



UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA
FACULTAD DE VETERINARIA

**HEPATITIS ACTIVA CRÓNICA SECUNDARIA A INFECCIÓN POR
LEPTOSPIRA EN CANINOS, DESCRIPCIÓN DE TRES CASOS CLÍNICOS.**

“por”

Stephanie LACHS BOUZA.
Valeria ORLANDO.

TESIS DE GRADO presentada como uno de
los requisitos para obtener el título de Doctor
en Ciencias Veterinarias.
Orientación: Medicina Veterinaria.

MODALIDAD: Caso clínico.

MONTEVIDEO
URUGUAY
2017

PAGINA DE APROBACIÓN.

Tesis de grado aprobada por:

Presidente de Mesa:

Dr. Alejandro Benech.

Segundo Miembro (Tutor):

Dra. Claudia Della Cella.

Tercer Miembro:

Dra. Natalie Ruiz.

Fecha:

Miércoles 20 de diciembre de 2017.

Autores:

Br. Stephanie Lachs.

Br. Valeria Orlando.

AGRADECIMIENTOS.

Agradecemos a esta casa de estudios donde pudimos comenzar nuestra formación y reafirmar nuestra vocación.

A nuestra tutora, Dra. Claudia Della Cella, por su dedicación, paciencia, confianza, y por su tiempo.

A todos los funcionarios de biblioteca y hemeroteca, por su buena disposición.

A los amigos de siempre, que nos han acompañado, en las alegrías y las tristezas de este camino. A todos los compañeros de esta carrera, en especial a aquellos que han sabido convertirse en amigos muy queridos.

A nuestras familias, en especial a nuestras madres, y nuestras parejas, que han transitado este camino diariamente a nuestro lado, quienes más conocen el amor que sentimos por esta profesión, y que, han disfrutado tanto los logros, como nos han acompañado en los tropiezos. Gracias por el amor, la paciencia y la incondicionalidad.

Y para esos seres de cuatro patas que amamos por haber llenado nuestra vida con un inmenso amor.

TABLA DE CONTENIDO.

PAGINA DE APROBACIÓN.	2
AGRADECIMIENTOS.	3
LISTA DE CUADROS Y FIGURAS.	5
1. RESUMEN.	6
3. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.	8
3. 1. LEPTOSPIROSIS CANINA.	8
3.1.1. INTRODUCCIÓN.	8
3.1.3. ETIOLOGIA.	8
3.1.4. EPIDEMIOLOGIA.	8
3.1.5. PATOGENIA.	9
3.1.6. PATOLOGIA.	10
3.1.7. DIAGNÓSTICO.	12
3.1.8. TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO.	13
3.1.9. CONTROL Y PREVENCIÓN.	13
3.2. HEPATIS ACTIVA CRONICA CANINA.	14
3.2.1. INTRODUCCIÓN.	14
3.2.2. ETIOPATOGENIA.	19
3.2.3. FISIOPATOLOGÍA.	20
3.2.4. PATOLOGÍA.	21
3.2.5. DIAGNÓSTICO.	21
3.2.6. TRATAMIENTO.	26
3.2.7. PRONOSTICO.	29
4. OBJETIVOS.	30
5. MATERIALES Y MÉTODOS.	31
5.1. PACIENTE 1 “SAMANTHA”.	31
5.2. PACIENTE 2 “PUMA”.	35
5.3. PACIENTE 3 “LARA”.	39
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN:	47
7. CONCLUSIONES.	49
8. BIBLIOGRAFÍA.	51

LISTA DE CUADROS Y FIGURAS.

FIGURA 1.....	Página 10
Ciclo de transmisión de leptospirosis canina.	
FIGURA 2.....	Página 11
Corte histológico hígado canino infectado.	
FIGURA 3.....	Página 14
Situación anatómica Hígado canino.	
FIGURA 4.....	Página 17
Estructuras anatómicas y funcionales del hígado.	
FIGURA 5	Página 18
Acino hepático.	
TABLA 1.....	Página 34
Resultados hemograma y Funcional hepático. (12/12/14). Paciente “Samanta”.	
TABLA 2.....	Página 39
Resultados hemograma y Funcional hepático. (12/12/14). Paciente “Puma”.	
TABLA 3.....	Página 42
Resultados hemograma y Funcional hepático. (19/01/16). Paciente “Lara”.	
TABLA 4.....	Página 42
Resultados crisis sanguínea. (19/01/16). Paciente “Lara”.	
TABLA 5.....	Página 43
Resultados Prueba ácidos biliares. (20/01/16). Paciente “Lara”.	
TABLA 6.....	Página 43
Resultados análisis orina. (19/01/16). Paciente “Lara”.	
TABLA 7.....	Página 44
Resultados crisis sanguínea. (29/02/16). Paciente “Lara”.	
TABLA 8.....	Página 45
Resultados hemograma y Funcional hepático. (29/02/16). Paciente “Lara”.	

1. RESUMEN.

Las enfermedades hepáticas son comunes en caninos, el hígado es uno de los órganos más grandes del organismo y representa aproximadamente un 3% del peso corporal, posee una alta capacidad de regeneración y una gran reserva estructural y funcional. Por lo tanto, el diagnóstico de las mismas implica un desafío para el médico veterinario.

La Hepatitis crónica se describe como un grupo heterogéneo de enfermedades en las cuales se producen cambios inflamatorios y necróticos, la enfermedad crónica hepática está caracterizada por una destrucción gradual del tejido hepático (donde se intercambia parénquima funcional por tejido conectivo cicatrizal) durante el proceso de esta patología muchos pacientes no muestran signos clínicos hasta que la disfunción es moderada o severa. Esto es debido a la enorme capacidad de reserva que posee el hígado donde la noxa actuante debe comprometer un 70% de la masa funcional hepática y por otra parte los signos clínicos suelen ser inespecíficos (anorexia intermitente, poliuria, polidipsia, vómitos y letargo). En el perro existen muchas causas potenciales de hepatitis crónica que se pueden dividir en: no infecciosas e infecciosas. Dentro de las causas infecciosas de origen bacteriano se incluye la leptospira. En los últimos años, la leptospirosis se ha incluido dentro de los diagnósticos diferenciales posibles en perros que presentan signos de enfermedad renal aguda o hepática.

Esta es una enfermedad zoonótica bacteriana de relevancia mundial, que afecta animales silvestres, domésticos y humanos; causada por la infección con diferentes serovares de *Leptospira interrogans*, catalogándola como una enfermedad de importancia para la salud pública. En caninos la forma primaria causa disfunción renal aguda que a su vez puede estar asociada o no a enfermedad hepática en grado variable. Hepatitis activa crónica y fibrosis hepática han sido ocasionalmente demostradas como una secuela a la infección producida por serovar *grippityphosa*. La injuria hepatocelular inicial junto con la persistencia del agente en el hígado produce la alteración de la circulación hepática y desórdenes inmunológicos, que conllevan a una respuesta inflamatoria crónica.

El siguiente trabajo aborda el estudio de 3 pacientes caninos hembra de diferentes razas y categoría etaria, derivados a la consulta especializada de la unidad de Gastroenterología del Centro Hospital de la Facultad de Veterinaria (UDELAR) con síntomas clínicos característicos de una hepatopatía crónica, siendo estos compatibles con una etiología infecciosa (leptospirosis).

El diagnóstico clínico se basa en la epidemiología, anamnesis y signos clínicos, mientras que el diagnóstico de laboratorio es realizado por la división de Laboratorios Veterinarios del MGAP Miguel C. Rubino (DILAVE), mediante método de referencia para el diagnóstico serológico de leptospirosis MAT (del inglés: Microscopic Agglutination Test, prueba de aglutinación microscópica), que es considerado por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Organización Internacional de Epizootias (OIE) como la prueba de mayor validez diagnóstica; en la cual, el suero del animal es enfrentado con suspensiones de leptospirosis vivas de distintos serovares.

2. SUMMARY.

Liver diseases are common in dogs. The liver is one of the largest organs of the body and it represents approximately 3% of body weight, it has a high capacity for regeneration and a great structural and functional reserve. Therefore, the diagnosis of liver diseases implies a challenge for the veterinarian.

Chronic hepatitis is described as a heterogeneous group of diseases in which inflammatory and necrotic changes occur. Chronic liver disease is characterized by a gradual destruction of liver tissue (where functional parenchyma is exchanged by scar connective tissue). During the process of this pathology, many patients do not show clinical signs until the dysfunction is moderate or severe. This is due to the enormous reserve capacity of the liver where the acting partner must compromise 70% of the hepatic functional mass and, on the other hand, the clinical signs are usually nonspecific (intermittent anorexia, polyuria, polydipsia, vomiting and lethargy). In the dog there are many potential causes of chronic hepatitis that can be divided into: non-infectious and infectious. Infectious causes of bacterial origin include *Leptospira*. In recent years, leptospirosis has been included in possible differential diagnoses in dogs with signs of acute or hepatic kidney disease.

This is a bacterial zoonotic disease of global relevance, affecting wild and domestic animals and human; it is caused by infection with different serovars of *Leptospira interrogans*, so it is a disease of importance for public health. In canines the primary form causes acute renal dysfunction, which may be associated or not with liver disease to a variable degree. Chronic active hepatitis and liver fibrosis have been occasionally shown as a sequela to the infection produced by serovar *grippityphosa*. The initial hepatocellular injury along with the persistence of the agent in the liver produces the alteration of the hepatic circulation and immune disorders, which lead to a chronic inflammatory response.

The following work addresses the study of 3 female canine patients of different breeds and age category, referred to the specialized consultation of the Gastroenterology unit of the Hospital Center of Veterinary Medicine School (UDELAR) with clinical symptoms characteristic of a chronic liver disease, these being compatible with an infectious etiology (leptospirosis).

The clinical diagnosis is based on the epidemiology, anamnesis and clinical signs, while the laboratory diagnosis is made by the Division of Veterinary Laboratories of MGAP Miguel C. Rubino (DILAVE), by reference method for the serological diagnosis of leptospirosis MAT (Microscopic Agglutination Test, test of microscopic agglutination), which is considered by the Pan American Health Organization (PAHO) and the International Organization of Epizootics (OIE) as the test of greater diagnostic validity; in which the serum of the animal is confronted with live leptospira suspensions of different serovars.

3. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

3. 1. LEPTOSPIROSIS CANINA.

3.1.1. INTRODUCCIÓN.

En los últimos años, la leptospirosis se ha catalogado como uno de los posibles diagnósticos diferenciales más comunes para perros que presentan signos de enfermedad renal aguda o hepática (Galarza & col., 2010).

La leptospirosis es una enfermedad infecto contagiosa de relevancia mundial, que afecta animales silvestres, domésticos y humanos; causada por la infección con diferentes serovares de *Leptospira interrogans*, catalogándola como una enfermedad de importancia para la salud pública, (Thiermann, 1984; Lobetti, 2007) y en nuestro país es considerada una de las principales zoonosis, constituyendo un riesgo ocupacional (granjeros, veterinarios, establecimientos lecheros, cultivadores de arroz y caña), así como un riesgo también para actividades recreativas como bañistas, deportistas y campistas (Fuente: Comisión de zoonosis Uruguay).

3.1.2. SITUACIÓN EN URUGUAY.

Entre los años 1960 y 1966 el Dr. Raúl Casas Olascoaga realiza los primeros aislamientos de *Leptospira Icterohaemorrhagiae* en caninos con cuadro icterico en nuestro país. Estudios serológicos realizados en 1983 con caninos callejeros documentan una prevalencia de la enfermedad del 54% en perros machos y del 50% en hembras, de las zonas comprendidas por Montevideo, La paz y Las Piedras (Mendez & col., 1983). La leptospirosis en Uruguay se presenta en forma endémica, con brotes epidémicos generalmente asociados a inundaciones y con presentación urbana, suburbana y rural. En el año 2010 se notificaron 97 casos, lo que representa una tasa de 2,99/100.000 hab. Se encuentra dentro del grupo B de notificación de enfermedades o eventos de declaración obligatoria (Fuente: Comisión de zoonosis Uruguay, MSP).

3.1.3. ETIOLOGÍA.

La enfermedad es causada por bacterias gram negativas del género *Leptospira*. Es una espiroqueta aerobia estricta miembro del orden *Spirochaetales*. El método tradicional de clasificación dividió a las leptospirosis en aproximadamente 250 serovares basados en las diferencias antigénicas (serológicas) y todas las leptospirosis patógenas fueron clasificadas como una especie, *L. interrogans*; los serovares de vida libre, saprofitos, no patógenos fueron incluidas en la especie *L. biflexa* (McDonough, 2001; Sykes & col., 2010).

La leptospirosis ha sido descrita en perros desde principios del siglo XX. Históricamente, las serovariedades asociadas con la enfermedad clínica en el perro incluían canicola e icterohaemorrhagiae. Desde la introducción de las vacunas bivalentes para *L. interrogans Icterohaemorrhagiae* y *Canicola*, se han hallado varios serovares mas involucrados como *Grippotyphosa*, *Pomona*, *Hardjo*, *Bratislava*, *Autumnalis* y *Australis* (Gaschen, 2007; Sykes & col., 2010).

3.1.4. EPIDEMIOLOGÍA.

Es una enfermedad zoonotica de distribución mundial, con mayor incidencia de presentación en los países con climas tropicales y subtropicales, con

importantes repercusiones en la salud, en especial en trabajadores rurales y médicos veterinarios dedicados a ciertas actividades que los exponen al contacto con la enfermedad. En el Uruguay se presenta en forma endémica y con frecuentes focos epidémico (Ellis, 1994). Esta enfermedad puede ser transmitida entre animales directamente de un reservorio a un hospedero susceptible, por contacto directo con orina o agua infectada, fluidos fetales y placentarios, descargas uterinas; o indirectamente en el ambiente contaminado (pasto, tierra), puede ser ingerida en agua o alimento contaminado, fómites, mordeduras de animales infectados, contacto de agua contaminada con mucosa y piel erosionada (Gamarra, 2009). Los animales infectados pueden eliminar leptospiras de forma intermitente por la orina durante meses a años, continuando con la contaminación del medio y fuentes de agua (Gaschen, 2007). Debido al comportamiento social de olfatear y lamer los genitales de los congéneres, los perros machos son más susceptibles a desarrollar la enfermedad. Los perros de caza, animales de exhibición, y todo perro con acceso a estanques, lagunas o arroyos con poco y lento caudal se encuentran en mayor riesgo que mascotas caseras. En caninos la mucosa oral y nasal es la puerta más frecuente de infección (Gaschen, 2007).

El hombre es huésped accidental, pero es sensible a todos los serovares de leptospira y puede presentar desde una enfermedad leve y autolimitante hasta una enfermedad mortal con insuficiencia multiorgánica (Rodríguez, 2011).

3.1.5. PATOGENIA.

Las leptospiras ingresan al hospedero susceptible a través de las membranas mucosas, piel intacta o lesionada, y se multiplican tan pronto penetran el espacio vascular (Ettinger, 2007). En los próximos 4 a 11 días (incubación), los organismos llegan al torrente sanguíneo produciendo una leptospiremia, con una rápida división y posterior invasión de distintos órganos, por los cuales algunos serovares tienen una especial predilección (tropismo); entre ellos, células de los parénquimas hepáticos, renales y pulmonares así como por células endoteliales de los capilares (Linzitto & Orellana, 2008). El desarrollo extensivo de lesiones específicas depende de la serovariedad particular y su virulencia, así como del estado inmune del perro ante la ausencia de anticuerpos. Los factores de virulencia de leptospira incluyen factores de adherencia asociados con proteínas de superficie (OSP) que le permiten adjuntarse a la fibronectina y colágeno, también factores desconocidos que le permiten la invasión a través de las membranas mucosas o piel húmeda y ablandada (Reyes & col., 2007). Los factores adicionales incluyen hemolisinas que pueden causar hemoglobinuria, anemia hemolítica, y otros daños tisulares; esfingomielinasa C; fosfolipasa A y otras citotoxinas, lipooligosacárido (LOS) de la bacteria con su actividad endotóxica produciendo liberación de linfocinas que desencadenan hemorragia, trombocitopenia y agregación plaquetaria, causando una reacción de coagulación intravascular diseminada (CID) (Linzitto & Orellana, 2008).

Hacia el final del estadio de bacteriemia, 7-10 días posinfección, la fiebre normalmente baja y las leptospiras desaparecen del torrente sanguíneo a medida que emergen los anticuerpos. La recuperación ocurre a medida que se incrementan los anticuerpos en sangre y la bacteriemia finaliza; la velocidad de recuperación depende del grado de daño visceral. Las bacterias que se han localizado en los túbulos renales, ojo, o tracto reproductivo están protegidas de

renal aborto e infertilidad. Cambios pulmonares están asociados con hemorragia pulmonar debido al daño endotelial y vasculitis (Lobetti, 2007; Greene, 2008).

Es común que se presente falla renal aguda, dado que la colonización renal se sucede en la mayoría de los animales infectados, ya que las bacterias persisten en las células epiteliales de los túbulos renales y continúan replicándose más allá de la acción de anticuerpos neutralizantes, produciendo una nefritis intersticial (*L. canicola*) (Lobetti, 2007). En algunos perros que sobreviven a la infección aguda puede volver a la normalidad luego de varias semanas o pueden desarrollar falla renal crónica compensada (Goldstein, 2010; Lobetti, 2007).

HÍGADO.

Es el segundo órgano más dañado durante la leptospirosis. La leptospirosis puede causar una profunda disfunción hepática sin mayores cambios histopatológicos. El grado de ictericia ocasionado tanto en caninos como en humanos se va a corresponder con la severidad de la necrosis hepática producida. En caninos la ictericia es producto de la hemólisis causada por falla hepática (Goldstein, 2010; Lobetti, 2007). Hepatitis activa crónica y fibrosis hepática han sido ocasionalmente demostradas como una secuela a la infección producida por serovar *grippotyphosa*. La injuria hepatocelular inicial junto con la persistencia del agente en el hígado produce la alteración de la circulación hepática y desordenes inmunológicos, que conllevan a una respuesta inflamatoria crónica. Este proceso resulta en una fibrosis hepática extensa, cirrosis y finalmente falla hepática (Lobetti, 2007).

L. icterohaemorrhagie origina un trastorno agudo caracterizado por la acumulación de pigmentos biliares en los canalículos y ductos hepáticos debido a la oclusión de estos por restos celulares. El grado de ictericia ocasionada por este fenómeno está directamente relacionado con el nivel de obstrucción más que por el daño orgánico (Luna, 2008). A nivel histológico presenta lesiones compatibles con hepatitis activa crónica. Las alteraciones más destacables según (Bishop, 1979) inflamación activa crónica, necrosis focal de hepatocitos, fibrosis periportal, edema de hepatocitos, disrupción de cordones hepáticos, congestión de sinusoides agrandamiento hipertrofia e hiperplasia de las células Kupffer y estasis biliar canalicular. En la mayoría de los casos estos cambios llevan a la distorsión de la arquitectura lobular. Linfocitos, células plasmáticas, macrófagos y algunos neutrófilos pueden ser observados en los márgenes de la triada porta. En áreas peri portales los hepatocitos frecuentemente forman rosetas alrededor del espacio central (Bishop, 1979). Las espiroquetas se pueden encontrar en el hígado en 25% a 30% de los casos (Acosta et al., 1994).

