

**UNIVERSIDAD NACIONAL
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE MEDICINA VETERINARIA**

**MEDICINA INTERNA DE LA HEPATITIS CRÓNICA
EN CANINOS**

**TRABAJO FINAL DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO
ACADÉMICO DE LICENCIATURA EN
MEDICINA VETERINARIA**

PRÁCTICA DIRIGIDA

**AUTOR:
CÉSAR LORÍA CERVANTES**

**TUTOR:
DR. MAURICIO JIMÉNEZ SOTO**

**LECTORES:
DRA. NANCY ASTORGA MIRANDA
DRA. ANA MENESES GUEVARA**

CAMPUS PRESBITERO BENJAMÍN NUÑEZ

2009

**Universidad Nacional
Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela de Medicina Veterinaria**

Medicina Interna de la Hepatitis Crónica en Caninos

Modalidad: Práctica dirigida

**Trabajo Final de Graduación para optar por el Grado Académico
Licenciatura en Medicina Veterinaria**

César Loría Cervantes

**Campus Presbítero Benjamín Núñez
2009**

APROBACIÓN DEL TRIBUNAL EXAMINADOR

Medicina Interna de la Hepatitis Crónica en Caninos

Dr. Jorge Quirós Arce (Decano)

Firma _____

Dra. Laura Castro Ramírez (Directora)

Firma _____

Dr. Mauricio Jiménez Soto (Tutor)

Firma _____

Dra. Nancy Astorga (Lectora)

Firma _____

Dra. Ana Meneses Mora (Lectora)

Firma _____

Fecha: _____

DEDICATORIA

A mi madre que es mi principal modelo a seguir.

A mi núcleo familiar, que son mi principal apoyo.

A mi tutor y amigo Dr. Mauricio Jiménez por su exigencia y paciencia.

A Arak y Zaire que me acompañan.

A Adri.

AGRADECIMIENTOS

A mis compañeros, principalmente a mi grupo de internado.

A la Dra. Nancy Astorga por su valiosa ayuda.

A la Dra. Meneses por su apoyo.

A todo el personal de la Escuela de Medicina Veterinaria.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

| | Pág. |
|---|------|
| TRIBUNAL EXAMINADOR..... | i |
| DEDICATORIA..... | ii |
| AGRADECIMIENTOS..... | iii |
| INDICE DE CONTENIDOS..... | iv |
| INDICE DE CUADROS..... | vi |
| INDICE DE FIGURAS..... | vii |
| LISTA DE ABREVIATURAS..... | viii |
| RESUMEN..... | ix |
| ABSTRACT..... | xi |
| 1. INTRODUCCIÓN..... | 1 |
| 1.1. Antecedentes y Marco Teórico..... | 1 |
| 1.2. Hepatitis crónica canina..... | 3 |
| 1.2.1. Enfermedad hepática inducida por drogas..... | 4 |
| 1.2.2. Predisposición familiar..... | 5 |
| 1.2.3. Causas infecciosas..... | 7 |
| 1.2.4. Hepatitis lobular disecante..... | 9 |
| 1.2.5. Hepatitis crónica idiopática..... | 9 |
| 1.3. Justificación..... | 9 |
| 1.4. Objetivos..... | 11 |
| 1.4.1. Objetivo general..... | 11 |
| 1.4.2. Objetivos específicos..... | 11 |
| 2. METODOLOGIA: MATERIALES Y METODOS..... | 12 |
| 2.1. Lugar de estudio..... | 12 |
| 2.2. Animales del estudio..... | 12 |
| 2.3. Abordaje..... | 13 |
| 3. RESULTADOS Y DISCUSION..... | 16 |
| 4. CASOS CLINICOS..... | 26 |
| 5. CONCLUSIONES..... | 30 |
| 6. RECOMENDACIONES..... | 32 |

| | Pág. |
|------------------------------------|------|
| 7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 33 |
| 8. ANEXOS..... | 35 |

ÍNDICE DE CUADROS

| | Pág. |
|--|------|
| Cuadro 1. Casuística: realizada entre el 14 de mayo al 31 de octubre..... | 16 |
| Cuadro 2. Distribución de porcentajes con respecto a la casuística total de pacientes caninos según órgano primario afectado..... | 16 |
| Cuadro 3. Distribución de síntomas clínicos presentados por caninos con enfermedad hepática | 17 |
| Cuadro 4. Principales formas de diagnóstico utilizadas en caninos..... | 19 |
| Cuadro 5. Alteraciones del perfil bioquímico hepático en caninos con enfermedad hepática..... | 21 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | Pág. |
|--|------|
| Figura 1. Caso clínico 1..... | 26 |
| Figura 2. Toma de biopsia hepática..... | 27 |
| Figura 3. Caso clínico 2..... | 28 |

LISTA DE ABREVIATURAS

ADN: Ácido desoxirribonucleico

ALT: Alanino aminotrasferasa

AST: Aspartato aminotrasferasa

BUN: Nitrógeno ureico

EMV: Escuela de Medicina Veterinaria

HAC: Hepatitis activa crónica

HEMS: Hospital de Especies Menores y Silvestres de la Escuela de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional

HIC: Hepatitis infecciosa canina

SAP: Fosfatasa alcalina (siglas en inglés)

UNA: Universidad Nacional de Costa Rica

RESUMEN

La presente práctica dirigida se realizó en las instalaciones del Hospital de Especies Menores y Silvestres de la Escuela de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional (HEMS) ubicado en Lagunilla de Heredia, Costa Rica, durante un periodo de 25 semanas entre el 14 de mayo al 31 de octubre del año 2007 y consistió en la evaluación de todos los pacientes ingresados con sintomatología de enfermedad hepática. En total se atendió 36 pacientes con anormalidades hepáticas.

Las enfermedades hepáticas son comunes en caninos, sin embargo, este órgano posee una mucha capacidad de regeneración y una gran reserva estructural y funcional. La enfermedad crónica hepática está caracterizada por una destrucción gradual del tejido hepático conforme avanza el tiempo, muchos pacientes no muestran signos clínicos hasta que la disfunción es moderada o severa. A esto se le suma sintomatologías inespecíficas como lo son anorexia, depresión, vomito, diarrea, pérdida de peso, poliuria, etc.

Las pruebas de laboratorio no permiten conocer en su totalidad el estado funcional del hígado y la falta de especificidad de muchos exámenes hacen difícil su interpretación. Es así como los diagnósticos de alteraciones hepatobiliares realmente representan un verdadero reto. Por ejemplo, el tipo específico de hepatitis crónica solo puede ser determinado mediante la realización de una biopsia hepática. Los análisis de laboratorio proveerán evidencia de daño persistente y disfunción, identificando entonces la necesidad de realizar una biopsia hepática. Dicha biopsia se requiere para llegar a un diagnóstico definitivo de hepatitis crónica, y así caracterizar la fibrosis, determinar si hay progresión a cirrosis (la cirrosis por definición es irreversible y posee un mal pronóstico) y cuantificar los niveles de cobre en el hígado.

De los 36 casos de pacientes con anormalidades hepáticas analizados en este trabajo, aunque la mayoría de los exámenes de laboratorio (química sanguínea, urianálisis, etc.) y de

exámenes de imagen (ultrasonido y rayos x) indicaban la necesidad de realizar biopsia hepática a estos pacientes, solamente a 3 de ellos se les realizó dicha biopsia. Otros 3 diagnósticos se realizaron post-mortem (necropsia). Esto se debe principalmente a razones económicas y a la negativa de los propietarios de los pacientes a realizar este examen histopatológico, por lo tanto, solamente se reportan 6 diagnósticos definitivos; de los cuales 3 casos presentaron enfermedad hepática crónica. Debido a esto, se le dio mucha relevancia al resto de exámenes colaterales y no tanto a los resultados histopatológicos.

ABSTRACT

The following supervised practice was conducted at the facilities of the Hospital of Minor Species of the National University Veterinary Medicine School located at Lagunilla of Heredia, Costa Rica for a period of 25 weeks between May 14th and October 31st of 2007, which consisted in an evaluation of all the patients that were admitted showing symptoms of liver disease. As a total, 36 patients were checked showing hepatic abnormalities.

Liver diseases are common in canines; however, this organ has not only a great capacity for regeneration but also a tremendous structural and functional reserve. Chronic liver disease is marked by the gradual destruction of liver tissue over time, which means that many patients show no clinical signs until such dysfunction is in its intermediate or final stages. Additionally, some symptomatic conditions—such as anorexia, depression, vomiting, diarrhea, weight loss, polyuria, and so on—contribute to this scenario.

Laboratory tests do not fully disclose the functional status of the liver and the lack of specificity in other tests makes it difficult to interpret them. Thus, diagnosing liver abnormalities actually represent a real challenge. For instance, the specific type of chronic hepatitis can only be determined by a liver biopsy. Laboratory tests will provide evidence of persistent damage and dysfunction, identifying then the need for a liver biopsy. Such a biopsy is required to reach a conclusive diagnosis of chronic hepatitis, characterize the extent of fibrosis and determine if there is progression to cirrhosis (by definition, it is an irreversible illness having a poor long-term prognosis), and quantify hepatic copper levels.

