

Abordaje terapéutico y quirúrgico del carcinoma hepatocelular en un lagomorfo

Trabajo de grado para optar por título de médica veterinaria

Valentina Lasso García

**Asesor
David Stiven García Zapata
MV**

**Unilasallista Corporación Universitaria
Facultad ciencias administrativas y agropecuarias
Programa de medicina veterinaria
Caldas-Antioquia
2022**

Contenido

Resumen	5
Introducción	7
Justificación.....	10
Objetivos	11
Objetivo general	11
Objetivos específicos	11
Marco teórico	12
Anatomía del tracto digestivo del conejo doméstico	12
Anatomía hepática del conejo doméstico.....	13
Tumores hepáticos en conejos.....	14
Tratamiento	16
Materiales y métodos	17
Reseña	17
Motivo de consulta.....	17
Examen clínico	17
Diagnósticos diferenciales.....	18
Ayudas diagnósticas	18
PCR para <i>Encephalitozoon cuniculi</i>	18
Exámenes sanguíneos	19
Informe ecográfico	20
Hepatectomía del lóbulo lateral izquierdo	22
Evolución postquirúrgica	25
Histopatología.....	26
Discusión	28
Conclusiones	32
Referencias	33

Lista de tablas

Tabla 1. Resultados de PCR de Encephalitozoon cuniculi.....	18
Tabla 2. Resultados hemograma	19
Tabla 3. Resultados bioquímica sanguínea.....	19
Tabla 4. Medición de enzimas hepáticas	19
Tabla 5. Resultados hemograma pre quirúrgico	20
Tabla 6. Resultado pre quirúrgico de la bioquímica sanguínea (Creatinina)	20
Tabla 7. Resultado medición pre quirúrgica de enzimas hepáticas	20

Lista de ilustraciones

Ilustración 1. Secuencia de imágenes ecográficas de hígado.....	21
Ilustración 2. Tricotomía de la paciente antes del procedimiento quirúrgico	22
Ilustración 3. Incisión en línea media para abordaje de la cavidad abdominal.....	23
Ilustración 4. Exploración de la cavidad abdominal y exteriorización del hígado para mejor visualización de la lesión.....	24
Ilustración 5. Imágenes macroscópicas del lóbulo izquierdo luego de ser retirado	25
Ilustración 6. Paciente en recuperación luego del procedimiento quirúrgico.....	26

Resumen

Los lagomorfos con enfermedad hepática pueden presentar una variedad de signos clínicos que van desde la depresión leve a una enfermedad grave. Cuando un conejo está mostrando signos de la enfermedad, será necesario realizar un examen físico completo. Sin embargo, puede ser necesario realizar más pruebas, como radiografías, análisis de sangre y otras (Sánchez de León Sierra, 2014)

Ante la sospecha de una enfermedad hepática, las pruebas de diagnóstico por imagen, tales como la ecografía, son fundamentales para poder valorar la morfología e integridad del parénquima hepático y de las vías biliares. En fases incipientes de esta patología, el diagnóstico mediante radiografías y ecografía puede suponer un reto, por lo que la resonancia magnética y la tomografía computarizada pueden ser necesarias para llegar al diagnóstico definitivo (Graham JE, Orcutt JC, 2012).

El carcinoma hepatocelular es un cáncer primario del hígado, no es lo mismo que un cáncer metastásico en hígado el cual empezaría en otro órgano y se diseminaría hacia el hígado (Forner, Llovet, Bruix, 2012). Es diferente al cáncer de hígado secundario, el cual se disemina hacia el hígado desde otros órganos (Wyant, 2019).

Entre las sustancias causantes de injuria tóxica hepática en los conejos se han descrito las aflatoxinas (Aflatoxicosis) e hidrocarburos aromáticos, así como la presencia y consumo de mohos en los alimentos (Varela N, 2006), esto podría estar relacionado con la causa del carcinoma en este caso específico debido a que los conejos son animales que consumen gran cantidad de alimentos entre ellos frutas, verduras y alimentos frecuentemente contaminados con esporas como lo es el heno.

Palabras clave: Carcinoma hepatocelular, Lagomorfo, enfermedad hepática, aflatoxinas.

Introducción

Los conejos pueden padecer de enfermedades que afectan a los órganos de la cavidad abdominal, siendo más frecuentes las afecciones del aparato gastrointestinal (estasis gastrointestinal, enteritis), seguido por el aparato urinario (urolitos, cistitis), patologías hepáticas (hepatosis grasa, hepatitis) y neoplasias (Lammers y Winkelmann, 1997).

En la etiología de los tumores hepáticos tenemos las aflatoxinas que pertenecen a la familia de las micotoxinas, que son sustancias químicas producidas por cepas toxigénicas de hongos, principalmente *Aspergillus flavus* y *Aspergillus parasiticus*. Estas sustancias pueden causar enfermedad y muerte, tanto en animales como en seres humanos. La afección tóxica del hígado puede ser provocada por diferentes agentes que causan lesiones e inflamaciones del tejido hepático.

También tenemos que algunos de los principales factores etiológicos son de naturaleza exógena, incluye las radiaciones, agentes químicos y virus (Robbins y Kumar, 1987). Los traumatismos se consideran cocarcinógenos, porque aumentan la instauración de lesiones metastásicas en los puntos afectados (Thomson, 1985) La mayoría de estos tumores se diagnostican cuando han alcanzado un estadio avanzado, con un elevado índice de recurrencia y alto poder metastásico, la resección quirúrgica es inviable en muchos de los pacientes.

Los tumores hepáticos creados a partir del crecimiento de células VX2 son las neoplasias de elección para el estudio de los carcinomas hepáticos en modelos animales, el carcinoma VX2 fue establecido en 1940 por Kidd y Rous, a partir de un carcinoma cutáneo inducido por papillomavirus en conejos y está definido como un

tumor completamente anaplásico cuyas células son incapaces de diferenciarse y queratinizar, lo que permite su utilización como modelo de carcinomas en distintos órganos internos (Georges, Breitbart, Jibard, Orth, 1985). Este modelo presenta un crecimiento rápido y alcanza un tamaño que permite su detección mediante técnicas ultrasonográficas y una red vascular similar a la de los hepatocarcinomas humanos (Sonoda, Nitta, Nitta-Seko, Ohta, Nagatani, Mukaisho, Otani y Tsuchiya, 2011)

El carcinoma hepatocelular es un tumor de elevada incidencia y alta mortalidad. Debido a sus características vasculares, actualmente se puede realizar el diagnóstico de carcinoma hepatocelular por técnicas de imagen dinámicas (ecografía con contraste). Ante la sospecha de una enfermedad hepática, las pruebas de diagnóstico por imagen, tales como la ecografía, son fundamentales para poder valorar la morfología e integridad del parénquima hepático y de las vías biliares (Villora y Maestre, 2018).