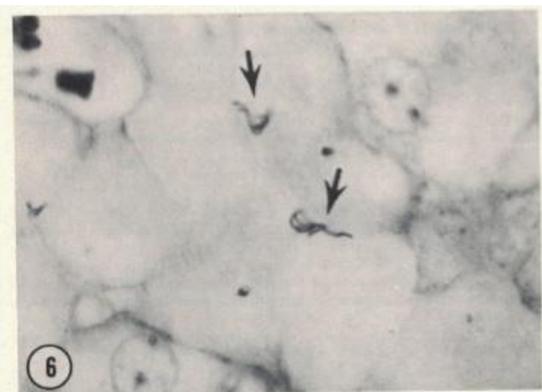


Figura 2. Corte histológico de hígado canino infectado. Flechas indican varias leptospiras alrededor de hepatocitos. (Fuente: American Journal of Veterinary Research.)

3.1.7. DIAGNÓSTICO.

El diagnóstico clínico se basa en la epidemiología, anamnesis y signos clínicos; mientras que el diagnóstico definitivo se logra mediante diferentes técnicas de laboratorio específicas.

El método de referencia para el diagnóstico serológico de leptospirosis es el MAT (del inglés: Microscopic Agglutination Test, prueba de aglutinación microscópica), y es considerado por la OPS y la OIE como la prueba de mayor validez diagnóstica. En la cual, el suero del animal es enfrentado con suspensiones de leptospiras vivas de distintos serovares (Luna, 2008). Luego de incubar la mezcla, se la observa microscópicamente en busca de aglutinación y se determinan los títulos (Herrera, 2008). Se debe intentar el aislamiento durante la primera semana de evolución de los síntomas, enviando sangre total heparinizada estéril. La muestra debe tomarse sin antibioticoterapia previa y extraída preferentemente durante el período febril (estado de leptospiremia) y debe acompañarse con una muestra de suero refrigerado, para tener un primer título serológico de base (Herrera, 2008). Durante la segunda semana de evolución de la enfermedad se debe enviar, si aún no se le suministró antibióticos, orina estéril extraída preferentemente por punción vesical, y una muestra de suero refrigerado, para evaluarlo con la técnica de Microaglutinación con antígenos vivos (Sykes et al, 2011). Las muestras deberán remitirse con una ficha epidemiológica (Herrera, 2008). Los criterios de interpretación de la prueba indican que títulos de 1:50 son sospechosos y de 1:100 ó mayores, son positivos. Títulos de 1:100 a 1:200 son de importancia principalmente en animales no vacunados, títulos mayores con una sola muestra (=1:800) son usualmente indicativos de infección y son de valor diagnóstico siempre y cuando existan datos compatibles con el cuadro clínico (Srivastava, 2010). Al igual que otras pruebas serológicas, para diagnosticar una infección individual, se requiere estudiar dos muestras pareadas de 15-20 días de intervalo entre la primera y la segunda; si se observa que se presentó seroconversión, se considera de valor diagnóstico un cambio en el título de al menos, cuatro veces el título inicial (Srivastava, 2010). Si con la primera muestra presenta títulos mayores o iguales a 1:800 y hay compatibilidad clínica y de laboratorio, se considera positivo a leptospirosis sin necesidad de realizar muestras seriadas (Galarza, 2011).

Se han desarrollado otras técnicas como ELISA; se ha propuesto como una alternativa, la prueba de aglutinación en placa para el diagnóstico en perros (Gamarra, 2009). La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) también ha sido evaluada en la orina del perro y se indica que es capaz de identificar el ADN de varias serovariedades a partir de 100 leptospiras por mililitro de muestra (Sánchez; & col., 2010). Otras técnicas utilizadas con alguna regularidad para el diagnóstico de la leptospirosis son la visualización por medio de microscopio de campo oscuro e intento de aislamiento (Sykes et al, 2010).

El diagnóstico puede complementarse con otras pruebas bioquímicas.

Hematología: se observa volumen corpuscular medio (VCM) bajo; hemoglobina baja, anemia regenerativa de moderada a severa, trombocitopenia puede o no estar presente, eosinopenia, linfopenia y monocitosis, leucopenia temprana, seguida a los 4 a 5 días de la enfermedad por leucocitosis moderada de 15,000 a 25,000 leucocitos/ ml con desviación a la izquierda (Gamarra, 2009).

Química sanguínea: Los valores de bilirrubina directa (conjugada), nitrógeno ureico y creatinina normalmente son altos. Aproximadamente el 15% de animales con infección de *L. Canicola* y el 70% con *L. Icterohaemorrhagie* presentan bilirrubinemia mayor a 2.0 mg/dl, debido a degeneración obstructiva hepatocelular, colestasis intrahepática y no a la hemólisis como suele pensarse (Gamarra, 2009).

Enzimas hepáticas: Hay un aumento de los valores de ALT, AST y FAS (Gamarra, 2009). Anormalidades electrolíticas: hiponatremia, hipocloremia, hipocalemia o hipercalemia e hipofosfatemia, estas son debidas a disturbios gástricos y falla renal aguda (Gamarra, 2009).

Urianálisis: es común encontrar proteinuria, bilirrubinuria y glucosuria. La densidad específica usualmente está dentro de los rangos normales. En el sedimento hay un incremento de glóbulos blancos, rojos y cilindros, debido a una nefritis intersticial aguda que conduce a una falla renal grave (Gamarra, 2009).

3.1.8. TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO.

El propósito del tratamiento de casos agudos de leptospirosis canina es el control de la infección antes de que se produzcan los daños irreparables al hígado y riñones, y suprimir la leptospiruria (Hartmann, 2007). La terapia antimicrobiana es esencial en el tratamiento de la leptospirosis para terminar con la bacteremia (Hartmann, 2007; Sykes et al, 2010). Hay dos etapas en el tratamiento, la primera que consiste en inhibir de forma inmediata la multiplicación del organismo y reducir de forma rápida consecuencias fatales como falla hepática o renal. Penicilina y sus derivados, son los antibióticos de elección para terminar con la leptospiremia, puede incluir el uso de penicilina G procaínica (40,000-80,000 UI/kg/IM cada 12 -24 horas por 3 semanas según criterio profesional) (Hartmann, 2007).

La segunda etapa tiene como objetivo eliminar el estado de portador, por lo que posterior al tratamiento en base a penicilinas, se sugiere el uso de Doxiciclina (Hartmann, 2007). Antibiótico de amplio espectro derivado de la Oxitetraciclina, que posee la cualidad de eliminar las leptospiras acantonadas en los riñones (10mg/kg cada 24horas VO o 3-5mg/12horas VO, por 30 días o según criterio profesional) (Maddison, 2004). La doxiciclina también puede administrarse como único antibiótico para el tratamiento de leptospirosis, por su nivel mínimo de clearance renal (Maddison, 2004).

El pronóstico es reservado para pacientes con falla renal aguda y/o enfermedad hepática (Luna, 2008). Los perros que responden al tratamiento médico instaurado usualmente se recuperan después de 2 semanas. Sin embargo, si el daño renal o hepático es severo la infección puede ser fatal (Luna, 2008).

3.1.9. CONTROL Y PREVENCIÓN.

Los dueños deben ser advertidos que la leptospirosis es una enfermedad zoonótica que se disemina principalmente por orina de perros infectados. La zona de habitación y áreas externas de un perro infectado necesitan ser tratadas con desinfectantes apropiados; los perros deben evitar aguas estancadas lodosas y roedores (Musacchio & col., 2010; Srivastava, 2010).

Debido a las características de la enfermedad se hace necesario tener una

buena profilaxis para su prevención en la especie canina. Se dispone de bacterinas inactivadas bivalentes que contienen dos serovares (*L. canicola* y *L. icterohaemorrhagiae*) (Musacchio & col., 2010). Los perros deben ser vacunados a las 9, 12 y 15 semanas de edad. Por lo menos se requiere 3 dosis para la inmunización primaria. La revacunación anual se recomienda cada 6-8 meses (Musacchio & col., 2010; Srivastava, 2010).

Otros autores recomiendan las bacterinas de leptospiras muertas, aunque la inmunidad es de corta duración y se deben repetir las vacunaciones con intervalos de 6 meses para la protección adecuada (Srivastava, 2010). No obstante, no impide el estado de portador ni protege contra la infección de otros serovares (Cifuentes, 2008). En caso de identificación de animales domésticos infectados es importante separarlos de los que aún se encuentran aparentemente sanos para evitar la propagación de la enfermedad (Cifuentes, 2008).

3.2. HEPATIS ACTIVA CRONICA CANINA.

3.2.1. INTRODUCCIÓN.

La Hepatitis Crónica (HC) se refiere a un síndrome que ha sido identificado con varios nombres (hepatitis crónica activa, hepatitis crónica persistente, hepatitis lobulillar crónica). Se describe como un grupo heterogéneo de enfermedades en las cuales se produce necrosis hepatocelular que se asocia a cambios inflamatorios predominantemente de tipo linfoplasmocítico, que normalmente progresa a fibrosis y/o cirrosis (Johnson, 1999; Ettinger, 2000).

El hígado es un órgano parenquimatoso friable situado en la porción intratorácica de la cavidad abdominal, inmediatamente detrás del diafragma; topográficamente se extiende cranealmente hasta la séptima costilla. En el lado derecho en su parte lateral, el órgano se encuentra totalmente protegido por la caja torácica, del lado izquierdo el lóbulo lateral izquierdo se extiende a través del borde caudoventral del arco costal (Ver Figura 1). Por lo que esta área se encuentra disponible para la palpación, excepto en perros obesos y musculosos cuya condición corporal dificulta esta tarea (Simpson & Else, 1991; Dyce & col., 1999; König & col., 2005). Es un órgano multilobulado con forma de medialuna y convexo cranealmente contra el diafragma. Por medio de tres líneas auxiliares el hígado se subdivide en cuatro regiones principales. De esta manera en el perro los lóbulos izquierdo y derecho están subdivididos en un lóbulo lateral y un lóbulo medial. En esta especie se encuentra un lóbulo cuadrado y un lóbulo caudado que a su vez se subdivide en un proceso papilar y un proceso caudado (Simpson & Else, 1991; König & col., 2005).

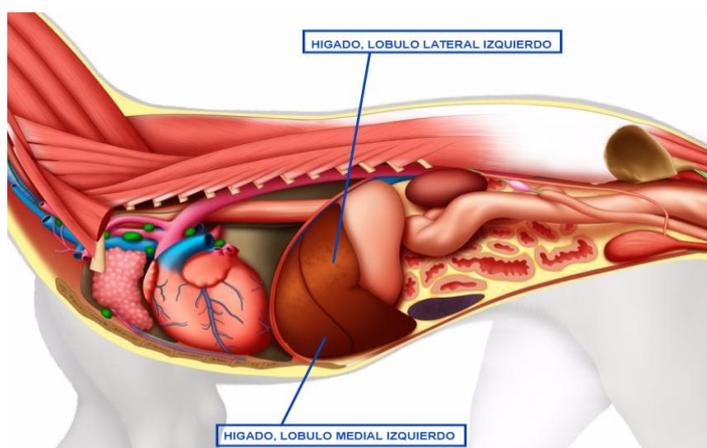


Figura 3. Situación anatómica Hígado canino. (Fuente: <https://natom.extranet.royalcanin.org>)

Está recubierto por el peritoneo, que cubre una delgada capa de tejido conjuntivo denominada cápsula de Glisson. El tejido conjuntivo se introduce en forma de tabiques entre los lobulillos hepáticos, fácilmente reconocibles en el perro como áreas hexagonales de 1 milímetro aproximadamente (König & col., 2005; Geneser, 2006).

Es la glándula secretora mixta de mayor tamaño del cuerpo, cumpliendo multitud de funciones esenciales para la vida; todas las cuales pueden ser alteradas en la enfermedad hepática (König & col., 2005). En él los nutrientes absorbidos son procesados y almacenados para ser utilizados por el organismo, por lo cual es un interfaz entre el sistema digestivo y la sangre (Dyce & col., 1999; Junqueira & Carneiro, 2006). En el hígado se lleva a cabo el metabolismo y almacenamiento de glucosa como glucógeno y neoglucogénesis a partir de aminoácidos, éste proporciona al organismo una fuente de glucosa fácilmente disponible (Richter, 1996). Las reservas de glucógeno se agotan en la insuficiencia hepática severa (asociada con cirrosis o anomalías vasculares) y pueden predisponer a la hipoglucemia (Strombeck, 1996). También lleva a cabo el metabolismo proteico, interviene en procesos de desaminación con formación de urea y detoxificación de amoníaco (Watson, 2013). El hígado también está involucrado con el metabolismo de los lípidos, llevando a cabo síntesis de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y de muy baja densidad (VLDL), ácidos grasos como el colesterol y triglicéridos (Richter, 1996). Los ácidos grasos dentro del hígado son esterificados a triglicéridos y empaquetados con apoproteína B, fosfolípidos y colesterol para formar las lipoproteínas de baja densidad (VLDL). También pueden ser esterificados a fosfolípidos y ésteres de colesterol o someterse a oxidación en el hígado (Gonzalez, 1995; Watson, 2013). Almacena vitaminas hidro y liposolubles (A, E, D) y oligoelementos; sintetiza vitamina C; es el sitio de activación, síntesis y almacenamiento de vitaminas del grupo B (González, 1995; Watson, 2013). Contribuye a la biotransformación de hormonas, especialmente tiroideas y todas las esteroideas; degradación de insulina y glucagón (Gonzalez, 1995; Watson, 2013).

En el hígado se sintetizan proteínas plasmáticas como albúmina, y factores de coagulación: factor I (fibrinógeno), II (protrombina), V, VII, IX y X; formación de alfa y beta globulinas. Los factores II, VII, IX, y X dependen de la vitamina K para la síntesis hepática normal (Richter, 1996; Watson, 2013). Un prolongado Tiempo de protrombina (TP) y del tiempo de tromboplastina parcial activada (KPTT) ocurre en trastornos hepáticos severos o extensos (Meyner & Harvey, 2000).

Juega un rol determinante en los mecanismos de defensa del organismo, como barrera inmunológica a través de las células de Kupffer, estas comprenden el 90% del total de macrófagos tisulares del cuerpo y mediante su función reticuloendotelial eliminan bacterias y virus transportados por la sangre (Geneser, 2006; Watson, 2013). Además el hígado lleva a cabo la detoxificación y excreción de numerosas sustancias por medio de procesos de óxido-reducción, hidrólisis y conjugación, llevados a cabo por enzimas del retículo endoplasmático liso de los hepatocitos. La bilis contiene importantes cantidades de IgA sintetizada por células del tejido linfoide asociado a la membrana del intestino (GALT), que llega a los hepatocitos por la sangre portal

y posteriormente es incorporada a la bilis llegando a la luz intestinal (Geneser, 2006). Posee función hematopoyética extra medular en tiempos de necesidad, lleva a cabo la descomposición de glóbulos rojos senescentes y absorción, conjugación excreción de bilirrubina y mantiene la homeostasis del Hierro (Watson, 2013). La función digestiva más importante del hígado es la síntesis, almacenamiento y la excreción de los ácidos biliares; la bilis es producida por los hepatocitos es una secreción digestiva y al mismo tiempo un medio de excreción (Junqueira & Carneiro, 2006). Los ácidos biliares juegan un papel fundamental favoreciendo la digestión, absorción de grasa y activando la lipasa pancreática (Geneser, 2006).

El hígado tiene dos aportes sanguíneos aferentes, la sangre oxigenada es aportada por la arteria hepática, rama de la arteria celiaca (Watson, 2013). La vena porta hepática es el vaso funcional, lleva al hígado la sangre del intestino, páncreas, bazo y estómago, esta sangre es rica en nutrientes, pero pobre en oxígeno. Dentro de las sustancias que llegan al hígado encontramos los factores tróficos, estos son importantes para el mantenimiento del tamaño hepático normal y para su regeneración post resección (Strombeck & Juilford, 1996). Tanto la arteria hepática como la vena porta entran por el hilio junto con el conducto hepático común y vasos linfáticos. Finalmente, los sistemas arteriales y venosos se unen y desembocan en los capilares sinusoides, llevando una mezcla de sangre arteriovenosa que converge hacia el centro del lóbulo en la vena central. La vena central al ir recibiendo más capilares sinusoides va aumentando de tamaño uniéndose a la vena sublobular, al abandonar el lóbulo se unen formando dos o más venas hepáticas grandes que salen del hígado por su cara diafragmática y desembocan en la vena cava caudal. (König & col., 2005; Junqueira & Carneiro, 2006; Geneser, 2006).

El parénquima hepático en condiciones normales tiene una alta capacidad de regeneración, debido a que los hepatocitos no presentan diferenciación terminal y pueden ser activados en respuesta al daño tisular. El crecimiento y la regeneración hepática están regulados por factores de crecimiento que actúan directamente como complejo albúmina-bilirrubina, glucocorticoides y tiroxina, de los que el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) es el más importante (Steiner, 2010). Las catecolaminas, la calcitonina, la paratohormona y otros péptidos hormonales actúan indirectamente. Los agentes humorales transmitidos a los hepatocitos restantes a través de la circulación incluyen sustancias que llegan al hígado por la circulación portal como la insulina, el glucagón y nutrientes como los aminoácidos (Strombeck & Juilford, 1996; Steiner, 2010).

Histológicamente el hígado está formado en un 60% por hepatocitos, que están agrupados radialmente en gruesas placas unicelulares alrededor de las venas hepáticas terminales, formando anatómicamente las unidades hepáticas más pequeñas, los lobulillos (Junqueira & Carneiro, 2006; Geneser, 2006). El lobulillo es la unidad estructural básica, de forma hexagonal y delimitado por tejido conectivo, se define como el grupo de células y vasos delimitados por las venas porta, arterias hepáticas y conductos biliares, con la vena central en su centro. En las esquinas de cada lobulillo se observan tríadas portales, que están formadas por tejido fibroso que contiene la vena porta, arteria hepática y el conductillo biliar. Las ramas vasculares de las tríadas hacen anastomosis con las ramas de las tríadas adyacentes (Strombeck & Juilford, 1996; González,

1995). Entre los sinusoides y las placas se encuentra el espacio de Disse o perisinusoidal, que es una hendidura llena de líquido (Junqueira & Carneiro, 2006; Geneser, 2006). El espacio perisinusoidal representa el inicio del sistema linfático hepático y conduce la linfa en dirección opuesta a la del flujo sanguíneo, pero en la misma que el flujo biliar (Steiner, 2010).

