

Ilustración 5. Imagen radiográfica de tórax, vista lateral izquierda.

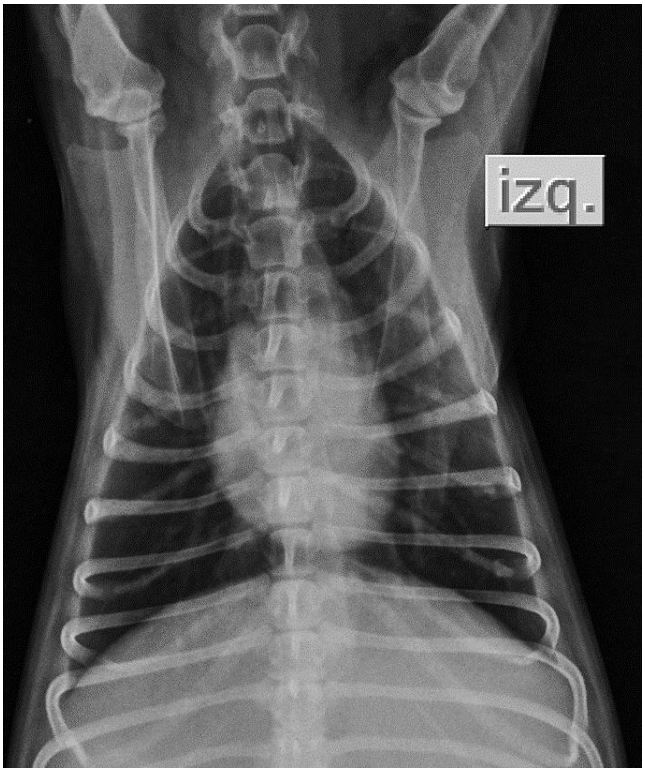

Ilustración 6. Imagen radiográfica de tórax, vista dorsoventral (DV).

Ilustracion 5 y 6: En este estudio radiográfico de tórax no se evidencian hallazgos anormales ni alteraciones imaginológicas compatibles con metástasis pulmonar.

Paciente ingresó a cirugía, programada como laparotomía exploratoria. Se premédica con Diazepam a 0.5 mg/kg/IV, Cefalotina a 20 mg(kg/IV, Meloxicam a 0.2 mg/kg/IV, Ranitidina a 2 mg/kg/SC. Se canaliza segunda vía intravenosa con catéter #20 en vena cefálica derecha. Durante la cirugía se evidencia abundante líquido abdominal de color ámbar claro y se recolectan alrededor de 200 ml, se observa un crecimiento anormal en bazo de aproximadamente 4.5 cm de ancho y alto 4 cm (ilustración 7). Al ubicar el hígado, se observan múltiples nodulaciones distribuidas en todos los lóbulos hepáticos (ilustración 8). Se observan riñones, nódulos linfáticos mesentéricos y ambos presentan apariencia normal. Se toman biopsia de ambos órganos afectados y se envían para evaluación histopatológica. Debido a los hallazgos encontrados, se le comunica a la propietaria el bajo pronóstico y poca calidad de vida del paciente en esta condición, por lo que se decide realizar eutanasia una vez haya sido suturada la paciente y llevada a los propietarios bajo efectos de anestesia, la cual se manejó con Propofol a dosis de mantenimiento 1-2 mg/kg/IV. La dosis del pentobarbital sódico se utiliza a 1ml/5kg/IV. Paciente fallece tras la administración.

Ilustración 7. Masa esplénica.