Para la resolución quirúrgica de un tumor hepático es necesaria una hepatectomía. La hepatectomía presenta generalmente un buen pronóstico, sin embargo, pueden surgir complicaciones, documentadas en otras especies como el perro, tales como anemia, hemoperitoneo, arritmias o hipoalbuminemia (Vilalta, Espada, Majó, Martorell, 2016). El resultado del tratamiento quirúrgico de los carcinomas hepatocelulares es normalmente muy favorable, con tiempos de supervivencia que superan normalmente los 3,8 años y metástasis en menos de un 5 % de las mascotas. En este caso se realizó una lobectomía izquierda, la cual puede estar indicada en algunas afecciones donde la enfermedad sólo afecta a una porción del lóbulo hepático (por ej. neoplasia focal, absceso o quiste hepático o traumatismo) (García, 2015).

Es necesario un informe de biopsia para determinar la posible respuesta a este tipo de tratamiento. (American College of Veterinary Surgeons, 2021)

Justificación

Los conejos se han popularizado como animales de compañía y, por lo tanto, se presentan con frecuencia a la clínica veterinaria para consulta rutinaria y emergencias (Graham y Mader, 2012). El conejo se ha convertido en la tercera mascota más común (después del perro y el gato), posiblemente debido a factores conductuales y de manejo (Richardson, 2000), de allí que la demanda de servicios para el conejo en la clínica veterinaria, incluyendo el diagnóstico por imágenes, se haya incrementado. Asimismo, los avances tecnológicos han permitido la mejora de la calidad de estos servicios (Reese, 2010).

En este caso se da a conocer una patología poco común en estos animales, que puede ser tratada con éxito, si se diagnostica de manera temprana y con profesionales capacitados que conozcan la especie y el desarrollo y presentación de la enfermedad.

Objetivos

Objetivo general

Demostrar un caso clínico de un lagomorfo con un tumor hepático, en esta ocasión un carcinoma hepatocelular.

Objetivos específicos

- Exponer los métodos diagnósticos para tumores digestivos en conejos, analizando los exámenes que se le realizaron a la paciente de este caso.
- Mostrar un caso clínico que menciona los antecedentes, evolución y tratamiento de un tumor hepático en un lagomorfo.
- Explicar por qué son importantes los controles veterinarios en mascotas no convencionales, teniendo en cuenta el diagnóstico de la enfermedad presentada en el caso.

Marco teórico

Anatomía del tracto digestivo del conejo doméstico

Sobre el aparato digestivo del conejo debemos tener en cuenta que, aunque se trate de una especie monogástrica (un solo estómago, como los carnívoros) su fisiología digestiva es más similar a la de los rumiantes o los caballos, ellos necesitan una flora intestinal equilibrada para digerir la fibra, conseguir nutrientes de ella y mantener la salud del individuo. Poseen un ciego (parte inicial del intestino grueso) muy desarrollado con una flora bacteriana compleja responsable de la digestión de la celulosa (fibra). Algunas de las sustancias producidas de esta fermentación son absorbidas a través de la pared del ciego pero la mayoría pasan a formar los cecotrofos, siendo absorbidos tras su ingesta. De este modo, el conejo aprovecha los nutrientes que no ha sido capaz de absorber en el primer paso por su tracto digestivo, haciéndolo tan efectivo en el aprovechamiento de nutrientes tan pobres como la fibra. Los cecotrofos son heces en racimo, de textura blanda y recubiertas por moco y son ingeridas directamente por el conejo al ser defecadas (Dualvet, 2017).

Digestión gástrica: En el conejo, a diferencia de otros monogástricos, el estómago presenta una motricidad bastante reducida. Esta es influenciada por el número de ingestas, el tipo de alimento y la presencia o no de cecotrofos.

Digestión Intestinal: El contenido estomacal (quimo) pasa a intestino delgado, donde es sometido, en primer lugar, a la acción de la secreción biliar que juega un rol importante en los procesos digestivos y posteriormente a la secreción pancreática (Gecele Plinio, 1986).

La bilis, contenida en la vesícula biliar, es excretada en las primeras porciones de duodeno dependiendo del tránsito gastroentérico. Tiene un pH cercano a la neutralidad (pH 6,4 - 6,7) y junto a la secreción de las glándulas de la mucosa duodenal (pH 8 - 8,2) neutralizan la acidez del quimo (Gecele Plinio, 1986).

Anatomía hepática del conejo doméstico

El hígado de conejo se divide en las regiones derecha e izquierda por una profunda hendidura con los lóbulos derecho e izquierdo que están divididas en lóbulos anterior y posterior. Hay un lóbulo cuadrado, que está detrás de la vesícula biliar. Por último, hay un pequeño lóbulo circular llamado el lóbulo caudado al lado del riñón derecho. La vesícula biliar está en lo profundo de la cavidad abdominal. Hay aberturas separadas para el conducto biliar y el conducto pancreático en el duodeno. A diferencia de la mayoría de otras especies de mamíferos, los conejos secretan principalmente biliverdina en su bilis, en comparación con la bilirrubina. Los conejos producen una gran cantidad de bilis, de aproximadamente 250 ml al día, que es 7 veces más que un perro del mismo peso (Sánchez de León Sierra, 2014).

El hígado es una glándula importante porque constituye el órgano central de metabolismo de las sustancias absorbidas por el intestino, y por segregar la bilis. También, tiene una misión de reserva de los principios vitamínicos, minerales y oligoelementos. La secreción biliar tiene un destacado papel digestivo por disminuir la tensión superficial, emulsionar las grasas y alcanzar el medio favoreciendo la acción enzimática del páncreas y del intestino, y poseer una ligera acción laxante. (González, 2006).