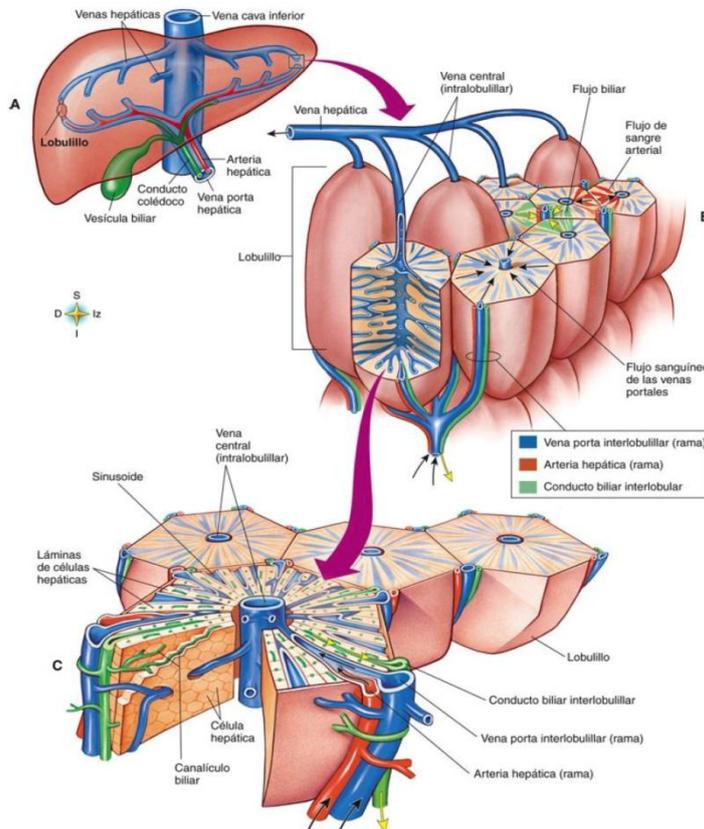


Figura 4. Estructuras anatómicas y funcionales del hígado.

(Fuente: <http://plantaodem edico.blogspot.com.uy>)

La organización microvascular del acino hepático, permite definir tres zonas funcionales concéntricas: Zona 1 o Periportal, es el área de tejido hepático que rodea en forma inmediata al ducto biliar y ramas terminales de la vena porta y arteria hepática (González, 1995; Engelking & Anwer, 1999). Aquí los hepatocitos son más activos porque reciben mayor aporte de oxígeno y nutrientes, estas células son las primeras en ser expuestas a sustancias tóxicas que entran en el hígado (Strombeck & Juilford, 1996; Watson, 2013). Es donde tiene lugar, la glucogénesis, síntesis de urea, procesos de oxidación y síntesis de los ácidos biliares. Los sinusoides de esta zona son muy anastomóticos. Zona 2 o Intermedia, zona transicional entre la zona 1 y 3 (González, 1995; Engelking & Anwer, 1999). Zona 3 o Perivenosa, situada alrededor de la vénula hepática terminal (vena central al lado de la vena centrolobulillar) donde hay mayor proporción de CO₂ y sustancias de desecho, estando más expuesta esta región a las toxinas que podrían dañarlos (González, 1995; Engelking & Anwer, 1999). La zona 3 es la más susceptible a ser dañada, debido al menor aporte de oxígeno y nutrientes, las células presentes en esta zona poseen un gran desarrollo del retículo endoplasmático liso. A este nivel se produce una mayor cantidad de glucólisis, síntesis de glucógeno, y síntesis de ácidos grasos. (Stinson & Calhoun, 1994; González, 1995; Strombeck & Juilford, 1996; Engelking & Anwer, 1999; Sallmann & Fuhrmann, 2005). Las diferencias en la dinámica del flujo sanguíneo, la presión

y la tensión de oxígeno explican los gradientes observados en la actividad metabólica de los hepatocitos en sus diferentes localizaciones. También determina el patrón de anomalías patológicas que se pueden presentar (Stinson & Calhoun, 1994; Strombeck & Juilford, 1996).

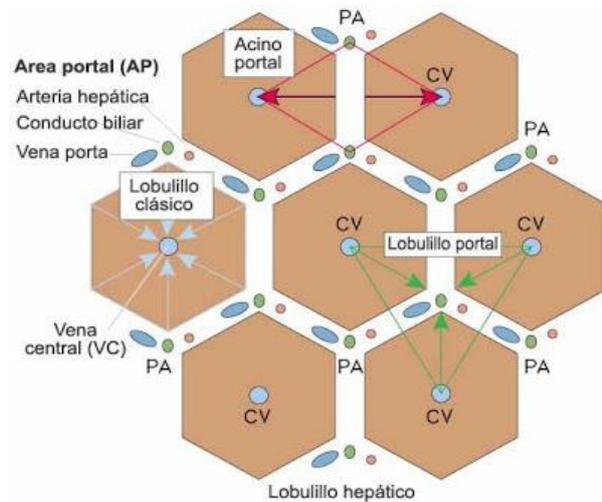


Figura 5. Acino hepático. (Fuente: <http://sebasjimmy.blogspot.com.uy>)

Los hepatocitos son células grandes, de forma poliédrica con seis o más caras, siendo diferentes dependiendo de la estructura con la cual contactan, encontrándose tres tipos: una que forma la pared del espacio perisinusoidal y cuya superficie presenta microvellosidades, otra superficie que delimita los canalículos biliares y por último una superficie de contacto entre los hepatocitos adyacentes, donde las membranas celulares pueden tener uniones porosas y desmosomas (Ver figura 6)(Stinson & Calhoun, 1994). El aspecto microscópico de los hepatocitos refleja sus variadas funciones. Presentan un núcleo relativamente voluminoso, compatible con las células que poseen una síntesis proteica activa (Strombeck & Juilford, 1996). La síntesis de grandes cantidades de proteína también se refleja en el abundante retículo endoplásmico rugoso, el sitio de su producción. El retículo endoplásmico liso es prominente y puede aumentar ante las demandas que incrementan sus funciones, en este último se encuentra la familia de enzimas P-450, que catalizan reacciones, utilizando como sustratos gran variedad de compuestos hidrofóbicos, muchos de los cuales son xenobióticos (Strombeck & Juilford, 1996; Nelson, 2009).

El complejo de Golgi se dispone próximo al canalículo biliar o cercano al núcleo (Stinson & Calhoun, 1994). El hepatocito es la célula más versátil del organismo con funciones endocrinas y exocrinas, cuenta con capacidad para sintetizar, almacenar, secretar, detoxificar y transportar diversas sustancias (Strombeck & Juilford, 1996). Es el sitio de síntesis de varias proteínas plasmáticas como la albumina, la protrombina, el fibrinógeno y las lipoproteínas, además se sintetizan proteínas para su propio mantenimiento. Las proteínas producidas por el hepatocito son secretadas continuamente por la circulación sanguínea ya que no almacena proteínas en gránulos de secreción en el citoplasma.(Geneser, 2006; Junqueira & Carneiro, 2006). Las paredes de los sinusoides están recubiertas con láminas fenestradas de células endoteliales que actúan como una barrera que impide el contacto directo de la sangre con los hepatocitos (Strombeck y Juilford, 1996). Estas fenestraciones endoteliales permiten el movimiento de sustancias entre la circulación y los

hepatocitos (Strombeck y Juilford, 1996). En la pared también se encuentran macrófagos fijos, las células de Kupffer (Geneser, 2006). Alrededor del sinusoides, en el espacio de Disse, encontramos un tercer tipo celular, las células de Ito o también llamadas lipocitos, esteladas o células perisinusoidales almacenan lípidos y vitamina A. Estas producen la mayor parte del colágeno que forma parte del retículo intralobulillar (Stinson & Calhout, 1994; Junqueira & Carneiro, 2006). Otro tipo celular son las células de Pit que son linfocitos residentes en el hígado, se ubican en la luz del sinusoides y poseen actividad citotóxica no dependiente de anticuerpos. Cumplen un rol importante controlando la aparición de células tumorales y como mecanismo de defensa contra hepatitis virales (Bloom & Fawcett, 1995).

3.2.2. ETIOPATOGENIA.

En los últimos años se ha identificado un número de agentes etiológicos diferentes que llevan a la hepatitis crónica en perros; estas se pueden dividir en no infecciosas e infecciosas (Richter, 1996). Dentro de las causas no infecciosas se encuentra: Hepatitis Familiar (razas con mayor predisposición a desarrollar hepatitis crónica) donde podemos incluir Doberman pinschers, Cocker spaniels, Labrador retrievers, y Standar Poodles (Greene, 1998; Honeckman, 2003). Los Bedington terriers presentan una alta prevalencia a desarrollar HAC debido al acumulo de cobre o toxicosis por cobre, esto se debe a que presentan un defecto recesivo en la excreción del cobre a nivel biliar, el cual se deposita de forma excesiva dentro de los lisosomas de los hepatocitos (Honeckman, 2003). La presencia de cobre en altas concentraciones en el hígado (calcosis hepática) es tóxico para el mismo. El daño celular se produce cuando se superan los 2.000 ug/gr de hígado (peso seco). Se considera normal hasta 400 ug/gr (Birchard, 1996; Honeckman, 2003). El cobre normalmente se excreta por bilis y su diagnóstico es a través de biopsia hepática (tinción con ácido rubeánico y rodanina) (Birchard, 1996). Otras razas identificadas con excesivo acumuló de cobre son: Terrier blanco de West Highland, Skye terrier, Dalmáta y Doberman pinscher (Birchard, 1996; Honeckman, 2003). Aún se discute si en el Doberman, el cobre que se acumula en esta raza provoca la enfermedad o es consecuencia de la colestasis que se establece en el curso de la misma (Nelson, 2000). Dentro de otras causas no infecciosas podemos incluir la HAC debido al uso de diferentes drogas, muchos fármacos pueden dañar el hígado, las reacciones adversas a las drogas pueden causar enfermedad hepática en grado variable, desde leve hasta fatal (Bexfield, 2006). Se ha constatado daño hepático con el uso de combinaciones antiparasitarias (dietilcarbamacina + oxibendazol), anticonvulsivantes donde se destaca el fenobarbital, glucocorticoides (hepatitis esteroidea), y trimetoprim-sulfa (Nelson, 2000; Ettinger, 2000; Papich, 2001). En la hepatitis esteroide se acumula anormalmente glucógeno en el hígado (no es un proceso necroinflamatorio) y es discutible la importancia de su impacto clínico (Nelson, 2000). Entre las causas idiopáticas se incluye la hepatitis disecante lobulillar (patrón de reacción del hígado que se encuentra únicamente en perros neonatos y juveniles expuestos a una amplia variedad de lesiones hepáticas), fibrosis hepática, y la hepatitis crónica idiopática (Ettinger, 2000). La hepatitis idiopática crónica es una patología mucho más frecuente que la hepatitis idiopática Aguda (Ettinger, 2000; Nelson, 2000). A pesar de que existen diversas causas de HAC, según (Bexfield, 2016) la mayoría de los perros

tienen enfermedad idiopática.

Los procesos infecciosos pueden ser causa de HAC, sin embargo existe un bajo número de causas infecciosas documentadas entre ellas podemos encontrar Adenovirus canino tipo I, hepatitis de células acidófilas causada aparentemente por un virus (reportada en Gran Bretaña) y de origen bacteriano la leptospirosis (Strombeck, 1996). La leptospirosis es una enfermedad zoonótica reemergente y 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 (Greene, 1998). Infección con serovares “atípicos” de *Leptospira* puede causar HAC sin presentar azotemia, particularmente en perros jóvenes, con una alta presentación de Ascitis (Watson, 2004).

3.2.3. FISIOPATOLÓGIA.

El desarrollo de la fibrosis es el cambio patológico clave que conlleva al desarrollo de la HAC (Bexfield, 2016). Las células hepáticas esteladas, células Ito o lipocito, son responsables del desarrollo de la patogénesis de la fibrosis hepática en perros. Las células hepáticas esteladas residen en el espacio de Disse, entre las células endoteliales de los sinusoides y los hepatocitos (Bexfield, 2016). Estas células son el sitio de mayor acumulo de vitamina A, síntesis de componentes de la matriz extracelular, metaloproteinasas, citocinas, y factores de crecimiento (Stinson & Calhout, 1994; Junqueira & Carneiro, 2006). Cuando una noxa actúa sobre el hígado (fármacos, virus, bacterias, metales, etc.) se produce una lesión hepatocelular (Watson, 2013; Bexfield, 2016). En el comienzo la reacción ocurre en cercanías de las triadas portales, pero finalmente se extiende más allá de la lámina limitante de los hepatocitos, dentro del lobulillo (Ettinger, 2000; Richter, 2004). Esta lesión activa las células de Ito, que se encargan de la síntesis de colágeno tipo III; lo que conlleva a que proliferen adquiriendo características de miofibroblasto en patologías crónicas, secretando matriz de alta densidad y colágeno al espacio de Disse (Bexfield, 2016). La reacción finaliza llegando a la necrosis y fibrosis en puentes, que se extiende entre las áreas portales adyacentes (Ettinger, 2000; Richter, 2004). Mientras tanto los factores inmunológicos conducen a la perpetuación de la inflamación luego del daño hepatocelular causado, mediante citoquinas liberadas por las células inflamatorias y factor de crecimiento $\beta 1$ secretado por las células de Kupffer, éste es el factor fibrogénico más potente (Ettinger, 2000; Richter, 2004; Bexfield, 2016). Se liberan antígenos previamente no expuestos al sistema inmune sistémico, lo cual motiva citotoxicidad mediada por anticuerpos y complemento, liberados por neutrófilos, linfocitos y hepatocitos muertos; esto genera el daño hepatocelular adicional (Ettinger, 2000; Richter, 2004; Bexfield, 2016). La formación de tejido fibroso en el hígado conlleva al desarrollo de hipertensión intrahepática portal, alterando el tono sinusoidal y el volumen de sangre (Bexfield, 2016). Cuanto mayor es este tejido, menor es la capacidad de distensión de los vasos sanguíneos que discurren dentro de los tabiques, provocando mayor resistencia vascular e hipertensión a nivel de la vena porta. La hipertensión portal conlleva a producir ascitis (por aumento de la presión hidrostática sanguínea), por otro lado mediante una serie de anastomosis portosistémicas adquiridas el hígado reaccionara buscando disminuir el exceso de presión intrahepática, esto tendrá como consecuencia

una encefalopatía hepática (Bexfield, 2016).

3.2.4. PATOLOGÍA.

Es importante tener presente que el hígado posee una gran capacidad de regeneración; entonces los signos clínicos ocurren cuando se agotan las reservas funcionales por enfermedad progresiva (Ettinger, 2007). El desarrollo de signos clínicos en un perro con hepatitis crónica indica que ya hay presente una enfermedad hepática grave generalizada (Watson, 2013).

La enfermedad hepática puede estar precedida por signos relativamente específicos como son: hepatomegalia, micromegalía, ictericia (bilirrubina sobrepasa los 1,5 mg/dl y en tejidos cuando bilirrubina es mayor a 2,5 mg/dl), ascitis, encefalopatía hepática asociada con las comidas, coagulopatías (Honeckman, 2003; Willard & Tvedten, 2004). Pero también se pueden presentar síntomas inespecíficos, comunes a otras enfermedades como depresión, pérdida de peso, anorexia, vómitos poliuria, polidipsia, inapetencia, letargia, diarrea (Willard & Tvedten, 2004; Bexfield, 2016).

Se puede encontrar en el examen físico dolor abdominal, distensión abdominal, ascitis. En muchos casos la enfermedad se mantiene de manera crónica y subclínica, siendo asintomáticos (Ettinger, 2007; Honeckman, 2003; Bexfield, 2016). Comúnmente podemos encontrar ascitis (acumulación patológica de líquido libre seroso en cavidad abdominal) en perros con enfermedad hepatobiliar crónica (Sevelius, 1995; Honeckman, 2003; Bexfield, 2016). Si bien es un signo clínico frecuente en la HAC, hay otras posibles causas de producción de la misma (por ej. insuficiencia cardíaca derecha) (Sevelius, 1995). Cuando la ascitis se presenta junto con melena es fuertemente sugerente de HAC (Sevelius, 1995).

3.2.5. DIAGNÓSTICO.

Se realiza en base a los datos obtenidos de la anamnesis y los signos clínicos, anomalías en la analítica, concentración de ácidos biliares, análisis de orina e imagenología, biopsia hepática (Bunch, 2003). La evaluación clínica de un paciente con trastorno hepático debe ser precisa, minuciosa y sistemática, ya que la problemática radica en que las anomalías clínicas y de laboratorio asociadas a insuficiencia hepática son muy variadas y generalmente inespecíficas (Birchard, 1996).

Hematología:

Son pocos los cambios en las células sanguíneas que nos indican que existe una enfermedad hepatobiliar (Bunch, 2003). Pacientes con desordenes hepatobiliares pueden exhibir cambios hematológicos que pueden incluir morfología eritrocitaria anormal, así como también desarrollo de anemia leve a moderada, que generalmente está asociada a la anemia de la enfermedad crónica, anemia no regenerativa normocítica normocrómica (Marks, 2013).

Con respecto al cuadro leucocitario en general no presenta alteraciones salvo una leucocitosis en pacientes con hepatopatías de origen infeccioso o cuando la infección es secundaria (sepsis por gram negativos en cirrosis, peritonitis biliar séptica) (Bunch, 2003). Pueden existir cambios en el trombograma; observándose disminución de la función plaquetaria (trombocitopatía) o del número plaquetario (trombocitopenia) que puede ocurrir debido a la disminución en la producción de tromboxetina o por coagulopatías (Yaphé, 2004). También, enfermedades infecciosas como leptospirosis pueden producir

trombocitopenia (Lawrence & Steiner, 2016).

Pruebas para evaluar la coagulación de la sangre están indicados en todos los pacientes con enfermedad hepática, particularmente cuando está icterico, y especialmente cuando la biopsia hepática se contempla (Marks, 2013). Las pruebas básicas de detección deben incluir un recuento de plaquetas, tiempo de protrombina (PT) que mide el mecanismo extrínseco de la coagulación y tiempo de tromboplastina parcial activada (PTT) tiempo de coagulación activado (ACT) que mide el mecanismo intrínseco y vía común de la coagulación (Marks, 2013). En los pacientes con HAC sólo el 2% llega a la consulta con sangrado espontáneo, esto ocurre ya que la destrucción de los hepatocitos es más lenta. Sin embargo, que no presente hemorragias no quiere decir que no haya un déficit de factores (el sangrado se produce cuando la actividad de los factores es menor al 30%) (Bexfield, 2016). Por lo tanto, ante una sospecha de hepatopatía y siempre previo a una punción con aguja fina o biopsia deben realizarse las pruebas de coagulación, ya que si las mismas llevan tiempo aumentado (con un 30% de actividad o menos de los factores) se corre el riesgo de inducir una hemorragia en el momento de realizar la punción, la cual lo puede llevar a la muerte (Richter, 2004). La administración de vitamina K1 por vía subcutánea 12 a 24 horas antes de la biopsia, debe ser considerado, en particular si ictericia está presente y aun si los resultados de coagulograma están dentro del rango de referencia (Marks, 2013). Es frecuente la presencia de tiempos de tromboplastina parcial activado aumentados, degradación anormal de productos de la fibrina y concentración de fibrinógeno variable (Bunch, 2003). El 65 al 80% de los pacientes con hepatopatía crónica dan tiempos mayores en las pruebas de coagulación aunque no presenten sangrado espontáneo (Bexfield, 2016).