Of the 36 cases of patients with liver abnormalities analyzed in this research—despite that the majority of the laboratory tests (blood chemistry, urinalysis, etc.) and image examinations (ultrasound and x-rays) indicated the need for a liver biopsy in all of those patients—only in three of them a biopsy was carried out. Another 3 diagnoses were done post-

mortem (autopsy). This was mainly due to economic reasons and the refusal of the patients' owners to authorize the performance of this histopathological review. As a result, only six reported diagnoses were finalized, of which 3 cases showed chronic liver disease. Consequently, great importance was given to the rest of the collateral reviews and not so much to the histopathological results.

1.INTRODUCCIÓN

1.1. Antecedentes y Marco Teórico

La hepatitis crónica es un grupo heterogéneo de enfermedades inflamatorias necrotizantes del hígado. Histológicamente se caracterizan por necrosis e infiltrado inflamatorio, desde la zona portal a la periportal. El infiltrado inflamatorio generalmente está compuesto por linfocitos, células plasmáticas, macrófagos y neutrófilos, en distintas proporciones (Ettinger, 2000).

Las hepatitis crónicas generalmente llevan a una insuficiencia hepática crónica. Esta última se caracteriza por un intercambio de parénquima funcional por tejido conectivo (colágeno). Este tejido cicatricial es consecuencia de cualquier injuria celular; y que al no ir acompañada de neogénesis vascular, genera áreas hipóxicas que aumentan y perpetúan las áreas inflamadas. El término hepatitis crónica en medicina veterinaria se refiere a una descripción morfológica con características que sugieren la progresión de una cirrosis y ésta se clasifica de acuerdo a sus causas en: hepatitis crónica por predisposición familiar, infecciosa, inducida por drogas, hepatitis lobular disecante y hepatitis crónica idiopática (Ettinger, 2000).

Durante los últimos años se han publicado numerosos artículos describiendo un síndrome de enfermedad de los perros denominado hepatitis activa crónica (HAC) (Twedt, 1990). En la medicina humana, la HAC fue reconocida desde los años 50, no obstante, en los últimos 35 años se realizó un gran progreso en términos de la comprensión de la etiología, patogenia, diagnóstico y terapia de esta enfermedad en humanos (Twedt, 1990). En la población canina, la HAC equivale a la hepatitis sensible a esteroides, cuyo estudio evoluciona constantemente en nuestros días (Willard, Tuesten y Turnwald, 2003).

Un trabajo realizado con pacientes (caninos y felinos) provenientes de diferentes clínicas y hospitales del Valle Central en Costa Rica acerca de la aplicación de las técnicas

invasivas—laparoscopia, biopsia percutánea, citología por aspiración a ciegas y biopsia quirúrgica, en el abordaje de las enfermedades hepatobiliares en perros y gatos, documenta que las patologías de tipo inflamatorio fueron las de mayor presentación (en un total de 6 casos) (Salas, 2004).

Aunque la incidencia de la cirrosis hepática en el perro aún no ha sido determinada, sin embargo un estudio realizado en México por la Asociación Mexicana de Médicos Veterinarios (Ammvepe), mostró que el 15% de los pacientes con afección hepática los cuales se les realizó biopsia hepática, presentaban cirrosis (Arreola-Osorio y Alanís-Calderón, 1995).

El espectro global de la hepatitis crónica canina apenas está comenzando a ser apreciado, en los últimos años se ha identificado un número de agentes etiológicos diferentes que llevan a la hepatitis crónica en perros. Además, diversas razas caninas parecen tener predisposiciones genéticas para desarrollar enfermedad hepática inflamatoria crónica (Twedt, 1990). Según Solano, (2002), la predisposición familiar a desarrollar hepatitis crónica ha sido sugerida en estudios demográficos, patológicos y casos clínicos.

Ésta predisposición familiar a desarrollar hepatitis crónica existe en algunas razas, aunque la causa no está muy clara. Algunas de las razas son Bedlington Terriers, West Highland White Terriers (ambas razas asociadas a la hepatitis por acumulación de cobre o toxicosis por cobre), Doberman Pinscher (predominantemente afecta hembras adultas), Cocker Spaniel , Skye Terrier, Labrador Retriever. Se sospecha de predisposición genética de muchas razas pero no se ha logrado comprobar por estudios científicos o éstos están inconclusos (Nelson, 2000).

Estudios realizados por el Departamento de Patobiología Veterinaria, Escuela de Medicina Veterinaria, Universidad de Minnesota, St. Paul 55108, Estados Unidos, encuentran en 10 casos de 21 perros con hepatitis crónica muy elevados los anticuerpos de la proteína de membrana anti-hígado con respecto al grupo control de perros sanos (Weiss y Armstrong,

1995), lo cual ha permitido identificar un marcador genético para la toxicosis por cobre en el Bedlington Terrier, ya que se estima que el 25% de los Bedlington Terriers poseen éste desorden (muestran enfermedad clínica) y el 50% de ellos son portadores (ellos no mostrarán enfermedad clínica, pero pueden transmitir el desorden a futuras generaciones) (Crook, 2007).

1.2. Hepatitis crónica canina

Es un grupo heterogéneo de patologías inflamatorias necrotizantes. Histológicamente, los linfocitos y células plasmáticas son el infiltrado inflamatorio predominante. Con algunas excepciones, la etiopatogénesis, historia natural, y tratamiento óptimo de éstos desordenes en perros son desconocidos (Ettinger, 2000).

Las hepatitis crónicas generalmente llevan a una insuficiencia hepática crónica, esta última se caracteriza por un intercambio de parénquima funcional por tejido conectivo (colágeno). El tejido cicatrizal es consecuencia de cualquier lesión celular; y que al no ir acompañada de neogénesis vascular, genera áreas hipóxicas que aumentan y perpetúan las áreas inflamadas. El grado máximo de este proceso es la cirrosis hepática con microhepatia (Ettinger, 2000), la cual se caracteriza histopatológicamente por la formación de nódulos regenerativos desorganizados (sin la generación de vasculatura correspondiente).

La acumulación de cobre en el hígado, enfermedades infecciosas (hepatitis infecciosa canina, leptospirosis etc.) e inmunomediadas, son algunos de los factores que pueden ocasionar daño hepático crónico (Greene, 1998). Así como también el uso de drogas (ej. el acetaminofén, primidona, fenobarbital, griseofulvina, carprofeno, etc.), pueden ocasionar hepatitis crónica (Papich, 2001). La fibrosis comúnmente ocurre como consecuencia de daño hepático e inflamación en hepatitis crónica, independientemente de la causa (Kirk, 2000). La cirrosis hepática es un estado terminal e irreversible caracterizado por la presencia de nódulos regenerativos y fibrosis que conduce a una desorganización en la arquitectura del hígado

(Arreola-Osorio y Alanís-Calderón, 1995). La eliminación de la causa primaria una vez que la cirrosis se ha establecido hace más lenta la progresión de la enfermedad, sin embargo los mecanismos perpetuantes permanecen, evitando así una completa recuperación (Arreola-Osorio y Alanís-Calderón, 1995).

El pronóstico de la hepatitis crónica es muy variable. Los pacientes caninos de edad avanzada o senil poseen un mal pronóstico, mientras que caninos diagnosticados a más tempranas edades pueden vivir muchos años. El diagnóstico temprano y su rápida intervención son la clave para un tratamiento exitoso en perros con hepatitis crónica (Davidson, Else y Lumsden, 1998).

Sin embargo existen muchas causas potenciales de hepatitis crónica en perros las cuales se pueden clasificar en 5 grandes grupos:

- Enfermedad Hepática Inducida por Drogas (toxicidad por agentes químicos, fármacos, metales, etc.)
- Predisposición familiar (factores raciales)
- Infecciosas (Adenovirus tipo 1, Leptospirosis)
- Hepatitis lobular disecante
- Hepatitis crónica idiopática

1.2.1. Enfermedad hepática inducida por drogas

Las reacciones adversas a las drogas pueden causar enfermedad hepática en grado variable, desde leve hasta fatal. Cualquier fármaco tiene la posibilidad de desarrollar hepatopatía (por ejemplo, acetaminofen, diazepam, cimetidina). Siempre que exista la sospecha de que un medicamento sea la causa de un trastorno hepático, se debe interrumpir su administración y esperar algún cambio en el cuadro clínico. Recientemente el carprofeno (“Rimadyl”) ha sido incriminado como causa de hepatotoxicidad, especialmente en la raza Labrador Retriever. Los

cambios histológicos observados en la hepatotoxicidad por carprofeno son similares a los que se producen en la hepatitis crónica, por lo que se debe contar con un historial completo. Además, se debe tener en cuenta que la hepatotoxicidad puede no ser advertida hasta 1-2 semanas después de iniciada la administración del medicamento (especialmente en el caso de las sulfas y también del carprofeno); de hecho el paciente pudo haber suspendido la medicación días antes de que la intoxicación se manifieste (Nelson, 2000).