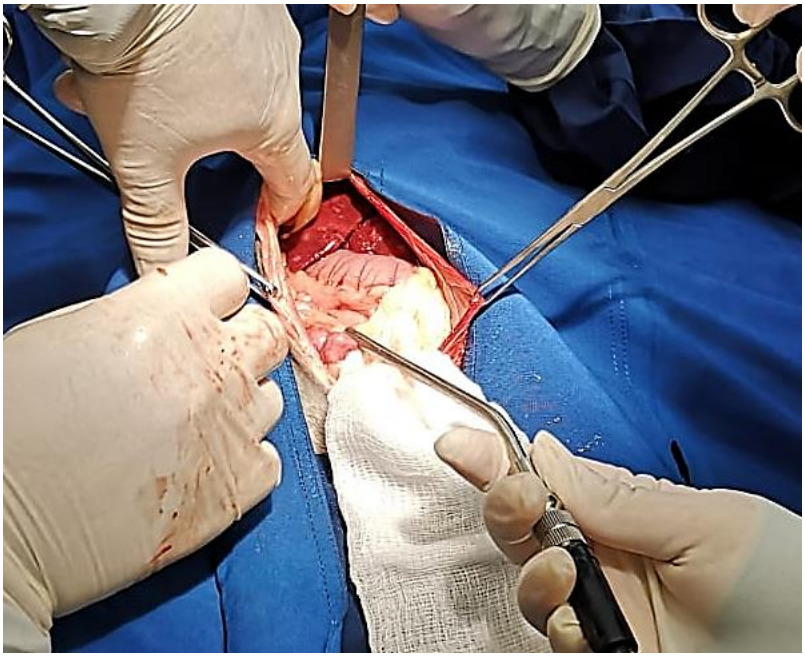

Ilustración 8. Múltiples nodulaciones en hígado.

LABORATORIO DE PATOLOGÍA ANIMAL
UNIDAD DE DIAGNÓSTICO

UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA
Facultad de Ciencias Agrarias

INFORME DE RESULTADOS

INFORMACIÓN DEL ANIMAL

Especie	Raza	Sexo	Edad
Canino	Poodle	Hembra	11 Años

INFORMACIÓN DE LAS MUESTRAS

Tipo	Fecha de toma
Fragmento de órgano o tejido	2/04/2019

ENSAYO	MÉTODO
Análisis Histopatológico	Hematoxilina-Eosina

RESULTADOS

Descripción Microscópica

Hígado: Se observa una neoplasia que compromete difusamente el parénquima hepático, alterando severamente la estructura del órgano, es una proliferación monomórfica de linfocitos medianos, con un tamaño entre 2-2,5 eritrocitos, con núcleos redondos, ocasionalmente clivados, vesiculares, con notables cromocentros y a veces nucléolo prominente, el citoplasma es de cantidad variable y hay alteración de la relación núcleo/citoplasma. Las mitosis son frecuentes y atípicas (entre 2 y 3 por campo de 400x), también hay abundantes cuerpos linfoglandulares. Los hepatocitos circundantes se observan degenerados.
Bazo: alterando su citoarquitéctura e infiltrando la cápsula y senos subcapsulares, se observa una neoplasia con características histopatológicas similares a las descritas para el fragmento anterior.

Hígado: Linfoma de células intermedias
Bazo: Linfoma difuso de células intermedias

Comentario

Ninguna.

NOTA

- El procedimiento de toma de muestra es realizado por el cliente.
- Los resultados reportados están relacionados sólo con la(s) muestra(s) analizada(s).
- Este informe no se puede reproducir, excepto en su totalidad, sin la aprobación escrita del laboratorio.

Ilustración 9. Resultado histopatológico de masa esplénica y hepática.

Ilustración 9: El resultado del análisis histopatológico reporta linfoma de células intermedias en ambas muestras enviadas, ambos comprometen parénquima del órgano afectado con células neoplásicas en diferentes estados de diferenciación.

Discusión

La paciente expuesta en el caso clínico presentaba algunos factores de riesgo asociados a la presentación del linfoma canino, por ejemplo, la edad (11 años). Esta patología se presenta mayor frecuencia en caninos entre los 6 a 12 años de edad. (D & G, 2003). La raza, según (Modiano, y otros, 2005) es un factor hereditario que contribuye a una mayor frecuencia en la presentación clínica del linfoma. La paciente era de raza Poodle, descrita en un estudio retrospectivo de la Universidad Nacional de Colombia como una de las más predisponentes a cursar con linfoma canino (Cortés Ramírez, 2018). Sin embargo, esta raza es frecuente en nuestro medio, por lo que el flujo de estas razas como pacientes por los centros veterinarios es mayor, así como en los centros de diagnóstico patológico.