Tumores hepáticos en conejos

Muchos tumores pueden afectar el hígado de los conejos. El linfoma, adenoma del conducto biliar, y el carcinoma se encuentran entre los tipos más comunes de tumores descritos en el hígado de conejo. Los tumores en otras partes del cuerpo, tales como los tumores uterinos, pueden propagarse al hígado (Sánchez de León Sierra, 2014).

Los tumores de hígado tienen un mal pronóstico, ya que la cirugía no suele ser una opción. Las radiografías, ultrasonido y biopsia hepática se utilizan para diagnosticar tumores en el hígado. Los análisis de sangre no son buenas pruebas de detección de tumores en el hígado, ya que pueden ser normales en la enfermedad. La quimioterapia ha sido utilizada en conejos y puede ayudar a prolongar la vida del conejo si se detecta un tumor en el hígado (Sánchez de León Sierra, 2014).

La presencia de aflatoxinas incrementa el riesgo relativo de carcinoma hepatocelular, según Pilar Bogantes médica costarricense, hasta en 3.3 veces. La producción de micotoxinas de *Aspergillus* está asociada al proceso de esporulación del hongo, estrechamente relacionado con las condiciones ambientales y la concentración de nutrientes en el medio, en altas concentraciones las micotoxinas pueden producir síndromes agudos de enfermedad, en tanto que a niveles bajos son carcinogénicos, mutagénicos, teratogénicos. Afectan, entre otros órganos y sistemas blanco: al hígado, el riñón, el sistema nervioso, endocrino e inmune (Pier, Cysewski y Richard, 1980)

Las aflatoxinas ingeridas, que se absorben por el tracto gastrointestinal, son metabólicamente activadas o detoxificadas en las células de la mucosa intestinal y en el hígado, donde sufren una biotransformación. Uno de los mecanismos por medio de los cuales las aflatoxinas pueden relacionarse con el carcinoma hepatocelular es su gran

capacidad de inducir mutaciones, La mutación del gen p53 se ha identificado asociada fuertemente a la alta ingesta de aflatoxinas en la dieta. Sugiere que la pérdida de la función normal del gen (supresor tumoral) podría ser un paso clave durante la transformación maligna de los hepatocitos (Bogantes, 2004). El impacto económico de las aflatoxinas incluye la pérdida de vidas humanas y animales, el incremento en los costos de salud y veterinaria, reducción en la producción animal y otros problemas económicos y comerciales.

Tratamiento

Los casos descritos en la literatura veterinaria relacionan un mejor pronóstico con el temprano diagnóstico y la pronta realización de hepatectomía del lóbulo afectado (Bhandal J, Kuzma A, Starrak G, 2008)

La quimioterapia sigue siendo el tratamiento de elección para los pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) en el caso de los humanos, la quimioterapia a base de Doxorrubicina administrada intralesionalmente o sistémicamente puede ser efectiva luego de la resección quirúrgica donde hayan quedado márgenes tumorales (van Zeeland, 2017). La radioterapia puede ser una modalidad adecuada, aunque su papel en conejos aún no se ha explorado. (Reimnitz et al, 2019). El tratamiento de elección en mascotas como los conejos, para un único tumor de hígado es la cirugía, siempre que no se haya extendido a otros órganos internos.

El empleo de sustancias hepatoprotectoras ha demostrado tener un efecto benéfico sobre el hígado, tanto por su acción antioxidante como promotora del crecimiento de nuevos hepatocitos, un ejemplo de estas sustancias es la Silimarina, que es el principal principio activo del cardo mariano que es una planta cuyos frutos y semillas se han utilizado durante más de dos mil años como tratamiento de los trastornos del hígado y el conducto biliar (Varela N, 2006)

Materiales y métodos

Reseña

Paciente lagomorfo, hembra, de 8 años de edad, con historia de limado de dientes periódico desde hace 4 años, llegó a la clínica por decaimiento e inapetencia.

Motivo de consulta

Letargia y debilidad generalizada

La paciente ingresa a revisión debido a que en la casa la han notado un poco decaída, ha disminuido el consumo de alimento y le notan la boca con temblores constantemente, anteriormente le recetaron dipirona.

Examen clínico

Paciente deprimido, baja cc 2/5, debilidad generalizada, leve deshidratación, constantes fisiológicas dentro de los rangos, pérdida de la propiocepción de miembros izquierdos y lateralización de la cabeza también hacia el lado izquierdo, temperatura de 38C, frecuencia cardíaca de 200 latidos por minuto y tiempo de llenado capilar de 3seg. Presenta molestia en pabellón auricular izquierdo, se realiza limpieza con solución salina.

Se realiza sedación para inspeccionar cavidad oral con isofluorano a 5 CAM, 2 lt/O2 /Min. Se nota que un premolar extraído anteriormente continúa creciendo, no se evidencian laceraciones en la lengua. A la palpación abdominal se evidencia una estructura de consistencia sólida a nivel del epigastrio de aproximadamente 10cmx10cm. Se recomienda realizar manejo intrahospitalario y realizar ecografía abdominal para descartar proceso tumoral, propietarios prefieren hacer manejo ambulatorio.

Se canaliza paciente en vena marginal de la oreja con catéter 24G acoplado a ATI. Se comienza medicación con omeprazol a 2mg/kg, dipirona a 40mg/kg, meloxicam

0.2 mg/ kg, maropitant a 2mg/ kg. Se realiza hidratación con solución multielectrolitos 100 ml/ kg/día, se aplica la mitad correspondiente en 2 horas.

Diagnósticos diferenciales

- I. Proceso neoplásico (Se recomienda realizar ecografía abdominal)
- II. Encefalitozoonosis por *Encephalitozoon cuniculi* (Se realiza PCR para descartar)
- III. Hipomotilidad intestinal
- IV. Impacción gástrica

Ayudas diagnósticas

PCR para *Encephalitozoon cuniculi*

Tabla 1. Resultados de PCR de *Encephalitozoon cuniculi*

Examen	Resultado	Tipo de prueba
#: 1 Identificación: BOLITA		Edad: 7 AÑOS, 8 MESES
<i>Encephalitozoon spp</i> Fecha de análisis: 2021-08-24	Negativo	PCR Tiempo Real - qPCR
<p>Observaciones: La cuantificación absoluta está sujeta al tipo de muestras, cantidad representativa, preservación y cuadro clínico del paciente. Se recomienda correlacionar los resultados con la sintomatología y estado clínico del paciente.</p>		

Se descarta encefalitozoonosis en el PCR.