Algunas razas caninas son propensas a los efectos adversos de algunas drogas en particular. Los Doberman Pinschers y los Rottweilers aparentan ser más sensibles a las sulfas mientras que los Labradores Retrievers parecen desarrollar más reacciones adversas al carprofeno. Desafortunadamente, algunas de estas complicaciones cobran un grado irreversible. La cirrosis debida a los anticonvulsivantes, que es el mejor ejemplo para este tipo de reacción, es poco común y generalmente solo se observa después del uso sin control del fenobarbital que resulta en concentraciones que se encuentran por encima de los valores terapéuticos adecuados. Para evitar este problema, se deben controlar los niveles del medicamento en plasma y ajustar los horarios de dosificación para mantenerlos dentro del rango terapéutico pero por debajo del rango tóxico (Nelson, 2000).

1.2.2. Predisposición familiar

La cirrosis es la etapa final de la hepatopatía por diferentes etiologías. Los Cocker Spaniels, en particular, aparentan presentar predisposición genética para la cirrosis a edades bajas (menores de 5 años). La causa podría ser una patología hereditaria donde se acumula en los hepatocitos un inhibidor de alfa 1 proteasa que eventualmente resulta en la muerte celular. Los pacientes son clínicamente normales hasta que sus mecanismos compensatorios hepáticos se agotan, lo que implica que poco o nada se puede intentar cuando comienzan los signos clínicos. Desafortunadamente, algunos de estos perros presentan concentraciones normales de la enzima

Alanino aminotrasferasa (ALT) y Fosfatasa alcalina (SAP). En cuanto a la albuminemia y Nitrógeno ureico (BUN), se encuentran generalmente disminuidas y la concentración serica de ácidos biliares se encuentra típicamente aumentada (los valores hallados se encuentran por encima de los 90 micromol/l). En sangre periférica de caninos normales en ayunas se encuentran pequeñas cantidades de ácidos biliares (5-10 micromol/l), mientras que los valores posprandiales deben ser menores de 25 micromol/l. La hepatitis crónica puede causar el mismo cuadro en otras razas (especialmente en Doberman Pinscher). Se puede desarrollar ascitis como consecuencia de la hipertensión portal y la acumulación salina. En estos pacientes se pueden observar desvíos portosistémicos adquiridos. La hipoalbuminemia, de estar presente, puede aumentar las probabilidades del desarrollo de la ascitis o de que se desarrolle en mayor grado (Davidson, Else y Lumsden, 1998).

Los animales que padecen cirrosis severa deberían recibir una dieta modificada para contribuir en la prevención de una encefalopatía. También pueden beneficiarse con la administración de antibióticos, ácido ursodesoxicólico, vitaminas del complejo B, vitamina E y vitamina C. Los esteroides no deberían ser utilizados a menos que se haya confirmado la inflamación (solo por biopsia, no por recuento de células sanguíneas). Si se administran altas dosis de glucocorticoides a un paciente con enfermedad hepática esteroideo resistente, se desarrollara una hepatopatía vacuolar que complicará la enfermedad hepática preexistente. La colchicina (0,03 mg/kg) se puede administrar en un intento de prevenir y revertir la cirrosis y la fibrosis (Rothhuizen y Meyer, 2002).

Una de las hepatitis crónicas más estudiadas es la producida por acumulación de cobre intrahepático. Inicialmente se genera una lesión aguda que al cronificarse lleva a una cirrosis hepática. El daño celular se produce cuando se superan los 2.000 ug/gr o partes por millón (ppm) de hígado (peso seco). Se considera normal hasta 400 ug/gr o ppm. El cobre normalmente

se excreta por bilis y su diagnóstico es a través de biopsia hepática (tinción con ácido rubeánico y rodanina) (Nelson, 2000).

Las razas más predispuestas son: Doberman, Cocker Spaniel, Labrador, West Highland White terriers y Bedlington terriers. En el caso de los Doberman, se ha visto que se afectarían en mayor porcentaje las hembras de 1,5 a 11 años de edad. Los signos clínicos más frecuentes son: anorexia, disminución de peso, letargia, ictericia, ascitis, etc. (Birchard, 1996).

En el caso de los perros raza Cocker Spaniel, se ha observado una mayor incidencia de casos en machos jóvenes (1,5 a 4 años de edad). El signo más frecuente es ascitis y tiende a ser de mal pronóstico. También pueden estar incluidas las hepatitis asociadas al cobre en perros de raza Doberman pinscher, West Highland White terrier y Bedlington terrier. La hepatitis asociada al cobre aparece debido a la toma de grandes cantidades de cobre, el cual se almacena en el hígado. El problema es que el hígado no puede eliminar el exceso a través del líquido biliar, el cual lo eliminaría del organismo. El hígado no puede tolerar grandes niveles y comienza a destruirse o envenenarse destruyéndose las células hepáticas por el efecto del exceso de cobre (Kirk, 2000).

1.2.3. Causas infecciosas

La hepatitis infecciosa canina (H.I.C.) es causada por el adenovirus canino tipo-1, este es un virus con genoma de ácido desoxirribonucleico (ADN) y tiene una distribución mundial. Es una enfermedad que afecta a la mayoría de los canidos, sin predilecciones raciales y sexuales, pero se manifiesta con mayor frecuencia en perros menores de 1 año. Este virus ha sido reconocido como causante de necrosis hepática aguda y las lesiones inflamatorias que causa sugieren que puede jugar un rol importante en la presencia espontánea de hepatitis crónica (Strombeck y Grant, 1996).

La prevención de la enfermedad es la vacunación a las 6 - 8 semanas con refuerzo a las

3 - 4 semanas y revacunación anual (Rothhuizen y Meyer, 2002).

La leptospirosis es un causal cada vez más importante para la hepatitis infecciosa. En forma primaria causa disfunción renal aguda que a su vez puede estar asociada o no a enfermedad hepática en grado variable. En muy raras ocasiones, no existe evidencia de daño renal y sí hepatopatía. En cuanto al panel bioquímico, la SAP es frecuentemente la única enzima aumentada, aunque algunos pacientes también registran aumentos en su ALT e ictericia. Se presenta trombocitopenia ocasionalmente. La clave para el diagnóstico presuntivo es la falla renal aguda. El hígado puede estar o no involucrado, pero siempre se espera el compromiso renal. Ante la eventualidad de la sospecha de un caso de leptospirosis no se debe olvidar que es una zoonosis. Se puede utilizar penicilina (tanto ampicilina como amoxicilina) para controlar la leptospiremia, pero no tendrá efecto sobre el posible acantonamiento renal de las leptospiras. El acantonamiento se puede tratar de eliminar con doxiciclina (Greene, 1998).

Es de suma importancia que los serotipos más comúnmente asociados a la infección canina son pomona y hardjo. En el caso de remitir material al laboratorio para el diagnóstico de leptospirosis, confirmar si se identifican los serotipos hardjo y grippotyphosa, además de pomona, canicola e icterohemorragica. En el caso de obtener un resultado negativo, repetir la prueba 2 semanas después para confirmarlo. Recordar que no todos los pacientes con enfermedad hepática y azotemia pueden padecer leptospirosis. Los pacientes con enfermedad hepática primaria (por ejemplo cirrosis) pueden desarrollar enfermedad renal paralela. En los casos severos se denomina síndrome hepatorenal severo, una situación en donde se desarrolla una falla renal oligúrica vasomotora debida a la pobre irrigación sanguínea que reciben los riñones. Si existe evidencia de enfermedad renal en un paciente con cirrosis o hepatitis severa, se debe monitorear el estado renal para tratar de controlarlo (Greene, 1998).

1.2.4. Hepatitis lobular disecante

La hepatitis lobular disecante es un término usado para una forma histológica de hepatitis crónica. Se ha sugerido que este es un patrón de reacción del hígado se encuentra únicamente en perros neonatos y juveniles expuestos a una amplia variedad de lesiones hepáticas. Los poodles estándar poseen un riesgo más elevado. La edad media de perros afectados radica en once meses (principalmente antes de los siete meses). El hallazgo clínico más consistente es la ascitis. La actividad enzimática del hígado esta típicamente aumentada. Generalmente los pacientes presentan hipoalbuminemia (Ettinger, 2000).

Existen bandas de colágeno y fibras de reticulina que están disectando alrededor a un hepatocito u pequeño grupo de éstos y desordenan la arquitectura lobular hepática. Hay múltiples desviaciones portosistémicas presentes. Se ha encontrado evidencia de acumulo de cobre secundario (Ettinger, 2000).

1.4.5. Hepatitis crónica idiopática

Este tipo de hepatitis es una enfermedad de etiología desconocida, la cual está asociada con fallo hepático crónico e hipertensión portal. Animales jóvenes son los mayormente afectados, pero el rango abarca desde los 4 meses hasta varios años de edad. El hígado se encuentra pequeño y firme, y normalmente hay presencia de irregulares y múltiples desvíos portosistémicos. Histológicamente, existe fibrosis hepática con evidencia de inflamación (Ettinger, 2000).

1.3. Justificación

Importancia

El hígado es un órgano que posee muchas funciones relacionadas con el metabolismo de proteínas, carbohidratos y grasas, metabolismo de vitaminas, almacenamiento de minerales, glucógeno, triglicéridos, hematopoyesis extramedular, homeostasis de la coagulación (Dibartola,

2002). Además, es un órgano de destoxificación y excreción de fármacos y toxinas; así como para la formación y eliminación de la bilis, por eso, los trastornos de las funciones hepáticas y sus repercusiones sobre el organismo son tan importantes (García, 1995).