El linfoma multicéntrico se caracteriza por un aumento en el tamaño de los nódulos linfáticos, presentándose una linfadenomegalia generalizada, llegando alcanzar de 2 a 15 veces el tamaño normal de los nódulos linfáticos. (Wellman, 1996). Sin embargo, en el caso expuesto, la paciente no presentaba aumento de tamaño en nódulos linfáticos superficiales ni mesentéricos (evaluados durante laparotomía exploratoria) siendo un signo poco frecuente en la presentación de linfoma.

Se descarta en el diagnóstico la forma alimentaria o digestiva, ya que esta suele ser difusa y es más común que se presente alteraciones en intestino delgado. En el linfoma alimentario suele cursar con malabsorción, obstrucción intestinal, vómitos, y diarrea (en un 80% de los casos, incluso hemorrágica. Los nódulos superficiales y el bazo pueden no estar involucrados) (Sanz Rivas, 1999). Al no tener afectado nódulos mesentéricos, no se consideró tomar muestras para histopatología para descartar posible

linfoma digestivo. Aunque no se puede descartar en su totalidad, dado que presentaba signos gastrointestinales, como vómito y diarrea (con posible melena, según lo reportado por la propietaria como “color oscuro”).

Según (Sanz Rivas, 1999) la afectación hepática si tiene valor pronóstico en este grupo de animales (diagnosticados con linfoma), ya que la supervivencia global de los casos en los que el hígado no estaba implicado es significativamente mayor que la de los casos en los que el hígado si estaba afecto, Por lo tanto, no se debe considerar al bazo y al hígado en el mismo estadio clínico, no sólo por la diferencia en su supervivencia, sino por la mayor importancia del hígado como órgano hematógeno y multifuncional. En este caso, observar el estado del hígado durante la laparotomía exploratoria, ha ayudado a establecer el pronóstico malo del paciente, con esto se infiere la poca calidad de vida que tendría la mascota al tener tan afectado este órgano tan importante. Durante la ecografía abdominal, era difícil esclarecer el origen del aumento de tamaño, dada a la similitud del parénquima entre ambos órganos que se encontraban alterados macroscópicamente. Sin embargo, esta masa se encontraba únicamente en bazo, pero al evaluar el hígado todos los lóbulos hepáticos se encontraban comprometidos con múltiples nodulaciones alrededor de 0.5 cm (Ilustración 8).

La paciente descrita, presenta linfoma multicéntrico en estadio IV b, es decir, con afectación de hígado y bazo con signos sistémicos, pero sin presentar estadio III (afectación de nódulos linfáticos). En caso de haber realizado tratamiento oncológico en esta paciente, las probabilidades de remisión son muy bajas, dado el compromiso sistémico que presentaba. Por el contrario, administrar estos medicamentos anticancerosos, son contraindicados ya que pueden alterar aún más la funcionalidad hepática afectando a su vez más órganos.

Como se explica anteriormente, muchos de los fármacos utilizados, se excretan por vía hepática dando paso a generar efectos secundarios más graves en el individuo, disminuyendo el pronóstico y calidad de vida de la mascota; Considerando lo anterior, se les explica a los propietarios los riesgos y posibles consecuencias que implica el tratamiento en el paciente al momento del diagnóstico, por lo que se elige la eutanasia como método a seguir.

La clasificación del linaje celular de células T o B por medio de inmunohistoquímica es imprescindible para confirmar el linfoma del análisis histopatológico realizado, además de establecer pronósticos y posible evolución al tratamiento. Ya que se ha descrito el inmunofenotipo de células T a supervivencias más cortas a diferencia de las células B como lo expresa (Dhaliwal, Kitchell, & Messick, 2004) en su artículo. En el caso, no se realiza este análisis dado a que el paciente fallece.