Exámenes sanguíneos

Tabla 2. Resultados hemograma

Serie Roja				Hallazgos			
Resultado	Unidad	V/R	Hallazgos	Resultado	Hallazgos	Resultado	
7.48	mill/ul	4,5 - 7,8	Hipocromia	NR	Dianocitos	NR	
15.7	g/dl	8,5 - 15,0	Policromasia	NR	Crenocitos	NR	
54	%	30,0 - 50,0	Anisocitosis	NR	Microcitos	NR	
72.2	Fl	58 - 67	F. rouleaux	NR	Macroцитos	NR	
21	Pg.	17 - 24	Otros Hallazgos	Muestra hemoconcentrada			
29.1	g/dl	29 - 37					
80	g/l	50 - 75					

Serie Plaquetaria				Anotaciones serie plaquetaria			
Resultado	Unidad	V/R					
506	10 ³ /ul	250-650	No se observan alteraciones plaquetarias				

Serie blanca fórmula absoluta				Serie blanca fórmula relativa (%)			
Analito	Resultado	Unidad	V/R	Analito	Resultado	Unidad	V/R
Leucocitos totales	14.160	/ul	5.000-12.500	Leucocitos totales	14.160	%	5.000-12.500
Neutrófilos	8.354	/ul	1.275-4.365	Neutrófilos	59	%	25 - 46
Linfocitos	5.239	/ul	2.040-6.790	Linfocitos	37	%	30 - 78
Monocitos	283	/ul	NR	Monocitos	2	%	1,0-4,0
Eosinófilos	142	/ul	NR	Eosinófilos	1	%	1 - 4
Basófilos	142	/ul	NR	Basófilos	1	%	1 - 7
Banda Neutrof.	0	/ul	NR	Banda Neutrof	0	%	NR

Anotaciones serie blanca	
Leucocitosis ligera / Neutrofilia absoluta	

Tabla 3. Resultados bioquímica sanguínea

BIOQUÍMICA SANGUÍNEA			
Analito	Resultado	Unidades	Valor de referencia
Aspartato Amino.SGOT/AST	54	U/L	< 47
Creatinina	1,60	mg/dl	0,5 - 2,6

Tabla 4. Medición de enzimas hepáticas

BIOQUÍMICA SANGUÍNEA			
Analito	Resultado	Unidades	Valor de referencia
Bilirrubina Total	0,41	mg/dl	0-0,70
Bilirrubina Directa	0,39	mg/dl	-
Bilirrubina indirecta	0,02	mg/ dl	-
Aspartato Amino.SGOT/AST	39	U/L	< 47
Albumina	43,5	g/l	27-50
Fosfatasa Alcalina ALP	236	U/L	10-70

Tabla 5. Resultados hemograma pre quirúrgico

Cuadro Hemático Electrónico.

Serie Roja	Resultado	Unidad	V/R	Hallazgos	Resultado	Hallazgos	Resultado
Eritrocitos	9.78	mill/ul	4,5 - 7,8	Hipocromia	NR	Dianocitos	NR
Hemoglobina	16.6	g/dl	8,5 - 15,0	Policromasia	NR	Crenocitos	+
Hematocrito	60	%	30,0 - 50,0	Anisocitosis	NR	Microcitos	NR
VCM	61.3	fl	58 - 67	F. rouleaux	+	Macroцитos	NR
HCM	17	Pg.	17 - 24	Otros Hallazgos	Muestra hemocentrada		
C.Hb.C.M	27.7	g/dl	29 - 37				
Proteínas	82	g/l	50 - 75				
Serie Plaquetaria	Resultado	Unidad	V/R	Anotaciones serie plaquetaria			
Conteo	735	10 ³ /ul	250-650	Trombocitosis ligera; agregados plaquetarios escasos			
Serie blanca fórmula absoluta				Serie blanca fórmula relativa (%)			
Analito	Resultado	Unidad	V/R	Analito	Resultado	Unidad	V/R
Leucocitos totales	14.500	/ul	5.000-12.500	Leucocitos totales	14.500	%	5.000-12.500
Neutrófilos	10.295	/ul	1.275-4.365	Neutrófilos	71	%	25 - 46
Linfocitos	2.610	/ul	2.040-6.790	Linfocitos	18	%	30 - 78
Monocitos	1.305	/ul	NR	Monocitos	9	%	1,0-4,0
Eosinófilos	0	/ul	NR	Eosinófilos	0	%	1 - 4
Basófilos	290	/ul	NR	Basófilos	2	%	1 - 7
Banda Neutrof.	0	/ul	NR	Banda Neutrof	0	%	NR
Anotaciones serie blanca							
Leucocitosis ligera; neutrofilia absoluta; monocitosis relativa.							

Tabla 6. Resultado pre quirúrgico de la bioquímica sanguínea (Creatinina)

BIOQUÍMICA SANGUÍNEA			
Analito	Resultado	Unidades	Valor de referencia
Creatinina	1.92	mg/dl	0,5 - 2,6

Tabla 7. Resultado medición pre quirúrgica de enzimas hepáticas

BIOQUÍMICA SANGUÍNEA			
Analito	Resultado	Unidades	Valor de referencia
Bilirrubina Total	1.94	mg/dl	0-0,70
Bilirrubina Directa	1.16	mg/dl	-
Bilirrubina indirecta	0.78	mg/ dl	-
Aspartato Amino.SGOT/AST	12	U/L	< 47
Albumina	43.4	g/l	27-50
Fosfatasa Alcalina ALP	190	U/L	10-70

Informe ecográfico

El informe ecográfico muestra los riñones con tamaño, textura y ecogenicidad normal. Bazo y vesícula biliar aparentemente normales y sin alteraciones. Se ve presencia de líquido libre en abdomen en los cuadrantes hepatodiafragmático y espleno renal. El hígado se ve de tamaño y textura normal y a nivel del lóbulo medial

izquierdo se observa una estructura redondeada e irregular de textura heterogénea con grandes cavitaciones en su interior.