Bioquímica:

Según Bexfield, 2016 en los casos de HAC podremos observar comúnmente alteraciones bioquímicas tales como hipoproteinemia, hipoalbuminemia e hipoglobulinemia, esto se puede deber a una disminución en el consumo de proteínas o a una alteración en el metabolismo a nivel hepático. Mientras que los ácidos biliares, amonemia, y billirrubina se encontraran aumentados.

Las pruebas específicas de laboratorio utilizadas para la evaluación de pacientes con enfermedad hepatobiliar puede clasificarse en 3 grupos: marcadores de daño hepatocelular, marcadores de colestasis, y varias pruebas de funcionalidad hepática (conjugación, secreción, síntesis) (Lawrence & Steiner, 2016).

Enzimas: Los hepatocitos contienen muchas enzimas en las mitocondrias, ligadas a membranas celulares y en el citoplasma. Cantidades reducidas de estas enzimas por lo general escapan al plasma, donde sus actividades pueden ser medidas (Sodikoff, 2002). Las enzimas las podemos dividir en dos grupos: Indicadoras de daño hepatocelular: ALT (alaninaminotransferasa) y AST (aspartato aminotransferasa). Indicadoras de colestasis: FAS (fosfatasa alcalina) y GGT (gamma glutamil transpeptidasa).

>Marcadoras de daño hepatocelular:

ALT (alanin amino transferasa) es una enzima citosólica, hepatoespecífica y es indicativa de alteración de la permeabilidad de membrana provocada por lesiones, actividad regenerativa o de reparación o alteraciones metabólicas resultando en una liberación de esta en la circulación sanguínea (Sodikoff, 2002; Marks, 2013).

El valor normal de la ALT en el suero canino es 17-58 UI/L (Kaneko, 1989). Su aumento está asociado a procesos inflamatorios (reversibles) hepáticos y también a procesos de necrosis (Sodikoff, 2002). La actividad de la ALT es mayor en casos de hepatitis activa crónica (Richter, 2002). Es la enzima más útil para detectar si existe daño hepatocelular en caninos y felinos, no nos permite diferenciar si está involucrado un proceso patológico reversible o irreversible (Willard & Tvedten, 2004; Lawrence & Steiner, 2016).

AST (aspartato amino transferasa) se encuentra en el citosol y se asocia a las membranas mitocondriales; esta enzima es más sensible que la ALT para detectar la enfermedad hepatobiliar, pero es menos específica ya que se encuentra en cantidades importantes en el tejido muscular, eritrocitos, corazón, riñón (Marks, 2013). Tiene una ubicación intramitocondrial y una pequeña cantidad en citoplasma; por lo que, su incremento está asociado a un daño de necrosis de los hepatocitos, el cual es irreversible (Maddison, 2001). En normalidad esta enzima en el suero de caninos es de 13-32 UI/L (Kaneko, 1989).

>Marcadores de colestasis:

FAS se localiza rodeando la membrana de los canalículos biliares. Es una enzima de muy baja especificidad para las hepatopatías, ya que posee varias isoenzimas (hígado, riñón, hueso, intestino) y una sensibilidad única a la inducción enzimática (por ej. a los corticoides y en menor grado al fenobarbital) (Sodikoff, 2002). El valor normal en el suero canino es de 20-156 UI/L (Kaneko, 1989). El aumento de esta enzima es el resultado del incremento de la síntesis, pérdida de enzima desde la membrana celular o ambas (Sodikoff, 2002; Willard & Tvedten, 2004).

GGT sérica como FAS se localiza en la membrana de células epiteliales biliares y hepatocitos. El aumento sérico es más frecuente en los trastornos colestásicos y se asocia a un aumento de la síntesis y liberación de la membrana (Lawrence & Steiner, 2016). Los valores normales de esta enzima en el suero canino no exceden los 1,2-6,4 UI/L (Kaneko, 1989). Se ha sugerido que la GGT es de mayor utilidad que la FAS, porque el aumento de la actividad de la GGT no está directamente inducido por los glucocorticoides y drogas como la primidona (Rebar, 2003).

Pruebas de funcionalidad hepática:

Bilirrubina: La bilirrubina se forma a partir de la destrucción de eritrocitos senescentes, otras hemoproteínas, y enzimas como citocromos en las células de Küpffer, donde son degradados a hemoglobina libre. La enzima hemoxigenasa cataboliza la hemoglobina a biliverdina, la cual se convierte en bilirrubina por la enzima biliverdina reductasa. Esta bilirrubina libre liposoluble atraviesa la membrana celular para llegar a la circulación sanguínea, donde se une a la albúmina (Richter, 2002). En el hígado ocurre la conjugación de bilirrubina con ácido glucurónico, resultando en bilirrubina conjugada. Esta molécula es secretada por los hepatocitos pasando a formar parte de la bilis. Existen diferencias en la solubilidad de cada una de estas moléculas lo que les permite cuantificarse individualmente. Individuos normales poseen pequeñas cantidades de bilirrubina conjugada y no conjugada (Sirois, 2002). Aumentos en los niveles séricos de bilirrubina total pueden deberse a causas prehepáticas, intrahepáticas, o poshepáticas. Según (Richter, 2002), los montos de la bilirrubina conjugada y no conjugada son variables en las tres categorías de hiperbilirrubinemia porque los eventos secundarios pueden

cambiar las concentraciones en que se encuentran estas dos formas. El valor normal de la bilirrubina total es de 0.0 a 0.5 mg/dl, de la bilirrubina libre o no conjugada es de 0.0 a 0.3 mg/dl y de la bilirrubina conjugada es de 0.0 a 0.2 mg/dl (Kaneko, 1989).

Nitrógeno Ureico Sanguíneo (NUS): El hígado es el órgano donde se realiza el ciclo de la urea (amonio metabolizado a urea). Cuando se reduce el flujo sanguíneo hepático, como en el caso de PSS congénito o adquirido, y con la disminución de la masa hepática funcional, se reduce la formación de urea con la consecuente disminución de los niveles circulantes del NUS (Rebar, 2003). Los valores pueden permanecer dentro de rango normal o disminuir. En un hígado atrofiado es frecuente la disminución de sus valores por falta de síntesis, pero debe recordarse que la disminución de la uremia no es específica de una hepatopatía, ya que puede estar influenciada por el estado de hidratación, contenido de proteínas de la dieta, tasa de filtración glomerular y diuresis de líquidos o solutos (Meyner & Harvey, 2000). El aumento de los niveles de NUS se debe a una reducción en el metabolismo nitrogenado hepático, aunque pueden estar normales en el 20% de los casos si ha habido tratamiento médico (Lawrence & Steiner, 2016). Los valores normales del NUS en caninos se encuentra entre 10 y 30 mg/dl (Kaneko, 1989). La concentración de amonio en sangre (después de un ayuno de 12 horas, o después de la prueba de cloruro de amonio por vía oral o rectal) es un marcador útil para la enfermedad de hígado en los perros, en particular la identificación de los pacientes con encefalopatía hepática debida a anomalías de la vena porta (Marks, 2013). El amoniaco en sangre es muy lábil, las muestras deben ser almacenadas en hielo y analizarse dentro de los 30 minutos de la colección para asegurar resultados confiables (Marks, 2013).

Ácidos Biliares: Los ácidos biliares son esteroides anfipáticos, se sintetizan exclusivamente en el hígado a partir del colesterol, se excretan a los canalículos biliares, se almacenan y concentran en la vesícula biliar previo a la secreción hacia el duodeno, siendo el mayor constituyente de la bilis (Rebar, 2003; Meyner & Harvey, 2004). Debido a que el hígado es fundamental en el metabolismo de los lípidos, la falla hepática influencia en gran medida los niveles lipídicos circulantes (Rebar, 2003). El valor normal de colesterol total en caninos es de 150 a 260 mg/dl (Kaneko, 1989). La concentración de colesterol total puede encontrarse disminuida en enfermedad hepatocelular crónica severa. El aumento del valor del colesterol por encima del rango indica que los ácidos biliares no son captados correctamente por el hígado (Bunch, 2003). Las indicaciones más comunes para evaluar la concentración sérica total de ácidos biliares comprenden, incremento de ALT y/o AST séricas en un paciente con manifestaciones clínicas sugestivas de enfermedad hepatobiliar (Sodikoff, 2000). Los ácidos biliares totales séricos se utilizan para evaluar la integridad hepatocelular y circulatoria del hígado, tienen utilidad en el diagnóstico de enfermedad hepática oculta, alteraciones vasculares portosistémicas o evaluar la progresión de la enfermedad hepática (Meyner & Harvey, 2004). Se los considera una prueba más sensible que la de bilirrubina (de utilidad en pacientes anictéricos) pero no distinguen entre enfermedad hepática colestásica o vascular. La muestra para los ABA se obtiene luego de un ayuno de 8-12 horas y para los ABPP, a las 2 horas de la ingesta de media a 1 lata (dependiendo del perro) Hills Prescription Diet A/D® (Meyner & Harvey, 2004). Los valores normales de la prueba es de <5UM/L para la medición preprandrial,

y de <15,5UM/L para la medición posprandial (Kaneko, 1989). Hacer la prueba de estimulación para obtener mediciones preprandiales y postprandiales emparejadas aumenta la sensibilidad del ensayo (Marks, 2013). Las concentraciones elevadas de ácidos biliares después de comer o de amoniaco en ayunas, solo indican una función hepática anómala, las concentraciones séricas de ácidos biliares no proporcionan ninguna información sobre el tipo o gravedad de la enfermedad, ni diferenciar primaria de trastornos hepáticos secundarios (Marks, 2013).

>Marcadores de síntesis hepática:

Proteínas séricas: El hígado sintetiza la mayoría de las proteínas séricas (salvo inmunoglobulinas), fundamentalmente albúmina, único sitio de síntesis de la misma (Meyner & Harvey, 2004). La falla hepática muy severa (casi un 80% de su masa funcional comprometida) puede causar hipoproteïnemia determinada por hipoalbuminemia debido al cese de su producción (Maddison, 2001). Dado que la vida media de la albúmina sérica es prolongada (20 a 50 días), el colapso hepático agudo no se asocia con hipoalbuminemia, sino que las disminuciones de los valores de albúmina están asociadas a la HAC (Rebar, 2003). El valor normal de proteínas séricas en caninos es de 5.4 a 7.1 g/dl y los de albúmina es de 2.3 a 4.0 g/dl (Kaneko, 1989). Es importante recordar que una hipoalbuminemia no es patognomónica de HAC ya que la síntesis puede ser normal, pero esté incrementada la pérdida, se deben descartar otras causas como enteropatía perdedora de proteínas, glomerulopatías, pérdidas por hemorragias, pérdidas cutáneas debido a quemaduras extensas, malnutrición proteica (Maddison, 2001; Bunch, 2003).

Glucosa: La glicemia normal en perros se encuentra entre 65 y 118 mg/dl (Kaneko, 1989), la hipoglicemia es un evento inusual asociado con enfermedad hepatobiliar en el perro. La hipoglucemia se debe a que el hígado modula el nivel de glucosa en la circulación mediante la glucogénesis y la glucogenolisis, la formación y degradación del glucógeno, y la gluconeogénesis, conversión de aminoácidos y glicerol a glucosa; cuando hay una alteración hepática se altera la capacidad de regular la misma (Marks, 2013).

Urianálisis: Hallazgos comunes en un individuo con enfermedad hepatobiliar es una excesiva bilirrubinuria en el perro además de ausencia de urobilinógeno (Bunch, 2003). El análisis de orina y bacteriología nos aporta que hay una densidad específica de la orina baja debido a la polidipsia y poliuria que cursa con la hepatopatía. Se puede presentar cristaluria (biurato de amonio) debido a alteraciones en el metabolismo del amoniaco; y debido a esto puede producirse una cistitis secundaria (Bunch, 2003).

Imagenología:

La evaluación radiográfica del abdomen nos permite complementar los hallazgos del examen físico y confirmar la sospecha del carácter y localización de la enfermedad hepatobiliar. Podemos observar tamaño del hígado, posición, forma, así como chequear la presencia de otras patologías abdominales (Bunch, 2003). El hígado se observará disminuido de tamaño (microhepatía) en perros con HAC, en algunos casos también se puede observar esplenomegalia (Tams, 2001; Burk & Feeney, 2003; Bunch, 2003). La radiografía abdominal carece de sentido si el perro presenta ascitis, ya que el fluido en la cavidad abdominal genera un efecto esmerilado que no permite observar detalle alguno (Barr & Bowman, 2011).

La ecografía se ha convertido en una herramienta diagnóstica por imagen

esencial

para identificar anomalías del parénquima hepático, del tracto biliar y del sistema vascular (Nyland & Mattoon, 2002). Esta técnica hace posible la caracterización de cambios estructurales que otras técnicas no detectaban y permite obtener biopsia hepática sin la necesidad de utilizar anestesia general (Bunch, 2003). Las enfermedades que afectan de manera difusa los órganos o tejidos abdominales pueden alterar la relación de ecogenicidad normal; cuando se está realizando el estudio ultrasonográfico es importante la evaluación del tamaño, forma, localización, ecogenicidad, ecotextura, intensidad y homogeneidad de las diferentes estructuras (Burk & Feeney, 2003). El parénquima normal del hígado es ecogénico, homogéneo y con una textura media (Mannion, 2006; Zarate, 2008). Igualmente, la imagen por ultrasonido no es considerado un método de diagnóstico definitivo ya que la apariencia entre las diferentes enfermedades hepáticas es muy similar incluyendo la HAC (Bexfield, 2016). Cirrosis, último estadio de HAC, es asociado con un hígado disminuido de tamaño de bordes irregulares; la fibrosis hepática extensa resulta en aumento de la ecogenicidad difusa del órgano, frecuentemente con presencia de múltiples nódulos hipoecóicos en su parénquima (Bexfield, 2016). La hipertensión portal es una secuela común de la fibrosis hepática, resultando en ascitis y el desarrollo de shunts portosistémicos que usualmente son visibles en el examen ultrasonográfico (Bexfield, 2016). La realización de una paracentesis guiada por ecografía permite la evaluación del líquido contenido en el abdomen el cual presenta un aspecto transparente (líquido cristal de roca) característico de una cirrosis hepática. Además, puede evaluarse la vesícula biliar y los riñones (Nyland y Mattoon, 2002; Honeckman, 2003).

Histopatología

La biopsia hepática es el único método diagnóstico definitivo que permite la clasificación de la hepatopatía (Bexfield y Watson, 2006). La aspiración con aguja fina permite obtener una muestra para el análisis celular individual, mientras que la biopsia proporciona una cantidad de tejido que permite el examen de celularidad, arquitectura y contenido. Se puede observar infiltrados inflamatorios linfoplasmocitarios portal e intralobular con algunos neutrófilos y macrófagos presentes (Watson, 2004). Generalmente también se observa necrosis hepatocelular, hiperplasia ductal biliar, regeneración nodular proliferación colangiolar y estasis biliar (Watson, 2004; Ettinger, 2007).

Las características histológicas incluyen, necrosis en fragmentos (patrón específico típico de la HAC, caracterizada por necrosis e inflamación periportal que ocurre de manera irregular alternando con islotes de hepatocitos normales), necrosis en puentes y cirrosis activa (Ettinger, 2000). Finalmente hay depósitos de tejido fibroso como secuela de la inflamación y necrosis que conectan las triadas portales adyacentes (Ettinger, 2000). El aspecto macroscópico del hígado puede ser normal en los casos tempranos, a medida que la enfermedad progresa, el hígado se encoge, pierde su patrón lobulillar normal, se decolora y la superficie se vuelve irregular. Por último, la superficie adquiere una textura nodular, que refleja los nódulos regenerativos que ocurren en presencia de la cirrosis terminal (Nelson, 2000; Ettinger, 2007).

3.2.6. TRATAMIENTO.

La clave en el tratamiento de la HAC es anular o disminuir la inflamación del hígado, proteger contra el daño producido por ácidos biliares hidrofóbicos, y

agentes oxidantes, e inhibir la fibrosis, que de continuar progresando implica la disfunción irreversible del hígado (Bexfield, 2016). Aparte del manejo terapéutico para los signos clínicos manifiestos de enfermedad hepática, también es de suma importancia el tratamiento de las complicaciones como úlceras gastrointestinales, ascitis, encefalopatía hepática, coagulopatías, constituyendo una parte esencial de la terapéutica a instaurar (Bexfield, 2016). Por otro lado el manejo dietario del paciente será determinante para complementar el tratamiento médico y el éxito de este. Previo a la administración de cualquier droga en un paciente con una hepatopatía, se debe considerar si la misma es potencialmente hepatotóxica, y si en su metabolismo y excreción existe un pasaje hepático, siendo capaz de exacerbar los signos de insuficiencia hepática (Johnson, 1999).

El tratamiento se puede dividir en tres categorías (Honeckman, 2003):

1. Eliminar las causas incitantes o predisponentes cuando sea posible:

Las posibles etiologías de HAC que logran ser identificadas, deben ser especialmente tratadas. En las enfermedades de origen infeccioso como es el caso de leptospirosis, se debe establecer un tratamiento con antibioterapia correspondiente para dicha etiología (Bishop, 1979). En casos de hepatotoxicidad generado por drogas como el carprofeno y fenobarbital, deben ser discontinuadas y reemplazadas por drogas que no posean efectos tóxicos a nivel hepático; por ejemplo, sustituir el fenobarbital por Bromuro de potasio (Honeckman, 2003).

2. Brindar un cuidado de sostén general, dando tiempo y condiciones óptimas para la regeneración hepática: En esta etapa se busca disminuir la inflamación, proteger del daño producido por ácidos biliares hidrofóbicos y efectos oxidantes generados (Honeckman, 2003).

Los fármacos más utilizados para este fin son:

Glucocorticoides: este grupo de fármacos posee propiedades desinflamatorias, inmunomoduladoras y antifibróticas. Poseen una potente acción antifibrótica indirecta debido a que inhiben la producción de prostaglandinas y leucotrienos por parte de las células inflamatorias, y tienen un pobre efecto antifibrótico directo a través de la inhibición del ARN mensajero y sus enzimas. El glucocorticoide más comúnmente usado es la prednisolona y en menor medida la prednisona (Bexfield, 2016). Dexametasona es sugerida por encima de la prednisona en casos donde se presenta ascitis, ya que no posee efectos mineralocorticoide (Honeckman, 2003).

Es importante que el uso de los corticoides sea de manera cautelosa, ya que dentro de los efectos adversos se encuentra el aumento del catabolismo proteico, retención de líquido, úlceras gastrointestinales y riesgo a infección por inmunodepresión; lo cual puede asociarse con hipertensión portal, ascitis y/o úlcera gastrointestinal (Bexfield, 2016).