En el presente caso clínico se encontraron diferentes hallazgos anormales en los planes diagnósticos realizados a la paciente, como lo es el hemoleucograma, ALT, ecografía abdominal, radiografía de tórax, coprológico y análisis histopatológico de muestra obtenida mediante biopsia. Estos hallazgos fueron vitales para realizar el diagnóstico y pronóstico del individuo, sin embargo, existen exámenes diagnósticos complementarios los cuales nos brindan más información además de confirmar estado de funcionalidad de los órganos afectados como el análisis bioquímico de: Urea, AST (aspartato amino transferasa), calcio, proteínas totales, albúmina, globulina, fosfatasa alcalina, GGT (Gamma-glutamil transferasa). La alteración de algunas de estas enzimas son resultados esperados en pacientes que sufren de linfoma, por ende, ayudan a tener diferentes diagnósticos diferenciales y descartar otras patologías.

Ilustración 10. Paciente caso clínico de linfoma multicéntrico.

Referencias

American Cancer Society. (s.f.). *Cómo funcionan los medicamentos de quimioterapia.* Obtenido de https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/tipos-de-tratamiento/quimioterapia/como-funcionan-los-medicamentos-de-quimioterapia.html

Ballón Cossio, D. (23 de Marzo de 2014). L-Asparaginasa, un arma de doble filo pero de vital importancia. *Revista de la Sociedad Boliviana de pediatría, 53*(1), 24-28. Obtenido de SciELO: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-06752014000100007

Centro de información online de medicamentos de la agencia española de medicamentos y productos sanitarios. (s.f.). *Ficha técnica: Doxorubicina.* Obtenido de https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/73266/FichaTecnica_73266.html.pdf

Charney, S. C., Bergman, P. J., Hohenhaus, A. E., & McKnight, J. A. (15 de Mayo de 2003). Risk factors for sterile hemorrhagic cystitis in dogs with lymphoma receiving cyclophosphamide with or without concurrent administration of furosemide: 216 cases (1990-1996). *Journal of the American Veterinary Medical Association, 222*(10), 1388-1393. Obtenido de Biblioteca Nacional de Medicina de EE. UU. Institutos Nacionales de Salud: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12762384

Cora, R., Florin Gal, A., Tabaran, F., Taulescu, M., Nagy, A., Vidrighinescu, R., & Catoi, C. (2016). Epidemiological Data Concerning Canine Lymphoma over a Ten-Year Period (2005-2014), in Cluj-Napoca, Romania. *Bulletin of University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine Cluj-Napoca. Veterinary Medicine, 73*(1), 83-88. Obtenido de Bulletin of University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine Cluj-Napoca. Veterinary Medicine: https://journals.usamvcluj.ro/index.php/veterinary/article/view/11673

Cortés Ramírez, N. A. (2018). *Estudio retrospectivo y clasificación de los linfomas según su linaje (B o T) a través de inmmunomarcadores en veintinueve (29) casos del laboratorio de patología veterinaria en los años comprendidos entre 2010-2017* . Obtenido de http://bdigital.unal.edu.co/64417/1/ESTUDIO%20RETROSPETIVO%20Y%20CLASIFICACIO%CC%81N%20DE%20LOS%20LINFOMAS%20SEGU%CC%81N%20SU%20LINAJE%20B%20o%20T.pdf

Couto , C., & Nelson, R. (2010). En *Medicina interna en pequeños animales* (págs. 1160-1174). España: Elsevier.

Cunha Malagutti, F., Silveira Guedes, L. M., Guilherme Xavier, J., Allegretti, L., & Bovino Enio, E. (2011). Linfoma multicêntrico em Canis familiaris (cão doméstico): estudo retrospectivo de 60 casos, entre agosto de 2009 e dezembro de 2010, no Município de São Paulo-SP. *Journal of the Health Sciences Institute, 29*(4), 209-301. Obtenido de Universidade paulista: https://www.unip.br/presencial/comunicacao/publicacoes/ics/edicoes/2011/04_out-dez/v29_n4_2011_p299-301.pdf

D, V., & G, O. (2003). Neoplasias Linfoides. En S. J. Birchard, *Manual Saunders. Clínica de Pequenos Animais.* (Vol. 2, págs. 227 – 236). São Paulo: Roca.