La evaluación clínica de un paciente con trastorno hepático debe ser precisa, minuciosa y sistemática, ya que la problemática radica en que las anormalidades clínicas y de laboratorio asociadas a insuficiencia hepática son muy variadas y generalmente inespecíficas (Birchard, 1996).

Para lograr entender y relacionar los signos clínicos encontrados en caninos con enfermedad hepática es importante tener presente que para la mayoría de sus funciones, el hígado posee una gran capacidad de regeneración; entonces los signos clínicos ocurren cuando se agotan las reservas funcionales por enfermedad progresiva. En muchos casos la enfermedad se mantiene de manera crónica y subclínica (Ettinger, 2000).

El diagnóstico de la hepatitis crónica es complejo; de ahí la importancia de tener en cuenta la posibilidad de esta enfermedad aún cuando los signos parezcan inexplicables o poco específicos (Ettinger, 2000). Un síntoma evidente es la coloración icterica amarillenta de los ojos y las membranas oculares y bucales. También se puede observar un color amarillento en la zona interna de las orejas (Cunliffe, 2005). Entre otros signos de hepatitis crónica se incluyen apatía, vómito ocasional, leve poliuria y polidipsia, ascitis, con ello la importancia de un diagnóstico rápido ya que cuando los signos son más graves mucha de la reserva funcional del hígado podría haberse perdido (Ettinger, 2000).

Es más probable que los trastornos hepáticos crónicos se acompañen de cambios irreversibles (cirrosis), por lo que el pronóstico a largo plazo podría no ser favorable a diferencia de si se diagnostica y se da tratamiento a una insuficiencia hepática aguda donde puede ocurrir una regeneración hepática y el pronóstico a largo plazo es favorable si el animal sobrevive los

estadios iniciales (Birchard, 1996).

La relevancia de este trabajo se basa en que aunque existen estudios anteriores acerca de enfermedades hepáticas, ninguno aborda de manera específica la hepatitis crónica, la cual es una enfermedad de difícil diagnóstico por la sintomatología clínica inespecífica (Morgan, 2001).

1.4. Objetivos

1.4.1. Objetivo general

Reconocer la sintomatología, patogénesis así como formas de diagnóstico de la hepatitis crónica en caninos.

1.4.2. Objetivos específicos

- Identificar la sintomatología de un canino con enfermedad hepática y su relación con hepatitis crónica.
- Interpretar los hallazgos clínico-patológicos y relacionarlos con enfermedad hepática crónica en los casos estudiados.
- Establecer las diferencias entre la hepatitis crónica y la hepatitis aguda en los casos de pacientes con problemas hepáticos.
- Recomendar el manejo del paciente con hepatitis crónica.

2. METODOLOGÍA: MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Lugar de estudio

El presente trabajo de graduación consistió de una práctica dirigida a realizar en el Hospital de Especies Menores y Silvestres (HEMS) de la Escuela de Medicina Veterinaria, Universidad Nacional, Heredia, Costa Rica. La práctica se realizó durante un periodo de 20 semanas, la cual incluyó una experiencia teórico-práctica en el abordaje clínico de cualquier paciente canino sospechoso de alteración a nivel hepático. Se llevó la casuística total (dividida en órgano primario afectado o trastorno-causa) del HEMS de la Universidad Nacional en una bitácora. La actividad se desarrolló del 14 de mayo al 1 de noviembre del 2007 con un horario de lunes a jueves de 9:00 a.m. a 4:30 p.m. También se incluyeron algunos casos clínicos con sintomatología hepática de otras clínicas veterinarias del área metropolitana.

2.2. Animales del estudio

En dicha práctica se examinaron todos los pacientes caninos sospechosos de enfermedad hepática que se presentaron a consulta al Hospital de Especies Menores de la Universidad Nacional y aquellos remitidos al HEMS por otras clínicas veterinarias. Los criterios clínicos utilizados para seleccionar los pacientes con lesión hepatobiliar fueron los signos clínicos inespecíficos de anorexia, depresión, letargia, pérdida de peso, náusea, vómitos, diarrea y deshidratación; conjuntamente con signos más específicos como distensión abdominal, ictericia, heces color claro, coagulopatías, poliuria, polidipsia y encefalopatía metabólica (Kirk, 2000).

En el HEMS de la Universidad Nacional no existe ningún recuento de los casos que ingresan por enfermedades hepáticas, mucho menos por hepatitis crónica. Realizando una revisión de los expedientes de los pacientes recibidos en el HEMS en el primer semestre del 2006 se recibieron 25 casos con trastornos hepáticos; entonces se espera recibir una cantidad similar a ésta (Jiménez, 2007).

2.3. Abordaje

Se colectó la historia clínica y se analizó. Además a los animales se les realizó un examen objetivo general (se practica en todos los pacientes rutinariamente) (Jiménez, 2007).

A los pacientes seleccionados se les realizó una prueba de microhematocrito por medio de una centrífuga marca Thermoelectron y otra de proteínas totales por medio del refractómetro marca Leika modelo VET360. Se utilizó métodos diagnósticos por imágenes como radiografía con el equipo Eureka y ultrasonido de abdomen con el equipo Aloka modelo SSD-630 para determinar alteraciones a nivel hepático. (Los equipos anteriormente mencionados son los que se utilizaron en el HEMS). Se valoró el aumento o disminución de tamaño del hígado, cambios en la conformación y/o apariencia, presencia de masas, entre otras, y además se descartaron posibles daños o alteraciones en otros órganos (riñones, bazo, etc.). A los pacientes con ascitis se les tomó una muestra de ese líquido mediante el uso de la técnica de abdominocentesis y posterior análisis de las características y naturaleza de ese líquido (Jiménez, 2007). Según Davies (2002), el líquido tomado se clasificó en transudado, trasudado modificado o exudado.

El estudio se complementó con pruebas hematológicas mediante la extracción de muestras de sangre (de las venas cefálicas de los miembros anteriores o de las venas yugulares); las muestras fueron analizadas en el Laboratorio de Análisis Clínicos de la EMV de la UNA. Se realizó hemograma completo, con conteo plaquetario y observación de hemoparásitos (Meneses, 2007). La metodología para realizar el hemograma fue manual. El hematocrito se realizó por medio de un microhematocrito, para lo cual se utilizó la centrífuga marca Damon/IEC Division. La hemoglobina se realizó por medio de un método colorimétrico por medio de la reacción de cianometahemoglobina con el reactivo de Drabkin. Para el computo de leucocitos se utilizó el retículo de Neubauer en un frotis sanguíneo teñido con la tinción Giemsa-MayGrümwald, en dicho frotis también se hizo el cómputo de plaquetas y la observación de hemoparásitos. Todo lo

anterior como monitoreo del estado general del paciente. Éstos procedimientos fueron realizados por el personal del Laboratorio de Análisis Clínicos de la Escuela de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional (Meneses, 2007).

Además, se realizó un perfil bioquímico establecido de manera individual; ajustándose a las necesidades del paciente. Aunque las enzimas hepáticas son sensibles indicadores de los desordenes hepatobiliares, ellas pierden especificidad y no proveen evidencia de la función hepática, sino del daño de éste (Bistner y Ford, 1995). Las pruebas utilizadas son las enzimas como Alanina aminotransferasa (ALT), Aspartato aminotrasferasa (AST), Fosfatasa alcalina sérica (SAP), proteínas totales, albúmina, globulinas, glucosa, nitrógeno ureico y pigmentos como bilirrubina (no conjugada, conjugada y total). Para la obtención de metabolitos (proteínas totales, albúmina, globulinas, glucosa, nitrógeno ureico y bilirrubina) las técnicas se basan en principios colorimétricos y la metodología es semiautomática. Mientras que para la obtención enzimática se usó métodos cinéticos. Las lecturas de metabolitos y de las enzimas se realizaron en el colorímetro marca Microlab 200 y nuevamente los anteriores procedimientos fueron realizados por el personal del Laboratorio de Análisis Clínicos de la Escuela de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional (Meneses, 2007).

Finalmente, a los pacientes que lo requirieron se les realizó laparotomía exploratoria y biopsia hepática. En general el tipo específico de hepatitis crónica solo puede ser determinado por biopsia hepática. La información obtenida permitió determinar la severidad de la enfermedad hepática, establecer un pronóstico y las opciones más adecuadas de tratamiento (Ellie y Kuehn, 2006).

Otra forma de diagnóstico definitivo que se utilizó fueron hallazgos histopatológicos postmortem mediante la realización de necropsia (Jiménez, 2007). La necropsia se realizó en el

laboratorio de Patología de la Escuela de Medicina Veterinaria, Universidad Nacional, Heredia,
Costa Rica por el Dr. Juan Alberto Morales.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Cuando se realizó la práctica dirigida se atendió un total de 955 caninos. A continuación se muestra el desglose mensual de caninos ingresados al HEMS.

Cuadro 1. Casuística de caninos del HEMS

| | Casuística General |
|-------------------|---------------------------|
| Mayo | 108 |
| Junio | 204 |
| Julio | 169 |
| Agosto | 177 |
| Septiembre | 145 |
| Octubre | 152 |
| TOTAL | 955 |

De acuerdo con el órgano afectado, los 955 casos de caninos atendidos mostraron la siguiente distribución porcentual.