Antifibróticos: Existen fármacos con mayor acción antifibrótica y más específicos para dicho efecto que los corticoides. Dentro de ellos se incluyen: Colchicina, es un alcaloide que estimula la actividad colagenasa, disminuye la síntesis y secreción de colágeno a partir del bloqueo de la β -tubulina alterando el ensamblaje microtubular (Honeckman, 2003; Bexfield, 2016). También posee efectos antiinflamatorios inhibiendo la migración leucocitaria para el control de la fibrosis (Bexfield, 2016). Ácido Ursodexosólico, ácido biliar hidrófilo natural con propiedades antiinflamatorias, inmunomoduladoras y coleréticas (aumenta el flujo de bilis), desplaza a los ácidos biliares hidrofóbicos que

pueden causar lesiones oxidativas a los hepatocitos (Honeckman, 2003; Bexfield, 2016). Tiene efectos antioxidantes directos a través del aumento de la producción de glutatión, también disminuye la formación de colágeno. Se ha comprobado que dicho ácido biliar impide que las células entren en apoptosis y evita la lesión mitocondrial (Honeckman, 2003).

Antibióticos: El propósito del uso de antibióticos en HAC es contener y manejar la encefalopatía hepática; la que puede ser consecuente al desarrollo de hipertensión portal y shunts adquiridos (Bexfield, 2016). Metronidazol es el antibiótico más utilizado, posee acción sobre infecciones anaerobias y para el manejo encefalopatía hepática.

Antioxidantes: El stress oxidativo es uno de los factores desencadenantes de la patogénesis de la HAC, por ende, es de suma importancia el uso de agentes que contrarresten dicha acción (Bexfield, 2016). Se incluye: Zinc, posee efecto quelante, antifibrótico y antioxidante. Los iones de zinc inducen la síntesis de metalotioneína, que se une fuertemente al cobre, haciéndolo no absorbible en el intestino y produciendo la detoxificación en el hígado (Marks, 2013). Vitamina E antioxidante que previene el daño en los hepatocitos expuestos a cobre y ácidos biliares hidrofóbicos; Silimarina, es extraída del cardo mariano, es un potente antioxidante, actuando fuertemente contra los radicales libres, aumentando los mecanismos de defensa celulares en contra del daño oxidativo (Bexfield, 2016).

Actualmente también se puede utilizar: S-Adenosyl-L-metionina (SaMe) (Denosyl Nutramax Laboratories Inc. Edgewood, Mb). Es un nutraceutico recientemente a la venta para uso en perros con patologías hepáticas. Tiene efectos antiinflamatorios y antioxidantes, así como en la replicación celular y síntesis proteica (Honeckman, 2003). Aumenta los niveles hepáticos de glutatión, éste es un potente antioxidante que protege a los hepatocitos de las toxinas y la muerte (Marks, 2013).

3. Prevenir o manejar complicaciones de la insuficiencia hepática:

El tratamiento sintomático apunta al control de la encefalopatía hepática cuando se presenta (reducir producción de amoníaco, disminuir contenido proteico de la dieta), coagulopatías (controlar sangrado), desbalances de fluidos y electrolitos, ascitis, ulceración gastrointestinal, infección y/o endotoxemia. Los antibióticos usualmente utilizados incluyen: Amoxicilina, Neomicina, Metronidazol (efectivos contra bacterias productoras de ureasas) y, Lactulosa (laxante osmótico y regulador del PH colónico) (Honeckman, 2003).

Manejo nutricional:

Una vez que el paciente con falla hepática se ha estabilizado (restauración de la homeostasis hidroelectrolítica y ácido base) el manejo posterior a largo plazo se basa en el sostén nutricional (Sevelius, 1995). Los pacientes diagnosticados con HAC deberán ser alimentados con dietas palatables, altamente digestibles donde el contenido proteico sea bajo pero de alto valor biológico (lograr que bolo no se estacione en colon evitando descomposición bacteriana a amoniaco); baja en aminoácidos aromáticos y metionina; altos en contenido de aminoácidos de cadena corta y arginina (Watson, 2013; Bexfield, 2016). La dieta debe ser moderada en grasa (>5-7% del peso seco) optimizar la proporción omega 3: omega 6 puede ayudar a reducir la inflamación (Watson, 2013). De alto contenido en carbohidratos como fuente primaria de calorías, reduciendo la necesidad de gluconeogénesis hepática a partir de grasa y proteína (Watson, 2013). El aporte de fibra puede componerse de fibra

fermentecible (beneficiosa ya que acidifica el colon y atrapa el amoníaco); y fibra no fermentecible (evita constipación factor predisponente para encefalopatía hepática) (Bexfield, 2016). Suplementada con Zinc y vitamina E, como citoprotectores y baja en cobre. En los casos que cursen con coagulopatías se debería también agregar vitamina K (Watson, 2013). Las calorías deben mantener el peso o promover su aumento, se recomienda una meta de 80 a 100 Kcal/Kg/día. También está indicado el uso de alimento balanceado formulado como Hills Canine L/D®, Royal Canin Hepática® o dietas caseras en base a queso cottage o huevo en dosis de 2-3mg/kg/día (Sevelius, 1995; Honeckman, 2003). La dieta debería administrarse en porciones pequeñas y de manera frecuente (Watson, 2013).

3.2.7. PRONOSTICO.

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 (Birchard, 1996). La mayoría de los perros diagnosticados con cirrosis hepática, mueren una semana posterior al diagnóstico de la misma, llegando al 94% de las muertes (Sevelius, 1995; Honeckman, 2003).

4. OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL

Presentar el estudio de 3 pacientes caninos, que concurren derivados a la consulta especializada de la unidad de Gastroenterología del Centro Hospital de la Facultad de Veterinaria (UDELAR) con síntomas clínicos característicos de una hepatopatía crónica, siendo estos compatibles con una etiología infecciosa (leptospirosis).

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Realizar una exhaustiva anamnesis en busca de poder determinar la etiología de la enfermedad hepática crónica e interpretar los hallazgos del examen clínico y evolución de la sintomatología de los pacientes en el tiempo.
- Establecer un protocolo diagnóstico basado en serología, hemograma, bioquímica sanguínea, pruebas de la funcionalidad hepática, conjuntamente con el estudio ecográfico del hígado para concluir un diagnóstico definitivo.
- Realizar el tratamiento específico de la etiología y establecer un protocolo terapéutico de sostén para la hepatopatía resultante.
- Brindar pautas de manejo para el cuidado y manejo de los pacientes posteriores al alta médica.

5. MATERIALES Y MÉTODOS.

El estudio de los casos de hepatitis crónica secundario a leptospirosis, se realizó en pacientes caninos sin importar su edad o raza. Se incluyeron 3 pacientes hembras que manifestaron sintomatología de la enfermedad hepática crónica en diferente grado.

5.1. PACIENTE 1 “SAMANTHA”.

Canino hembra entera 3 años de edad, raza Barbilla, color amarillo de 21,700 kg. de peso. Ficha N°1860/2014. Se presenta a consulta de medicina general en la clínica del hospital de Facultad de Veterinaria (Udelar) el día 8/12/14, siendo derivado a la Unidad de Gastroenterología, con motivo de consulta de “líquido en abdomen”. Dentro de los antecedentes: la paciente presentaba apetito normal, comía en ocasiones pasto, pero se encontraba decaída, flaca y letárgica, en ocasiones presenta algún cuadro de diarrea; el abdomen a la inspección se presentaba distendido.

Anamnesis:

Sanitaria: No vacunada, no desparasitada.

Ambiental: convive con otros animales. Está comiendo arroz, ración Prot 21 y leche.

Remota:

Fisiológica: entera, primer celo a los 8 meses, había tenido una segunda parición hacia 2 meses de 6 cachorros sanos, sin inconvenientes durante la gestación ni durante el parto.

Patológica: s/p

Próxima

Fisiológica: Polidipsia / Poliuria de origen desconocido.

Patológica: flaca, volumen del abdomen distendido, come pasto, decaimiento, poco activa. Se la estaba medicando con furosemide 20mg cada 12 horas y espironolactona 20mg cada 12 horas, indicada en anterior consulta de medicina general.

Examen objetivo general:

A la inspección la paciente presentaba disminución de peso, distensión gran abdominal simétrica.

Estado de carnes flaco, conformación esquelética buena.

Sensorio deprimido.

Actitudes anómalas: no se evidencian al momento de la consulta.

Ganglio linfáticos s/p

Piel: pérdida de pelo, subcutáneo s/p. Sin deshidratación evidente.

Mucosas: levemente pálidas, TLLC 2seg.

Grandes funciones: no se observan.

Examen objetivo particular de Abdomen: se evidencia un abdomen distendido de forma simétrica con prueba de succión positiva, confirmando una marcada presencia de líquido en la cavidad abdominal, sin manifestación de dolor evidente, no pudiendo realizarse la palpación del contenido abdominal debido a la cantidad de líquido presente.

Se le indica: Hemograma, Funcional Hepático, Urea creatinina, Glicemia y Colesterol.

Imagenología: Ecografía abdominal. (8/12/14)

Ascitis severa. Vejiga sin alteraciones de pared ni contenido. Ambos riñones de tamaño y ecoestructura conservados. Bazo s/p. Hígado pequeño, ecogénico, compatible con proceso degenerativo crónico.

Primera consulta en la Unidad de Gastroenterología (10/12/14): Se profundiza la pesquisa sobre la posibilidad de sintomatología digestiva de origen hepático interrogando a los propietarios sobre el manejo alimentario de la paciente, reconociendo que la paciente tiene apetito, y en el último periodo los propietarios habían mejorado levemente la calidad del alimento administrado, ingería pasto de forma asidua, manifestaba polidipsia y poliuria evidente. Al momento de la consulta presentaba el volumen del abdomen muy distendido, estaba taquipneica y con un peso de 21,700Kg.

En primera instancia se trató de estabilizar a la paciente y controlar el cuadro de ascitis, mediante la disminución de la colecta abdominal. Se le indica como tratamiento: en base a furosemide, este es un diurético del asa ascendente y túbulo proximal, que aumenta la excreción tubular renal de sodio, cloro y potasio mayormente, con acción vasodilatadora, disminuye la resistencia vascular renal, aumentando la filtración glomerular renal. La natriuresis que logra en corto periodo de tiempo reduce el fluido extracelular controlando signos congestivos. Dosis 2mg/kg 12-24hrs. En este caso se indicó una dosis de 1mg/Kg/12hrs (Maddison, 2004). Espironolactona. Antagonista de la Aldosterona, la principal acción es la de bloquear los efectos mineralocorticoides por ser antagonista de los receptores que retienen sodio y agua. En retenciones hidrosalinas la indicada es de 1-2mg/Kg VO. Para este caso se indicó una dosis de 1mg/Kg/12hrs (Maddison, 2004).

Se indicó desparasitación con Uniplus®. Antiparasitario amplio espectro (Nematodes y Cestodes), inclusive *E. Granulosus* (Tenia Hídática). Para caninos y felinos en base a Pirantel (como pamoato) 25,0 mg, Oxantel (como pamoato) 25,0 mg, Praziquantel 25,0 mg. Puede ser administrado a hembras en gestación o en lactación con crías de más de 20 días de edad (<http://www.laboratoriounimedical.com/uniplus-50/>).

A partir de la ecografía realizada se observa un proceso degenerativo crónico en hígado que, sumado a la sintomatología manifiesta en las consultas ya realizadas, nos sugiere un diagnóstico presuntivo de HAC. Se le indica serología para *Leptospira spp.*, Hemograma, Funcional hepático, Glicemia, Urea y Colesterol.

Primer control (12/12/14): En la siguiente consulta de control se observó respuesta favorable al tratamiento instaurado para el control de la ascitis, el paciente se mantiene estable, aumento de peso 22,700kg, pero no hubo aumento de la distensión abdominal. En base a los análisis indicados en la anterior consulta los hallazgos más notables en el laboratorio, fueron:

- En el leucograma se observa una leucocitosis, con linfocitosis y neutrofilia en su fórmula absoluta, esto puede deberse a un aumento de Ig A consecuente a un proceso inflamatorio gastrointestinal, en la cual se ve aumentada su producción; también es compatible con un proceso infeccioso instaurado (Sodikoff, 2002; Meyner & Harvey, 2004). Con el

leucograma presentado se pudo concluir que estamos frente a una infección bacteriana con probable cuadro inflamatorio crónico. Se observó trombocitopenia que puede asociarse con necrosis hepatocelular aguda, en un incremento de uso (procesos infecciosos, Leptospirosis), reducción de la producción (Meyner; D.; Harvey. J; 2004). (Ver tabla 1).

- El Funcional hepático evidenció una relación albumina/globulina disminuida, según (Sodikoff, 2002) la hipoalbuminemia acompañada con hipergammaglobulinemia, como lo demostrado por una baja proporción albumina/globulina es indicativa de enfermedad hepática. Se observa ALT incrementada, un incremento de al menos 3 veces el valor normal sugiere un daño significativo del hígado en los 2-5 días anteriores a la realización de la prueba (Sodikoff, 2002). Los animales con desordenes crónicos como la cirrosis pueden tener valores elevados pero no exhibir niveles de AST o ALT por encima de 100UI/L (Engelking, 1999). Presentó aumento marcado de FAS, en la hepatopatía hay hiperproducción de FAS hepática con regurgitación hacia la sangre; las concentraciones más elevadas fueron relacionadas con cirrosis biliar entre otras. El colesterol se encuentra dentro de los márgenes inferiores (borderline) su disminución puede relacionarse con enfermedad hepatocelular (Engelking, 1999). Además, presenta hiperbilirrubinemia, las elevaciones en la bilirrubina sérica se pueden desarrollar por causas prehepáticas tales como aumento de la destrucción de los eritrocitos (ictericia hemolítica), enfermedad hepatobiliar en el que se produce ictericia secundaria a la obstrucción del flujo biliar (ictericia poshepática) o de una enfermedad hepática primaria (hepatocelular ictericia) (Marks, 2013). La urea también se encuentra elevada. Pequeños aumentos en la urea pueden producirse debido a dietas con alto contenido de proteínas o a una hemorragia gastrointestinal (la cual también aumenta la carga intestinal de proteínas), también puede sugerir deshidratación (Rebar & col., 2004). (Ver tabla 1).
- A nivel de la Serología de *Leptospira*, la muestra del suero del canino resulto reactivo para *Leptospira spp*, a título de corte 1/50; para el serovar Autumnalis, Castellonis, Canicola, Patoc y Tarassovi. Se realizó la técnica MAT, en el DILAVE “Miguel C. Rubino” Laboratorio de Referencia Nacional y Regional en Salud Animal, Enfermedades Zoonóticas del Ministerio de Ganadería Agricultura y Pesca (MGAP) con fecha 12/12/14. Por lo que se puede confirmar la sospecha de un proceso infeccioso involucrado como causa primaria.

Los hallazgos son entonces compatibles con Hepatitis activa crónica secundaria a un proceso infeccioso por Leptospira.

TRATAMIENTO INDICADO:

Se indica como tratamiento para el abordaje contra *Lepstospira spp*: Doxiciclina. Antibiótico derivado de las tetraciclinas, liposoluble. Actúa por inhibición de la síntesis de proteínas bacterianas con fijación a la subunidad ribosómica 30S. Es efectiva contra bacterias Gram positivas y Gram negativas, Micoplasmas y Clamydias. Posee efecto antibacterial incluidas espiroquetas. Dosis para Leptospirosis: 10 mg/kg de peso corporal por día, 14 a 30 días

(Maddison, 2004). Para el manejo de HAC se indicó: Silimarina. Es un hepatoprotector que impide la peroxidación de los lípidos, teniendo un efecto antioxidante, así como también actúa en la síntesis proteica aumentando la síntesis de ARN. Se emplea en casos de hepatopatías crónicas, cirrosis, esteatosis hepáticas y en lesiones hepatotóxicas. Dosis 50-200mg/kg VO 24hrs por 30 días (Maddison, 2004). Se sugiere cambio alimentario mejorando la calidad de ración balanceada, mantener el arroz blanco como fuente de carbohidratos, ingestas en pequeñas cantidades y de forma más frecuente para disminuir el gasto metabólico del hígado.

Segundo control (29/12/14): Concurrió nuevamente a la consulta 17 días después de instaurado el tratamiento médico y manejo alimentario. Muy buena evolución, respondió favorablemente a la medicación prescrita, disminuyó marcadamente ascitis, peso 19,300kg. Muy buen ánimo, apetito normal y grandes funciones conservadas, se denota un pronóstico muy favorable del paciente. Dada la regresión de la ascitis se modificó el tratamiento para la misma, disminuyendo dosis de furosemide a 0,5mg/kg/12hrs y espironolactona a 0,5mg/kg/12hrs. Se continuó con doxiciclina por al menos 13 días más. Se realizó la sustitución de silimarina por ácido tióctico 5,00mg, también hepatoprotector y con una potente acción antioxidante, ya sea directa o indirectamente, mediante la regeneración de vitamina C y E, y por medio del aumento de los niveles intracelulares de glutatión y coenzima Q10. Asimismo, tiene capacidad quelante de numerosos metales, previniendo el estrés oxidativo provocado por la intoxicación con los mismos. Indicaciones insuficiencia hepática, hepatitis agudas y crónicas, intoxicaciones, hígado graso. Dosis 1 comprimido/5kg/día (Maddison, 2004). Se indicó continuar con manejo dietario.

Se recomendó un nuevo control serológico finalizado el tratamiento con antibioterapia. No asiste a más controles luego del último control.

Tabla 1. Resultado hemograma y Funcional hepático. (12/12/14).

Hemograma	Rec. Absoluto	Rec. relativo	Funcional Hepático		Valor de Referencia
WBC	22.100 u/l	100%	Albumina	2,61g/dl	2,5-3.6
Neutrófilos	14807 u/l	67%	Globulinas	3,11g/dl	2,4-4,0
Linfocitos	3978 u/l	18%	Proteínas Totales	5,72g/gl	5,4-7,1
Monocitos	221 u/l	1%	Relación Alb/Glob	0,84	
Eosinófilos	3094 u/l	14%	AST (GOT)	87	16-43
RBC	10(6)	Escala	ALT (GPT)	82	15-58
R. Eritrocitos	5,95	5,5-8,5	FAS	376	10-73
Hemoglobina	12,7 g/dl	13-19g/dl	Colesterol	108mg/dl	108-266
HCT	40,2%	37-55%	Bilirrubina Total	0,77mg/dl	0,1-0,3

VCM	68 ft	60-77%	Creatinina	0,56mg/dl	0,5-1,4
HCM	21,4 pg	19,5-24,5	Urea	33,52mg/dl	7,0-25,0
Rec. Plaquetas	159(9)	200-500	Glicemia	94 mg/dl	

5.2. PACIENTE 2 "PUMA".

Canino hembra entera 2 años de edad, raza Pitbull, color marrón de 27,000 kg. de peso, Ficha Nº1885/2014. Se presentó a consulta de medicina general en la clínica del hospital de Facultad de Veterinaria (Udelar) siendo derivada a la Unidad de Gastroenterología, con motivo de consulta de "retención de líquido en abdomen". Dentro de los antecedentes: la paciente presentaba apetito, el volumen del abdomen estaba distendido, tuvo una primera parición hace 7 meses de 3 cachorros muertos y 1 sano, no presento otro celo hasta la fecha.

Anamnesis:

Sanitaria: vacunada, desparasitada hace 5 meses.