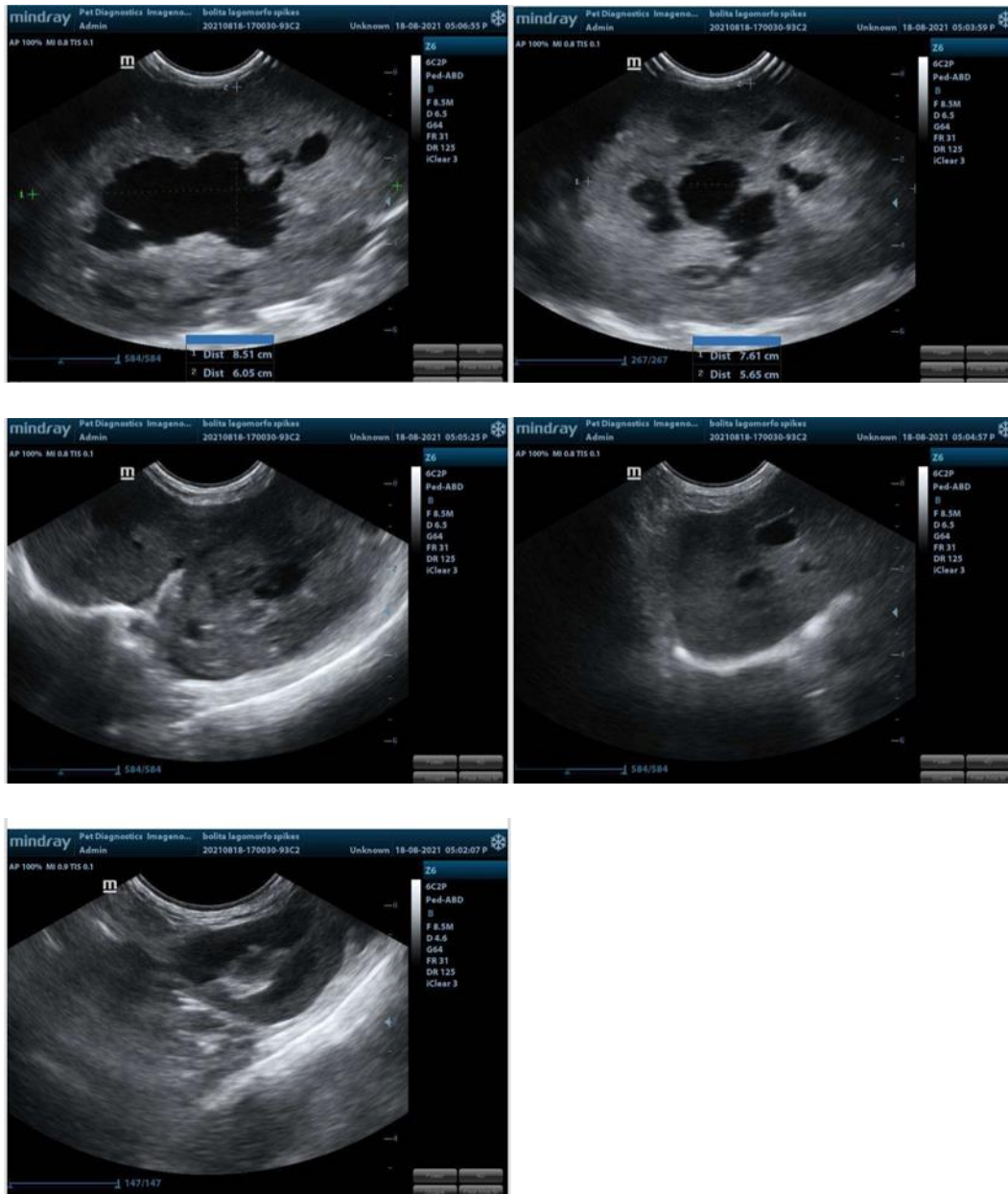


Ilustración 1. Secuencia de imágenes ecográficas de hígado

Imágenes tomadas de la historia clínica del paciente.

Hepatectomía del lóbulo lateral izquierdo

Tras el diagnóstico presuntivo de neoplasia de gran tamaño en lóbulo hepático izquierdo, se recomendó la intervención y resección del lóbulo afectado. Se procedió a realizar la intervención algunos días tras el diagnóstico, previamente a la cirugía en la preanestesia se le administró ranitidina a 2 mg/kg SC, ketamina a 5 mg/kg IV, xilacina a 1 mg/kg IV, propofol para la inducción anestésica a 5 mg/kg IV, meloxicam a 0.2 mg/kg IV, dipirona a 25 mg/kg IV, enrofloxacin como antibiótico a 10 mg/kg IV, metoclopramida a 0.5 mg/kg IV y citrato de maropitant (cerenia) a 2 mg/kg IV. Se mantuvo la anestesia general con isoflurano mediante intubación endotraqueal, se monitorizaron todos los parámetros fisiológicos, el uso de capnógrafo y oxímetro y se administró fluidoterapia con solución salina fisiológica IV a 10 mg/kg/h durante todo el procedimiento.



Ilustración 2. Tricotomía de la paciente antes del procedimiento quirúrgico

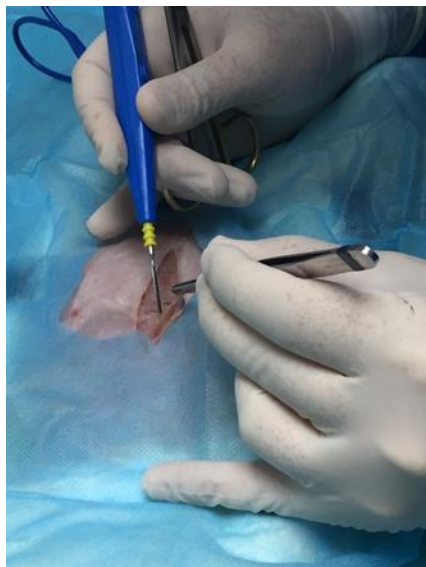


Ilustración 3. Incisión en línea media para abordaje de la cavidad abdominal

Antes de iniciar la resección, la cavidad abdominal fue explorada meticulosamente en busca de otras masas, ascitis, esplenomegalia, se exploró la totalidad del hígado y se calculó la cantidad del parénquima hepático que quedaría en caso de realizar la resección.

