

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA
Y ZOOTECNIA

FRECUENCIA DE ANEMIA HEMÓLITICA INMUNOMEDIADA EN
PERROS Y GATOS EVALUADOS EN EL LABORATORIO DE
PATOLOGÍA CLÍNICA DE LA FMVZ-UNAM DEL AÑO 2002 AL 2007

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

PRESENTA

LUIS ADRIAN YÁÑEZ GARZA

Asesores:

M en C María de Guadalupe Ramírez Díaz

M en C Araceli Lima Melo

México, D.F.

2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos.

A la Universidad Nacional Autónoma de México y la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia por sus puertas abiertas para que pudiera yo caminar el espacio de mi más puro sueño, por todos los profesores que con su tiempo me guiaron hasta aquí.

A mis asesoras, MVZ. Guadalupe Ramírez Díaz y MVZ. Araceli Lima Melo por su dedicación, su apoyo, su guía y la oportunidad de realizar este trabajo. Por su amistad y su motivación para que esta tesis fuera terminada.

A la Dra. MVZ. Frida Salmerón Sosa por su apoyo en la realización del estudio estadístico de esta tesis, por su tiempo y su paciencia, muchas gracias.

Al personal del Laboratorio de Patología Clínica y del Departamento de Patología de la FMVZ-UNAM por todo su apoyo para obtener los datos necesarios para la investigación.

A la MVZ. Karla Mollinedo por todo el material proporcionado para la realización de esta tesis.

A mis sinodales por su atención e interés en el trabajo que aquí presento para obtener mi título de Médico Veterinario Zootecnista.

Dedicatoria.

“Porque yo no podría ser, si alguien no me hubiera imaginado”.

-Gracias Dios.

“Porque Dios decidió transformar un ángel en un ser mayor, y lo transformó en mi Madre”.

-Esto es por ti mamá.

“Porque jamás podré olvidar el rostro de mi Padre”.

-Esto es por ti papá.

“Porque tengo el poder para transformar el mundo, pero nadie puede recuperarse de tan brutal hechizo si está solo”

-Esto es por ustedes, mis hermanos y amigos. Larga vida al “Ka-Tet del Moku”.

La sombra de la punta de la pirámide ya tocaba el camino; ahora, el cielo del oeste pasaba del naranja de una hoguera soplada por la corriente al caldero de sangre que Roland había visto en sus sueños desde niño. Cuando ocurrió, la llamada de la Torre redobló su intensidad, y luego la triplicó. Roland sintió que se acercaba y lo atrapaba con unas manos invisibles. La hora de su destino había llegado.

Aun así estaba el chico. Ese chico sin amigos. Roland no le permitiría morir allí al final del Mundo Final si podía evitarlo.

No tenía ningún interés en la expiación, y aun así Patrick había hecho justicia contra todos los asesinatos y traiciones que al final lo habían llevado hasta la Torre Oscura. La familia de Roland estaba muerta; su hijo malnacido había sido el último. Ahora *Eld* y la Torre se unirían.

Pero antes, o en último lugar, esto.

-Patrick, escúchame- Dijo Roland, agarrándolo por el hombro con toda la mano izquierda y la derecha mutilada-. Si quieres vivir para realizar todos los cuadros que el *ka* te tiene reservados en el futuro, no me hagas ni una sola pregunta ni me pidas que te repita ni una sola cosa.

El chico lo miró con los ojos abiertos como platos y en silencio bajo la mortecina luz roja. Y la Canción de la Torre subió de volumen, envolviéndolos, hasta convertirse en un poderoso grito que no era otra cosa que *commala*.

-Vuelve por el camino. Recoge todas las latas que estén enteras. Eso debería bastarte para alimentarte. Vuelve por el camino que hemos venido. No vuelvas a salir de él. A bien tendrás.

Patrick asintió con perfecto entendimiento. Roland se dio cuenta de que creía, y eso era bueno. El creer lo protegería incluso con más seguridad que una pistola, más que una pistola con mango de madera de sándalo.

-Vuelve a la federal. Vuelve al robot, se llamaba Bill Tartaja. Dile que te lleve a una puerta que se abre en el lado de Estados Unidos. Si no se abre cuando la empujéis, dibujadla abierta con vuestro lápiz. ¿Me entendéis?

Patrick volvió a asentir. Por supuesto que le entendía.

-Si el *ka* al final te lleva al donde y al cuando de Susana, dile que Roland todavía la ama, y que siempre la llevará en su corazón. –Atrajo a Patrick hacia sí y lo besó en los labios-. Dale esto. ¿Lo entendéis?

Patrick volvió a asentir.

-Está bien. Vete. Largos días y placenteras noches. Que nos encontremos en el claro al final de la senda cuando todos los mundos se acaben.

Aunque incluso en ese momento sabía que eso no ocurriría, porque los mundos no se acabarían nunca, no en ese instante, y para él no había claro. Para Roland Deschain de Gilead, el último del linaje de *Eld*, la senda finalizaba en la Torre Oscura. Y eso le parecía bien.

Se puso en pie. El chico lo contempló con mirada de asombro y sorpresa, mientras agarraba su cuaderno. Rolando se volvió. Inspiró aire hasta el fondo de sus pulmones y lo dejó salir en un estruendoso grito.

-¡ALLÁ VA ROLAND HACIA LA TORRE OSCURA! ¡HE SIDO SINCERO Y TODAVÍA LLEVO LA PISTOLA DE MI PADRE Y TE ABRIRÁS AL TACTO DE MI MANO!

Patrick lo miró avanzar grandes zancadas hacia el final del camino, era una silueta negra sobre el fondo del cielo abrasador y sanguinolento. Se quedó mirando hasta que Roland empezó a caminar entre las rosas, y se quedó sentado en las sombras cuando Roland empezó a gritar los nombres de sus amigos y de sus seres queridos y de sus compañeros de ka; los nombres viajaron con toda claridad en ese extraño aire, como si fueran a tener eco para siempre.

-¡Vengo en nombre de Steven Deschain, el de Gilead!

-¡Vengo en nombre de Gabrielle Deschain, la de Gilead!

-¡Vengo en nombre de Cortland Andrés, el de Gilead!

-¡Vengo en nombre de Cuthbert Allgood, el de Gilead!

-¡Vengo en nombre de Alain Johns, el de Gilead!

-¡Vengo en nombre de Jaime DeCurry, el de Gilead!

-¡Vengo en nombre de Vannay el Sabio, el de Gilead!

-¡Vengo en nombre de Hax el Cocinero, el de Gilead!

-¡Vengo en nombre de David el halcón, el de Gilead y del cielo!

-¡Vengo en nombre de Susan Delgado, la de Mejis!

-¡Vengo en nombre del Padre Callahan, el de Jerusalem's Lot, y el de los caminos!

-¡Vengo en nombre de Ted Brautigan, el de Estados Unidos!

-¡Vengo en nombre de Dinky Earnshaw, el de Estados Unidos!

-¡Vengo en nombre de Tía Talitha, la de Curce del Río, y dejaré su crucifijo aquí, tal como me encomendaron!

-¡Vengo en nombre de Stephen King, el de Maine!

-¡Vengo en nombre de Acho, el valiente, el de Mundo Medio!

-¡Vengo en nombre de Eddie Dean, el de Nueva York!

-¡Vengo en nombre de Susannah Dean, la de Nueva York!

-¡Vengo en nombre de Jake Chambers, el de Nueva York, a quien llamo mi verdadero hijo!

-Yo soy Roland de Gilead y vengo en mi propio nombre; te abrirás ante mí.

Dicho esto se escuchó el sonido de un cuerno. Patrick sintió que se le helaba la sangre y que le bullía al mismo tiempo. Los ecos habían enmudecido el silencio. Entonces quizá pasado un minuto, se oyó el eco de otro estruendo: el sonido de una puerta que se cerraba para siempre.

Y tras eso se hizo el silencio.

La Torre Oscura: Libro VII (Fragmento).

-Stephen King.

CONTENIDO

	Página
RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	3
JUSTIFICACIÓN.....	22
OBJETIVOS.....	23
HIPÓTESIS.....	24
MATERIAL Y MÉTODOS.....	25
RESULTADOS.....	27
DISCUSIÓN.....	33
REFERENCIAS.....	40
TABLAS.....	43

RESUMEN.

YÁÑEZ GARZA LUIS ADRIAN. Frecuencia de Anemia Hemolítica Inmunomediada en Perros y Gatos evaluados en el Laboratorio de Patología Clínica de la FMVZ-UNAM del año 2002 al 2007 (bajo la dirección de María de Guadalupe Ramírez Díaz y Araceli Lima Melo).

La anemia hemolítica inmunomediada (AHIM) se refiere a la destrucción de eritrocitos maduros por acción de anticuerpos y se caracteriza por ser altamente regenerativa, presentar aglutinación y esferocitosis.

Se analizaron todos los casos con diagnóstico de AHIM en el Laboratorio de Patología clínica de la FMVZ-UNAM de enero del 2002 a diciembre del 2007, durante este período en el que se recibieron 68 casos: 58 perros y 10 gatos, cuyas edades más frecuentes son de 5 a 6 años. El hematocrito promedio en perros fue de 0.19 L/L y en gatos de 0.13 L/L.

En cuanto a los signos clínicos, se encontró que los dos más comunes en perros son la presentación de anorexia y depresión. Y en gatos, fueron anorexia e ictericia marcada.

No se observó una predisposición sexual ni estacional en la población analizada, sin embargo, sí se encontró que las hembras presentan esferocitosis mayor.

El mayor número de casos se presentó en razas elipométricas, y los porcentajes más altos lo obtuvieron las razas Cocker Spaniel y Poodle. Así mismo, en los perros de talla pequeña se observa mayor velocidad de la respuesta medular.

En verano se encontró un bajo índice de regeneración mientras que en otoño e invierno se observó una mayor frecuencia de casos con aglutinación marcada.

Esta tesis demuestra que la población animal en México muestra un comportamiento diferente a lo que marca la literatura en otras partes del mundo con respecto a esta enfermedad. Además, se pueden encontrar hallazgos que no se habían informado y que marcan diferencias en la presentación de esta enfermedad entre los sexos, edades, razas e incluso entre estaciones climáticas.

En el caso de los gatos, la muestra fue muy pequeña lo cual no permitió realizar un análisis estadístico como en el caso de los perros.

INTRODUCCIÓN.

La anemia hemolítica es el resultado de la destrucción acelerada de eritrocitos dentro del organismo. En seres humanos, como respuesta a la hemólisis, la médula ósea es capaz de sufrir hiperplasia para incrementar la producción de eritrocitos seis a ocho veces. Esto sucede probablemente de forma similar en perros y gatos, por lo que es necesario que se destruya un considerable número de eritrocitos antes de que se manifieste anemia ⁽¹⁾.

La anemia hemolítica inmunomediada (AHIM) se define como la destrucción acelerada de eritrocitos por anticuerpos dirigidos contra eritrocitos maduros ^(1,2), lo que traduce como una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad tipo II (citotóxica) ⁽³⁾.