Cuadro 2. Distribución porcentual de caninos según órgano primario afectado o trastorno-causa

| Órgano Afectado | Nº de casos | Porcentaje % |
|--|--------------------|---------------------|
| Ortopedia | 303 | 31.73 |
| Otras(intoxicaciones, sangrados, heridas, anafilaxis, bala) | 124 | 12.98 |
| TGI | 117 | 12.25 |
| Reproductivo | 72 | 7.54 |
| Control (Rx, US) | 53 | 5.55 |
| SNC | 47 | 4.92 |
| Piel | 41 | 4.29 |
| Hígado | 36 | 3.77 |
| Tumores | 36 | 3.77 |
| Ojos | 32 | 3.35 |
| Respiratorio | 32 | 3.35 |
| Renal | 24 | 2.51 |
| Corazón | 21 | 2.20 |
| Oídos | 11 | 1.15 |
| Infecciosas | 4 | 0.42 |
| Tiroides | 2 | 0.21 |
| Totales | 955 | 100.00 |

Tal y como se observa en el cuadro 2, la casuística del HEMS de la UNA, los trastornos que involucraron el hígado fueron 36 casos de un total de 955 (3.77%). Esta cifra es muy importante porque indica que este tipo de trastornos se encuentra a menudo presente en nuestros pacientes caninos y que aunque sus síntomas clínicos son inespecíficos deben estar en la mente de cualquier clínico cuando aborda un caso. La literatura reporta que la prevalencia de enfermedad hepática crónica en perros no es conocida. Pero, posiblemente represente cerca del 3% de la población presentada a consulta a los hospitales veterinarios. Sin embargo se puede establecer que existe una prevalencia mayor debido a que los pacientes no son referidos a estos centros de atención (Goyenechea y Tapia, 2000).

En el cuadro 3 se muestra la distribución de signos clínicos en caninos con enfermedad hepática.

Cuadro 3. Distribución de signos clínicos de caninos con enfermedad hepática

| Signos clínicos | N° de casos | Porcentaje % |
|---|--------------------|---------------------|
| Depresión /letargia | 25 | 66.67 |
| Vómito | 22 | 58.33 |
| Anorexia | 21 | 55.56 |
| Alteración del tamaño del hígado | 15 | 38.89 |
| Diarrea | 13 | 36.11 |
| Coagulopatía | 12 | 33.33 |
| Pérdida de peso | 9 | 25.00 |
| Encefalopatía | 8 | 22.22 |
| Ascitis | 6 | 16.67 |
| Poliuria/polidipsia | 5 | 11.11 |
| Ictericia | 4 | 11.11 |
| Intolerancia a fármacos | 2 | 5.56 |
| Heces claras | 1 | 2.78 |

Según Bexfield y Watson (2006), los principales signos clínicos no específicos encontrados en pacientes con enfermedad hepática son la depresión/letargia, anorexia, pérdida de peso, vómito y diarrea. En este trabajo se determinó que estos mismos síntomas clínicos son los

más comúnmente observados en los pacientes caninos con enfermedad hepática, con la excepción de la pérdida de peso que se encontró solo en uno de cada cuatro pacientes.

En cuanto a los síntomas más sugestivos de enfermedad hepática o específicos, la alteración del tamaño del hígado es el signo más comúnmente diagnosticado, en este estudio los rayos x y la ecografía fueron los medios utilizados para dicha evaluación. El tamaño y observación del hígado por pruebas colaterales (rayos x y la ecografía) es de suma importancia como una guía hacia la búsqueda de un diagnóstico definitivo. Por ejemplo, en el caso de la fibrosis hepática las radiografías y los ultrasonidos muestran un hígado pequeño, irregular y con densidad aumentada. Mientras que en las hepatopatías inducidas por drogas, las radiografías y ultrasonidos muestran el hígado agrandado, en casos agudos, o disminuido de tamaño en casos crónicos (Sodikoff, 2002).

Otro signo comúnmente encontrado durante la realización de este trabajo son los trastornos en la coagulación o coagulopatías (33.33%). El hígado es responsable de sintetizar la mayoría de los factores de coagulación, por lo tanto, la presencia de coagulopatías sugiere la presencia de un trastorno a nivel hepático (Wrigley, 1985). Con frecuencia, el control de hemorragias gastrointestinales es necesario, la aparición de melena o hematemesis podrían ayudar a sospechar de la presencia de lo anterior. Además es de suma importancia determinar si existen fallos en la coagulación (bajo recuento plaquetario, tiempo de protrombina alterado, etc.), ya que, la toma de biopsias hepáticas podría estar contraindicada. También, podría ser necesaria una laparotomía exploratoria para tomar una biopsia hepática y controlar mejor un posible sangrado persistente en el lugar de la toma de la biopsia (Sodikoff, 2002).

A continuación, en el cuadro 4 se muestran los métodos diagnósticos que se utilizaron en la evaluación de caninos.

Cuadro 4. Métodos diagnósticos utilizados en la evaluación de caninos

| Formas de diagnóstico | Nº de casos | Total de casos | Porcentaje % |
|---------------------------------|--------------------|-----------------------|---------------------|
| Examen físico | 36 | 36 | 100.00 |
| Química sanguínea | 35 | 36 | 97.22 |
| Hemograma | 26 | 36 | 72.22 |
| Ecografía | 19 | 36 | 52.78 |
| Radiología | 12 | 36 | 33.33 |
| Urianálisis | 4 | 36 | 11.11 |
| Biopsia hepática | 3 | 36 | 8.33 |
| Pruebas de coagulación | 3 | 36 | 8.33 |
| Laparotomía exploratoria | 3 | 36 | 8.33 |
| Valoración fecal | 3 | 36 | 8.33 |
| Necropsia | 3 | 36 | 8.33 |
| Abdominocentesis | 2 | 36 | 5.56 |

Frecuentemente no es posible el uso de signos clínicos para diferenciar entre enfermedades hepáticas y enfermedades de otros órganos. Sin embargo, es básica la detección y se debe buscar exhaustivamente su presencia con el examen físico. La presencia de enfermedad hepática requiere evidentemente de otras pruebas para obtener la correcta evaluación (Ettinger, 2000). En este trabajo se les realizó examen físico a todos los pacientes caninos en busca de hallazgos que pudieran sugerir o descartar una posible anomalía hepática.

Anormalidades, cualitativas y cuantitativas, en los eritrocitos pueden acompañar la enfermedad hepática en perros, esto en combinación con alteraciones en los leucocitos y conteos plaquetarios. Ninguno de estos cambios es específico para enfermedad hepática, pero algunas de estas alteraciones si se dan en forma severa tienen importantes implicaciones cuando se planea realizar ciertas pruebas como una biopsia hepática (Bexfield y Watson, 2006).

Algunas anomalías en el urianálisis pueden estar presentes en pacientes con enfermedad hepática. Una baja gravedad específica ($<1:025$) es común cuando hay presencia de enfermedad hepática y desvíos portosistémicos (Bexfield y Watson, 2006). La presencia de cristales de urato puede ocurrir en enfermedad hepática particularmente en desvíos

portosistémicos, pero la presencia de éstos no es específico de enfermedad hepática pues se pueden presentar en condiciones normales (Bexfield y Watson, 2006).

Las radiografías abdominales son necesarias para determinar el tamaño hepático, posición y forma, y también para chequear la presencia de alguna otra anormalidad abdominal. Cuando existe ascitis abdominal la radiografía resulta de poca ayuda porque el líquido oscurece todo el detalle abdominal (Birchard, 1996).

Mediante el uso de la ecografía (por tamaño y forma), se puede detectar procesos locales como tumores, abscesos o hiperplasia, así como piedras, distensión de los conductos biliares y estructuras vasculares alteradas, como desvíos portosistémicos congénitos. Es aconsejable realizar habitualmente una ultrasonografía antes de llevar a cabo una biopsia hepática, ya que ello permite guiar la punción directamente a las estructuras alteradas. Este método mejora considerablemente la exactitud diagnóstica de las biopsias hepáticas (Morgan, 2001).

La biopsia hepática, generalmente es el único método mediante el cual el tipo de patología hepática puede ser caracterizado. En todo perro con ictericia obstructiva y en aquellos con evidencia de enfermedad hepatocelular crónica, debería considerarse la laparotomía exploratoria y la biopsia hepática, las cuales muchas veces se postergan en la creencia de que ya nada puede hacerse; sin embargo algunos casos pueden tener solución quirúrgica, especialmente las obstrucciones del conducto biliar debido a causas no neoplásicas. La laparotomía exploratoria sirve además para identificar el tipo de patología hepatocelular crónica, ayudando a tomar una decisión terapéutica, por ejemplo la administración de corticosteroides y además ayuda a determinar el pronóstico del paciente (Rothhuizen y Meyer, 2002).

Además, la biopsia hepática puede obtenerse por laparoscopia pero esto tiene sus limitaciones, pues la aspiración de tejido hepático mediante una fina aguja, a través de la pared abdominal, puede ser útil en el diagnóstico de una neoplasia diseminada, pero no sirve para

diagnosticar inflamación crónica o una patología localizada como aspectos morfológicos del parénquima hepático (Greene, 1998).