Ambiental: Vive dentro de la casa, no tiene acceso a la calle. Convive con dos perros y una gata sana. Se alimentaba con ración balanceada Primocao ad libitum, agua ad libitum.

Remota:

Fisiológica: Entera; en el segundo celo presentó pseudogestación. En el tercer celo fue preñada y, en los 7 meses previos a la consulta tuvo un parto de tres crías muertas y una viva. No volvió a presentar estro desde esa fecha.

Patológica: Cuando era cachorra realizó una consulta por lesiones a nivel de piel y fue tratada por alopecia y prurito con shampoo de clorhexidina al 0,5%.

Próxima

Fisiológica: presentaba aumento de apetito, ingesta de agua normal; defecación 2-3 veces al día tenesmo / flatulencias. Tenesmo vesical, con orina concentrada.

Patológica: A principios del mes de octubre del 2014 no orinaba y empezó a aumentar el tamaño abdominal, también presentaba edema de miembros posteriores.

Examen objetivo general:

Temperatura: 38,5°.

Pulso: 154 pulsaciones/min.

Frecuencia respiratoria: 24/min.

A la inspección el paciente presentó bajo peso y abdomen distendido.

Estado de carnes flaco, sensorio alerta, ganglios linfáticos s/p, conformación esquelética s/p, piel: pliegue cutáneo 2 segundos, subcutáneo s/p.

Actitudes anómalas: no se evidenciaron al momento de la consulta.

Mucosas: TLLC 2seg.

Grandes funciones: defeca en consultorio, materia fecal s/p.

Examen objetivo particular de Abdomen: se evidenció un abdomen distendido de forma simétrica con prueba de succusión positiva, paredes tensas

de abdomen.

Examen objetivo particular Cardíaco: A la palpación choque difuso y de punta s/p. Auscultación cardíaca normal.

Examen objetivo particular Respiratorio: Disnea, Signo de Weiss, a la auscultación aumento del soplo laringotraqueal, ronquidos.

Se solicitó: Hemograma, Funcional Hepático, Urea creatinina.

Imagenología: Ecografía abdominal.

Posteriormente se le indico una ecografía abdominal donde se observó hígado disminuido de tamaño con aumento de ecogenicidad, compatible con proceso degenerativo. Riñones, bazo, vejiga, útero s/p. Acúmulo de líquido abdominal libre. Se le realiza entonces paracentesis, obteniendo un líquido claro.

En la consulta de medicina general fue medicada con furosemide 80mg cada 12 horas por un día y luego paso a 40mg cada 12 horas por día, y proteliv 10 gotas cada 12 horas por día. Presento una leve evolución favorable por al menos tres semanas, el propietario suspende la administración de furosemide y a la semana re cayó nuevamente. Previo a la última consulta vomito espuma blanca, y la notan agitada y con ronquidos.

Primera consulta en la Unidad de Gastroenterología (12/12/14): Se reafirma la pesquisa sobre la posibilidad de proceso metabólico con repercusión a nivel hepático ya que persiste ascitis, se descartó esté asociada a insuficiencia cardíaca, ya que en el examen físico anterior a la auscultación cardíaca se presentaba normal sin particularidades. Al momento de la consulta como consecuencia de la distensión abdominal, la paciente presentó dificultad para respirar, en dos oportunidades durante la exploración clínica la paciente vomito un contenido de aspecto gleroso similar a la clara de huevo, se encontraba decaída; con un peso de 27,000Kg, se estimó que el peso real fuera en ese momento de 24,000kg, lo que denotaba el gran volumen de líquido libre acumulado en el abdomen.

Se planteó la estabilización de la paciente y control del cuadro ascítico presentado, con el objetivo de disminuir la colección de líquido libre en abdomen. Se le indicó como tratamiento: furosemide a dosis de 1mg/Kg/12hrs y espironolactona a dosis de 1mg/Kg/12hrs. Los colaterales indicados fueron: Serología para *Leptospira spp.*, Hemograma, Funcional hepático, Glicemia, Urea y Colesterol, Prueba de ácidos biliares pre pandrial y dos horas post pandrial, y crisis sanguínea.

Se sugirió modificar manejo alimentario, suprimiendo la ingesta de ración de manera "ad libitum", y pasar a una frecuencia y volumen adecuado de alimento en relación al peso de la paciente.

Primer control (15/12/14): Se presentó más estable. Aunque persistía el cuadro ascítico, por tanto, se revaloro el tratamiento establecido y se aumentó la dosis de furosemide a 2mg/kg en la mañana, mientras que en el caso de la espironolactona se mantuvo la dosis de 1mg/kg/12hrs. No había presentado vómitos desde la anterior consulta. Se sugirió realizar manejo dietario.

Segundo control (17/12/14): La paciente se presentó a la consulta más reactiva. Pese a las modificaciones introducidas en la dosis de furosemida el

cuadro ascítico persistió, pero controlado, la paciente se encontraba estable a nivel respiratorio, de buen ánimo y apetito. En base a los análisis indicados en la consulta previa los hallazgos más notables en el laboratorio, fueron:

- En el hemograma se observó una anemia leve no regenerativa, ya que su hematocrito era menor al 37% y el porcentaje de reticulocitos reportado fue cero. El VCM se encontraba disminuido lo cual indicaba una microcitosis leve, la microcitosis puede estar asociada a una deficiencia absoluta de hierro; HCM disminuido denotó una hipocromía; por tanto el cuadro correspondió a una anemia no regenerativa hipocrómica con microcitosis (Meyner & Harvey, 2004). (Ver tabla 2).
- El leucograma presentó una linfocitosis con eosinofilia, similar al caso anterior significativo de un proceso infeccioso activo. (Ver tabla 2).
- En el funcional hepático se observó una importante movilización enzimática de la ALT; su aumento se puede deber a procesos inflamatorios, regenerativos, reparaciones o también a un aumento de los procesos metabólicos (Sodikoff, 2002). Por otra parte la AST también sufrió una elevación aunque menor que la ALT; la AST, es una enzima no hepatoespecífica en caninos y felinos; su aumento puede corresponder a las alteraciones a nivel del músculo esquelético (Sodikoff, 2002; Meyner & Harvey, 2004). Concomitantemente se observó un aumento de FAS que es indicativa de alteraciones de membranas celulares siendo indicadora a nivel hepático de procesos de colestasis intra y extra hepáticos, pero también esta aumenta en patologías intestinales, renales, óseas y contribuye también con la isoenzima de los corticoides. Por lo tanto, su aumento, junto a enzimas hepáticas deben tener una correlación positiva, para poder sospechar de alguna hepatopatía (Sodikoff, 2002; Meyner & Harvey, 2004).
- Por otro lado se evidenció una hipoalbuminemia leve, en casos de insuficiencia hepática crónica, puede deberse a una disminución de la producción, así como también en casos de ascitis, puede existir un secuestro hacia este espacio neoformado y dar una disminución plasmática (Sodikoff, 2002; Meyner & Harvey, 2004). También se observó hipoproteinemia, seguramente debido a la disminución de la fracción de albumina. Presentó una hipocolesterolemia, una reducción en los niveles circulantes puede estar relacionada a la disminución en la producción de ácidos biliares o en síndromes de mala absorción (Meyner & Harvey, 2004). Se observa urea aumentada al igual que el caso anterior, la urea aumenta en sangre por trastornos renales como la insuficiencia renal crónica y aguda; por obstrucción de las vías urinarias teniendo un origen post renal; o también obedece a una excesiva destrucción de proteínas como en estados de fiebre, toxicidad o sepsis extensa. También se pueden aumentar los niveles de urea por una hemoconcentración debida generalmente a graves vómitos o diarreas; cuando existe alteración de la función cardíaca que reduce el flujo de sangre a través del riñón se ve aumentada la concentración de urea en sangre (Sodikoff, 2002). (Ver tabla 2).
- La serología de *Leptospira*, la muestra del suero del canino resultó reactivo para *Leptospira spp*, a título de corte 1/50; para el serovar Patoc y Tarassovi. Se realizó la técnica MAT, en el laboratorio del DILAVE “Miguel C. Rubino” Laboratorio de Referencia Nacional y Regional en

Salud Animal, Enfermedades Zoonóticas del Ministerio de Ganadería Agricultura y Pesca (MGAP) con fecha 17/12/14.

- Ecografía: En el estudio solicitado se observa abundante líquido libre abdominal, ascitis. Vejiga levemente distendida de paredes lisas y contenido con sedimento celular. Ambos riñones con buena definición cortico medular. Bazo s/p. Hígado disminuido de tamaño y de parénquima hiperecoico.

Los hallazgos son entonces compatibles con Hepatitis activa crónica secundaria a un proceso infeccioso por Leptospira.

TRATAMIENTO INDICADO:

Se le indica para el tratamiento de la infección con *Lepstospira spp*: doxiciclina. Dosis para Leptospirosis: 10 mg/kg de peso corporal por día, por 30 días. Continuar con manejo nutricional paliativo.

Tercer control (23/12/14): se evidenció una importante disminución de la distensión abdominal, el peso al momento de consulta fue 23,900Kg, habiendo recuperado su estado corporal, abdomen sin distensión ostensible, reactiva y de muy buen ánimo. Se reajustó dosificación de diuréticos ya que al disminuir el cuadro de ascitis, los diuréticos también debieron disminuirse, se pasó a administrar una dosis de furosemide a razón de 1mg/kg/12hrs y espironolactona 1mg/kg/12hrs. Se continuó el tratamiento con doxiciclina 10mg/kg/día hasta completar los 30 días de tratamiento. Se agregó para el tratamiento a nivel hepático prednisolona. Es un corticoide sintético. Posee 4 veces más potencia antiinflamatoria, y posee la mitad de los efectos mineralocorticoides de la hidrocortisona. Se utilizan como antiinflamatorio, inmunosupresor y como antifibrótico (debido a que reduce la producción de colágeno). Como antiinflamatorio 0,5-1mg/Kg/12hrs VO, disminuyendo en forma gradual a 0,5-1mg/Kg/48hrs (Maddison, 2004). Para este caso se indicó una dosis de 20mg/24hrs por 4 semanas consecutivas. Para evitar efectos colaterales por la administración de antibiótico de forma prolongada y posible ulceración gastrointestinal dado el cuadro hepático se agrega al tratamiento: Omeprazol. El cual es un inhibidor de la bomba de protones. Inhibidor de la secreción ácida gástrica de duración más prolongada (>24hrs). Pro fármaco que se absorbe en el intestino delgado y por vía sistémica alcanzan la célula parietal gástrica, en la cual por el medio ácido se activan reaccionando con la ATPASA H/K o bomba de protones, inactivándola en forma irreversible. La supresión del ácido persiste hasta que se sintetiza una nueva enzima, por lo que la duración del efecto antisecretor se prolonga por más de 18 horas. En ausencia de ácido el fármaco no se activa, por lo cual la mayor efectividad se observa cuando son administrados previos a la ingesta de alimentos. Dosis utilizada 0,7-1,5 mg/Kg de mañana en ayunas cada 24 horas por un máximo de 8 semanas (Rubio, 2005). Para este caso se indica una capsula de mañana en ayunas previo a la administración de doxiciclina.

Queda pendiente la realización de crisis sanguínea y la prueba de ácidos biliares. No asiste a nueva consulta luego del último control.

Tabla 2. Resultado de Hemograma y Funcional hepático (12/12/14).

Hemograma	Rec. Absoluto	Rec. relativo	Funcional Hepático		Valores de referencia
WBC	14.500 u/l	100%	Albumina	2,41g/dl	2,5-3,6
Neutrófilos	9860 u/l	68%	Globulinas	2,68g/dl	2,4-4,0
Linfocitos	2320 u/l	16%	Proteínas Totales	5,10g/gl	5,4-7,1
Monocitos	580 u/l	4%	AST(GOT)	159UI/l	16-43
Eosinofilos	1740 u/l	12%	ALT(GPT)	126UI/l	15-58
RBC	10(12)	Escala	FAS	102UI/l	10-73
R. Eritrocitos	6,25	5,5-8,5	Colesterol	60mg/dl	108-266
Hemoglobina	11,7g/dl	13-19g/dl	Bilirrubina Total	0,03mg/dl	0,1-0,3
HCT	35%	37-55%	Urea	26,88mg/dl	7,0-25,0
VCM	56 ft	60-77%	Creatinina	0,57mg/dl	0,5-1,4
HCM	18,8pg	19,5-24,5	Glicemia	101mg/dl	79-126 mg/dl
Rec. Plaquetas	404	200-500			

5.3. PACIENTE 3 “LARA”.

Canino hembra castrada 2 años de edad, raza cruce, color negro. Ficha N°0066/16. Se presenta a consulta de Unidad de Gastroenterología en la clínica del hospital de Facultad de Veterinaria (Udelar) y derivado a la consulta especializada por una clínica veterinaria privada con un motivo de consulta de tratamiento hepático previo sin resultados. Dentro de los antecedentes la paciente tenía apetito, pero se encontraba con depresión del sensorio, letárgica, había presentado un episodio convulsivo y en ocasiones presentaba cuadros excitación nerviosa con agresividad.

Anamnesis:

Sanitaria: No vacunada, desparasitada.

Ambiental: Convivía con otra perra. Se alimentaba con arroz con pollo y anteriormente comía ración Equilibrio para adultos.

Remota:

Fisiológica: Castrada.

Patológica: Compresión de la cabeza contra objetos y aullidos.

Próxima:

Fisiológica: Comía bien con apetito. Le costaba tomar agua, orinaba poco volumen. Materia fecal normal, 1 o 2 veces al día, color normal semi blanda, sin

hematoquecia sin moco, sin tenesmo.
Patológica: A mediados de octubre de 2016 presentó una convulsión; desde ese momento la comenzaron a notar desorientada, caminaba mucho y que rompía objetos. Dos días antes de concurrir a la consulta en Facultad de Veterinaria notan que no duerme. En una clínica veterinaria privada se le realizó urea, creatinina, glicemia, estudio radiográfico y ecográfico con resultados normales. Se está medicando con homeopatía para hígado y riñones, flores de Bach, proteliv, lactulon y causalon.

Examen objetivo general:

A la inspección la paciente se presentó deprimida, con facies de angustia.

Temperatura: 38,3 °C

Pulso: 80 pulsaciones/min.

Respiración: 104/min.

Estado de carnes: bueno. Conformación esquelética: buena.

Sensorio: deprimido. Facies: de angustia.

Actitudes anómalas: no se evidenciaban al momento de la consulta.

Ganglios linfáticos: s/p.

Piel y subcutáneo: s/p. Pliegue de elasticidad normal. Sin deshidratación evidente.

Mucosas aparentes: normales.

Grandes funciones: no se observaron.

Se le indicó repetir los estudios previos ya realizados por la clínica particular: Hemograma, funcional hepático, ácidos biliares preprandial y postprandial, orina, creatinina, Serología Leptospira.
Imagenología: Ecografía abdominal.

Primer Consulta (20/1/16):

En base al cuadro fisicoclínico que presentaba la paciente, se reafirmó la pesquisa sobre la patología hepática que estaría padeciendo. En base a los análisis indicados en la anterior consulta los hallazgos más notables en el laboratorio, fueron:

- El hemograma presentó anisocitosis (variación de los diámetros eritrocitarios), el aumento suele notarse en las anemias regenerativas; también se observó Poiquilocitosis (Glóbulos rojos con formas anormales) la anemia intensa por deficiencia de hierro en los perros puede acompañarse con poiquilocitosis (Meyer & Harvey, 2004). Según (Marks, 2013) pacientes con desordenes hepatobiliares pueden exhibir cambios hematológicos que pueden incluir morfología eritrocitaria anormal. Aunque el paciente presentó hematocrito normal el VCM y HCM se encontraron disminuidos, (Meyer & Harvey, 2004) establecen que el VCM puede estar algo reducido en asociación con anemia de la enfermedad crónica. El VCM rara vez disminuye más de 6 ft por debajo del rango de referencia y el hematocrito es normal o solo se presenta una anemia ligera. Los valores de HCM pueden estar deprimidos en pacientes con anemias regenerativas, también pueden notarse en animales con deficiencia crónica de hierro (Meyer & Harvey, 2004). En suma fue sugerente de una anemia regenerativa de enfermedad crónica. (Ver Tabla 3).

- en el leucograma se observó una leucocitosis con neutrofilia, dentro de las causas de está según (Sodikoff, 2000) podemos incluir infecciones sistémicas y locales. Se presentó asociado a monocitosis, esto puede ocurrir según (Meyner & Harvey, 2004) en condiciones que cursan con neutrofilia, puede presentarse en procesos inflamatorios agudos y crónicos (Ver Tabla 3).
- Observamos a nivel del trombograma una trombocitopenia que puede estar asociada con necrosis hepatocelular aguda, debido a un incremento de uso (procesos infecciosos, *Leptospirosis*), reducción de la producción (Meyer & Harvey, 2004). No se observan anormalidades hemostáticas en el coagulograma (Ver Tabla 3).
- en el funcional hepático se evidenció un incremento total a nivel enzimático tanto ALT, AST y FAS, de 2 a 3 veces más por encima de su rango de referencia. Esto se puede asociar a necrosis, neoplasia hepática, anemia o inflamación hepatobiliar (Sodikoff; 2000; Marks, 2013). Se presentó una hipocolesterolemia que puede deberse a disminución de la síntesis, mala absorción o por un incremento de la síntesis de ácidos biliares (Marks, 2013). La alteración del metabolismo lipóide (dislipoproteinemia) a menudo acompaña a la enfermedad hepática, pero su evaluación no es un marcador clínico sensible de disfunción del hígado. Según (Meyer & Harvey, 2004) la asociación de los poiquilocitos con la insuficiencia hepática crónica puede ser una indicación indirecta de un metabolismo lipóide anormal, como se observó en este caso. Se observó creatinemia esta puede deberse a la consunción muscular pronunciada, y/o deshidratación (Sodikoff, 2000). (Ver Tabla 3).
- Tanto los valores pre como post prandiales se encontraron aumentados casi 10 veces más, por encima de los valores de referencia. Lo que indica según (Marks, 2013) una función hepática anómala, (Meyer & Harvey, 2004) describen que el deterioro en la captación y/o excreción hepatocelular de los ácidos biliares secundario a patología hepática incrementa la concentración plasmática total de los ácidos biliares. (Ver Tabla 5).
- el análisis de orina no presentó cristales de urato y/o biurato de amonio por lo que podemos descartar un shunt portosistémico adquirido secundario a la hipertensión portal asociada a la fibrosis hepática. Si se presenta a la observación abundante presencia bacteriana, la cual nos podría estar indicando una pielonefritis, cistitis u otra infección del tracto urinario (Sodikoff, 2000) (Ver Tabla 6).
- La serología para *Leptospira*: La muestra del suero del canino resulto reactivo para *Leptospira spp*, a título de corte 1/400 para el serovar Canicola, corte 1/200 para el serovar Icterohaemorrhagiae cepa RGA, corte 1/50 para los serovares Grippotyphosa, Pyrogenes, Zanoni, Copenhageni y Icterohaemorrhagiae cepa Ictero I. Se realizó la técnica MAT, en el laboratorio del DILAVE "Miguel C. Rubino" como en los otros pacientes con fecha 20/1/16.
- Ecografía: En el estudio solicitado se observa vejiga distendida de paredes lisas con abundante cantidad de sedimento celular/mineral. Ambos riñones con moderada pérdida de definición corticomedular. Hígado disminuido de tamaño con parénquima difusamente homogéneo,

proceso degenerativo ¿?. Bazo de tamaño y ecoestructura normal.
Resto de abdomen s/p.