Se caracteriza por ser altamente regenerativa, presentar aglutinación y esferocitosis ⁽⁴⁾. La respuesta medular es más marcada en este tipo de anemias que en aquellas ocasionadas por hemorragias, debido a que el hierro esta a disponibilidad de ser reutilizado en los procesos de eritropoyesis ^(1,5). En algunos casos específicos, la anemia hemolítica inmunomediada (AHIM) puede ser no regenerativa, debido a que se generan anticuerpos contra precursores eritroides, o bien, cuando es de curso hiperagudo y no se aprecia aún la respuesta medular.

La AHIM puede ser catalogada como primaria, cuando su origen es idiopático o secundaria cuando es debido a otras enfermedades o condiciones, como bacterias, virus, Micoplasmas o protozoarios, hepatopatías, desórdenes autoinmunes ^(1,3,6) o por algunos fármacos ^(1,2,4) (Cuadro 1).

La mayoría de los casos presentes en perros son de origen primario o idiopático (60-75% de casos) ^(5,7); la razón de la formación de estos anticuerpos aún no está bien definida, se piensa que puede haber cambios en la estructura antigénica de los eritrocitos, formación de anticuerpos cruzados y/o un cambio en el estado inmunológico del paciente ^(1,8). En algunos casos, la pérdida de la autotolerancia se produce por la activación de Linfocitos T autorreactivos por fallas en los procesos de delección por información genética predisponente o fallas en los sistemas reguladores como la ánergia (las células T autorreactivas aún están presentes pero no pueden responder al propio antígeno) y la “dispersión de epitopos” no sea suficiente y derive en una pérdida de la autotolerancia que induzca a la regulación de anticuerpos contra componentes de la membrana del eritrocito; las estructuras de la membrana celular que con frecuencia actúan como sitios antigénicos son las proteínas llamadas glicoforinas, que se encuentran en la superficie de la membrana, o los canales formados por la proteína banda 3 ⁽¹⁾. La AHIM puede ser inducida también por la producción de anticuerpos contra haptenos, por ejemplo moléculas de fármacos como la penicilina, que se adhieren a la membrana de eritrocitos, o por unión de complejos inmunes a la membrana ^(2,3).

Con base en lo anterior, la AHIM abarca un grupo importante de enfermedades en pequeñas especies, pero existen dos enfermedades principales bien reconocidas: una es la **anemia hemolítica autoinmune** (AHAI) en la cual la destrucción de eritrocitos es mediada por autoanticuerpos. La AHA es reconocida como la principal causa de anemia hemolítica y la mayor manifestación de la autoinmunidad en el perro; el mismo mecanismo es descrito en gatos aunque es menos prevalente. Por otra parte, la **isoeritrolisis**

neonatal es causada por la respuesta de anticuerpos específicos de grupo sanguíneo de origen materno adquiridos, se presenta con más frecuencia en gatos (tipo B) ^(1,2,8). El diagnóstico de esta enfermedad es difícil, ya que las crías mueren a pocas horas o días de nacidos.

En cualquiera de estos casos, los eritrocitos son destruidos por dos principios básicos: hemólisis intravascular o extravascular dependiendo del tipo de inmunoglobulina que se encuentre involucrada ^(1,2,4,8).

La hemólisis extravascular (Fig. 2) es la forma más común de AHIM; ocurre en bazo e hígado ^(1,2) y en menor proporción en médula ósea por acción del Sistema Fagocítico Mononuclear (SFM). Su manifestación es incidental y puede ser moderada o grave ^(5,9). En este tipo de hemólisis está involucrada la inmunoglobulina G (IgG) ya que no se activa al complemento con rapidez ^(1,2). La IgG no tiene alta capacidad de producir aglutinación, dado que las porciones Fab tienden a estar muy separadas por la superficie del eritrocito ⁽¹⁾; este tipo de hemólisis produce la formación de esferocitos ya que los eritrocitos que están revestidos de inmunoglobulinas y complemento, al pasar por el bazo y el hígado, son detectados por macrófagos (que tienen receptores Fc para la IgG y para C3b y C3bi ^(1,7,8)) que se fijan a la membrana, funcionando como opsoninas y elimina sólo la porción cubierta formando el esferocito ^(4,8,9). Es común encontrar esferocitos en el perro sin la presencia de aglutinación. El estímulo que desencadena la eritrofagocitosis puede ser la presencia de estructuras parasitarias (*Mycoplasma haemofelis*), o las enzimopatías congénitas. En raras ocasiones se puede observar eritrofagocitosis en la sangre periférica y en médula ósea ^(1,4). La hemólisis extravascular,

dependiendo de la gravedad, se caracteriza por presentar signos como ictericia, de origen prehepático, por el metabolismo acelerado de la hemoglobina que genera grandes cantidades de bilirrubina no conjugada, también presentando fiebre, esplenomegalia y hepatomegalia.

La hemólisis intravascular (Fig. 3) tiene una manifestación aguda y es severa, ^(5,9) los eritrocitos son lisados dentro de la circulación como consecuencia de daño en la membrana, ^(2,5) en este tipo de hemólisis se encuentra involucrada la inmunoglobulina M (IgM) capaz de activar una fijación de complemento que excede el sistema inhibitor del mismo, ^(1,2,4) este mismo mecanismo también se activa ante altas concentraciones de IgG ^(1,2).

En estos casos en que la IgM esta involucrada, es más común encontrar aglutinación, ya que la molécula de IgM tiene la capacidad de unirse a diferentes células promoviendo la aglutinación de forma directa ^(2,8).

Otras causas comunes de hemólisis intravascular pueden ser: agentes infecciosos como *Babesia*, intoxicaciones por minerales como el zinc, hipofosforemia que se presenta con frecuencia en pacientes diabéticos tratados con insulina, o por fragmentación de eritrocitos en microangiopatías o coagulación intravascular diseminada (CID). Por cualquiera de estos mecanismos y dependiendo del curso y la severidad de la anemia, se presentan signos característicos asociados a hemólisis intravascular como hemoglobinemia y hemoglobinuria. ^(1,3,5)

SIGNOS CLÍNICOS Y HALLAZGOS AL EXAMEN FÍSICO.

Predominan los signos asociados a la hipoxia tisular por anemia, en combinación con signos asociados a la acumulación de productos generados por la hemólisis (bilirrubina o hemoglobina libre), estos signos serán más evidentes de acuerdo al curso de la enfermedad (agudo o crónico) ^(1,8). Además de las características comunes que se aprecian durante el examen físico de pacientes anémicos, en casos de AHIM apreciaremos con frecuencia varios de los siguientes signos: esplenomegalia, hepatomegalia, ictericia (Fig. 4), hemoglobinuria y/o bilirrubinuria, fiebre y linfadenopatía.

Aproximadamente el 50 a 70% de los perros con anemia hemolítica inmunomediada presentan trombocitopenia concurrente (Síndrome de Evans o por consumo asociado a CID), por lo que se pueden observar otros signos como petequias, equimosis, melena o hematuria, si la trombocitopenia es severa ^(5,8,9). Con menor frecuencia se aprecian lesiones isquémicas en la piel de extremidades, en casos en los que se presenta autoaglutinación severa y obstrucción de la microcirculación en las zonas distales del cuerpo.

CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO ⁽¹⁾.

- Anemia con hematocrito menor de 0.30 L/L (Fig. 5) (con frecuencia menor a 0.25 L/L).
- Evidencia de hemólisis caracterizada por hemoglobinemia/hemoglobinuria o ictericia.
- Evidencia de anticuerpos dirigidos contra eritrocitos por medio de la observación de autoaglutinación, esferocitosis o resultado positivo de la prueba de antiglobulina directa (Coombs).
- Eliminación de otras causas posibles de anemia.

- Respuesta apropiada a terapia inmunosupresiva.

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO.

La aglutinación puede verse macroscópicamente en la muestra (Fig. 6) pero su detección se realiza al colocar unas gotas de sangre con igual cantidad de solución salina estéril a una concentración del 0.9%, se homogeniza y se observa al microscopio, esto permite diferenciar la aglutinación del rouleaux (Fig. 7), el hallazgo de aglutinación es diagnóstico de AHIM ^(3,4,9).

La prueba confirmatoria para diagnóstico de AHIM es la prueba de Coombs, o prueba de anticuerpos directa. Es utilizada para detectar la presencia de anticuerpos y/o la presencia de complemento en la superficie de los eritrocitos. ^(3,5,8)

Se realiza con una serie de diluciones de los eritrocitos del paciente sospechoso y se agrega el reactivo de Coombs el cual contiene antiglobulinas contra IgG, IgM y complemento, específicas de la especie a analizar. Las antiglobulinas se unen a los anticuerpos y complemento formando una reacción de aglutinación, la cual puede ser observada como pequeñas zonas de aglomeración bien definida en la prueba. Se comprueba poniendo una porción pequeña de la suspensión en una laminilla y observándola al microscopio para confirmar la aglutinación. La máxima dilución donde se presenta la aglutinación es registrada como el resultado de la prueba.

Esta prueba no diferencia entre AHIM primara o secundaria y no hay asociación entre los títulos de dilución y la gravedad de la enfermedad; sin embargo, títulos bajos están más comúnmente asociados a AHIM secundaria

que a la primaria. La prueba debe ser realizada a 37 C, pero también debe ser desarrollada a 4 C, ya que en algunas ocasiones está presente un tipo de IgM que no causa aglutinación, si no es a esta temperatura. Aunque hay que tomar en cuenta la posibilidad de detectar otras cróoaglutininas no patogénicas que induzcan a un resultado falso positivo, pero generalmente este efecto se produce en bajos títulos de dilución.

Esta prueba se considera de pobre sensibilidad y pueden ocurrir falsos negativos en un 10-40% de los casos, algunas causas son:

- La baja sensibilidad intrínseca de la prueba (bajas concentraciones de anticuerpo en la superficie de los eritrocitos no pueden ser detectados).
- Problemas en la técnica del laboratorio: diluciones inadecuadas llevan a un efecto de prozona (un exceso de antiglobulina en relación con la cantidad de anticuerpos presentes inhibe la aglutinación), mal almacenamiento de la antiglobulina o realizar la prueba a temperaturas inadecuadas.

Resultados falsos positivos (generalmente presentes a bajas diluciones) se presentan por:

- Anticuerpos no específicos o absorción de los mismos en la membrana de los eritrocitos.
- Presencia de anticuerpos unidos a organismos o fármacos unidos a la membrana de eritrocitos.
- Transfusión sanguínea realizada previa a la prueba.

- La presencia de títulos bajos de cróoaglutininas no patogénicas presentes normalmente en perros y gatos sanos.