En este trabajo se realizaron 3 biopsias hepáticas utilizando diferentes formas de toma de la muestra de las cuales se tienen 3 diagnósticos definitivos:

Biopsia 1 por (Laparatomía): Diagnóstico de Hepatitis Crónica Activa.

Biopsia 2 por (Laparatomía): Diagnóstico de Hemangiosarcoma.

Biopsia 3 por (Laparoscopia, guiada por ultrasonido): Diagnóstico de Hepatitis Crónica Activa.

Además se realizaron 3 necropsias, donde se obtuvieron los siguientes diagnósticos definitivos:

Necropsia: Diagnóstico Desviación portosistémica.

Necropsia: Diagnóstico Hepatitis aguda fulminante.

Necropsia: Diagnóstico de Hepatitis Crónica Activa con fase cirrótica.

En el cuadro 5 se muestran las alteraciones del perfil bioquímico hepático detectados en este trabajo de investigación.

Cuadro 5. Alteraciones del perfil bioquímico hepático de caninos con enfermedad hepática

| Perfil bioquímico | Nº de casos | Normal | Porcentaje % | Alterado | Porcentaje % |
|--------------------------|--------------------|---------------|---------------------|-----------------|---------------------|
| ALT | 35 | 11 | 31.43 | 24 | 68.57 |
| Hematocrito | 25 | 9 | 36.00 | 16 | 64.00 |
| BUN | 15 | 5 | 33.33 | 10 | 66.67 |
| Proteínas totales | 14 | 6 | 42.86 | 8 | 57.14 |
| Albúmina | 14 | 3 | 21.43 | 11 | 78.57 |
| AST | 5 | 0 | 0.00 | 5 | 100.00 |
| Bilirrubina total | 5 | 0 | 0.00 | 5 | 100.00 |
| SAP | 5 | 1 | 20.00 | 4 | 80.00 |
| Ácido úrico | 4 | 0 | 0.00 | 4 | 100.00 |
| Globulina | 3 | 2 | 66.67 | 1 | 33.33 |
| Glucosa | 3 | 2 | 66.67 | 1 | 33.33 |
| Colesterol | 2 | 0 | 0.00 | 2 | 100.00 |
| Ácidos biliares | 2 | 1 | 50.00 | 1 | 50.00 |

Aunque las enzimas hepáticas son sensibles indicadores de desordenes hepatobiliares, son poco específicas y no dan evidencia suficiente acerca de la función hepática. Los niveles enzimáticos elevados no indican la reversibilidad de la enfermedad hepática o el estado de la funcionalidad (Bistner y Ford, 2000). La falla hepática crónica severa puede estar asociada con actividad sérica enzimática normal como resultado de la actividad normal de los disminuidos hepatocitos sobrevivientes; mientras que desórdenes hepáticos menos severos y actividad enzimática inducida por drogas pueden estar asociados a marcados incrementos en los niveles séricos de algunas enzimas (Sodikoff, 2002).

En algunos casos, un patrón anormal de actividad enzimática sugiere una anormalidad específica (Bistner y Ford, 2000), la ALT y la AST están localizadas en el citosol hepatocelular, ellas pueden ser evaluadas rápidamente cuando la permeabilidad de la membrana hepatocelular cambia. La AST ha sido asociada también a la mitocondria hepatocelular; cuando la actividad de ésta incrementa en forma marcada se debe sospechar de un daño mayor al que trasciende solamente a cambios en la permeabilidad de la membrana hepatocelular (Sodikoff, 2002). La inflamación aguda del parénquima o necrosis está asociada con grandes incrementos de la actividad de la ALT y la AST. En el presente trabajo se obtuvieron valores de ALT alterados en un 68.77% de los pacientes con anormalidad hepática, esto significa que aunque esta enzima es muy específica de daño a nivel hepático, no es lo suficiente sensible como para ser realizada como una prueba única y mucho menos diagnóstica, al igual que el resto de las enzimas y pruebas diagnósticas se debe usar como una prueba más en la búsqueda de un diagnóstico final. Esta enzima se realiza rutinariamente en el HEMS, ya sea como examen de control o cuando se sospecha de problemas hepáticos. Mientras que los valores de la enzima AST obtenidos en los pacientes caninos se muestran alterados en el 100% de las muestras, la literatura afirma que la enzima AST no es tan sensible a alteraciones hepáticas y no es específica de hígado; en este

trabajo se obtuvo una gran sensibilidad mostrada por los valores de esta enzima debido probablemente a que solo se realizó al 14% de los casos de pacientes con problemas hepáticos, las razones de que se realizaron a tan pocos pacientes son meramente económicas y además porque en algunas ocasiones el laboratorio se quedaba sin el reactivo para realizar la prueba. Vale la pena recalcar que alteración de los valores de estas enzimas indican daño hepático pero no indican si hay alteración en la función del hígado.

Se ha planteado, que oclusiones extrahepáticas del ducto biliar están típicamente asociadas con grandes incrementos de la actividad de la SAP y con severa hiperbilirubinemia. La inducción enzimática asociada a drogas (anticonvulsivantes, glucocorticoides) es usualmente caracterizada por marcados incrementos en SAP con menores cambios en ALT y AST. Los animales con desvíos portosistémicos congénitos pueden tener la actividad de las enzimas hepáticas normal; incluso un leve o moderado incremento (Sodikoff, 2002). Los valores de esta enzima se encontraron elevados en el 80% de los pacientes a los que se les realizó la prueba pero por las mismas razones anteriores solo al 14% de los pacientes se les realizó dicha prueba.

La hipoalbuminemia es frecuentemente asociada a desordenes hepáticos crónicos como la cirrosis y la anomalías portosistémicas vasculares. En perros cirróticos la hipoalbuminemia sérica esta normalmente acompañada de ascitis debida a la disminución de la presión oncótica sérica. En este trabajo se encontró una anomalía en el 78.57% de los pacientes a los que se les realizó la prueba, esto es un indicativo de que es un indicador sensible de funcionalidad hepática. Sin embargo, la hipoalbuminemia sérica no es específica de enfermedad hepática. Las enteropatías, nefropatías, lesiones cutáneas exudativas, nutrición inadecuada son otros trastornos que pueden estar asociados a hipoalbuminemia (Ettinger, 2000).

Una disminución del nitrógeno ureico (BUN) en sangre puede ocurrir en enfermedad hepática canina, sin embargo, como prueba para medir función hepática el BUN provee poca

sensibilidad y especificidad debido a que existen algunas causas extrahepáticas que pueden alterar los niveles de nitrógeno ureico en sangre (Davidson, Else y Lumsden, 1998). En el presente trabajo se obtuvieron alteraciones de los niveles de BUN en el 66.67% de los casos, pero de esos 10 casos donde hubo alteración del BUN solamente en 3 casos se reportó bajos niveles de BUN, los otros 7 casos correspondieron a incrementos en los niveles de BUN debidos principalmente a problemas no hepáticos como lo son el fallo renal.

Las principales causas de hiperbilirrubinemia las constituyen la enfermedad hepática (incluyendo la obstrucción extrahepática) y la enfermedad hemolítica. En el caso de la enfermedad hepática hay un aumento significativo en la bilirrubina total y conjugada; sin embargo, hay que tener presente que en algunos procesos hemolíticos también hay incremento. En la enfermedad hemolítica el incremento principalmente es en la bilirrubina total y no conjugada al principio de la enfermedad pero después puede haber aumento de la bilirrubina directa o conjugada. (Davidson, Else y Lumsden, 1998). En este trabajo la alteración de la bilirrubina total se presentó en el 100% de los casos, solamente 2 de estos casos (40%) manifestó ictericia lo que quiere que resulta importante realizar dicha prueba.

Las indicaciones más comunes para la cuantificación de los ácidos biliares son, el incremento de la ALT y/o AST séricas en un paciente con manifestaciones clínicas sugestivas de enfermedad hepatobiliar, o el incremento persistente de la actividad ALT, además en la vigilancia de pacientes con enfermedad hepática conocida (Rothhuizen y Meyer, 2002). La medición de los ácidos biliares séricos debería ser considerada en primera línea la prueba de elección para determinar la función hepática en perros sin ictericia evidente (Bexfield y Watson, 2006). La disfunción hepática y o la presencia de desvíos portosistémicos hacen que se liberen ácidos biliares a la circulación sistémica (Dibartola, 2002). Si la ictericia esta presente ésta prueba pierde su importancia, ya que la ictericia es secundaria a una disminución del flujo biliar

(Bexfield y Watson, 2006). En este trabajo únicamente se realizó esta prueba en 2 casos en los cuales una prueba salió alterada y otra normal; lo que llama la atención es que en ambos casos se llegó a la conclusión de que la causa principal fue la administración exógena de fármacos, parece ser que lo que marcó la diferencia es que en el caso donde la prueba salió anormal el fármaco se administró por largo tiempo, lo que conllevó a una disminución en la función hepática.