Los hallazgos son entonces compatibles con Hepatitis activa crónica secundaria a un proceso infeccioso por Leptospira.

TRATAMIENTO INDICADO:

Se implementa un tratamiento de antibiotecoterapia de ataque para el cuadro infeccioso. Para el mismo se indica Doxiciclina a razón de 10mg/kg/24hs por 30 días o hasta realizar una nueva serología de control. Además, se continúa con la dosificación de lactulosa ya indicada (Lactulon), este es un disacárido sintético que fermenta en el intestino grueso, dando lugar a ácidos orgánicos que tienen un efecto osmótico. Se emplea en el tratamiento de la encefalopatía hepática en la que la acidificación del intestino grueso provoca la formación de iones amonio y aminos cuaternarios no absorbibles, reduciendo así la necesidad de desintoxicación por parte del hígado (Johnson,1999). En este caso se indicó administrar una dosis de 4ml cada 8hs.

Tabla 3. Resultados hemograma y funcional hepático. (19/1/16).

Hemograma	Rec. Absoluto	Rec. relativo	Funcional Hepático		Valores de referencia.
WBC	19.800 /ul	17000	Albumina	3,2g/dl	2,3 – 4,0
Neutrófilos	16434 /ul	83%	Globulinas	2,26g/dl	2,4-4,0
Linfocitos	1980 /ul	10%	Proteínas Totales	5,4g/gl	5,4-7,6
Monocitos	594 /ul	3%	AST (GOT)	87	16-43
Eosinofilos	792 /ul	4%	ALT (GPT)	96	5 – 65
Basófilos	0 /ul	0%	FAS	254	10-84
RBC	10(6)	Escala	Colesterol	98mg/dl	150 – 275
R. Eritrocitos	8, 20	5,5-8,5	Bilirrubina Total	0,5mg/dl	0,0-0,5
Hemoglobina	14,4g/dl	13-19g/dl	Creatinina	0,7mg/dl	1,0 – 2,0
HCT	44,1%	37-55%	Urea	22,76mg/dl	21,42 – 64,28
VCM	54 ft	60-77%			
HCM	17,6 pg	19,5-24,5			
Rec. Plaquetas	142	200-500			

Tabla 4. Crisis sanguínea. (19/1/16).

Tiempo de protrombina	6,7 seg	Valores de referencia. 4,5 – 9,5seg
APTT	18,3 seg	10 – 19seg

Fibrinógeno	Pendiente	
-------------	-----------	--

Tabla 5. Prueba de ácidos biliares. (20/1/16).

Resultados	valor	Valor de referencia
Ácidos biliares pre prandial	123,43	0,00 – 10,00
Ácidos biliares post prandial	173	0 - 20

Tabla 6. Análisis de orina. (19/1/16).

Orina completa	
Color	Voguel 3
Aspecto	Ligeramente turbia
Densidad	1012
PH	7
Proteínas	No contiene
Glucosa	No contiene
Cuerpos cetónicos	No contiene
Bilirrubina	No contiene
Urobilinogeno	No contiene
Sangre	No contiene
Leucocitos	No contiene
Sedimento	Algunas células epiteliales planas. Escasos eritrocitos
Observación: Abundante presencia bacteriana	

Primer control (29/2/16):

La paciente volvió a control con un peso de 9,850kg, se encuentra con el sensorio mas reactivo, los propietarios manifestaron aumento en la ingesta de agua y observaron que orinaba de forma normal. La materia fecal fue de consistencia blanda, amarillenta con una frecuencia de 1 a 2 veces al día sin tenesmo, moco ni hematoquecia.

Según los dueños luego de instaurado el tratamiento médico, no manifestó nuevamente ningún cuadro neurológico, ni el deambular por las noches.

Se cumplió con el tratamiento instaurado anteriormente pasado los 30 días indicados (doxiciclina de 10mg/kg 24hs) con buena evolución. Se retiró lactulon y se comienza con manejo dietario acorde al cuadro clínico, con ración Royal Canin Hepatic® o Hills L/D®, raciones formuladas especialmente que contienen proteína de alta calidad altamente digestible, con bajos residuos nitrogenados (extracto de proteína de soya) son mejor toleradas en perros con encefalopatía hepática, con niveles adecuados de aminoácidos de cadena ramificada y ácidos grasos aromáticos, fuentes de carbohidratos altamente digestibles, aporte limitado de sodio (reduce la hipertensión portal y reduce la extravasación de fluidos vasculares) niveles altos de L-carnitina, fibra soluble, Vitamina K, nivel reducido de cobre junto con niveles elevados de zinc que minimizan tanto la acumulación de cobre en los hepatocitos como las lesiones intracelulares provocadas por la colestasis, antioxidantes añadidos para ayudar a combatir el estrés oxidante (www.hillspet.es, www.royal-canin.com.ar)

Se le indica hemograma, funcional hepático y crisis sanguínea para evaluar en próximo control.

Segundo control (11/3/16):

La paciente concurre a un nuevo control con un estado clínico similar al anterior, continua con manejo dietario en base a ración Roya Canin Hepatic® o similar Hills L/D®. En base a los análisis indicados en la anterior consulta los hallazgos más notables en el laboratorio, fueron:

- En el hemograma se observa policitemia leve posiblemente causada por deshidratación (hemoconcentración) (Meyer & Harvey, 2004).
- El leucograma presentó valores dentro de los rangos normales, sugerente de una buena respuesta a la terapéutica establecida para el cuadro infeccioso.
- Los valores plaquetarios continuaron debajo del rango normal, aunque mejoró respecto al anterior control (Ver Tabla 8).
- En el funcional hepático se observaron aún todas las enzimas incrementadas de forma importante con respecto al anterior examen funcional. Según (Meyer & Harvey, 2004) los incrementos leves a moderados persistentes de las actividades ALT y AST séricas (documentadas múltiples veces durante meses) sugieren un proceso inflamatorio “latente”, hepatitis crónica. El aumento persistente de las actividades aminotransferasas probablemente sea una consecuencia de la mayor liberación luego del daño celular y reparación hepatocelular activa (regeneración) (Meyer & Harvey, 2004). (Ver Tabla 8).
- Continúa persistiendo una hipocolesterolemia con creatinemia, asociada posiblemente a una síntesis deficitaria de ácidos biliares (Sodikoff, 2000). (Ver Tabla 8).

TRATAMIENTO INDICADO:

En base a los últimos hallazgos de laboratorio obtenidos y la evolución que presentó la paciente, se apuntó a una terapéutica que trate la resolución de la fibrosis hepática o detenga el avance de la misma, por lo que se indica Silimarina. flavonoide hepatoprotector, antioxidante, antiinflamatorio, antifibrótico derivado del cardo mariano, promueve la regeneración celular (Maddison, 2004). Administrado a dosis de 1 capsula de 250mg de silimarina cada 24 horas vía oral por 30 días junto con la comida. Vitamina E (Tocoferol). Vitamina liposoluble antioxidante citoprotectora, neutraliza los radicales libres (Maddison, 2004) Se la indicó a una dosis de 400 UI cada 24 horas vía oral. Prednisolona en dosis de 1mg/Kg día hasta remisión clínica, reduciéndose paulatinamente hasta 0,5 mg/Kg/día o día por medio. Para este caso se indicó 1mg/kg cada 24hs por 10 días, ir disminuyendo la dosis gradualmente a 0,5mg/kg cada 24hs por 7 días y luego 0,5 mg/kg cada 48hs por 7 días más (Maddison, 2004).

Se solicita entonces estudio ecográfico y funcional hepático para control del paciente en un mes.

Tabla 7. Crisis sanguínea realizada (29/2/16).

Fibrinógeno	1,75g/L	1,2 – 4,6 g/L
-------------	---------	---------------

Tabla 8. Resultado del hemograma y Funcional Hepático. (29/2/16).

Hemograma	Rec. Absoluto	Rec. relativo	Funcional Hepático	Valores Referencia	
			Albumina	2,9g/dl	3,1-4,2
WBC	11.400/ul		Globulinas	2,76g/dl	2,4-4,0
Neutrófilos	8892/ul	78%	Proteínas Totales	5,7g/gl	5,4-7,6
Linfocitos	1140/ul	10%	AST (GOT)	123	16-43
Monocitos	342/ul	3%	ALT (GPT)	138	5 -65
Eosinófilos	1026 /ul	9%	FAS	538	10-84
Basófilos	0 /ul	0%	Colesterol	90mg/dl	150 – 275
RBC	10(6)	Escala	Bilirrubina Total	0,3mg/dl	0,0-0,5
R.Eritrocitos	8,7	5,5-8,5	Creatinina	0,7mg/dl	1,0 – 2,0
Hemoglobina	15,2 g/dl	13-19g/dl	Urea	25,78mg/dl	21,42 – 64,28
HCT	51,2%	37-55%			
VCM	58 ft	60-77%			
HCM	17,4pg	19,5-24,5			
Rec. Plaquetas	189	200-500			

Plaquetas: Presencia de agregación plaquetaria.

Tercer control (2/5/16):

En base a los análisis indicados en la anterior consulta los hallazgos más notables en el laboratorio, fueron:

- En el funcional hepático las proteínas séricas incluyendo globulinas, se encuentran dentro de los rangos de referencia; además el colesterol tuvo un leve incremento, lo cual connota una respuesta favorable al tratamiento instaurado.
- Las enzimas hepáticas muestran valores que superan aún más a los constatados en los chequeos anteriores, lo cual es indicativo del avance del proceso degenerativo pero no es determinante. Ya que debe tenerse en cuenta cuando se analiza el funcional hepático que la paciente está siendo dosificada con corticoides los cuales producen movilización de las enzimas hepáticas.
- Ecografía: Vejiga con pared delgada y escaso sedimento celular/mineral en su contenido. Riñones de tamaño y ecoestructura conservada. En ambas pelvis renales se observa aumento de la ecogenicidad (mas en riñón izquierdo) y sombra acústica posterior leve (¿litiasis?). Hígado disminuido de tamaño, con bordes lisos, parénquima levemente heterogéneo y ecogénico, sugerente de proceso degenerativo. Vesícula biliar muy pequeña. Resto de abdomen s/p.

TRATAMIENTO:

Con los controles seriados realizados y el seguimiento del paciente, se continuó el tratamiento médico enfocado al control del avance de la

hepatopatía con protector hepático y antifibrótico: Silimarina. 1 capsula vía oral cada 24 horas administrada junto con la comida. Vitamina E 400UI vía oral cada 24 horas y Prednisolona 1mg/kg cada 24horas. Se mantiene manejo dietario con ración hepática Royal Canin. Se solicitó repitiera Hemograma y funcional hepático en un mes y control del paciente.

SIGUIENTES CONTROLES:

- La paciente fue valorada en forma continua y controlada mensualmente en los meses posteriores a la resolución del proceso infeccioso hasta la actualidad, se prosigue con el control y manejo de la hepatitis activa crónica y sus efectos a posteriori. En la actualidad la paciente retomó una normal ingesta de líquidos y por lo tanto también orina normal, la materia la presenta normal, con baja frecuencia 1 vez al día, y se presenta de buen ánimo. Se alimenta bien con ración Royal Canin indicada, además de comida casera en base a arroz con pollo, merengue y ricotta. No volvió a presentar sintomatología neurológica. Al momento de control solamente esta medicada con Silimarina 1 capsula cada 24 horas. Los hallazgos más relevantes de los controles posteriores fueron:
- En los hemogramas se observó eritrocitosis leve y microcitosis, como se nombró anteriormente en asociación al descenso del VCM y HCM pudiendo vincularse a una anemia de la enfermedad crónica (Meyer & Harvey, 2004). Por su función hematológica en enfermedades hepáticas crónicas la homeostasis del hierro se puede ver afectada dando como resultado una anemia microcitica (Watson, 2013)
- Trombocitopenia persistente, puede deberse al hiperesplenismo (Sodikoff, 2000).
- Leucopenia con linfocitopenia y monocitosis probablemente sean el resultado del estrés (liberación de glucocorticoides endógenos) así como un proceso inflamatorio pronunciado (Meyer & Harvey, 2004).
- Hipoalbuminemia e hipoglobulinemia, en casos de insuficiencia hepática crónica, puede deberse a una disminución de la producción, así como también en casos de ascitis, puede existir un secuestro hacia este espacio neoformado y dar una disminución plasmática (Sodikoff, 2002; Meyner & Harvey, 2004)
- La elevación de las actividades ALT (marcada) y AST (moderada) séricas indica lesión hepatocelular grave crónica. La hiperactividad FAS sérica indican un componente colestasico (Meyer & Harvey, 2004).
- La concentración de colesterol total se encontró disminuida, esto se observa en enfermedad hepatocelular crónica severa y en PSS congénito. Se cree que la hipocolesterolemia es un signo de alteración en la absorción intestinal (mal absorción) y/o aumento del uso de colesterol para la síntesis de ácidos biliares cuando la recirculación enterohepática está alterada, como ocurre en el PSS (Bunch, 2003).
- Urea disminuida, creatinina disminuida e hipofosfatemia, estos pueden encontrarse reducidos en la enfermedad hepática crónica por diferentes razones incluyendo un metabolismo proteico reducido y detoxificación de amoniaco, polidipsia/poliuria, perdida de condición corporal (Watson, 2013).
- El tratamiento médico mediante uso de antifibróticos así como

protectores de daño hepatocelular contribuyen a enlentecer y o detener cierta parte del proceso degenerativo pero no evitan el daño total.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

En presencia de los casos clínicos que llegaron al Hospital con la patología subyacente, se realizó el abordaje de las pacientes mediante la estabilización clínica, se realizó el diagnóstico mediante examen físico y métodos paraclínicos, y se le instauró un tratamiento médico y de soporte nutricional tanto para la causa primaria como para el proceso crónico, y se prosiguió el monitoreo de las pacientes para lograr una mejor calidad de vida.

La selección de las pacientes fue motivada por la similitud etaria, pacientes jóvenes de entre 2-3 años de edad, hembras, que realizan la consulta en la Unidad de Gastroenterología de la Facultad de Veterinaria, con Historia clínica, anamnesis y sintomatología manifiesta similar.

Al ahondar en la historia clínica, lo más notorio fue que las pacientes no cumplían con un plan de vacunación adecuado, o nunca lo habían realizado; y dos de ellas presentaron partos con complicaciones con anterioridad a la consulta realizada. Dado que las hembras gestantes, parturientas y en lactación son más susceptibles a la acción de agentes infecciosos debido a la depresión inmunológica, sumado a la falta de un correcto plan de vacunación, significó un factor de riesgo para las pacientes, que se podía haber evitado con un adecuado manejo profiláctico.

Las pacientes presentaron como signos más manifiestos al momento de la consulta y evaluación clínica: Letargia, anorexia, poliuria/polidipsia, ascitis muy marcada en dos de ellas; estos signos clínicos se encuentran en concordancia con los encontrados en la diferente bibliografía consultada para pacientes con HAC. Sevelius, (1995) establece que si bien la ascitis es un signo frecuente en la HAC debe recordarse que hay otras posibles causas de producción de la misma (ej. insuficiencia cardíaca derecha). Por esto según Ettinger & Feldman, (2007) es necesario realizar pruebas de función hepática y serológicas específicas para determinar el origen de la hepatopatía

Por tanto, solo empleando una combinación de la historia clínica, anamnesis, datos del examen físico y resultados de estudios de laboratorio selectivos y hepatobiliares específicos, estaremos en condiciones de aproximarnos a un diagnóstico asertivo.

Según Nelson & Couto, (2000) como el hígado es fisiológica y anatómicamente diverso, no hay un estudio aislado que identifique en forma adecuada su enfermedad o etiología subyacente. Por tal razón frente a la sospecha de que las pacientes pudieran tener enfermedad hepatobiliar comenzamos con estudios selectivos recomendados que comprendieron hemograma completo, panel bioquímico sérico, ecografía de abdomen, prueba de ácidos biliares y crisis sanguínea. Además, dado la historia clínica y sospecha sobre las pacientes se solicitó Serología para *Leptospira spp.* En nuestro caso el hemograma nos aportó una valoración importante ya que a nivel del leucograma ambas pacientes presentaron leucocitosis con linfocitosis y eosinofilia, que según Bunch, (2003) no se aguarda ninguno o pocos cambios

a nivel del leucograma en perros con enfermedad hepatobiliar, excepto cuando se presenta un agente infeccioso como fenómeno disparador como es el caso de la Leptospirosis, Histoplasmosis, etc.

Dentro de lo observado en el funcional hepático hallamos hiperactividad enzimática sérica de ALT/AST/FAS, así también como lo describe Honeckman, (2003) para perros con HAC.

Para Sevelius (1995) y Honeckman, (2003) la hipoalbuminemia junto con la hipoproteïnemia, son los parámetros más consistentes bioquímicamente en la HAC; esto fue observado en ambas pacientes en grado variable. También se observó hiperbilirrubinemia sérica e hipercolesterolemia esto puede ser debido por colestasis pero también podría deberse según Reyes, Borrero, Moya, Padrón, Acosta & Cabrera, (2007) en caninos *L. icterohaemorrhagiae* y *L. canicola* dan lugar a daño hepático con aumento de enzimas específicas del órgano, así como hiperbilirrubinemia.

El método imagenológico que resulto más adecuado para la observación del abdomen, sobre todo en las pacientes que presentaban ascitis fue la ecografía. La evaluación ecográfica del abdomen se utilizó para complementar los hallazgos del examen físico y, para confirmar la sospecha acerca del carácter y localización de la enfermedad hepatobiliar. El hallazgo más importante en la ecografía fue que el hígado se presentaba disminuido de tamaño hiperecoico proceso difuso, compatible con un proceso degenerativo crónico instaurado, cirrosis.

La muestra de las tres pacientes fue analizada empleando la técnica MAT (prueba de aglutinación microscópica), método de referencia para el diagnóstico serológico de leptospirosis. Las muestras del suero de los caninos resultaron reactivas para *Leptospira spp*, a título de corte 1/50; para el serovar *Autumnalis, Castellonis, Icterohaemorrhagiae, Canicola, Patoc y Tarassovi*.

Se instauró un tratamiento que logro estabilizar a las pacientes de forma exitosa; manejando el cuadro ascítico y logrando su reducción, mediante el uso de diuréticos de diferentes tipos sinergizando sus funciones y reduciendo sus efectos colaterales mediante una dosificación adecuada, se utilizó furosemide y espironolactona de forma conjunta. Para evitar la progresión de la fibrosis, favorecer la funcionalidad hepática y brindar condiciones óptimas para la regeneración hepática se administraron antifibróticos y protectores hepáticos que lograron subyacer el cuadro hepático de forma satisfactoria. Los protectores hepáticos que resultaron más beneficiosos para los pacientes implicados fueron la silimarina y el ácido tióctico.