Por lo tanto, resultados con diluciones menores a 1: 16 deben de ser interpretados con cuidado. No hay que olvidar que la prueba de Coombs provee evidencia complementaria para el diagnóstico de AHIM en animales con historia y resultados de laboratorio orientados a la enfermedad, pero no para elaborar el diagnóstico de primera instancia. Un resultado negativo en la prueba de Coombs no excluye AHIM si los signos y resultados de laboratorio son compatibles con la enfermedad ^(3,5,8,10).

En gatos está descrito que un resultado positivo a la prueba de Coombs puede estar asociado a *Mycoplasma haemofelis*, virus de inmunodeficiencia felina y a peritonitis infecciosa felina. ^(3,8, 11, 12)

Por lo general, en medicina veterinaria, los laboratorios utilizan sueros que contienen IgG, IgM y complemento, pero se han realizado estudios utilizando sueros específicos que solo contienen purificados de IgG o IgM con o sin complemento de forma separada, por lo que se puede argumentar el efecto en la mejoría de la sensibilidad de esta prueba; sin embargo, los isotipos de los anticuerpos podrían superar las capacidades diagnósticas e identificar la unión a los eritrocitos de manera específica, mejorando la determinación del pronóstico de la enfermedad.

La combinación de estas diferentes metodologías puede ayudar a la reducción de falsos negativos. La prueba de Coombs debe ser utilizada simplemente para confirmar casos de AHIM.

También se puede realizar la prueba indirecta de Coombs, la cual se basa en la detección de anticuerpos libres dirigidos contra la membrana de los eritrocitos, sin embargo no es considerada de utilidad en medicina veterinaria por la baja prevalencia de anticuerpo sin unión a las células sanguíneas. ⁽¹³⁾

Se han desarrollado otras pruebas inmunológicas dado a la presencia de casos falsos negativos, como la inmunofluorescencia citométrica directa, la cual demostró una alta sensibilidad y especificidad, con la ventaja adicional de ser rápida y sencilla de realizar, pero aún no está comercialmente disponible.

También ha sido descrito un método basado en ELISA, esta prueba cuenta con buena sensibilidad pero es laboriosa de realizar y nuevamente no es disponible de forma comercial para pruebas animales y sólo es utilizada para propósitos de investigación en Medicina Veterinaria. ⁽³⁾

El aspirado de médula ósea es útil por varias razones. Ayuda a descartar otras causas de hemólisis, ayuda a observar la respuesta regenerativa de la enfermedad, y confirma el diagnóstico. Es útil si hay sospechas de AHIM en casos en los que la regeneración no es evidente en el hemograma. Además, ayuda a diagnosticar aplasia de células rojas, ya sea por defectos en la maduración o por destrucción inmunomediada y puede indicar la presencia de precursores de células rojas sin la presencia de hiperplasia (lo cual es común

en casos crónicos de larga duración). En la mayoría de los casos de AHIM la médula ósea responde ante la enfermedad.

Hay que tomar en cuenta el sitio de obtención de la muestra, en estos casos se recomienda la fosa iliaca, ya que es el área más segura y fácil de aplicar presión, en caso de que el paciente tenga anormalidades hemostáticas asociadas a la enfermedad. ^(8,13)

Algunas otras pruebas pueden ser utilizadas, dependiendo de la manifestación clínica, estas incluyen punción de linfonodos, punción esplénica y punción o biopsia de hígado. ^(2,3,4)

EPIDEMIOLOGÍA.

La presencia de esta enfermedad en perros puede manifestarse a cualquier edad ^(1,3) el periodo más frecuente es entre los dos y ocho años ^(1,3,5,15), siendo las hembras las más afectadas (tres a cuatro veces más que los machos) ^(1,3,8,15), y se ha encontrado una mayor incidencia en perras que presentan ciclos reproductivos anormales ⁽²⁾. Se informa que hay predisposición genética ^(1,7,8).

Puede presentarse en cualquier raza siendo las más predispuestas el cocker spaniel (aproximadamente una tercera parte de los casos), springer spaniel inglés, poodles, viejo pastor inglés y collies (Cuadro 8).

La ausencia del antígeno eritrocitario 7 se ha informado como asociado con un incremento de riesgo de AHIM en el cocker spaniel. Algunos estudios muestran una predisposición estacional en primavera y verano ^(1,5,15).

En gatos, la presencia de esta enfermedad es generalmente de tipo secundario, ya que se encuentra asociada a infecciones por *Mycoplasma*, Peritonitis Infecciosa Felina (PIF) y Leucemia Viral Felina (LeVF), así como a desórdenes linfoproliferativos ^(5,11,12,16). El 50-75% de los casos de AHIM en gatos están relacionados con el virus de LeVF y no se ha observado una predilección por raza o sexo.

En los casos de AHIM en gatos, hay que considerar la dificultad para observar esferocitos ya que los eritrocitos de gato suelen ser mucho más pequeños y tener poca o nula palidez central ^(2,5).

TRATAMIENTO.

Debido a que las causas de la formación de anticuerpos en AHIM suelen ser inciertas, el tratamiento convencional está basado en cuidados de soporte e inmunosupresión inespecífica (Cuadro 9). Sin embargo, en casos en los cuales se sospeche de algún fármaco o de otra enfermedad que muestre la hemólisis como efecto secundario, hay que prestar atención a la causa principal. Los pacientes que presenten crioaglutininas deben ser protegidos de exposiciones innecesarias a bajas temperaturas.

El tratamiento inicial más frecuente es el uso de glucocorticoides en dosis altas, se prefieren los tratamientos a base de prednisona o dexametasona, la elección del fármaco es más un asunto de práctica personal o la condición del paciente para aceptar medicamentos por vía oral, pero hay que considerar que la dexametasona tiene 5 veces más potencia en su efecto inmunosupresor que la prednisona. Estos medicamentos se manejan en un régimen de semanas o incluso meses y las dosis se van moderando según la evolución de la

enfermedad, pasadas dos semanas el corticoesteroide puede reducirse en un 25% a 50% durante un lapso de 2 o 4 semanas y el tratamiento se puede suspender cuando la dosis de prednisona se haya reducido entre 0.25 a 0.5 mg/Kg. cada 48 h. Esto puede llevar un tiempo mínimo de 2 a 4 meses. Pacientes que recaen en etapas de dosis mínimas tienen que mantenerse con cierto grado de inmunosupresión por periodos largos o incluso de por vida.

Hay que considerar que las dosis inmunosupresoras de glucocorticoides tienen efectos que limitan o frustran a los propietarios, como son poliuria, polidipsia, polifagia e incontinencia urinaria. Los propietarios deben saber que estos efectos se pueden presentar en las primeras semanas de tratamiento. Complicaciones más serias del tratamiento incluyen infecciones secundarias, miopatía esteroidea y úlcera gástrica. El uso de glucocorticoides es muy efectivo en perros y hay mejoras evidentes en la anemia y en la mayoría de los casos detienen la enfermedad por largos periodos.

Estos fármacos ayudan regulando la porción Fc de los macrófagos del SFM mejorando la supervivencia de los eritrocitos sensibilizados por IgG y también suprimiendo de manera rápida la producción de autoanticuerpos. Por esto, en muchos casos los corticoesteroides suelen ser el único tratamiento necesario.

(3,8,13)

En casos graves, o en aquellos que son refractarios al uso de prednisolona, se utilizan fármacos citotóxicos como la Ciclofosfamida para reducir la producción de autoanticuerpos. La enfermedad responde bien a este tratamiento pero se requiere un monitoreo constante para evitar la presencia de efectos secundarios; en algunos estudios se ha asociado el uso de ciclofosfamida a

bajas tasas de supervivencia. Sus efectos secundarios pueden incluir anorexia, vómito, diarrea y efectos mielosupresores muy potentes que pueden derivar en leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, y terminar con una cistitis hemorrágica. Dado que ya hay agentes inmunosupresores con efectos secundarios menos graves y de mejor eficacia, la ciclofosfamida ya no es recomendable en el tratamiento de AHIM. ^(13,17,18)

Otra alternativa de tratamiento es el uso de Azatioprina. La cual se ha transformado en años recientes en la opción complementaria por excelencia en el tratamiento de AHIM. Este fármaco es una purina análoga antimetabólica que actúa en linfocitos T, su costo no es alto y en varios estudios se ha demostrado una buena respuesta en los pacientes que recibieron este fármaco. Tiene un tiempo de acción lento (7 a 14 días), por lo que no debe ser utilizada sola como tratamiento inicial, pero es ideal como tratamiento de mantenimiento. Durante el tratamiento inicial es recomendable monitorear las cuentas celulares del paciente por la acción mielosupresora de la azatioprina. ^(4,13,17,18)

La ciclosporina es un fármaco utilizado para evitar el rechazo de transplantes, pero ahora es utilizado como un agente inmunosupresor en varias enfermedades. Actúa inhibiendo la producción de interleucina 2 (IL2), y así impide la activación de linfocitos T. En su solución original mostraba efecto pobre, actualmente se encuentra en formulaciones microemulsificadas (ciclosporina modificada o microemulsificada) que tiene una mejor biodisponibilidad y se mantiene en sangre a niveles terapéuticos constantes y predecibles. A diferencia de la ciclofosfamida y la azatioprina no tiene efecto mielosupresor y es recomendable para pacientes con anemias no regenerativas ^(13,18). Tiene un costo mas elevado que el de la azatioprina y

requiere cierto monitoreo sanguíneo para asegurar una dosis apropiada. Algunos estudios indican que para disminuir la dosis de ciclosporina se puede combinar con ketokonazol resultado en beneficios económicos de 40% a 70%.

(13,18)

Estos fármacos no son usados como sustituto de los glucocorticoides, generalmente son agregados a la corticoterapia lo cual permite una reducción más rápida de las dosis de esteroides en caso de que se presenten reacciones inaceptables hacia estos. (3,13,14, 17)

El Danazol es un andrógeno sintético utilizado con frecuencia. Aparentemente disminuye la producción de IgG y particularmente tiene un efecto sobre el complemento. Se sugiere que su método de acción es inhibir la activación del complemento y su unión a las membranas celulares; pero este efecto se reporta de acción lenta, los niveles sanguíneos no son evidentes hasta pasadas 1 a 3 semanas de tratamiento y la unión de complemento no es significativa hasta pasados 1 ó 3 meses. En casos apropiados, el uso de danazol debe iniciar al mismo tiempo que el uso de glucocorticoides. Cuando el paciente se encuentre estable el danazol puede ayudar a disminuir su dosificación. Por estos efectos retardados el danazol se considera de baja utilidad en casos agudos. Sus efectos secundarios han sido notificados solo en humanos y consisten en crecimiento o pérdida cabello y nerviosismo. El danazol no está asociado con signos de hiperadrenocortisismo pero puede producir incremento en la masa muscular si es usado por más de 6 meses.