Debra, M., & Eldredge, D. (2007). *Dog owner´s home veterinary handbook.* Hoboken, New Jersey: Wiley Publishing, Inc.

Dhaliwal, R., Kitchell, B. E., & Messick, J. B. (Junio de 2004). Il LINFOSARCOMA NEL CANE: CARATTERISTICHE CLINICHE. *Veterinaria, 18*(2), 39-47. Obtenido de Vet journal: https://www.vetjournal.it/images/archive/pdf_riviste/3637.pdf

Ettinger , S. J., & Feldman, E. C. (2007). Principios de quimioterapia. En *Tratado de Medicina Interna veterinaria, enfermedades del perro y gato* (Vol. 6, págs. 780-790). Madrid: Elsevier.

Flores, S., & del Riego, H. (Agosto de 2012). Actualizacion de la terapia del paciente canino con linfoma. *Hospitales Veterinarios, 4*(3). Obtenido de SCRIBD: https://es.scribd.com/document/269724360/Actualizacion-de-La-Terapia-Del-Paciente-Canino-Con-Linfoma-83-92

Guija de Arespacochaga, A., Schwendenwein, I., & Weissenböck, H. (Febrero-abril de 2007). Retrospective study of 82 cases of canine lymphoma in Austria based on the Working Formulation and immunophenotyping. *Journal of comparative pathology, 136*(2-3), 186-192. Obtenido de Journal of comparative pathology: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17416237

Harper, A., & Blackwood, L. (Abril de 2017). Toxicity of metronomic cyclophosphamide chemotherapy in a UK population of cancer-bearing dogs: a retrospective study. *Journal of Small Animal Practice, 58*(4), 227-230. Obtenido de https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28133740

Labotatorio Suiza Vet. (s.f.). *Manual veterinario-Bioquímica sanguínea veterinaria.* Obtenido de http://www.suizavet.com/manuales/bioquimica.pdf

Lori, J. C., Stein, T., & Thamm, D. H. (2010). Doxorubicin and cyclophosphamide for the treatment of canine lymphoma: a randomized, placebo-controlled study. *Veterinaria y oncología veterinaria., 8*(3), 188-195. Obtenido de Biblioteca Nacional de Medicina de EE. UU. Institutos Nacionales de Salud.

MacEwen, E., Vail, D. M., & Gregory , E. (2009). *Oncología clínica de pequeños animales.* Barcelona: Sant Cugat del Vallès : Multimédica Ediciones Veterinarias.

Malagutti, F. C., Guedes, L. M., Xavier, J. G., Allegretti, L., & Enio, E. B. (2011). Linfoma multicêntrico em Canis familiaris (cão doméstico): estudoretrospectivo de 60 casos, entre agosto de 2009 e dezembro de 2010no Município de São Paulo-SP. *Journal of the Health Sciences Institute, 29*(4), 209-301. Obtenido de Publicaciones: https://www.unip.br/presencial/comunicacao/publicacoes/ics/edicoes/2011/04_out-dez/v29_n4_2011_p299-301.pdf

Modiano, J. F., Breen, M., Burnett, R. C., Parker, H. G., Inusah, S., Rachel, T., . . . Avery, A. C. (Julio de 2005). Distinct B-Cell and T-Cell Lymphoproliferative Disease Prevalence among Dog Breeds Indicates Heritable Risk. *Cancer Research, 65*(13), 5654-5661. Obtenido de http://cancerres.aacrjournals.org/content/65/13/5654.full

Moore, A. S. (2007). Environmental causes of cancer in pets. . *Proceedings of the World Small Animal Veterinary Association*. Obtenido de Proceedings of the World Small Animal Veterinary Association: https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?pId=11242&catId=31932&id=3860738&print=1

Munro, I. C., Carlo, G. L., Cole, P., Miller, A. B., Solomon, K. R., & Escudero, R. A. (1992). Revisión de un estudio que informa una asociación entre el ácido 2,4-

diclorofenoxiacético y el linfoma maligno canino: informe de un panel de expertos. *Journal of the American College of Toxicology,, 11*(5), 559-664. Obtenido de Science Direct.

