

XIV Congreso Andaluz de Veterinarios

perros explican la amplia desviación estándar de los grupos.

Los resultados obtenidos parecen demostrar que el NGAL urinario es un biomarcador de utilidad en la detección temprana de enfermedad renal, con alta fiabilidad en su interpretación. Sin embargo, para generalizar su uso en medicina canina debe desarrollarse un método económico, fiable, efectivo y fácil de usar⁷.

CONCLUSIONES

La concentración de NGAL en plasma y orina en perros con leishmaniosis, pone de manifiesto la existencia de daño tubular renal. La concentración de

NGAL plasmático detecta daño tubular en ERC en perros con leishmaniosis proteinúricos y no azoémicos. El ratio uNGAL/Cr lo detecta en perros con leishmaniosis asintomáticos, no proteinúricos y no azoémicos.

REFERENCIAS

1. Polzin DJ. A step-wise approach to managing chronic kidney disease: application of evidence based medicine. *J. Vet. Emerg. Crit. Care.* 2013, 23: 205-215.
2. Ribeiro RA, Teixeira-Neto RG, Belo VS, Ferreira EC, Schalling HD, Silva ES. Ability of immunodiagnostic test to differentiate between dogs naturally infected with *Leishmania infantum* and *Leishmania*-Vaccinate dogs. *Vet. Res. Commun.* 2015, 39, 87-95.
3. Solano-Gallego, L. Miró, G., Koutinas, A., Cardoso, L., Grazi Pennisi, M., Ferrer, L., Bourdeau, P., Oliva, G., Baneth, G. (2011). *LeishVet guidelines for the*

practical management of canine leishmaniosis. *Parasit. Vectors.* 20, 40-86.

4. Esch K, Schaut R, Lamb IM, Clay G, Morais AL, do Nascimento PR. et al. Activation of autophagy and NLR family, pyrin domain containing 3 inflammasome during *Leishmania infantum*-associated glomerulonephritis. *Am J Pathol.* 2015, 185- 192.
5. Makris K, Rizos D, Kafkas N, Haliassos A. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a new biomarker in laboratory medicine. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2012, 50, 1519-1532.
6. Steinbach, S., Weis, J., Schweighauser, A., Francey, T., Neiger, R. (2014). Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in dogs with acute kidney injury or chronic kidney disease. *J. Vet. Intern. Med.* 28, 264-269.
7. Lee J, Hu Y, Lin S, Chang T, Lin Y, Wong L et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute canine kidney injury. *BMC Vet Res.* 2012, 8, 248- 254.

Estudio retrospectivo de perros con trombocitopenia inmunomediada

AUTORES: Paula Miranda, Carmen Pineda, Ignacio López – Universidad de Córdoba

RESUMEN

La trombocitopenia inmunomediada (TIM) es una enfermedad sanguínea en la que las plaquetas son destruidas prematuramente por los macrófagos. Esto ocurre a causa de una pérdida del reconocimiento antigénico donde los autoanticuerpos se depositan sobre la superficie plaquetar desencadenando la fagocitosis. La TIM puede ser clasificada en primaria o secundaria en función de su etiología pero siempre se caracteriza por conteos plaquetarios bajos y por heterogeneidad en el fenotipo de sangrado entre los individuos afectados. Mediante este estudio retrospectivo, se ha querido comparar esa heterogeneidad clínica, la evolución de la enfermedad, el tratamiento prescrito y los posibles efectos secundarios, las enfermedades concomitantes, el tiempo de hospitalización, el tiempo de supervivencia, así como el pronóstico en siete pacientes de especie canina que padecían la enfermedad. Con este estudio hemos concluido en que existe una predisposición racial al padecimiento de la enfermedad, que existen métodos de combinación farmacológica inmunosupresora que pueden hacer que las tasas de supervivencia aumenten, que cada

paciente tiene manifestaciones clínicas sin correlación con su conteo plaquetario dando lugar a la necesidad de tratamientos individualizados y que la batería de fármacos con la que contamos en la actualidad provoca, con una incidencia alta, efectos secundarios. Finalmente debemos conocer que existen pacientes cuya tasa de regeneración de plaquetas en médula ósea es mayor a la de destrucción, dando lugar a conteos plaquetarios dentro de rangos normales sin necesidad de tratamientos inmunosupresores de por vida.

INTRODUCCIÓN

La trombocitopenia inmunomediada (TIM) es una enfermedad sanguínea donde los macrófagos, por una falta de autotolerancia, provocan una destrucción prematura de plaquetas al fagocitar los autoanticuerpos unidos a la superficie plaquetaria¹. Esta puede ser clasificada en primaria; causada sin una etiología subyacente diagnosticable y secundaria; resultado de una etiología subyacente infecciosa (principalmente transmitidos por artrópodos; *Leishmania*, *Babesia*, *Ehrlichia*, *Rickettsia* y *Anaplasma*), inflamatoria, neoplásica o inducida por fármacos o vacunas².