(3,13,17,18)

Las inmunoglobulinas intravenosas humanas son soluciones costosas y su disponibilidad es limitada, pero su utilidad ha sido señalada en varios estudios

retrospectivos en laboratorios. Estas son una conglomeración de inmunoglobulinas de donadores humanos las cuales son concentradas y purificadas y han tenido efectos inmunosupresores significativos en perros. Las inmunoglobulinas intravenosas humanas son atrapadas por las porciones Fc de los macrófagos, previniendo que los eritrocitos revestidos por autoanticuerpos sean fagocitados y removidos de la circulación. Es bien tolerado y ha sido asociada a rápidas recuperaciones en pacientes con AHIM refractaria y con anemia severa. La seguridad de múltiples infusiones para tratamientos crónicos o refractarios aun no ha sido determinada. ^(13,17)

Existen dos inmunomoduladores que se reportan como útiles para el tratamiento de AHIM, pero aun no hay evidencia científica que sustente la eficacia de estos medicamentos, estos son: leflunomida, es un inhibidor de la biosíntesis de pirimidina que ha sido utilizado históricamente para evitar rechazo en perros con transplante renal. mofetil micofenolato, es utilizado en humanos para evitar el rechazo de transplantes, pero también para el tratamiento de enfermedades inmunomediadas; se ha reportado como efectivo en el tratamiento de gran variedad de enfermedades autoinmunes en el perro, incluyendo miastenia gravis.

A la fecha no hay estudios controlados en la eficacia de estos medicamentos en el tratamiento de AHIM. ⁽¹⁷⁾

TERAPIA DE SOPORTE.

El paciente promedio con anemia grave se presenta con un hematocrito menor a 0.15 L/L. En estos pacientes el cuidado de soporte es imperativo para

mantener la oxigenación de los tejidos, el equilibrio ácido base, perfusión, hidratación y ventilación normales. ^(1,2,17)

La más importante manera de mantener la oxigenación correcta de los tejidos es vía transfusión sanguínea y está indicada para casos en los que se presentan signos como taquipnea, disnea y taquicardia, que manifiestan la presencia de hipoxia tisular. Para mejorar la capacidad de oxigenación del paciente se pueden hacer transfusiones de paquetes de eritrocitos, sangre completa o solución polimerizada de hemoglobina purificada de bovino (Oxyglobin®, Biopure Corporation®). Aproximadamente el 70% a 90% de los pacientes con AHIM requiere una transfusión sanguínea y en un gran número de casos, transfusiones múltiples ⁽¹⁷⁾. Hay que tomar en cuenta que en casos de anemia hemolítica existe un déficit de eritrocitos pero no un déficit de volumen, así que la transfusión de paquete de eritrocitos es preferible.

Las soluciones de hemoglobina, como el Oxyglobin®, mejoran la oxigenación tisular pero su eficacia en perros con AHIM es controversial, con baja supervivencia en un estudio y sin presentar grandes mejorías en otros estudios ^(17,18). En general la sangre es el producto ideal para transfusión, pero el Oxyglobin® es una garantía cuando la sangre no está disponible, o los resultados de las pruebas cruzadas no son fiables.

Los pacientes con trombocitopenia y pérdida sanguínea se verán beneficiados con una transfusión de sangre completa o plasma para efectos de recuperar el volumen sanguíneo, pero se debe recordar que la transfusión de sangre completa tiene bajo efecto en la cuenta plaquetaria.

Hay dos criterios a considerar antes de la transfusión. La primera es el momento correcto para efectuarla, se recomienda que se transfunda a cualquier

paciente que este por debajo del 0.12 L/L de hematocrito, sin embargo el clínico debe evaluar la presencia o ausencia de signos de hipoxia tisular descritos para tomar la decisión final. El otro criterio es, saber qué hematocrito se desea alcanzar después de la transfusión, considerando que pacientes con anemias regenerativas que elevan su hematocrito más del 30%, pueden tener riesgo de sobrecarga de volumen, reduciendo la respuesta regenerativa y retrasando la recuperación del paciente.

Idealmente, todos los pacientes deben tener pruebas cruzadas de compatibilidad antes de la transfusión. Desafortunadamente la autoaglutinación presente en pacientes con AHIM puede hacer que las pruebas de compatibilidad sean inadecuadas o imposibles de realizar, ya que no hay forma de diferenciar la autoaglutinación de un resultado negativo a la compatibilidad de la sangre.

En perros que han recibido una transfusión y requieren de otra en un lapso de 5 días posteriores a la primera transfusión, deben de contar con pruebas de compatibilidad sanguínea, ya que están en peligro de desarrollar una reacción que pondría en riesgo su vida ^(13,17). Si es necesaria una nueva transfusión y el paciente presenta autoaglutinación que haga imposible la realización de una prueba cruzada de compatibilidad deben recibir sangre negativa al antígeno 1 canino, sangre de donador universal (antígeno 4, aunque hay riesgo documentado de reacciones adversas a este antígeno en perros que no tuvieron pruebas de compatibilidad previas a la transfusión) o solución de hemoglobina polimerizada de bovino.

Otras terapias de soporte a considerar son las terapias de líquidos y de oxígeno. Los fluidos intravenosos se encargan de mantener un volumen

adecuado y proteger el equilibrio ácido base y evitan una nefropatía asociada a la hemoglobina. La terapia de oxígeno es de poco beneficio en pacientes con anemia pero puede ser útil en animales con afección pulmonar, especialmente los que llegan a desarrollar tromboembolismo pulmonar. En pacientes con anemia severa el soporte de oxigenación vía transfusión es más benéfica que la terapia de oxígeno ^(13,17,18).

Así mismo, como el tromboembolismo y la CID son los efectos secundarios más letales en AHIM, hay que considerar el uso de heparina intravenosa para evitar la aparición de estos eventos que comprometerían la vida del paciente.

PRONÓSTICO.

La mortalidad por AHIM primaria varía. En la literatura se informa de 26 a 70%, la causa de muerte más común es por enfermedad tromboembólica.

El pronóstico de la anemia hemolítica inmunomediada tanto en perros como en gatos es reservado si se encuentra asociado a enfermedad hepática o renal grave y cuando se relaciona con trombocitopenia inmunomediada, lupus eritematoso o ambos ^(1,17,18). Los pacientes con hemólisis intravascular y aglutinación directa tienen un peor pronóstico y la más alta tasa de mortalidad. Alrededor de 30 a 40% de los pacientes mueren a pesar del tratamiento clínico apropiado ^(1,3).

Las complicaciones pueden incluir CID, trombocitopenia aguda, septicemia, insuficiencia renal y hemólisis persistente a pesar del tratamiento.

La complicación más común de la AHIM es el tromboembolismo, particularmente el pulmonar, aproximadamente la mitad de los pacientes con AHIM se encuentran en un estado hipercoagulable en el momento del diagnóstico. Puede presentarse por daño vascular asociado con la liberación de citocinas inflamatorias producidas por el mismo estímulo de la hemólisis y la hipoxia. ^(3,13,17,18)

JUSTIFICACIÓN.

La AHIM es considerada el trastorno inmune que se presenta de forma más frecuente en los perros y gatos, especialmente en perros. Esta enfermedad es de fácil diagnóstico a través de los métodos utilizados en Patología Clínica, tiene un índice importante de mortalidad incluso con la atención oportuna y correcta del médico veterinario, por lo cual es importante establecer las frecuencias en las que esta enfermedad se presenta dentro del área metropolitana, así como identificar signos clínicos más frecuentes y manifestar la predisposición por raza, edad y sexo.

OBJETIVO GENERAL.

Relacionar y analizar los casos con el sexo, edad, raza, estación climática y con el tipo de signología que se manifestó en el paciente. Para esto se procede a recolectar los datos clínicos de los perros y gatos y los resultados de los hemogramas con diagnóstico de AHIM del año 2002 al 2007 del laboratorio de Patología Clínica de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la UNAM situado en Ciudad Universitaria en la Ciudad de México para comparar los hallazgos de la investigación con la literatura y establecer las semejanzas y/o diferencias en el comportamiento de la Anemia Hemolítica Inmunomediada en la población analizada

HIPOTESIS.

Si se analiza el comportamiento epidemiológico de la Anemia Hemolítica Inmunomediada en un laboratorio de concentración especializado como el de la FMVZ-UNAM su comportamiento en nuestro país debe coincidir con lo informado en la literatura.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se realizó un estudio retrospectivo y analítico, que se llevó a cabo en el Laboratorio de Patología Clínica del Departamento de Patología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Autónoma de México¹ (FMVZ-UNAM) ubicado en la delegación Coyoacán, en el Distrito Federal. En este laboratorio recibe anualmente una cantidad de casos representativa, además se cuenta con especialistas en Patología Clínica Veterinaria y personal técnico calificado.

Se obtuvieron del laboratorio de Hematología los registros con los valores hematológicos de animales positivos a Anemia Hemolítica Inmunomediada de los años 2002 al 2007. Se depuraron los casos al cotejarlos con los archivos de resultados finales. Durante este período se obtuvieron 68 casos; 58 perros y 10 gatos. En los siguientes cuadros se muestran los resultados de estadística descriptiva de los hemogramas de estas especies (Cuadro 10 y 11). Una vez colectados los casos, se elaboró una base de datos y se clasificaron por edad, sexo, raza y presencia o ausencia de signos clínicos, para obtener los porcentajes entre edad y sexo, raza y sexo, raza y edad y con o sin signos clínicos.

El análisis estadístico se llevó a cabo con las siguientes pruebas:

- Los datos cuantitativos de distribución normal se sometieron a un estudio factorial de ANDEVA (3x2). Los analitos dentro de este grupo son: Hematocrito (Ht), Hemoglobina (Hb), Glóbulos Rojos (GR) y Sólidos Totales (ST)

¹ Av. Universidad 3000, Col. Copilco. C.P. 04510. Tels./Fax: 5622-5878 y 5622-5943.

- Para el resto de los datos sin distribución normal, se utilizaron pruebas no paramétricas. Para el análisis de raza, estación y edad se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis. Este grupo está formado por los siguientes analitos: Volumen Globular Medio (VGM), Concentración Globular Media de Hemoglobina (CGMH), Reticulocitos, Plaquetas, Neutrofilos, Células Banda, Linfocitos, Monocitos y Eosinofilos.
- Para el análisis de sexos se utilizó la prueba de U- D'Man Withney
- En tanto a los datos cualitativos, se sometieron a prueba de independencia de χ^2 y dada la dispersión de datos se realizó la Prueba Exacta de Fisher para reducir los errores presentes. Los analitos que conforman este grupo son: Aglutinación, Hemólisis, Ictericia, Esferocitosis, Anisocitosis, Policromasia, Hipocromia, Equinocitosis, Codocitosis, Cuerpos de Howell-Jolly, Macroplaquetas, Neutrofilos Tóxicos, Linfocitos Reactivos, Rouleaux, Macrocitosis y Lipemia.
- Para finalizar, se realizó una correlación de Spearman para evaluar la severidad de la anemia y la respuesta medular.

Se utilizó el programa S.A.S. (Statistical Analysis System) versión 8, 2001.

RESULTADOS.