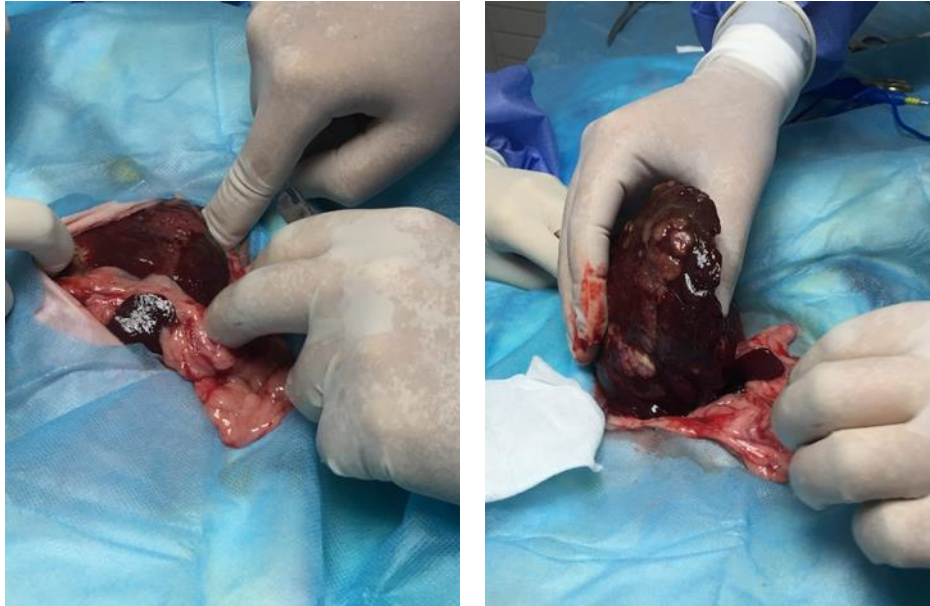


Ilustración 4. Exploración de la cavidad abdominal y exteriorización del hígado para mejor visualización de la lesión

Se identificó el lóbulo izquierdo con signos de inflamación, congestión, de aspecto y coloración anormales con una tonalidad marrón y amarilla, que lo diferenciaba del resto del parénquima sano. Según la literatura, la apariencia macroscópica puede ser nodular, masiva o difusa y el tamaño puede variar desde pocos centímetros hasta alcanzar los 10 cm, el color y la consistencia varían de una neoplasia a otra (Patnaik et al, 1980). Tras la exploración cautelosa del resto del parénquima hepático, se procedió a la resección del lóbulo afectado.

Se decidió realizar una resección en cuña ya que el tumor se encontraba ocupando todo el lóbulo izquierdo el cual podría ser retirado completamente. La resección en cuña se indica para extirpar una porción de tejido en forma de triángulo y se puede usar para extirpar un tumor y una pequeña cantidad del tejido normal que lo rodea (Diccionario de cáncer del NCI). La hepatectomía izquierda, es una intervención

que consiste en la extirpación de todo el lóbulo izquierdo anatómico del hígado, que está vascularizado por la rama izquierda de la arteria hepática y vena porta, y drenado por las venas hepáticas media e izquierda y el conducto biliar hepático izquierdo.

El control del sangrado de la superficie de sección durante la cirugía es el reto más grande, este objetivo se logra con el empleo de la técnica correcta de abordaje del parénquima hepático, con la ligadura meticulosa de los vasos y conductos biliares y con el uso del electro cauterio, disector ultrasónico o el coagulador de Argón (Ruiz, 1998)



Ilustración 5. Imágenes macroscópicas del lóbulo izquierdo luego de ser retirado

Se aprecia el cambio de coloración y congestión y el aspecto y textura rugosa.

El cierre abdominal se realizó con sutura monofilamento. Se remitieron muestras del lóbulo extirpado en formol al 10% para histopatología.

Evolución postquirúrgica

Después de la cirugía se mantuvo a la paciente en la clínica con fluidoterapia, antibióticos y medicamentos para el dolor. No se presentó ninguna complicación durante la recuperación postoperatoria y a las pocas horas de la cirugía comenzó a comer por sí sola. Se mandó tratamiento ambulatorio el mismo día del procedimiento por petición de

los propietarios y por su evolución favorable; También se recomendó revisión inmediata si se presentaba alguna novedad y ecografía de control luego de la total recuperación.

En la ecografía de control no se halló ningún cambio en la silueta ni ecogenicidad del parénquima hepático, se realizó también un hemograma y bioquímica sanguínea, en donde se presentó una normalización de la ALT.



Ilustración 6. Paciente en recuperación luego del procedimiento quirúrgico

Histopatología

Luego de la resección de la totalidad del lóbulo hepático medial izquierdo, se envían a histopatología 4 fragmentos de tejido tumoral cada uno de 2x1x1cm conservados en formol al 10%.

Los hallazgos del laboratorio fueron los siguientes:

Hallazgos macroscópicos: Fragmentos de tejido irregular, coloración beige y café, consistencia firme y estructura compacta.

Hallazgos microscópicos: Los tejidos evaluados corresponden a cortes de hígado los cuales presentan un crecimiento neoplásico caracterizado por la proliferación de hepatocitos altamente pleomórficos, con citoplasmas amplios y severamente vacuolados, que se organizan formando estructuras compactas y amplias, rodeadas por una delgada capa de tejido conectivo; Los núcleos son altamente pleomórficos y

centrales, de cromatina laxa, se evidencian 80 mitosis en 10 campos de 40X. Los límites del crecimiento parecen estar bien definidos, en la muestra evaluada los bordes quirúrgicos no están libres de células neoplásicas. No se evidencia invasión linfovascular.

Diagnóstico morfológico e interpretación: Carcinoma hepatocelular.

Discusión

Para empezar, siempre en conejos domésticos se debe descartar la encefalitozoonosis, que es una enfermedad parasitaria causada por un protozoo que afecta el encéfalo, riñones y otros tejidos de conejos, ratones, ratas, hámsteres, cobayos, perros y humanos (Flynn, 1973). Se toma siempre como diagnóstico diferencial en conejos cuando presentan signos neurológicos como pérdida de la propiocepción ya que este parásito en su forma neurológica puede variar de una alteración intermedia del comportamiento del animal hasta un daño vestibular intenso (Harcourt-Brown, 2004).