Los signos clínicos suelen ser los característicos de un trastorno hemostático primario. La hemorragia espontánea generalmente no ocurre hasta que el recuento de plaquetas disminuye a <30,000-50,000 plaquetas/ μ L aunque existe una correlación pobre entre el recuento absoluto de plaquetas y la probabilidad de hemorragia grave³.

El examen físico revela petequias, equimosis, hematomas, hemartrosis, epistaxis, hemorragia gastrointestinal, hemorragia oral, hemorragia vaginal, hemoptisis y/o hematuria².

Otros signos no específicos incluyen letargo, anorexia, rigidez o debilidad. La trombocitopenia también se puede descubrir de manera accidental durante controles de salud de rutina, e incluso, los perros con concentraciones de plaquetas inferiores a 10.000 / μ L pueden estar alerta sin signos clínicos de enfermedad⁴. Además existen múltiples neoplasias malignas asociadas a la trombocitopenia tales como el hemangiosarcoma, el linfoma y el melanoma².

MATERIAL Y MÉTODOS

En este estudio retrospectivo se identifican y seleccionan 7 pacientes de

XIV Congreso Andaluz de Veterinarios

especie canina que iniciaron el estudio en el Hospital Clínico Veterinario (HCV) de la Universidad de Córdoba en Noviembre de 2012 hasta Noviembre de 2017 y fueron diagnosticados con trombocitopenia inmunomediada. El principal criterio de inclusión ha sido padecer un conteo plaquetario inferior a 60.000/ μ L en algún momento del estudio.

Métodos de laboratorio:

Realización del examen físico, del hemograma y de pruebas bioquímicas séricas, test de anticuerpos antiplaquetarios y pruebas frente a determinadas enfermedades infecciosas cuya prevalencia es mayor en nuestra zona (leishmania, ehrlichia, dirofilaria, anaplasma, borrelia).

Pacientes seleccionados:

La población contaba con perros diagnosticados con Trombocitopenia Inmunomediada Primaria (n=4), perros con Trombocitopenia Inmunomediada Secundaria (n=2) y un cachorro con Síndrome de Evans; padecimiento de Anemia Hemolítica Inmunomediada junto con Trombocitopenia Inmunomediada.

Entre ellos se incluían razas como Cocker (n=2), Pitbull (n=1), Perro de Agua (n=2), Bouvier de Flandes (n=1) y Bóxer (n=1). Había cuatro machos fértiles y tres hembras; dos ovariectomizadas y una no. La media de edad en el momento de la presentación fue de 5,7 años (rango de 4 meses a 11 años) y la media de peso fue de 24,1 kg (rango de 14,7 Kg a 34,7 Kg). Los datos analíticos presentados indicaban un recuento plaquetario por debajo del límite inferior. No todos los perros tuvieron evidencia clínica de sangrado en el momento de la presentación.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la trombocitopenia inmunomediada, el factor predisponente más significativo es el trasfondo genético así como la raza, edad, género y estilo de vida. Según nuestro estudio un factor predisponente observado fue el pertenecer a la raza Cocker Spaniel. En concreto dos de los siete perros pertenecían a esta raza. Según varios estudios, ésta entre otras tiene

predisposición genética a padecer TIM^{1,4}.

Durante nuestro estudio, hemos encontrado todo tipo de manifestaciones hemorrágicas en los pacientes (Tabla 1) pero, cabe destacar que no existe una correlación directa entre el conteo plaquetario y la gravedad de la sintomatología puesto que había pacientes que no tuvieron que recibir cuidados intensivos con una trombocitopenia severa (Tabla 2). Hay estudios que corroboran estos resultados obtenidos y, según ellos, esta heterogeneidad perjudica a los clínicos a la hora de decidir qué pacientes necesitan un tratamiento más agresivo⁵.

Las manifestaciones clínicas más comunes en los perros con TIM en nuestro estudio (Tabla 1) fueron, letargia o decaimiento, fiebre y linfadenomegalia (3/7). De forma frecuente melena, hematuria, petequias o equimosis (2/7). Menos frecuente, presentaron hematemesis, desprendimiento de retina o epistaxis (1/7).

En cuanto al hemograma, alteraciones como anemia (6/7), reticulocitosis (4/7), leucocitosis (4/7) o aumento del volumen plaquetario (4/6) fueron las más frecuentes.

En cuanto a cambios en los parámetros bioquímicos, se manifestaron más alteraciones hepáticas con aumento de la AST y ALT (4/7) que urea elevada (2/7).