Se analizaron todos los casos con diagnóstico de AHIM en el Laboratorio de Patología Clínica de la FMVZ-UNAM de enero del 2002 a diciembre del 2007, en el 2002 se obtuvieron 3 casos; 2 de gato y 1 de perro. El 2003 presentó 11 casos; 8 de perro y 3 de gato. El 2004 presentó 16 casos; 15 de perro y 1 de gato. En el 2005: 12 casos; 10 de perro y 2 de gato. En el 2006 se encontraron 10 casos todos ellos de perros y para finalizar en el 2007: 16 casos; 14 de perro y 2 de gato.

En el caso de los perros, se obtuvieron datos de 26 machos (Cuadro 12) y 32 hembras (Cuadro 13). Dada la dispersión de las razas se agruparon en 3 grupos: Elipométricos (perros de 3 a 15 Kg.), Eumétricos (perros de 15 a 40 Kg.) y Hipermétricos (perros >40 Kg.), facilitando su manejo estadístico; las razas que se encontraron en este estudio estadístico fueron:

- Elipométricos: Cocker Spaniel (15 casos), Poodle (11 casos), Schnauzer (1 caso), Shi Tzu (1 caso), Maltés (1 caso), Chihuahua (1 caso), Beagle (1 caso), Fox Terrier (1 caso) y West Highland White Terrier (1 caso). Para un total de 33 casos (Cuadro 14).
- Eumétricos: Mestizo (6 casos), Pastor Alemán (3 casos), Cobrador de Labrador (3 casos), Boxer (2 casos), Cobrador Dorado (2 casos), Samoyedo (2 casos), Shar Pei (1 caso), Alaska Malamut (1 caso), Setter Irlandés (1 caso). Para un total de 20 casos (Cuadro 15).
- Hipermétricos: Doberman (2 casos), San Bernardo (2 casos), Rottweiler (1 caso). Para un total de 5 casos (Cuadro 16).

En cuanto a las edades se presentaron casos de pacientes desde el año de edad hasta 15 años de edad, siendo las edades más frecuentes entre 5 a 6 años, con 8 casos.

También los casos fueron agrupados de acuerdo a la estación climática en la cual dieron como resultado 14 casos en primavera (Cuadro 17), 13 en verano (Cuadro 18), 15 en otoño (Cuadro 19) y 16 en invierno (Cuadro 20).

Para los análisis cuantitativos de distribución normal se observó que los grupos de edad y estación climática no presentaban diferencia significativa.

Después del análisis se determinó que no existía diferencia entre los valores de Ht, Hb y GR en los grupos de Raza y Sexo.

Sin embargo, se encontró que en la cantidad de sólidos totales la diferencia entre las medias es superior en los perros hipermétricos en 17.300 que la presente en los perros eumétricos ($p < 0.05$). Lo que significa que las proteínas se encuentran más elevadas en los perros de talla grande.

Para todos los análisis de distribución no normal se demostró que no existe diferencia entre la determinación del VGM, CGMH, reticulocitos, plaquetas, leucocitos, neutrófilos, células banda, linfocitos, monocitos y eosinófilos entre los grupos de raza, sexo, edad y estación climática.

Se tomaron los valores de Ht y reticulocitos y fueron agrupados para demostrar la severidad de la anemia (leve, moderada, grave y muy grave) y la respuesta medular (con o sin respuesta medular) y se observó que hay una relación estadística a considerar entre la época del año y la respuesta medular ($p = 0.0916$): en verano hay mayor frecuencia de casos sin señales de regeneración en, comparación con el resto de las estaciones, donde la frecuencia de señales de regeneración es más alta (Cuadro 21).

Para el resto de los grupos no se demostró relación significativa entre la severidad de la anemia y la respuesta medular.

Existe una relación estadística entre la presencia de esferocitosis y los sexos ($p= 0.0946$): las hembras presentan una mayor cantidad de esferocitosis que los machos (Cuadro 22).

Para el resto de los analitos cualitativos no hay una diferencia estadística entre los sexos.

La relación entre anisocitosis y razas es significativa ($p= 0.0223$). Las razas elipométricas presentan con mayor frecuencia anisocitosis de 2+. Los eumétricos presentan anisocitosis de 1+ y los hipermétricos no presentaron anisocitosis (Cuadro 23).

Para las demás relaciones entre los analitos cualitativos y las razas no existe una diferencia estadística.

Hay una relación entre la aglutinación y la época del año ($p= 0.0290$), demostrando que en otoño la aglutinación tiene el mayor porcentaje de presentación (Cuadro 24).

Existe también una relación estadística entre la presentación de policromasia y la época del año ($p= 0.0418$). En primavera y verano hay una mayor frecuencia de policromasia 1+, mientras en otoño e invierno la policromasia puede estar ausente y en algunos casos presentarse como 2+ (Cuadro 25).

Y también se puede establecer una relación estadística para la presentación de rouleaux y la estación climática ($p= 0.06$). En donde los pacientes no presentan rouleaux independientemente de la estación (Cuadro 26).

Para el resto de los analitos no existe una diferencia estadística entre estaciones.

En cuanto a las edades, la presencia de codocitos mostró una relación estadística significativa ($p= 0.0137$), el hallazgo de codocitos no es frecuente pero se encuentra asociado a perros de 11 años de edad (Cuadro 27).

La presencia de Cuerpos de Howell-Jolly también demostró relación estadística a considerar ($p= 0.08$), es más común encontrar Howell-Jolly de 1+ en animales de 6 años de edad (Cuadro 28).

Para la presencia de rouleaux ($p= 0.0281$), se puede observar que en los casos de AHIM el rouleaux no es un hallazgo común independientemente de la edad a la que se presente la enfermedad (Cuadro 29).

El resto de los analitos no presentan una relación significativa entre las edades. La correlación entre la severidad de la anemia y la respuesta medular dio como resultado una relación significativa ($p= 0.0104$) pero sólo del 34%, por lo cual se clasifica como de baja relación.

En el caso de los gatos, se obtuvieron los casos de 8 machos, una hembra y un caso sin referencia de sexo y edad.

La edad de los pacientes fue de 1 año a 15 años, siendo más frecuente el periodo de 1 año a 1 año 6 meses con 4 casos. La única raza registrada fue la de Europeo Doméstico. Cuatro de estos casos se encontraron asociados con *Mycoplasma haemofelis*.

Para las demás pruebas los gatos fueron descartados del modelo por el bajo número de observaciones y la dispersión de los datos, por lo cual solo se anexa la información descriptiva.

Los signos clínicos presentes en estos casos mostraron una gran diversidad, por lo cual solo se establecieron sus frecuencias.

Para los signos clínicos y hallazgos clínicos en perros, se analizaron los 58 casos y se encontraron los siguientes resultados (Cuadro 30).

La presencia de pacientes deprimidos se encontró en un 43% de los casos, seguido de un 34% de casos con pacientes con anorexia, un 24% de casos con pacientes ictericos, el vómito se presentó en 22% de los casos, hematuria con una frecuencia de 21%, la presencia de mucosas pálidas en un 17% de los casos, hiporexia en 14% de los pacientes, perros con diarrea tuvieron una frecuencia de 12%, pacientes letárgicos y con afecciones respiratorias presentaron un 10%, afecciones cardiacas y asociaciones con enfermedades metabólicas tuvieron una frecuencia de 9%, Pacientes con dolor abdominal y neoplasias tuvieron una frecuencia de 7%, afecciones gastrointestinales, convulsiones, pacientes con deshidratación y con afecciones neuromusculares estuvieron presentes en 5% de los casos y en última instancia pacientes que presentaron polidipsia, hipodipsia, secreciones vaginales y nasales tuvieron una frecuencia del 3%; pacientes con presencia de linfonodos aumentados, pioderma profundo, anuria, insuficiencia renal, urolitos, poliaquiuria, presencia de hematomas, tenesmo, peritonitis, hepatomegalia, aumento de temperatura, adiposidad, úlceras orales y otitis solo presentaron una frecuencia del 2%.

En el caso de signos clínicos en gatos dado el bajo número de casos obtenidos y considerando que 20% de los casos de pacientes no tenían anamnesis registrada, limitando el uso de la información para el análisis estadístico (Cuadro 31).

La anorexia se presentó en un 40% de los casos y esta es la frecuencia más alta informada en los pacientes felinos, pacientes ictericos se presentaron en

30% de los casos, con una frecuencia de 20% se presentaron pacientes con hiporexia, debilidad, pérdida de peso, masas en abdomen y mucosas pálidas. Y pacientes deprimidos, con presencia de dolor muscular, afecciones cardíacas, deshidratación, vómito, afecciones urinarias, polidipsia y úlceras orales mostraron una frecuencia de 10%.

DISCUSIÓN.

En este estudio se encontraron 58 casos de perros y 10 de gatos positivos a Anemia Hemolítica Inmunomediada, los cuales no fueron catalogados de acuerdo al tipo de su presentación (autoinmune, idiopática o secundaria) por la dispersión de datos clínicos previos y la falta de pruebas que aportaran más información al respecto, no se puede dar un cálculo aproximado del porcentaje de casos pertenecientes a cada grupo, por se está una investigación en una población en la cual no hay un análisis previo que pueda marcar la pauta de la presentación de la enfermedad. La importancia de este estudio en gatos estriba en el diagnóstico de de pacientes positivos a AHIM es representativa desde el punto de vista en que el Laboratorio de Patología Clínica de la FMVZ-UNAM es un laboratorio de concentración y líder en el área aunque la muestra no permitió el manejo de la información para un análisis estadístico mas detallado como en el caso de los perros.

En esta investigación se determinó un hematocrito promedio para los perros de 0.19 L/L con una desviación estándar de 0.8 y para los gatos se registró un hematocrito promedio de 0.13 L/L con una desviación estándar de 0.6, clasificándose por su gravedad dentro de los rangos de anemias graves para perros y gatos⁽⁴⁾. Mientras que lo informado en la literatura para el diagnóstico de AHIM es la presencia de un hematocrito menor a 0.25 L/L⁽¹⁾,

El presente estudio comprobó que no existe una predisposición entre sexos pues se obtuvieron casos relativamente similares en número entre machos y hembras, estadísticamente no se presentan diferencias entre ambos géneros. Cuando la literatura marca una predisposición sexual para las hembras

independientemente de la raza, superando a veces la proporción de 3:1 sobre los machos ^(1,3,8,15); lo que sí se pudo observar en este estudio es el hecho de que las hembras tienden a presentar una esferocitosis más marcada en los casos de AHIM con respecto a los machos.

En cuanto a las razas. El mayor número de casos se presentó en las razas Elipométricas, dentro de este el Cocker Spaniel y el Poodle con el 45.5% y 33.3% de los casos respectivamente ^(1,5,15). De acuerdo a la literatura estas razas se presentan en diferentes estudios y trabajos publicados como las razas que con más frecuencia presentan AHIM. Así mismo se menciona que la frecuencia con la que el Cocker Spaniel es afectado por esta enfermedad representa aproximadamente una tercera parte de los casos ^(1,5), lo cual es compatible con los resultados de esta investigación.