En cuanto al diagnóstico de este caso en específico, en la revisión bibliográfica los carcinomas hepatocelulares como ya he mencionado anteriormente, son neoplasias muy invasivas, en este caso la cirugía era la opción más factible debido a lo avanzado que estaba el tumor y debido al tamaño que este presentaba al momento del diagnóstico.

La remoción quirúrgica del lóbulo hepático afectado es el tratamiento de elección para las neoplasias únicas primarias del hígado como en este lagomorfo, no siendo así para los pacientes que presentan neoplasias multilobulares cuyo pronóstico es desfavorable (Garner, Raymond, Toshkov, Tennant, 2004) (Birchard, Sherding, 1996)

Las técnicas de las hepatectomías han evolucionado con el tiempo, sobre todo en lo referente al instrumental quirúrgico y a los métodos de pinzamiento vascular, pero las referencias anatómicas se han mantenido fijas. Esta en específico se realizó mediante abordaje abdominal craneal por la línea media con proyección hacia el xifoides, con esta incisión se logra una muy buena exposición que permite la resección de tumores grandes sin la necesidad de abrir el tórax (Castaing, 2011)

En cuanto a la química sanguínea podemos ver que en el resultado del primer hemograma, la hemoglobina y el hematocrito se encuentran levemente aumentados, pudiendo explicarse por una deshidratación o por una eritrocitosis transitoria que es generada por el miedo y la excitación al momento de la toma de la muestra, produciendo liberación de epinefrina generando contracción esplénica que provoca la liberación de eritrocitos a la circulación, más aún en animales “presa” como los conejos. El volumen corpuscular medio (VCM) aumentado, indicando el tamaño promedio de los eritrocitos en este caso indicando una macrocitosis, es decir, que se están liberando glóbulos rojos inmaduros pudiéndose explicar por una patología propia del hígado. Leucocitosis ligera y neutrofilia absoluta por el mismo estrés o por una inflamación aguda, puede atribuirse a la inflamación y la congestión hepática. En la bioquímica sanguínea, la AST y SGOT se encuentran aumentadas indicando algún tipo de daño hepático debido a que son enzimas que muestran específicamente el funcionamiento del hígado, esto lo podríamos también relacionar con la medición de la fosfatasa alcalina que se encuentra muy aumentada.

En el presente caso el resultado de la bioquímica sanguínea es específico de daño hepatocelular, dichos hallazgos laboratoriales junto con la ausencia de otros signos específicos de enfermedad nos hacen considerar dentro del diferencial la enfermedad hepática como etiología más probable. A nivel laboratorial, es frecuente encontrar en el conejo aumento de las enzimas hepáticas (ALT y AST) y, en menor medida, de la fosfatasa alcalina (Pignon, Donnelly y Mayer, 2013). En el hígado, la fosfatasa alcalina se encuentra en los bordes de las células que se unen para formar los conductos biliares,

tubos diminutos que drenan la bilis del hígado a los intestinos donde se necesita para facilitar la digestión de las grasas (Labtest, 2020), La FA tiene varias isoenzimas o isoformas de membrana (son enzimas que difieren en la secuencia de aminoácidos, pero que catalizan la misma reacción química); estas son: la hepática, la ósea, la placentaria, la intestinal y la inducida por glucocorticoides (Center, 2007), esta enzima también Interviene en los desórdenes colestásicos difusos o focales, neoplasias hepáticas primarias (carcinoma hepatocelular y carcinoma ductal) (Center, 1997) (Willard et al, 2002).

El hemograma pre quirúrgico muestra un aumento tanto de la hemoglobina y el hematocrito como de los eritrocitos, indicando una deshidratación aún más marcada que en el examen anterior. Se encuentra un aumento de las plaquetas explicando por la misma neoplasia hepática, se sabe que las células tumorales generan alta producción de interleucinas, una de ellas es la IL-6, que es la responsable del estímulo directo sobre los hepatocitos, induciendo mayor producción y liberación de TPO con acción directa sobre la fisiología del megacariocito (López, 2021). Continúa con leucocitosis ligera y neutrofilia absoluta y se encuentra también monocitosis relativa pudiendo darse por el proceso tumoral. Se ven crenocitos que no son significativos ya que pueden darse por hemolisis en el manejo de la muestra y las filas de Rouleaux relacionadas a inflamaciones crónicas en este caso específicamente en el hígado. En la medición de enzimas hepáticas, disminuyó las AST en comparación al examen anterior, la fosfatasa alcalina también disminuyó, pero sigue estando aumentada según los valores de referencia.

En el presente caso se podría haber realizado una medición de tiempos de coagulación como el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo parcial de tromboplastina

(TPT) que son de gran utilidad para evaluar la coagulación en estos casos en los que la cirugía se presenta como la mejor opción de tratamiento, debido al riesgo de hemorragia en un procedimiento hepático.

En cuanto a la ecografía que nos dio el diagnóstico definitivo de un tumor hepático, tenemos que según la literatura la mayoría de tumores hepáticos se localizan en el lóbulo derecho (Castellanos, 2011), no siendo así en este conejo en donde el lóbulo afectado fue el izquierdo.

Respecto al seguimiento de este caso, se podría decir que el tratamiento médico pudo ser más efectivo en caso de haber detectado el tumor más tempranamente debido a que cuando lo diagnosticaron por ecografía ya este tenía un gran tamaño ocupando la totalidad del lóbulo hepático izquierdo, Los casos descritos en la literatura veterinaria relacionan un mejor pronóstico con el temprano diagnóstico y la pronta realización de hepatectomía del lóbulo afectado (Bhandal et al, 2008).

La etiología de estos tumores primarios no se ha dilucidado, aparecen de forma espontánea en caninos y felinos y generalmente no suele estar determinada. Las causas potenciales basadas en informes de tumores hepáticos experimentales y espontáneos incluyen las aflatoxinas o nitrosaminas entre otros (Ettinger et al, 2002) (Arguello, 2001). El alto riesgo por el contacto crónico con aflatoxinas, se reporta asociado a neoplasias hepáticas como el carcinoma hepatocelular en humanos (Ross et al. 1992; Qian et al., 1994, Williams et al., 2004). Entre los hongos que se describen con mayor frecuencia como causantes de enfermedad se destaca *Aspergillus fumigatus* (Zaror, 1999), encontrado frecuentemente en el heno, dieta principal de los conejos mascota.