Pfizer. (s.f.). *Ficha técnica de sulfato de vincristina.* Obtenido de https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62378/FichaTecnica_62378.html

Puicón, V. H. (2013). *Clasificación histopatológica de tipos de linfoma canino en el laboratorio de histología, embriología, y patología veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Periodo 1996-2012.* Obtenido de Universidad Nacional Mayor de San Marcos: http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/cybertesis/845/Puicon_nv.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Puicón, V., Sandoval, N., & Gouveia, D. (Diciembre de 2014). Clasificacion histopatologica de linfomas caninos en la casuistica del laboratorio de patologia veterinaria de la Universidad Nacional mayor de San Marcos (1996-2012). *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú,, 25*(4), 508-515. Obtenido de Scientific electronic library online: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1609-91172014000400009

Rebhun, R. B., Kent, M. S., Borrofka, S. A., Frazier, S., Skorupski, K., & Rodriguez, C. O. (Marzo de 2011). CHOP chemotherapy for the treatment of canine multicentric T-cell lymphoma. *Veterinary and comparative oncology, 9*(1), 38-44. Obtenido de Biblioteca Nacional de Medicina de EE. UU. Institutos Nacionales de Salud: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21303452

Ribeiro, R., Aleixo, G., & Andrade, L. (2015). Linfoma canino: revisão de literatura. *Medicina Veterinária (UFRPE), 9*(1-4), 10-19. Obtenido de Portal de la revista UFRPE: http://journals.ufrpe.br/index.php/medicinaveterinaria/article/view/1330/1096

Sánchez Visconti, G. (s.f.). *Laboratorio de Análisis Veterinarios Arturo Soria.* Obtenido de Función hepática y parámetros analíticos: https://15f8034cdff6595cbfa1-1dd67c28d3aade9d3442ee99310d18bd.ssl.cf3.rackcdn.com/dc53bf6bcf7f5698efd1780b73f48279/funci_C3_B3n_hep_C3_A1tica.pdf

Sanz Rivas, C. (Octubre de 1999). Linfomas caninos, estudio óptico, electrónico e inmunohistoquímico. *Doctoral dissertation, Universidad Complutense de Madrid*. Obtenido de Universidad Complutense de Madrid: http://webs.ucm.es/BUCM/tesis/19972000/D/2/D2020901.pdf

Thomas, R., Smith, K. C., Gower, S. M., Binns, M. M., & Breen, M. (2001). Molecular cytogenetic analysis of a novel high-grade canine T-lymphoblastic lymphoma demonstrating co-expression of CD3 and CD79a cell markers. *Chromosome Research, 9*(8), 649-657. Obtenido de Biblioteca Nacional de Medicina de los EE. UU. Institutos Nacionales de Salud: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11778688

Vail, D. M. (2014). Manual de BSAVA canina y felina oncología. Asociación británica de veterinaria de pequeños animales. . Quedgeley, Gloucester: BSAVA.

Vail, D., & Young, K. (2009). Oncología Cliníca de pequeños animales . En W. S. España: Saunders Elsevier.

Wellman, M. L. (1996). Neoplasia hematopoética e linfóide. En B. M.J, *Mecanismos da moléstia na cirurgia dos pequenos animais* (Vol. 2, págs. 737-749). Roca.

Yunis, J., Oken, M., Theologides, A., Howe, R., & Kaplan, M. (Septiembre de 1984). Recurrent chromosomal defects are found in most patients with non-Hodgkin's-lymphoma. *Cancer genetics and cytogenetics., 13*(1), 17-28. Obtenido de https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6467179

Zandvliet, M. (Junio de 2016). Canine lymphoma: a review. *Veterinary Quarterly, 36*(2), 76-104. Obtenido de Biblioteca Nacional de Medicina de los EE. UU. Institutos Nacionales de Salud: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26953614