La presencia de anisocitosis se encontró con diferencia estadística en su presentación en las razas, esta fue más marcada para los perros Elipométricos, mientras que en los perros Hiperométricos rara vez se presenta; esto representa que la respuesta medular para restablecer la cantidad de eritrocitos en sangre es más acelerada en perros de talla pequeña que en perros de talla grande, asociado también a la velocidad del metabolismo observado en perros de talla pequeña. A pesar de que no hay una diferencia estadística los resultados obtenidos en la Xi cuadrada para establecer la diferencia en la regeneración muestra que los perros de raza grande tienen menor porcentaje de casos con regeneración que los perros de razas pequeñas. Así mismo, se puede asumir que la presencia de esferocitosis tiene una baja influencia en este hallazgo ya

que la χ^2 cuadrada para la relación entre esferocitosis y razas presenta porcentajes similares para todos los grupos ya que este resultado no presenta diferencia estadística.

En la población analizada la edad que con más frecuencia se encontraron pacientes con diagnóstico positivo a AHIM es entre los 5 y 6 años y los casos se manifestaron desde el año de edad hasta los 15 años. Mientras que en la literatura citada informa que la edad promedio para la presencia de AHIM abarca un rango entre los 2 y los 8 años como el periodo más frecuente ^(1,3,5,15).

La presencia de codocitos en los casos de AHIM se encontró frecuente en perros de 11 años de edad o mayores, sin embargo no es común encontrar este hallazgo en los animales que desarrollan este problema. Esto se puede asociar a degeneración hepática en perros geriatras ante el esfuerzo de combatir los posibles antígenos que recubran la superficie del eritrocito en los casos en que la fagocitosis extravascular se vuelve muy activa.

En el caso de hallazgos de cuerpos de Howell-Jolly, hay una baja incidencia de casos que lo presenten pero resalta observar la frecuencia más alta en perros de 6 años, esto se puede deber a que la mayor frecuencia de casos registrados pertenecen a este rango de edad.

La presencia de rouleaux no es frecuente, independientemente de la edad en que se presente la enfermedad. La acumulación de células en "pilas de

monedas” es diagnóstico diferencial con la presencia de aglutinación que es un dato fundamental en el diagnóstico de la enfermedad.

Esta investigación encontró que la AHIM se presenta de forma similar a través de todas las estaciones del año. Y también se puede observar que en verano la respuesta medular en los pacientes con AHIM es más baja, representando que en esta época del año la presentación de la enfermedad es más aguda y grave pues la compensación fisiológica no se presenta de igual forma que en los casos que se presentan en invierno y primavera, respectivamente. Esto se puede asociar a que en esta época la presencia de garrapatas fomentan los ciclos de parásitos intracelulares (*Babesia*, *Anaplasma*, *Ehrlichia*) que también destruyen los precursores celulares en médula ósea, agravando la enfermedad^(13,15). Mientras que la literatura y en investigaciones similares sólo presentan una predisposición estacional a primavera y verano.

En cuanto a la aglutinación se encontró que es más marcada la presentación de este hallazgo en las épocas de otoño e invierno, esto se debe a la posible presencia de crío aglutininas que reaccionan a la temperatura ambiental presentando casos en donde la aglutinación ayuda al fácil diagnóstico de la enfermedad.

La policromasia varía de acuerdo a la estación, en primavera y verano se encontraron casos con policromasia ligera mientras que en otoño es frecuente que la policromasia no se presente y en invierno es variable.

En la clasificación de las anemias de acuerdo a su morfología celular se presenta el fenómeno de encontrar anemia macrocítica normocrómica como una etapa previa a la aparición de anemia macrocítica hipocrómica, las cuales

son características de procesos regenerativos después de procesos hemolíticos ⁽⁴⁾. Su relación con las estaciones climáticas no ha sido descrita en ninguna enfermedad, por lo cual este hallazgo se presenta asociado a la velocidad de regeneración en cada caso presente en las estaciones del año.

Así mismo, se encontró que el rouleaux no se presenta en ninguna estación de manera frecuente, esto es por la misma relación del rouleaux y la edad; donde esperamos que la aglutinación este presente para diagnosticar la AHIM y se debe descartar la presencia de rouleaux.

En el caso de los gatos solo se puede mencionar la relación que se presenta en la literatura entre casos con *Mycoplasma haemofelis* y casos con AHIM en el gato. De los 10 gatos obtenidos en este estudio 4 de ellos se manifestaron positivos a la presencia de *Mycoplasma Haemofelis*. En la literatura se menciona una fuerte relación entre enfermedades como Leucemia viral felina y SIDA felino en casos de AHIM secundaria, los cuales al no ser parte del protocolo básico de análisis no pudieron ser recabados para esta tesis.

En el caso de los signos clínicos recabados durante la investigación, se encontró que los dos más comunes en perros son la presencia de anorexia y depresión. Esto es evidente pues la destrucción acelerada de células en el organismo alteran primordialmente la homeostasis del animal.

La presencia de ictericia ocupó el tercer lugar en la lista de signos clínicos y se relaciona al proceso catabólico de la hemoglobina al ser destruidos los

eritrocitos cuando se presenta prehepática y por la hepatopatía ante el esfuerzo de eliminar los antígenos presentes en los eritrocitos^(3,4,5).

En cuarto lugar se presentó vómito, las alteraciones metabólicas que acompañan a la presencia de AHIM, propician que haya un desbalance en el sistema digestivo, implicando la falta de alimento y la producción de enzimas digestivas conllevan a que sea común la presencia de vómito.

En quinto lugar se encontró un alto número de casos que presentaron hematuria. Esto se relaciona directamente a un proceso de glomerulonefritis asociado a la aposición de complejos inmunes que están asociados a los eritrocitos presentes en AHIM, alterando la capacidad de filtrado glomerular. También asociado a este proceso se identificó la presencia de hemoglobinuria lo cual estaría directamente relacionado a la destrucción de eritrocitos en el sistema cardiovascular, en esta investigación no hay datos que separen un signo clínico del otro. Es importante realizar las pruebas para marcar la diferencia entre estos hallazgos ya que pueden ayudar a determinar la gravedad de la enfermedad.

Estos son los cinco principales signos clínicos presentes en perros y se informa para que se consideren para realizar el correcto diagnóstico de la AHIM.

Para los signos clínicos en el caso de los gatos sólo se informan los primeros dos, que como se ha dicho antes, debe de ser interpretado con cautela y utilizado de la misma forma, ya que hay demasiada dispersión de datos y otros factores que aumentan el error al manejar estos resultados.

El mayor porcentaje lo ocupan pacientes con anorexia, indicando que la homeostasis de los pacientes se ve afectada e interfiere con sus actividades normales y que mantienen su buena condición.

A continuación, casos con ictericia marcada, asociada a los procesos de destrucción celular característicos de la AHIM.

Esta tesis encuentra que a pesar de que la literatura cuenta con investigaciones con universos similares; por ser este el primer estudio realizado a fondo en esta enfermedad en México se encontraron ciertas diferencias las cuales son características de nuestra población y las cuales no se pueden comparar con ninguno de los estudios realizados en otras zonas geográficas.

Los hallazgos encontrados en cuanto a la falta de predisposición sexual, la gravedad que se refleja en los casos obtenidos de acuerdo a la estación del año, la frecuencia en la presentación de la esferocitosis en hembras y otros hallazgos, no han sido informados en la literatura por lo cual representan un comportamiento característico de esta enfermedad en esta población de pacientes caninos y felinos.

Por otro lado, esta enfermedad en México se comporta conforme a la literatura en el porcentaje de presentación entre perros y gatos, el aspecto de la predisposición racial y en ciertos hallazgos de laboratorio y clínicos como lo son la presencia de anorexia, depresión e ictericia.

REFERENCIAS.

1. Mollinedo BK. Conceptos generales de Anemia Hemolítica y Anemia Hemolítica Inmunomediada en pequeñas especies. Memorias del curso Aplicación de la patología para el diagnóstico de enfermedades más frecuentes en perros y gatos; 2007 septiembre 12-14; Distrito Federal México: Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia UNAM, 2007: 5-11.
2. Barker RN, Anemia Associated With Immune Responses. In: Schalm's Veterinary Hematology, Weiss D, Wardrop KJ, editores. 5th ed. USA. Blackwell publishing. 2000: 169-176.
3. Day MJ, Immune-Mediated Hemolytic Anemia. In: Schalm's Veterinary Hematology, Weiss D, Wardrop KJ, editores. 5th ed. USA. Blackwell publishing. 2000: 799-806.
4. Núñez L, Bouda J, editores. Hematología. Patología Clínica Veterinaria. México: UNAM, 2007. 37, 52-54,62.
5. Villiers E, Blackwood L, editores. Disorders of erythrocytes. BSAVA Manual of canine and feline clinical pathology. 2nd ed. Inglaterra: British Small Animal Veterinary Association. 2007. 41-44.
6. Bexfield NH, Villiers EJ, Herrtage ME. Immune-mediated hemolytic anaemia and thrombocytopenia associated with *Anaplasma phagocytophilum* in a dog. *Journal of Small Animal Practice*. 2005; 46(11): 543-548.
7. Kennedy LJ, Barnes A, Ollier WER, Day MJ. Association of a common dog leucocyte antigen class II haplotype with canine primary immune-mediated haemolytic anaemia. *Tissue-Antigens*. 2006; 68(6): 502-508.

8. Balch A, Mackin A. Canine immune-mediated hemolytic anemia: pathophysiology, clinical signs, and diagnosis. *Compendium Continuing Education for Veterinarian*. 2007; 29(4): 217-225.
9. Engelbrecht R, Kohn B, Leibold W, Giger U. Clinical findings, diagnosis and treatment results in primary and secondary immune-mediated haemolytic anaemia in dogs. *Kleintierpraxis*. 2002; 47(5): 265-278.
10. Wardrop KJ. The Coombs' test in veterinary medicine: past, present, future. *Veterinary Clinical Pathology*. 2005; 34(4): 325-334.
11. Norris JM, Bosward KL, White JD, Baral PM, Catt MJ, Malik R. Clinicopathological findings associated with feline infectious peritonitis in Sydney, Australia: 42 cases (1990-2002). *Australian Veterinary Journal*. 2005; 83(11): 666-673.
12. Kohn B, Weingart C, Eckmann V, Ottenjann M, Leibold W. Primary immune-mediated hemolytic anemia in 19 cats: diagnosis, therapy, and outcome (1998-2004). *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2006; 20(1): 159-166.
13. Stewart AF, Feldman BF. Immune-mediated Hemolytic Anemia. Part II. Clinical Entity, Diagnosis, and Treatment Theory. *Compendium Continuing Education for Veterinarian*. 1993; 15(11): 1479-1491.
14. Ukaszewska J, Popiel J, Stefaniak T, Atamaniuk W. Immune-mediated hemolytic anemia in dogs - a study of 48 cases. *Medycyna Weterynaryjna*. 2006; 62(9): 1020-1025.
15. Miller SA, Hohenhaus AE, Hale AS. Case-control study of blood type, breed, sex, and bacteraemia in dogs with immune-mediated haemolytic anaemia. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2004; 224(2): 232-235.