En la enfermedad hepática, la concentración en sangre del ácido úrico puede incrementar. Los resultados de esta prueba pueden variar mucho, por esta razón la determinación de ácido úrico no se utiliza rutinariamente (Bistner y Ford, 2000).

El hígado tiene especial importancia en el metabolismo de las lipoproteínas y en la regulación de la concentración sérica del colesterol. Ambos, la hipercolesterolemia y la hipocolesterolemia pueden estar asociados con enfermedad hepática severa. Hipercolesterolemia se desarrolla en pacientes con severa oclusión del ducto biliar, mientras que hipocolesterolemia se desarrolla en algunos pacientes con insuficiencia hepática severa debida a estados terminales de cirrosis, enfermedad hepática asociada a drogas y desvíos portosistémicos congénitos (Rothhuizen y Meyer, 2002).

Muchos aspectos del metabolismo de los carbohidratos están influenciados por la función hepática. Una severa insuficiencia hepática, como la presente en un estado terminal de la cirrosis y en desvíos portosistémicos puede estar asociada con profunda hipoglicemia (Sodikoff, 2002).

4. CASOS CLINICOS

Caso No.1:

Antecedentes generales del paciente: Skimo, canino, raza Skimo americano, macho de 6.5 años de edad y 7.4 kg de peso corporal.



Figura 1. Caso clínico 1.

Anamnesis: Come alimento comercial para caninos adultos, todas las vacunas y desparasitaciones están al día desde hace un mes está deprimido y renuente al ejercicio, inició con vómitos amarillentos, polidipsia, excremento color claro e ictericia.

Examen físico. Frecuencia cardíaca en 140/min., taquipnea, mucosas (oral, conjuntival, prepucial) y piel ictericas, alerta y responsiva el medio ambiente. Presencia de líquido en cavidad abdominal. Ascitis.

Diagnósticos diferenciales y presuntivo. Se hospitalizó con diagnóstico presuntivo de hepatitis aguda.

Hemograma: Hemoconcentración (Hematocrito 0.52 L/L [0.35-0.55], conteo plaquetario normal.

Química sanguínea: ALT 1240 UI/L (4-66); SAP 1515 UI/L (0-88); Urea, creatinina, y glucosa en rangos normales. Albúmina 2.1g/dl (2.9-4.2) Bilirrubinas séricas total 2.2 mg/dl. (0.010-0.6)

Coproparasitológico: Negativo

Se interna e inicia terapia de líquidos con solución salina al 0.9% y Penicilina G sódica. Se realiza ultrasonido en donde se observa: aumento de la ecogenicidad hepática y disminución en el tamaño del hígado, lo que es compatible con fibrosis hepática. Se tomó muestra de sangre para evaluar el tiempo de formación del coágulo, tiempo de formación de fibrina y tiempo de sangrado, los cuales salieron en rangos normales. Luego de 2 días de internamiento y al no haber problemas en la coagulación se decide realizar laparatomía exploratoria y toma de biopsia hepática.



Figura 2. Toma de biopsia hepática.

Resultados de patología. A) Biopsia de hígado: Hepatitis crónica activa moderada difusa.

Se decide medicar con:

Prednisona 1mg/ kg/ q24h/ 7 días. continuar con 0.5 mg/ kg/ q24h hasta nuevas indicaciones

Alimento comercial bajo en proteínas h/d.

Liv 52®.

Caso No.2:

Antecedentes generales del paciente: Nupy, Canino, macho, raza terrier escocés, 7 años, peso 6.4 Kg.

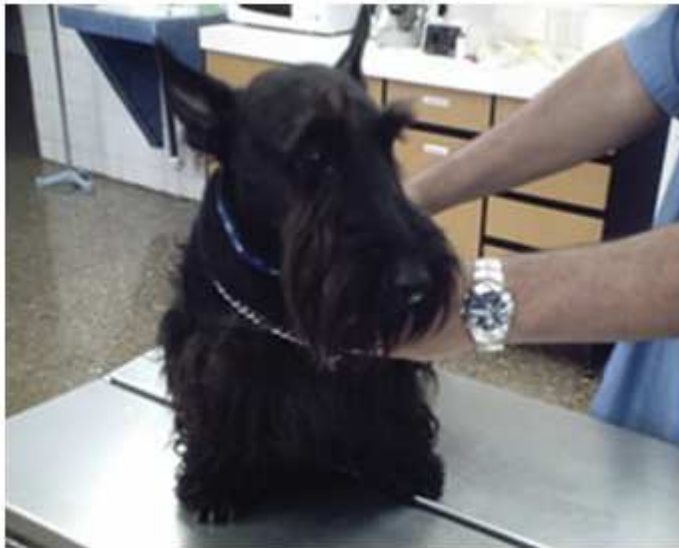


Figura3. Caso clínico 2.

Anamnesis: Lleva 3 años con tratamiento de Ketoconazol, (otitis crónica bilateral); sin controles durante todo el período. Alimentación comercial y en ocasiones casera. Vacunas atrasadas. Desparasitaciones al día. Motivo de consulta: Vómitos y diarreas hace 1 semana, dolor abdominal marcado. Reiterados eventos de vómitos y diarrea muy oscura, melena. Estado nauseoso, decaimiento, anorexia, postración.

Examen clínico: Temperatura 39°C, mucosas levemente ictéricas, tiempo de llenado capilar 2 segundos, 10% deshidratación, dolor a la palpación abdominal, condición corporal 3,5.

El paciente queda hospitalizado con sueroterapia (solución salina al 0.9%), ranitidina IM, metoclopramida EV, amoxicilina y corticoide en dosis antiinflamatoria.

Perfil bioquímico, hemograma y ecografía abdominal. El perfil bioquímico evidenció un gran aumento de la SAP 4580 U/L (20-135), aumento moderado de bilirrubina 1.20 mg/dl (0,10-0.50), ALT 125 U/L (21-90), y, hipercolesterolemia 315mg/dl (125-255mg/dl), hipoglicemia 31mg/dl (65 – 118 mg/dl). Hemograma leucocitosis por neutrofilia con desviación a la izquierda regenerativa. Hematocrito, hemoglobina y plaquetas normales.

Albúmina normal. Creatinina 2.6mg/dl (0,5 – 1,5 mg/dl), ácidos biliares preprandiales 16 umol/l, postprandiales 26 umol/l. Según las indicaciones de la prueba estos valores son coherentes con una función hepática disminuida.

Diagnóstico: La ecografía evidencia hepatomegalia y nefropatía. Se realiza biopsia hepática percutánea bajo guía ecográfica. Conclusión diagnóstica : Hígado reactivo-Hepatitis crónica activa.

Tratamiento: Se elimina la administración de Ketoconazol. Durante los días hospitalizado disminuyeron en un 100% los vómitos. Se comenzó con una dieta de prescripción (k/d de Hill's). Se dio de alta, con tratamiento oral con Prednisona en dosis antiinflamatoria y protocolo de disminución gradual, ranitidina, y amoxicilina. Dieta de prescripción (k/d de Hill's). Se prescriben Liv 52® y Antioxidantes.

Se tomaron pruebas hepáticas y renales a los 8 días, evidenciándose una disminución leve de los valores respecto al primer examen. Un mes después se vuelven a realizar una pruebas hepáticas y los valores disminuyeron en un 50% en relación a lo reportado en los

primeros exámenes. Se explica al propietario la importancia de la continuidad del seguimiento para evaluar la función hepática.

5. CONCLUSIONES

- No es difícil reconocer una patología hepática seria, pero generalmente la identificación de la causa, no es posible basándose sólo en los exámenes de sangre. En este trabajo se realizó un análisis de la sintomatología presentada por los pacientes con alteraciones hepatobiliares y se exploraron y analizaron las principales formas diagnósticas de los pacientes con enfermedad hepática. El signo clínico específico que se presentó más es la alteración del tamaño del hígado en 15 casos de los 36 (38.89%). Mientras que la forma diagnóstica que más se utilizó es la química sanguínea, se le realizó a 35 de 36 casos (97.22%).
- Se determinó que solo basándonos en los signos clínicos no es suficiente para relacionar la enfermedad hepática con hepatitis crónica.
- Los exámenes de funcionalidad hepática tienen sus limitaciones a pesar de su valor en el diagnóstico de las enfermedades del hígado. No existe una prueba de laboratorio que permita conocer en su totalidad el estado funcional de este órgano y la falta de especificidad de muchos exámenes dificultan su interpretación. Las diferentes funciones bioquímicas del hígado no se alteran por igual en cada enfermedad y la secuencia de pérdida y de retorno de estas funciones varía de una patología a otra. De esta manera por detallada que sea la historia clínica, además de una sintomatología compatible con enfermedad hepática y correcto análisis de exámenes laboratoriales, así como diagnósticos por medio de imagen; ellos prácticamente indican la necesidad de una biopsia hepática para la obtención de un diagnóstico definitivo, un pronóstico y un tratamiento adecuado.