Para la infección por leptospira nuestro abordaje terapéutico se basó en la administración de doxiciclina para los tres casos clínicos presentados, con resultados sumamente exitosos. Elegimos dicha tetraciclina para realizar la antibioterapia dado que según la bibliografía consultada actúa en ambas etapas del proceso infeccioso, leptospiremia y leptospiruria, eliminando posibles leptospiras acantonadas en el riñón. Además según varios autores la doxiciclina en dosis terapéuticas no produce disturbios gastrointestinales y tiene un nivel mínimo de clearance renal, mientras que la penicilina-estrepto, antibiótico que se sugiere como primera opción para el tratamiento de leptospirosis, tiene interacción medicamentosa con diuréticos aumentando su nefrotoxicidad.

Fue importante evaluar y reeducar a los dueños en cuanto al manejo alimentario, primero se los asesoró en cuanto a las porciones e ingestas que deberían de consumir los pacientes, estos se basaron en el peso del animal, el cuadro clínico, la medicación que se le administraba, entre otros. Para nuestros pacientes se sugirió dietas a base de una fuente proteica de alta calidad como pollo cocido o quesos cremas desgrasados, alimento balanceado de la mejor calidad que el dueño le pudieran brindar sugiriéndoles marcas comerciales formuladas especialmente para dicha patología, agregándole una fuente de carbohidratos de alta digestibilidad como arroz blanco cocido, y también que fueran hiposódicas debido al cuadro ascítico que presentaron.

En síntesis, a pesar de que existen diversas causas de HAC, y que la mayoría de los caninos presentan enfermedad hepática de origen idiopático según Watson (2014); las pacientes seleccionadas para el siguiente trabajo presentaron un cuadro Hepático crónico, en el cual, si se pudo determinar la etiología de la noxa primaria que lo produjo, correspondiendo a *Leptospira spp.* Logrando llevar a cabo los objetivos planteados y de esta forma implementar un tratamiento exitoso que fue realizado con compromiso tanto de los dueños como de los médicos actuantes, lo que favoreció la resolución. A pesar de la evolución favorable de las pacientes, lamentablemente no se pudo hacer seguimiento adecuado a posteriori de todas ellas.

En la paciente que continúa de forma ininterrumpida los controles médicos vemos reflejado lo intrincado que resulta mantener al paciente compensado, a pesar de que se resolvió la noxa primaria, cuando se trata de una patología metabólica.

7. CONCLUSIONES.

De acuerdo a los objetivos planteados inicialmente, podemos decir que la HAC es una enfermedad más frecuente de lo que se logra diagnosticar en caninos. Por lo cual su evaluación clínica debe ser precisa, ya que la problemática radica en que las anormalidades clínicas y de laboratorio asociadas a insuficiencia hepática son muy variadas y generalmente inespecíficas.

Es determinante para los pacientes poder lograr el diagnóstico temprano y la asistencia, ya que son la clave para un tratamiento exitoso, dado que los perros con estadios avanzados de la enfermedad tienden a tener peor pronóstico

Como resultado de la presente tesis, podemos concluir que la infección por leptospira es un causal cada vez más significativo de hepatitis crónica en caninos, ya que esta zoonosis se encuentra en un estado reemergente.

Además para lograr el diagnóstico definitivo de la misma, debe emplearse la técnica MAT (prueba de aglutinación microscópica), método de referencia para el diagnóstico serológico de leptospirosis, lo que implica que muchas veces puede ser subdiagnosticada, ya que, solo basándose en los signos clínicos no es suficiente para relacionar la enfermedad con hepatitis crónica.

Se determinó entonces que para emitir un diagnóstico definitivo, e identificar problemas simultáneos o que complican la enfermedad, hay que realizar pruebas laboratoriales y de diagnóstico por imagen.

Los métodos paraclínicos utilizados en este estudio y que nos significaron más al diagnóstico clínico para los casos presentados, fueron hemograma, Funcional hepático, crisis sanguínea, prueba de ácidos biliares, ecografía abdominal y Serología para *Leptospira spp.*

También se podría haber realizado de forma eco guiada la toma de muestra para biopsia y posterior histopatología, en caso de realización de la misma se debería previamente llevar a cabo un coagulograma para evitar riesgos de hemorragia durante la maniobra.

Concluimos que la administración de antifibróticos y protectores hepáticos, el manejo alimentario así como chequeos médicos frecuentes de los pacientes, constituyen la base para un tratamiento médico exitoso que logre mejorar la calidad de vida del paciente.

8. BIBLIOGRAFÍA.

1. Acosta, H.; Moreno, C.; Viafara, D. (1994). Leptospirosis: Revisión del tema. Disponible en: <http://colombiamedica.univalle.edu.co/Vol25No1/leptospirosis.html> Fecha de consulta: 2/12/16.
2. Barr, S.; Bowman, D. (2011). Canine and Feline Infectious Disease and Parasitology, 2ª ed. Iowa, Wiley Blackwell.
3. Bexfield, N.; Watson, P. (2006). Diagnosis of Canine Liver Disease. Companion Animal Practice. 28:444-453.
4. Bexfield, N. (2016). Canine Idiopathic Chronic Hepatitis. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. 47(3):645-663.
5. Blog de fisiología. Disponible en: <http://sebasjimmy.blogspot.com.uy> Fecha de consulta: 2/12/16.
6. Bloom, W.; Fawcett, D. (1995). Tratado de Histología. 12ª ed. Madrid, Interamericana McGraw-Hill, 1044p.
7. Birchard, S. (1996). Manual Clínico de Pequeñas Especies. México D.F. McGraw-Hill Interamericana, 2.V.
8. Bishop, L.; Strandberg, J.; Adams, R.; Browstein, D.; Patterson, R. (1979). Chronic Active Hepatitis in Dogs Associated with Leptospire. American Journal of Veterinary Research. 40:839-844.
9. Bunch, S. (2003). Diagnostic Test for the Hepatobiliary System. En: Nelson, R. W.; Couto, C. G. Small Animal Internal Medicine. 3ª ed. Editorial Mosby. pp. 483–505.
10. Burk, R.; Feeney, D. (2003). Small Animal Radiology and Ultrasound: A diagnostic atlas and text. 3ª Ed. Philadelphia, Saunders, 644p.
11. Cifuentes J. (2008). Leptospirosis como enfermedad ocupacional. Tesis. Universidad Javeriana, facultad de medicina, 144p.
12. Comisión nacional honoraria de zoonosis. Disponible en: <http://www.zoonosis.gub.uy> Fecha de consulta: 2/12/16.
13. Ciclo transmisión leptospirosis. Disponible en: <http://alfa.socialappscloud.com/wpcontent/uploads/2015/12/LEPTOSPIR A.jpg> Fecha de consulta: 10/5/2017.
14. Davidson, M.; Else, R.; Lumsden, J. (2000). Manual de Patología Clínica en Pequeños Animales. Madrid, Harcourt, 512p.

15. Dyce, K.; Sack, W.; Wensing, C. (1999). Anatomía Veterinaria. 2ª ed. México, Mc Graw-Hill Interamericana, 952 p.
16. Engelking, L.; Anwer, M. (1999). Hígado y Árbol biliar. En: Anderson, N.V. Gastroenterología veterinaria. 2ª ed. Buenos Aires, Intermédica. Pp 195-253.
17. Ettinger, S. (2000). Textbook of Veterinary Internal Medicine. 5ª ed. Los Angeles, Saunders, 2.V.
18. Ettinger, S.; Feldman, E. (2007). Medicina Interna Veterinaria. 6ª ed. Barcelona, Elsevier, V.2.
19. Gamarra, R. (2009). Leptospirosis revisión bibliográfica. Tesis de Maestría. Universidad Nacional mayor de San Marcos, 16p.
20. Galarza, C.; Díaz, C.; Dalmau, E. (2011). Diagnóstico de Leptospirosis Canina por Medio de las Técnicas Dot-ELISA y MAT en Perros con Enfermedad Renal en Bogotá. Revista Medicina Veterinaria. 21:133-145.
21. Gashen, F. (2007). Canine Leptospirosis a Persisting Challenge. The North American Veterinary Conference. Orlando, Florida, 4p.
22. Geneser, F. (2006). Aparato digestivo. En: Geneser, F. Histología: sobre bases moleculares. 3ªed. Buenos Aires, Médica Panamericana, Pp. 465-533.
23. Goldstein, R. (2010). Canine Leptospirosis. Veterinary Clinic of North America Small Animals Practice, 40:1091–1101.
24. González, J. (1995). Hígado y Secreción biliar. En: García Sacristán, A.; Castejón, F.; De la Cruz, L.; González, J.; Murillo, M.; Salido, G. Fisiología Veterinaria. Madrid, Interamericana. Pp. 586-598.
25. Greene, E. (1998). Infectious Diseases of the Dog and Cat. 2ª ed. Georgia, Saunders, 1376p.
26. Hartmann, K. (2007). Lepstospirosis Still a Problem in Dogs. Proceedings of the NAVC Congress. The North American Veterinary Conference. Orlando, Florida, 4p.
27. Herrera, B. (2008). Leptospirosis, interpretación de resultados serológicos en animales. Disponible en: <http://www.produccion-animal.com.ar> Fecha de consulta: 2/12/2016.
28. Hill's Pet Nutrition. Libro de ventas. Disponible en: www.hillspet.es Fecha de consulta: 2/12/2016.
29. Honeckman, A. (2003). Current Concepts in the Treatment of Canine Chronic Hepatitis. Clinical Techniques in Small Animal Practice 18(4): 239-244.

30. Johnson, S.E. (1999). Enfermedades Gastrointestinales de animales domésticos. Hígado y árbol biliar. En: Anderson, N.V. Gastroenterología veterinaria. 2ª ed. Buenos Aires, Intermédica, pp. 462-519.
31. Junqueira, L.C.; Carneiro, J. (2006). Histología básica. 6ª ed. Barcelona, Masson, 488p.
32. Kaneko, J. (1989). Clinical Biochemistry of domestic animals. 4ª ed. San Diego, Academic Pres., 928p.
33. König, E.; Sautet, J.; Liebich, H.G. (2005). Aparato Digestivo. En: König, E.; Liebich H.G. Anatomía de los Animales Domésticos. 2ª ed. Madrid, Médica Panamericana, V.2.
34. Laboratorio Unimedical. Vademecum. Disponible en: <http://www.laboratoriounimedical.com/uniplus-50/> Fecha de consulta: 2/12/2016.
35. Lawrence, Y.; Steiner, J. (2016). Laboratory Evaluation of the Liver. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, 47(3):539-553.
36. Linzitto, O.; Orellana J.S. (2008). Leptospirosis Clínica Humana y Animal. Revista de enfermedades infecciosas emergentes, 3(2):15-19.
37. Lobetti, R. (2007). Leptospirosis. Proceedings of the WSAVA Congress, Sydney, Australia, 5p.
38. Luna, A. (2008). La leptospirosis canina y su problemática en México. Revista de salud animal, 30(1):1-11.
39. McDonough, L. (2001). Leptospirosis en caninos estado actual. Disponible en: www.ivis.org/advances/Infect_Dis_Carmichael/mcdonough_es/chapter_fm.asp?LA=2 Fecha de consulta: 28-06-2016.
40. Maddison, J. (2001). Diagnosing Liver Disease in Dogs: What do the Tests Really Mean? World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings. Disponible en: <http://www.vin.com/Members/Proceedings/Proceedings.plx> CID=wsava2001&PID=pr00128&O=VIN Fecha de consulta: 28-06-2016.
41. Maddison J.; Page, S.; Church, D. (2004). Farmacología Clínica en Pequeños Animales. Buenos Aires, Inter-médica, 300p.
42. Mannion, P. (2006). Diagnostic Ultrasound in Small Animal Practice. Oxford, Blackwell Scientific, 344p.
43. Marks, S.L. (2013). Enfoque y Diagnostico terapéutico común en

- trastornos del hígado en perros. LAVC Conference, Lima, Perú, 14p.
44. Mendez, R.; Ganzo, L; De Miquelerena, M; Sandes, S. (1983). Estudio Serológico de leptospirosis canina en las ciudades de Montevideo, La Paz y Las Piedras, Uruguay. 1as. Jornadas Técnicas facultad de Veterinaria, Montevideo, Uruguay, 2p.
 45. Meyner, D.; Harvey, J. (2004). Medicina Laboratorial Veterinaria interpretación y diagnóstico. 3ª ed. Barcelona, Multimedica, 452p.
 46. Musacchio, H.; Dorigo C.; Volpato, V. (2010). Características clínicas y epidemiológicas de leptospirosis: 10 años de experiencia en Santa Fe, Argentina. Revista panameña de infectología, 12(1):43-46.
 47. Nelson, R; Couto, C. (2000). Medicina interna de Pequeños Animales. 2ª ed. Barcelona, Elsevier, 1467p.
 48. Nelson, R; Couto, C. (2009). Small Animal Internal Medicine. 4ª ed. Philadelphia, Elsevier, 1504p.
 49. Nyland, T.; Mattoon, J. (2002). Diagnostico Ecográfico en Pequeños Animales. 2ª edición. Barcelona, Multimedica, 110p.
 50. Papich, M. (2001). Handbook of Veterinary Drugs. Missouri, Saunders, 928p.
 51. Plantao médico. Disponible en: <http://plantaodemedico.blogspot.com.uy>
Fecha de consulta: 2/12/2016.
 52. Rebar, A.H. (2003). Liver Profiling I & II. Western Veterinary Conference. Disponible en:
<http://www.vin.com/Members/Proceedings/Proceedings.plxCID=acvc2001&PID=pr00429&O=VIN>> Fecha de consulta: 28-06-2016.
 53. Rebar, A.; Boon, G.; Christian, J. (2004). Patología Clínica de la Enfermedad Urinaria. En: Rebar, A. Perfil bioquímico en perros y gatos. Wilmington, The Gloyd group, 110p.
 54. Reyes, G.; Borrero, R.; Moya, A.; Padron, M.; Acosta, M.; Cabrera, R.; Garcia, L. (2007). Detección de proteínas de adhesión a fibronectina y colágeno presentes en Leptospira interrogans serovar canícola. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-028X2007000300001&lng=es. Fecha de consulta: 02-03-2017
 55. Richter, K. (1996). Diseases of the liver. En: Tams, T. Handbook of Small Animal Gastroenterology. Pennsylvania, Saunders, pp 371–459.
 56. Richter, K. (2002). Practical Laboratory Evaluation of Liver Disease. American College of Veterinary Internal Medicine. Disponible en:

<http://www.vin.com/Members/Proceedings/Proceedings.plx>
CID=acvim2002&PID=pr01368&O=VIN> Fecha de consulta: 26-03-2017.

57. Richter, K. (2003). Diseases of the Liver and Hepatobiliary Systems. En: Tams, T. Handbook of Small Animal Gastroenterology. 2ª ed. Pennsylvania, Saunders, pp 286-352.
58. Richter, K. (2004). Enfermedades del Hígado y Sistema Hepatobiliar. En: Tams, T. Manual de Gastroenterología en animales pequeños. Buenos Aires, Intermédica, pp.279-344.
59. Rodríguez, I. (2011). El concepto serovar en leptospira. Revista electrónica de veterinaria (redvet), 12(7):1-4.
60. Royal Canin. Natom. Disponible en: <https://natom.extranet.royalcanin.org>
Fecha de consulta: 28-06-2016.
61. Royal Canin. Libro de ventas. Disponible en: www.royal-canin.com.ar
Fecha de consulta: 28-06-2016.
62. Rubio, M.; Boggio, J. (2005). Farmacología Veterinaria. Córdoba, Universidad Católica de Córdoba, 727p.
63. Sallmann, H.; Fuhrmann, H. (2005). Aspectos fisiológicos de la función hepática. En: Engelhardt, W.; Breves, G. Fisiología Veterinaria. Zaragoza, Acribia, Pp.447-459.
64. Sánchez, A.; Calderón, J.; Rodríguez, V. (2010). Leptospirosis: Enfermedad Endémica en Caninos de Áreas Rurales de Montería (Córdoba). Revista Orinoquia, 14(2):160-167.
65. Sevelius, E. (1995). Diagnosis and Prognosis of Chronic Hepatitis and Cirrhosis in Dogs. Journal of Small Animal Practice, 36(12):521-528.
66. Simpson, J.; Else, R. (1991). Diseases of the Liver. En: Simpson, J.; Else, R. Digestive Disease in the Dog and Cat. Oxford, Blackwell Scientific, pp. 204-249.
67. Sirois, M.; Anthony, E. (2002). Clinical Chemistry Applications. Atlantic Coast Veterinary Conference. Disponible en: <http://www.vin.com/Members/Proceedings/Proceedings.plx>
CID=acvc2002&PID =pr02447&O=VIN> Fecha de consulta: 28-06-2016.
68. Sodikoff, C. (2002). Pruebas Diagnosticas y de Laboratorio en Pequeños Animales. Una guía para el diagnóstico de laboratorio. 3ª ed. Madrid, Mosby, 616p.
69. Srivastava, S. (2010). Prospects of developing leptospiral vaccines for animals. Indian Journal of Medical Microbiology, 24(4):331-335.

70. Stainer, J. (2010). Small Animal Gastroenterology. Hannover, Schluetersche, 366p.
71. Stinson, A.; Calhoun, M. (1994). Sistema Digestivo. En Dellmann, H.D. Histología Veterinaria. 2ª Ed. Zaragoza, Acribia, pp.177-221.
72. Strombeck, D.; Juilford, W. (1996). Enfermedades Digestivas de los Pequeños Animales. 3ª ed. Buenos Aires, Intermédica, pp.742-743.
73. Sykes, J.; Hartmann, K.; Lunn, K.; Moore, G.; Stoddard, R.; Goldstein, R. (2010). ACVIM Small Animal Consensus Statement on Leptospirosis: Diagnosis, Epidemiology, Treatment, and Prevention. Journal of American College of Veterinary Internal Medicine. 25:1-13.
74. Watson, P.J. (2004). Chronic Hepatitis in Dogs: a Review of Current Understanding of the Aetiology, Progression, and Treatment. The Veterinary Journal 167:228-241.
75. Watson, P. (2013). Enfermedades Del Hígado. En: Hall, E.; Simpson, J.; Williams, D. Manual de Gastroenterología en Pequeños Animales. 2ªed. Barcelona, Lexus, pp.335-375.
76. Willard, M.; Tvedten, H. (2004). Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods. 4ª ed. Philadelphia, Saunders, 432p.
77. Yaphé, W.L. (2004). Diagnostic of Hepatic Disease. Disponible en: <http://www.vin.com/Members/SearchDB/misc/m05000/m04183.htm>
Fecha de consulta: 30-06-2016.
78. Zarate, A. (2008). Evaluación de la Vesicular Biliar Canina y su Vaciamiento Estimulado por la Ingestión de un Alimento Estándar Alto en Grasa. Tesis de Grado. Universidad Nacional, Heredia, 40p.