16. Lenard ZM, Foster SF, Tebb AJ, Russell NJ, O' Hara AJ, Lester NV. Lymphangiosarcoma in two cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2007; 9(2): 161-167.
17. Balch A, Mackin A. Canine immune-mediated hemolytic anemia: pathophysiology, clinical signs, and diagnosis. *Compendium Continuing Education for Veterinarian*. 2007; 29(4): 230-238.
18. Weinkle TK, Center SA, Randolph JF, Warner KL, Barr SC, Erb HN. Evaluation of prognostic factors, survival rates and treatment protocols for immune-mediated hemolytic anemia in dogs: 151 cases (1993-2002). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2005; 226(11):1869-1880.

CUADROS Y FIGURAS.

Medicamentos	Inmunológico	Infecciones y parásitos	Neoplásicos	Otros
Sulfas/ trimetoprim	Lupus Eritematoso Sistémico	Leucemia Viral Felina	Enfermedades linfoproliferativas en especial linfosarcoma	Post- vacunal
Penicilinas	Reacciones	Haemobartonelosis (<i>Mycoplasma haemofelis</i>)	Hemangiosarcoma	
Cefalosporinas	Transfusionales			
Levamisol Propiltiuracil/ metimazol (gatos)	Isoeritrolisis neonatal (gatos)	Ehrlichiosis Babesiosis	Misceláneos	
Antiinflamatorios no esteroideales (fenilbutazona)	Globulina antilinfocítica	Dirofilariasis		
Clorpromazina	Pacientes con trasplantes			
Quinidina				
Dipirona				

Cuadro 1. Causas Frecuentes de AHIM Secundaria.

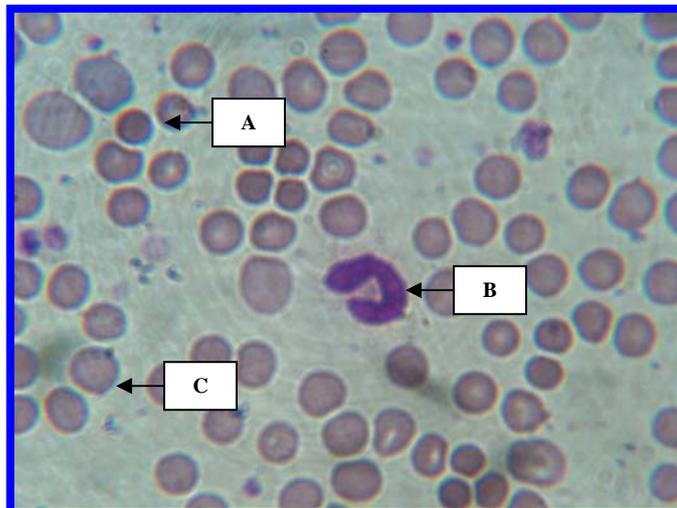


Fig. 2. Imagen de Frotis Sanguíneo teñido con Wright de paciente con AHIM. En esta imagen se puede observar la presencia de esferocitos (A), Neutrófilos Banda (B), eritrocitos con presencia de Cuerpos de Howell-Jolly (C). Así como anisocitosis y policromacia generalizada.



Fig. 3. Muestra de suero en tubo con persistencia de hemólisis aun después de someterse a un centrifugado de 12,000 rpm de un paciente positivo a AHIM.



Fig. 4. "Saori" paciente schnauzer con presencia marcada de ictericia en esclerótica ocular y mucosa oral como signo clínico de AHIM.

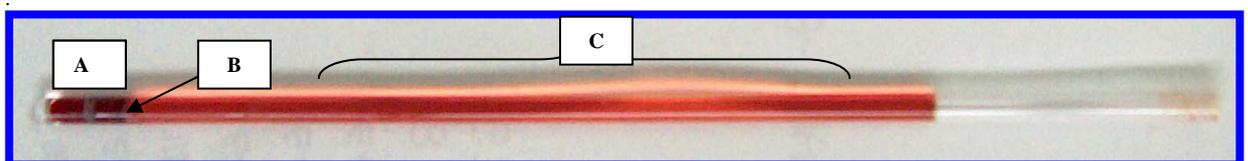


Fig. 5. Tubo de microhematocrito después de su proceso de centrifugación. Donde se observa el paquete eritrocitario disminuido (A), una casi imperceptible capa leucoplaquetaria (B) y evidente hemólisis del plasma (C).



Fig. 6. Prueba de aglutinación en placa con solución salina estéril al 0.09% en caso de paciente positivo a AHIM, se puede observar la formación de grumos que indican la aglutinación de eritrocitos.

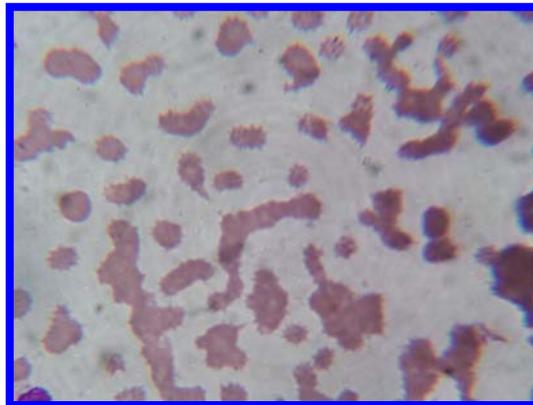


Fig. 7. Prueba de aglutinación teñida con Wright de paciente positivo a AHIM, observada al microscopio (100x) donde es evidente la aglutinación de eritrocitos en grupos o cúmulos carentes de morfología

Estudio	Predisposición de raza	Predisposición de sexo	Rango de edad
Bennett, 1984	Cocker Spaniel, Poodle, Whippet, Collie, Munsterlander	Hembras	Adultos jóvenes
Bennett, et al, 1981	Collie	Ninguna	7 meses a 10 años, promedio 3.6 años
Day, 1989	Viejo pastor inglés, Poodle, Cocker Spaniel	Hembras	1 año a 14 años, promedio 7.2 años
Dodds, 1977	Poodle, Cocker Spaniel, Setter Irlandés	No registrado	No registrado
Halliwell, 1978	Poodle, Cocker Spaniel, Pastor Alemán	Hembras	9 meses a 9 años, promedio 4.7 años
Jackson y Kruth, 1985	Ninguno	Hembras	1 año a 12 años, promedio 6.6 años
Schalm, 1975	Ninguno	Hembras	1 año a 12 años, promedio 4.8 años
Switzer y Jain, 1981	Ninguno	Machos menores de 1 año, hembras de 4 a 7 años	2 meses a 15 años

Cuadro 8. Estudios previos de predisposición de AHIM en perros.

Fármaco	Dosis recomendada.
Prednisona	2 mg/Kg. VO cada 12-24 h
Dexametasona	0.3-0.9 mg/Kg. cada 24h
Ciclofosfamida	50 mg/m ² en los primeros 4 días de la semana.
Azathioprina	2 mg/Kg. VO cada 24h
Ciclosporina	10 mg/Kg. VO cada 12-24 h
Inmunoglobulina G purificada	0.5-1.5 g/Kg. IV por 6-12 h
Danazol	5 mg/Kg. VO tres veces al día
Leflunomida	4 mg/Kg. cada 24 h
Mofetil Micofenolato	20-40 mg/Kg. cada 24 h
Heparina	250 U/Kg. IV o SC cada 6 h ó 10-25 U/Kg./h
Dalteparina	150 U/Kg. SC cada 12 h
Enoxaparina	0.8 mg/Kg. SC cada 6 h
Aspirina en bajas dosis	0.5 mg/Kg./día VO

Cuadro 9. Dosis de Fármacos utilizados en el tratamiento de AHIM.

CUADROS DE RESULTADOS.

Variable	Media	Desviación Estándar	Error Estándar	Mínimo	Máximo	Coefficiente de Variación
HT	0.19	0.08	0.01	0.03	0.39	46.23
HB	63.34	29.32	3.85	10.00	130.00	46.29
GR	2.67	1.42	0.18	0.10	6.20	53.15
VGM	79.33	45.79	6.01	51.00	400.00	57.73
CGMH	333.58	20.04	2.63	252.00	400.00	6.00
Reticulocitos	138.63	130.68	17.15	0.00	665.00	94.26
Solidos Totales	70.83	12.52	1.64	46.00	99.00	17.67
Plaquetas	286.48	192.19	25.23	0.00	1133.00	67.08
Leucocitos	29.16	23.44	3.07	3.10	135.00	80.38
Neutrófilos	24.36	22.25	2.92	0.20	128.30	91.36
Bandas	1.49	1.61	0.21	0.00	6.40	108.34
Linfocitos	2.27	2.58	0.33	0.00	16.50	113.70
Monocitos	1.11	1.36	0.17	0.00	6.70	123.66
Eosinófilos	0.17	0.28	0.03	0.00	1.20	160.83

Cuadro 10. Estadística descriptiva de los valores de hemograma de todos los casos obtenidos de perros. N = 58.

Variable	Media	Desviación Estándar	Error Estándar	Mínimo	Máximo	Coefficiente de Variación
HT	0.13	0.06	0.0208593	0.06	0.25	49.97
HB	44.80	22.93	7.2538113	24.00	86.00	51.20
GR	2.56	1.78	0.5637572	0.90	6.00	69.63
VGM	57.80	17.86	5.6485986	40.00	91.00	30.90
CGMH	351.00	62.83	19.8706931	240.00	467.00	17.90
Reticulocitos	71.45	69.63	22.0215109	0.00	224.00	97.46
Solidos Totales	81.30	17.69	5.5957325	67.00	120.00	21.76
Plaquetas	265.80	93.24	29.4851375	100.00	376.00	35.07
Leucocitos	13.04	5.55	1.7560815	5.80	23.40	42.58
Neutrófilos	9.29	6.09	1.9254696	2.30	21.50	65.54
Bandas	0.42	0.41	0.1297861	0.00	1.30	97.71
Linfocitos	2.39	1.20	0.3798976	0.50	4.00	50.26
Monocitos	0.62	1.16	0.3699249	0.00	3.90	188.67
Eosinófilos	0.14	0.19	0.0618241	0.00	0.50	139.64

Cuadro 11. Estadística descriptiva de los valores de hemograma de todos los casos obtenidos de gatos. N = 10.

Variable	Media	Error Estándar.
HT	0.19	0.01
HB	65.07	5.84
GR	2.66	0.30
VGM	88.38	13.08
CGMH	338.38	3.54
Reticulocitos	118.50	18.08
Solidos Totales	69.88	2.09
Plaquetas	254.88	31.34
Leucocitos	30.74	4.68
Neutrófilos	25.67	4.48
Bandas	1.64	0.37
Linfocitos	2.71	0.67
Monocitos	1.28	0.31
Eosinófilos	0.15	0.04

Cuadro 12. Estadística descriptiva de los valores del hemograma para todos los casos de perros machos. N = 26.