- Se debe recordar que muchas alteraciones hepatobiliares generalmente responden significativamente a la terapia adecuada si se la diagnostica antes de que la cirrosis se desarrolle. Es apropiado efectuar una biopsia cuando se sospecha el desarrollo de una cirrosis, para realizar el diagnóstico diferencial con otra hepatopatía que pueda ser tratada (por ejemplo, una inflamación). En esta investigación se le realizó biopsia hepática en 3 casos (8.33%). Al tratar otra enfermedad hepática se puede prevenir una futura cirrosis y darle a los hepatocitos la posibilidad de recuperarse y volver a compensar al paciente. Los puntos anteriores constituyen la mayor justificación para realizar biopsias a individuos clínicamente sanos con enzimas hepáticas persistentemente aumentadas
- En caso de una severa necrosis aguda del hígado, la biopsia, generalmente no sirve para identificar el agente causal. Además, debe considerarse el riesgo de la anestesia y la cirugía.

6. RECOMENDACIONES

- Se debe educar a los propietarios de los pacientes sobre la importancia de realizar biopsias hepáticas cuando el caso lo amerite, con el fin de llegar a un diagnóstico definitivo. El médico veterinario es el responsable de hacer esta conciencia.
- También es importante comunicar a los propietarios la imposibilidad de realizar diagnósticos definitivos con un solo examen colateral, además de que todos los pacientes con anomalías hepáticas requieren de un seguimiento y exámenes control con el propósito de evaluar la eficacia del tratamiento y mejoría del paciente.
- Es importante que el médico veterinario tenga presente la posibilidad de tener un paciente con enfermedad hepática aunque la sintomatología no lo sugiera por ser inespecífica.
- Es necesario que el médico veterinario sea enfático en que los propietarios de los pacientes no automediquen a sus mascotas y que es necesario la recomendación y el control de su médico veterinario a la hora de establecer un tratamiento.
- Se debe tener claro que existen razas predispuestas a ciertas alteraciones hepatobiliares, así como también a presentar enfermedades hepáticas causadas por la administración de algunos fármacos, por ende requieren de un control más riguroso.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Arreola-Osorio, A. & L.J. Alanís Calderón. 1995. Cirrosis hepática reporte 3 casos. [en línea]. Asociación Mexicana de Médicos Veterinarios, México.
<http://www.ammvepe.com/articulos/cirrosis.html> (Consulta: 10 set. 2006).
- Bexfield, N. & Watson, P. "Diagnosis of canine liver disease" *Companion Animal Practice*, septiembre de 2006.
- Bistner, S., Ford, R. 2000. Handbook of veterinary procedures and emergency treatment. 7ª ed. Saunders, Estados Unidos
- Birchard, S. 1996. Manual clínico de pequeñas especies. Vol. 1 y 2. 1ª ed. McGraw-Hill Interamericana, México, D.F.
- Crook, A. 2007. Canine inherited disorders database [en línea]. Orthopedic Foundation for Animals, Registry for Copper Toxicosis in Bedlington Terriers, www.offa.org (Consulta: 14 set. 2007).
- Cunliffe, J. 2005. Perros. Parragón Publishing, Inglaterra. Pag. 56-57.
- Davies, Ch. 2002. Common small animal diagnoses. Saunders, Estados Unidos.
- Davidson, M., Else, R., & Lumsden. 1998. Manual of small animal clinical pathology. 1ª ed. Iowa state press. Estados Unidos.
- Dibartola, S.P. 2002. Alteraciones de líquidos y electrolitos en enfermedades gastrointestinales, pancreáticas y hepáticas. 2ª ed. Mc Graw Hill, España.
- Elie M. & N. Kuehn. 2006. Chronic hepatitis. [en línea]. Michigan Veterinary Specialists.
http://www.michvet.com/library/medicine_chronic_hepatitis.asp (Consulta: 11 set. 2007).
- Ettinger, S. 2000. Textbook of veterinary internal medicine. Vol. 1 y 2. 5ª ed. Saunders, Estados Unidos
- García, A. 1995. Fisiología Veterinaria. 1ª ed. McGraw-Hill, España.
- Goyenechea, L.A., Tapia, H, 2000. Ácido Ursodesoxicólico: Alternativa en el tratamiento de la Enfermedad Hepática Crónica [en línea]. Hospital Veterinario de Especialidades Bruselas SC. Calle de Bruselas #79 Del Carmen Coyoacán. D.F.
www.ammvepe.com/articulos/ursodesoxicolico.htm (Consulta: 10 agosto del 2008).
- Greene, E, 1998. Infectious diseases of the dog and cat. 2ª ed. Saunders. Georgia, USA.
- Jiménez, M. 2007. Entrevista con el Dr. Mauricio Jiménez. Subdirector Hospital Especies Menores, Universidad Nacional, Escuela de Medicina Veterinaria, Heredia, C.R.

Set. 14.

Kirk, R.W. 2000. Current veterinary therapy. Saunders, Estados Unidos.

Meneses, A. 2007. Entrevista con la Dra. Ana Meneses. Coordinadora del Laboratorio de Análisis Clínico. Universidad Nacional, Escuela de Medicina Veterinaria, Heredia, C.R. Set. 13.

Morgan, R. 2001. Clínica de pequeños animales. 3ª ed. Harcourt Brace, Estados Unidos.

Nelson, R. 2000. Manual de medicina interna. 1ª ed. Harcourt Brace, Estados Unidos.

Papich, M. 2001. Handbook of veterinary drugs. Saunders, Estados Unidos.

Quirós, M. 2005. Informe final de Práctica Dirigida en Pequeñas Especies con énfasis en Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Gastrointestinales. Tesis de Licenciatura, Universidad Nacional de Costa Rica, Heredia, C.R.

Rothhuizen, J., & Meyer, H.P., 2002. Tratado de medicina interna veterinaria. 5ª ed. Inter-médica, España.

Salas, W. 2004. Aplicación de las técnicas invasivas: laparoscopia, biopsia percutánea, citología por aspiración a ciegas y biopsia quirúrgica, para la obtención de muestras hepáticas en el abordaje de las enfermedades hepatobiliares, en perros y gatos. Tesis de Licenciatura, Universidad Nacional de Costa Rica, Heredia, C.R.

Sodikoff, Ch. 2002. Pruebas diagnósticas y de laboratorio en pequeños animales. Editorial Saunders Company. Estados Unidos.

Solano, P. 2002. Informe final de Práctica Dirigida en Pequeñas Especies con énfasis en Enfermedades Hepáticas. Tesis de Licenciatura, Universidad Nacional de Costa Rica, Heredia, C.R.

Strombeck, D.R., & Grant, W., 1996. Enfermedades digestivas en pequeños animales. 3a ed. Editorial Saunders Company. Estados Unidos.

Twedt, D. 1990. Clínicas veterinarias de norteamérica. Enfermedades del hígado. Inter-Médica, Buenos Aires, Argentina..

Weiss, D.J. & P. Armstrong, 1995. Anti-liver membrane protein antibodies in dogs with chronic hepatitis. [en línea]. Department of Veterinary PathoBiology, College of Veterinary Medicine, University of Minnesota, USA. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8523324&dopt=AbstractPlus (Consulta: 13 set. 2007).

Willard, M.D., H. Tuesten & G. H. Turnwald, 2003. Small animal clinical diagnosis by laboratory methods. 3a ed. Editorial Saunders Company. Estados Unidos.

Wrigley, R.H. 1985. Radiografic and ultrasonografic diagnosis of liver diseases in dogs and cat. Vet. Clinics in North America.

8. ANEXO 1

Tabla #1. Pruebas sanguíneas y posible diagnóstico.

| Prueba | Valor con respecto al rango normal | Posibles diagnósticos |
|--|---|---|
| Ácido úrico, suero | Elevado | Insuficiencia hepática Dosis elevadas de glucocorticoides. |
| Albúmina, suero | Bajo | Hepatitis |
| Bilirrubina directa, suero | Elevado | Obstrucción del conducto biliar Colangiohepatitis Hepatitis crónica activa |
| Bilirrubina total, suero | Elevado | Anemia hemolítica. Obstrucción del conducto biliar Colangiohepatitis |
| Neutrófilos bandas, sangre periférica | Elevado | Colangiohepatitis |
| Cloruros, suero | Bajo | Insuficiencia hepato - renal |
| Colesterol, suero | Elevado | Enfermedad hepática |
| Fosfatasa alcalina, suero | Elevado | Obstrucción del conducto biliar Colangiohepatitis Hepatoencefalopatía Hepatitis crónica activa |
| Fibrinogeno, plasma | Bajo | Hepatitis |
| Glucosa, suero | Elevado | Enfermedad hepato-renal |

| | | |
|--|---------|--|
| Glucosa, suero | Bajo | Hepatoma |
| Gamma-GT, suero | Elevado | Hepatitis Colestasis Hepatopatía |
| AST, suero | Elevado | Hepatitis |
| ALT, suero | Elevado | Obstrucción del conducto biliar Colangiohepatitis Hepatoencefalopatía Hepatitis |
| Lipoproteínas de alta densidad, suero | Elevado | Anemia hemolítica Hepatitis |
| Leucocitos, sangre | Bajo | Hepatitis infecciosa canina |
| Prroteínas totales, suero | Bajo | Hepatitis infecciosa canina |
| BUN, suero | Bajo | Hepatoencefalopatía Hepatitis crónica activa Hepatoma |
| Triglicéridos, suero | Elevado | Hepatitis |
| Urobilinógeno, orina | Elevado | Hepatitis infecciosa canina |