Para llegar a un diagnóstico definitivo en nuestro estudio, nos basamos en las manifestaciones clínicas y analíticas, la comprobación real de la trombocitopenia mediante el frotis, el uso del test de anticuerpos antiplaquetarios (dando en ambos pacientes que se usó un resultado dudoso y confirmando su poca especificidad para identificar la enfermedad primaria⁶) y la respuesta al tratamiento corticoideo e inmunosupresor. En numerosas ocasiones será la respuesta al tratamiento la que nos confirme el diagnóstico, ya que ante la sospecha deberíamos instaurarlo aunque no tengamos confirmado el diagnóstico.

Manifestaciones clínicas	Número de pacientes	Alteraciones hematológicas	Número de pacientes
Decaimiento	3	Anemia	6
Fiebre	3	Reticulocitosis	4
Linfadenomegalia	3	Leucocitosis	4
Hematemesis	1	Trombocitopenia <100.10 ³ / μ L	3
Melena	2	Trombocitopenia <60.10 ³ / μ L	1
Hematuria	2	Trombocitopenia <30.10 ³ / μ L	3
Petequias o equimosis	2	Volumen plaquetario aumentado*	4
Epistaxis	1	Urea elevada	2
Hemorragias oculares	2	Enzimas hepáticas elevadas	4
Desprendimiento de retina	1	*El volumen plaquetario ha sido medido en seis de los siete perros sometidos al estudio en algún momento del transcurso de éste.	
Uveítis	2		

Tabla 1. Manifestaciones clínicas y alteraciones hematológicas de los pacientes sometidos al estudio retrospectivo (N=7).

Manifestaciones clínicas	Valores plaquetarios
Paciente 1: Decaimiento, T ^a 39,5° y linfadenomegalia submandibular izquierdo y preescapular izquierdo.	TIM leve 83. 10 ³ / μ l
Paciente 2: Melena	TIM grave 26. 10 ³ / μ l
Paciente 3: Hemorragia iris OD, miosis pupila derecha, decaimiento, petequias generalizadas, sangre fresca lado derecho de la boca.	TIM grave 6. 10 ³ / μ l
Paciente 4: Petequias, epistaxis, equimosis generalizada, hematemesis, melena y decaimiento.	TIM moderada 64. 10 ³ / μ l
Paciente 5: Ceguera por desprendimiento de retina del OI, hemorragias en segmento posterior y en retina del mismo ojo. Uveítis hipertensiva OI.	TIM moderada 39. 10 ³ / μ l
Paciente 6: Dolor a la hiperextensión de las EP.	TIM leve 131. 10 ³ / μ l
Paciente 7: Linfadenomegalia generalizada, T ^a 39,6°C y uveítis posterior.	TIM grave 30. 10 ³ / μ l

Tabla 2. Manifestaciones clínicas y valores plaquetarios de los pacientes del estudio (N=7).

XIV Congreso Andaluz de Veterinarios

La trombocitopenia inmunomediada puede ser tratada mediante fármacos inmunosupresores y estimulantes de los megacariocitos. Según nuestro estudio nos hemos visto en la necesidad de tratar a los pacientes de por vida, variando las dosis o, incluso, retirando alguno de ellos frente a contajes plaquetarios normales o aparición de efectos no deseados. Principalmente hemos utilizado prednisona y azatioprina para el mantenimiento de nuestros pacientes y vincristina para cuadros agudos, ya que ésta tiene un efecto estimulante frente a los megacariocitos y evita la fagocitosis de plaquetas⁷. Prednisona como tratamiento único fue usado para dos pacientes (2/7), de forma conjunta con azatioprina tres pacientes (3/7) y de forma conjunta con vincristina en una paciente (1/7). El tratamiento conjunto con prednisona, azatioprina y vincristina solo fue necesario para una paciente (1/7).

En nuestro estudio la supervivencia fue algo mayor en aquellos pacientes que fueron tratados con prednisona y azatioprina de forma conjunta. Hay que decir que estos pacientes no necesitaron tratamientos de urgencias y por ello su tasa de supervivencia puede ser mayor.

A causa de los tratamientos prolongados hemos presenciado efectos secundarios tanto de la prednisona; PU/PD, polifagia, leucograma de estrés (3/7) y abdomen péndulo (1/7) debido al Cushing iatrogénico, como de la azatioprina. La azatioprina puede dañar el hígado y el sistema gastrointestinal⁷. Nuestros pacientes tras un tratamiento prolongado de azatioprina (n=4) sufrieron alteración de las enzimas hepáticas, de vías biliares (2/4) y diarrea (2/4). Cabe destacar que tras la disminución de la dosis o la retirada del fármaco junto con la prescripción de antidiarreicos o protectores hepáticos, los daños remitieron en todos los pacientes.