Conclusiones

En conclusión, una variedad de enfermedades y toxinas puede causar trastornos hepáticos en conejos, debido a que los conejos muestran signos inespecíficos de enfermedad, se recomienda en estos casos un examen realizado por un veterinario especializado en animales exóticos con experiencia con el fin de determinar qué pruebas de diagnóstico adicionales pueden ser necesarias para definir mejor la enfermedad. En los casos en que se sospeche de enfermedad hepática, pueden estar indicadas pruebas diagnósticas como analíticas, radiografías, ultrasonido y aspirados o biopsias hepáticas.

El pronóstico varía dependiendo de la gravedad de la enfermedad y la respuesta individual al tratamiento. En esta paciente la anamnesis, la exploración física adecuada, los hallazgos semiológicos y de laboratorio correlacionados y la ecografía, determinaron la presencia de una de las neoplasias hepáticas primarias menos usuales en estos animales.

Referencias

American Cancer Society medical. (2019). EASY READING If You Have Liver Cancer. April 1, 2019, de The American Cancer Society medical. Recuperado de: <https://www.cancer.org/cancer/liver-cancer/if-you-have-liver-cancer.html>

Bhandal J, Kuzma A, Starrak G. (2008) Spontaneous left medial liver lobe torsion and left lateral lobe infarction in a rottweiler. *Can Vet J.* 49,1002–1004.

Bogantes Ledezma Pilar, Bogantes Ledezma Diego, Bogantes Ledezma Sixto. (2004). Aflatoxinas. Oct. 2004, de Acta Médica Costarricense, Vol 46, N4. Recuperado de: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?Script=sci_arttext&pid=S0001-60022004000400004

Cahua U Jacqueline. 1,4, Miryam Quevedo U.2, Jesús Lescano G.2, José Bustamante L.3, Graciela Poma B.1. (2014). Patrón ecográfico de los órganos abdominales del conejo doméstico (*Oryctolagus cuniculus*). Vol 25, N 2. Recuperado de: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1609-91172014000200010

Center S. A. (1997). Fisiopatología, diagnóstico clinicopatológico y enfermedades del hígado, parte a. Ettinger S. J.; Feldman E. C. Tratado de medicina interna veterinaria. Volumen 2, cuarta edición. Editorial Intermédica. Pp 1540-1543

Decubellis J, Graham J. (2013) Gastrointestinal Disease in Guinea Pigs and Rabbits. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract.* 16(2),421-435 3.

Dualvet. (2017). El aparato digestivo del conejo. Junio 6th, 2017, de *Dualvet.*
Recuperado de: <http://dualvet.com/el-aparato-digestivo-del-conejo/>

Flynn R. (1973). Parasites of laboratory animals. Iowa (U.S.A): Iowa State University Press.

Fornier, Josep M Llovet, Jordi Bruix. (2012). Hepatocellular carcinoma. *Biomedical Research Institute*, 9822, 1245–1255. Recuperado de:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22353262/>

Gecele, Plinio. (diciembre 1986). Fisiología digestiva del conejo adulto. 2004, de Depto. De Zootecnia, Facultad Ciencias Veterinarias, Universidad de Chile. Recuperado de:

https://web.uchile.cl/vignette/monografiasveterinaria/monografiasveterinaria.uchile.cl/CD/mon_vet_completa/0,1421,SCID%253D13819%2526SID%253D418,00.html

Georges, E., Breitburd, F., Jibard, N., Orth, G. (1985). Two Shope Papillomavirus-Associated VX2 Carcinoma Cell Lines with Different Levels of Keratinocyte Differentiation and Transplantability. *J. Virol.* 55(1), 246-250.

Graham J.E, Orcutt J.C, Casale S.A, et al. (2014). Liver lobe torsion in rabbits: 16 Cases *J Exot Pet Med*; Vol 23, N3.

Harcourt-Brown F.M (2004). Encephalitozoon cuniculi Infection in Rabbits. *Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine*. 13 (2),86-93.

Lichtenberger M, Lennox A. (2010) Updates and Advanced Therapies for Gastrointestinal Stasis in Rabbits. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract*. Vol 13, N3.

Ocampo Andrade Antonio. (2009). Finalización de conejos de engorda a un costo menor. Mayo 2009, de universidad autónoma agraria antonio narro unidad laguna. Recupeado de: <http://repositorio.uaaan.mx:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/2953/ANTONIO%20OCAMPO%20ANDRADE.pdf?Sequence=1&isallowed=y>

Pier A, Cysewski S, Richard J. (1980) Implications of micotoxins in animal disease. *J Am Vet Med Assoc*. 176,719-24.

Ruiz Eloy (1998) Médico Asistente del Departamento de Abdomen. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Tratamiento quirúrgico del Hepatocarcinoma. Vol 18, N1. *Revista de Gastroenterología del Perú*. Recuperado de: https://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/gastro/vol_18s1/hepatocarcinoma.htm

Sánchez de León Sierra Juan Luis. (2014). Conejos: El hígado (2ª parte) Enfermedades Hepáticas. Enero 16, 2014. Recuperado de: <https://veterinarioexoticosmadrid.wordpress.com/2014/01/16/conejos-el-higado-2parte-enfermedades-hepaticas/>

Sonoda, A., Nitta, N., Nitta-Seko, A., Ohta, S., Nagatani, Y., Mukaisho, K., Otani, H., Tsuchiya, K., Takahashi, M., Murata, K. (2011). Time-Course Studies of Implanted Rabbit VX2 Liver Tumors to Identify the Appropriate Time for Starting Hepatic Arterial Embolization in Animal Models. *Oncol.* 80, 92-96.

Varela N. (2006). Hepatitis de probable origen tóxico en un conejo doméstico (*Oryctolagus cuniculus*, Linnaeus): reporte de caso y discusión sobre la toxicidad asociada a aserrín y viruta de cedro y pino. Vol 2, N1. Recuperado de: <https://www.revistas.veterinariosvs.org/index.php/cima/article/view/92>