Los pacientes sometidos a nuestro estudio, además de padecer TIM han padecido enfermedades o dolencias concomitantes. No existen evidencias de que ninguna de las afecciones diagnosticadas esté relacionada con la TIM, salvo las neoplasias. Las neoplasias pueden ser la causa de la TIM o, por el contrario, la TIM ser predisponente

a padecer determinados tipos de tumores como linfomas, tumores hemáticos⁴ (hemangiosarcoma) y melanomas². En nuestro estudio, dos pacientes fueron diagnosticados con neoplasias; uno padecía TIM primaria y tras estar cuatro años con su tratamiento, se le diagnosticó un linfoma; el segundo paciente padecía TIM secundaria y la naturaleza de su neoplasia fue desconocida por falta de pruebas.

Existen enfermedades asociadas a la TIM como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide y el pénfigo o que acompañan a la TIM como la anemia hemolítica inmunomediada o la poliartritis juvenil en Akitas⁴. Solo un paciente diagnosticado con Síndrome de Evans sufrió paralelamente TIM y AHIM.

El pronóstico de la TIM en perros se describe con una supervivencia del 70 al 93%⁴. En nuestro estudio, hay tiempos de supervivencia muy dispares en función de la clínica, los contajes plaquetarios y la respuesta a los tratamientos. Desde el inicio del estudio hasta nuestros días siguen con vida 4/7 de los pacientes. Por el contrario, han fallecido un 3/7 de los pacientes pero solo uno debido a la TIM, el resto fueron eutanasiados a causa de una neoplasia.

CONCLUSIONES

Tras el análisis de los resultados y sabiendo las limitaciones que tiene nuestro estudio debido al bajo número de pacientes, llegamos a las siguientes conclusiones sobre la Trombocitopenia Inmunomediada:

La TIM es una enfermedad sanguínea en la que existe una predisposición racial a su padecimiento, al igual que ésta, puede predisponer a padecer algunos tipos de neoplasias. Se caracteriza por conteos plaquetarios bajos y por manifestaciones hemorrágicas, pero hay casos en los que no hay una correlación entre la sintomatología del paciente y su contaje plaquetario. Del mismo modo, hay que saber que las manifestaciones clínicas de la TIM primaria y la secundaria son iguales y no se debe hacer un diagnóstico presuntivo solo con explorar al paciente.

Tras el diagnóstico, que puede ser confirmado en algunos casos gracias a la respuesta al tratamiento, debemos prescribir inmunosupresores, sabiendo que la combinación de prednisona y azatioprina dan buenos resultados. Además, es interesante combinar la azatioprina con un hepatoprotector para evitar efectos secundarios. El tratamiento estabiliza y elimina posibles brotes existiendo pacientes que no necesitan tratamiento de por vida.

REFERENCIAS

1. Lewis, D. Immune-mediated thrombocytopenia. In: Day, M., Mackin, A., Littlewood, J. Manual of canine and feline haematology and transfusion medicine. Ames (USA): BSAVA; 2001. 119-227.
2. Cummings, F., Rizzo, S. Treatment of presumptive primary immune-mediated thrombocytopenia with mycophenolate mofetil versus cyclosporine in dogs. Journal of small animal practice [Internet]. 2017 [citado 12 Abr 2018];58:96-102.
3. Balog, K., Huang, A., Sum, S., Moore, G., Thompson, C., Scott-Moncrieff, J. A Prospective Randomized Clinical Trial of Vincristine versus Human Intravenous Immunoglobulin for Acute Adjunctive Management of Presumptive Primary Immune-Mediated Thrombocytopenia in Dog. J Vet Intern Med [Internet]. 2013 [citado 26 May 2018]; 27:536- 541.
4. Scott, M., Ari Jutkowitz, L. Immune-mediated thrombocytopenia. In: Weiss, D., Wardrop, K. Schalm's veterinary hematology. sexta edición. Ames (USA): Wiley-Blackwell; 2010. 586-595.
5. LeVine, D., Birkenheuer, A., Brooks, M., Nordone, S., Bellinger, D., Jones, S., Fischer et al. A novel canine model of immune thrombocytopenia: has immune thrombocytopenia (ITP) gone to the dogs?. BJH [Internet]. 2014 [citado 10 Jun 2018];167: 110-120.
6. Scuderi, M., Snead, E., Mehain, S., Waldner, C., Epp, T. Outcome based on treatment protocol in patients with primary canine immune-mediated thrombocytopenia: 46 cases. Can vet J [Internet]. 2016 [citado 21 Jun 2018]; 57: 514-518.
7. Whitley, N., Day, M. Immunomodulatory drugs and their application to the management of canine immune-mediated disease. Journal of small animal practice [Internet]. 2011 [citado 4 Jul 2018];52:70-85.