Variable	Media	Error Estándar.
HT	0.18	0.01
HB	61.93	5.18
GR	2.67	0.23
VGM	71.96	2.12
CGMH	329.68	3.70
Reticulocitos	154.99	27.34
Solidos Totales	71.59	2.46
Plaquetas	312.15	37.82
Leucocitos	27.88	4.13
Neutrófilos	23.28	3.89
Bandas	1.36	0.23
Linfocitos	1.90	0.28
Monocitos	0.96	0.20
Eosinófilos	0.19	0.05

Cuadro 13. Estadística descriptiva de los valores del hemograma para todos los casos de perros hembras. N = 32.

Variable	Media	Error Estándar.
HT	0.18	0.01
HB	60.76	5.39
GR	2.48	0.24
VGM	83.93	10.09
CGMH	332.81	3.93
Reticulocitos	128.35	21.22
Solidos Totales	71.79	1.83
Plaquetas	267.24	28.19
Leucocitos	25.89	3.11
Neutrófilos	21.52	2.93
Bandas	1.59	0.29
Linfocitos	1.97	0.24
Monocitos	1.10	0.25
Eosinófilos	0.18	0.05

Cuadro 14. Estadística descriptiva de los valores del hemograma para todos los casos de razas de perros elipométricas. N = 33.

Variable	Media	Error Estándar.
HT	0.19	0.01
HB	65.80	6.02
GR	2.94	0.33
VGM	73.30	5.10
CGMH	332.30	2.24
Reticulocitos	165.35	33.87
Solidos Totales	66.10	3.14
Plaquetas	325.05	56.55
Leucocitos	35.93	7.02
Neutrófilos	30.26	6.77
Bandas	1.375	0.37
Linfocitos	3.04	0.87
Monocitos	0.99	0.19
Eosinófilos	0.13	0.05

Cuadro 15. Estadística descriptiva de los valores del hemograma para todos los casos de razas de perros eumétricos. N = 20.

Variable	Media	Error Estándar.
HT	0.20	0.04
HB	70.60	13.93
GR	2.92	0.64
VGM	73.00	4.72
CGMH	343.80	14.29
Reticulocitos	99.64	42.52
Solidos Totales	83.40	4.11
Plaquetas	259.20	15.86
Leucocitos	23.70	6.75
Neutrófilos	19.40	5.43
Bandas	1.24	0.44
Linfocitos	1.18	0.40
Monocitos	1.60	1.05
Eosinófilos	0.28	0.14

Cuadro 16. Estadística descriptiva de los valores del hemograma para todos los casos de razas de perros hipermétricas. N = 5.

Variable	Media	Error Estándar.
HT	0.22	0.02
HB	73.92	8.031
GR	3.10	0.36
VGM	73.50	2.57
CGMH	328.50	3.19
Reticulocitos	160.57	27.93
Solidos Totales	70.78	2.39
Plaquetas	334.42	57.62
Leucocitos	23.79	3.89
Neutrófilos	18.97	3.32
Bandas	1.52	0.50
Linfocitos	2.31	0.54
Monocitos	0.72	0.28
Eosinófilos	0.20	0.06

Cuadro 17. Estadística descriptiva de los valores del hemograma para todos los casos obtenidos en primavera. N = 14.

Variable	Media	Error Estándar.
HT	0.18	0.02
HB	63.61	9.44
GR	2.78	0.44
VGM	68.38	2.51
CGMH	340.38	5.42
Reticulocitos	83.47	31.18
Solidos Totales	69.61	3.72
Plaquetas	213.00	25.61
Leucocitos	27.34	5.90
Neutrófilos	22.14	5.18
Bandas	1.56	0.36
Linfocitos	2.14	0.63
Monocitos	1.27	0.43
Eosinófilos	0.11	0.05

Cuadro 18. Estadística descriptiva de los valores del hemograma para todos los casos obtenidos en verano. N = 13.

Variable	Media	Error Estándar.
HT	0.19	0.02
HB	64.80	8.19
GR	2.76	0.409398
VGM	96.27	21.99
CGMH	323.93	5.76
Reticulocitos	146.64	36.44
Solidos Totales	68.07	3.93
Plaquetas	322.27	65.53
Leucocitos	27.16	3.70
Neutrófilos	22.84	3.18
Bandas	1.27	0.35
Linfocitos	1.64	0.28
Monocitos	1.01	0.19
Eosinófilos	0.24	0.08

Cuadro 19. Estadística descriptiva de los valores del hemograma para todos los casos obtenidos en otoño. N = 15.

Variable	Media	Error Estándar.
HT	0.15	0.0144590
HB	52.50	4.8998299
GR	2.12	0.26
VGM	77.43	6.26
CGMH	341.56	5.03
Reticulocitos	156.75	38.09
Solidos Totales	74.43	2.98
Plaquetas	270.68	39.31
Leucocitos	37.22	8.82
Neutrófilos	32.33	8.74
Bandas	1.59	0.47
Linfocitos	2.91	0.99
Monocitos	1.39	0.46
Eosinófilos	0.13	0.08

Cuadro 20. Estadística descriptiva de los valores del hemograma para todos los casos obtenidos en invierno. N = 16.

Frecuencia	Primavera	Verano	Otoño	Invierno	Total
% de Fila					
% de Columna					
Con Señales de Regeneración	12	6	9	13	40
	30.00	15.00	22.50	32.50	
	85.71	46.15	60.00	81.25	
Sin Señales de Regeneración	2	7	6	3	18
	11.11	38.89	33.33	16.67	
	14.29	53.85	40.00	18.75	
Total	14	13	15	16	58
(p = 0.0916)					

Cuadro 21. Resultados Xi cuadrada para frecuencia entre Regeneración y Estaciones.

Frecuencia	Machos	Hembras	Total
% de Fila			
% de Columna			
Esferocitos Positivo	19	29	48
	39.58	60.42	
	73.08	90.63	
Esferocitos Negativo	7	3	10
	70.00	30.00	
	26.92	9.38	
Total	26	32	58
(p = 0.0946)			

Cuadro 22. Resultados Xi cuadrada para frecuencia entre Esferocitos y Sexo.

Frecuencia	Elipométricos	Eumétricos	Hipermétricos	Total
% de Fila				
% de Columna				
Sin Anisocitosis	7	4	4	15
	46.67	26.67	26.67	
	21.21	20.00	80.00	
Anisocitosis 1+	4	8	1	13
	30.77	61.54	7.69	
	12.12	40.00	20.00	
Anisocitosis 2+	18	6	0	24
	75.00	25.00	0.00	
	54.55	30.00	0.00	
Anisocitosis 3+	4	2	0	6
	66.67	33.33	0.00	
	12.12	10.00	0.00	
Total	33	20	5	58
(p = 0.0223)				

Cuadro 23. Resultados Xi cuadrada para frecuencia entre Anisocitosis y Razas.

Frecuencia	Primavera	Verano	Otoño	Invierno	Total
% de Fila					
% de Columna					
Aglutinación Positivo	8	9	15	12	44
	18.18	20.45	34.09	27.27	
	57.14	69.23	100.00	75.00	
Aglutinación Negativo	6	4	0	4	14
	42.86	28.57	0.00	28.57	
	42.86	30.77	0.00	25.00	
Total	14	13	15	16	58
(p = 0.0290)					

Cuadro 24. Resultados Xi cuadrada para frecuencia entre Aglutinación y Estaciones.

Frecuencia	Primavera	Verano	Otoño	Invierno	Total
% de Fila					
% de Columna					
Sin Policromasia	4	4	9	7	24
	16.67	16.67	37.50	29.17	
	28.57	30.77	60.00	43.75	
Policromasia 1+	6	7	1	1	15
	40.00	46.67	6.67	6.67	
	42.86	53.85	6.67	6.65	
Policromasia 2+	4	2	4	7	17
	23.53	11.76	23.53	41.18	
	28.57	15.38	26.67	43.75	
Policromasia 3+	0	0	1	1	2
	0.00	0.00	50.00	50.00	
	0.00	0.00	6.67	6.25	
Total	14	13	15	16	58
(p = 0.0418)					

Cuadro 25. Resultados Xi cuadrada para frecuencia entre Policromasia y Estaciones.

Frecuencia	Primavera	Verano	Otoño	Invierno	Total
% de Fila					
% de Columna					
Sin Rouleaux	13	10	13	16	52
	25.00	19.23	25.00	30.77	
	92.86	76.92	86.67	100.00	
Rouleaux 1+	0	3	2	0	5
	0.00	60.00	40.00	0.00	
	0.00	23.08	13.33	0.00	
Rouleaux 2+	1	0	0	0	1
	100.00	0.00	0.00	0.00	
	7.14	0.00	0.00	0.00	
Total	14	13	15	16	58
(p = 0.06)					

Cuadro 26. Resultados Xi cuadrada para frecuencia entre Rouleaux y Estaciones.

Frecuencia	1	1.5	2	3	3.5	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	Total
% de Fila																		
% de Columna																		
Sin Codocitos	0	0	1	6	1	2	6	7	4	4	3	6	1	1	2	2	0	46
	0.00	0.00	2.17	13.04	2.17	4.35	13.04	15.22	8.70	8.70	6.52	13.04	2.17	2.17	4.35	4.35	0.00	
	0.00	0.00	50.00	100.00	100.00	100.00	75.00	87.50	100.00	100.00	75.00	100.00	33.33	50.00	100.00	100.00	0.00	
Codocitos 1+	1	0	1	0	0	0	2	1	0	0	1	0	2	1	0	0	1	10
	10.00	0.00	10.00	0.00	0.00	0.00	20.00	10.00	0.00	0.00	10.00	0.00	20.00	10.00	0.00	0.00	10.00	
	100.00	0.00	50.00	0.00	0.00	0.00	25.00	12.50	0.00	0.00	25.00	0.00	66.67	50.00	0.00	0.00	50.00	
Codocitos 2+	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
	0.00	50.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	50.00	
	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	50.00	
Total	1	1	2	6	1	2	8	8	4	4	4	6	3	2	2	2	2	58
(p = 0.0137)																		

Cuadro 27. Resultados Xi cuadrada para frecuencia entre Codocitos y Edad (Años).

Frecuencia	1	1.5	2	3	3.5	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	Total
% de Fila																		
% de Columna																		
Sin Cuerpos De Howell-Jolly	1	1	2	5	1	2	7	4	4	4	4	5	2	0	1	0	2	45
	2.22	2.22	4.44	11.11	2.22	4.44	15.56	8.89	8.89	8.89	8.89	11.11	4.44	0.00	2.22	0.00	4.44	
	100.00	100.00	100.00	83.33	100.00	100.00	87.50	50.00	100.00	100.00	100.00	83.33	66.67	0.00	50.00	0.00	100.00	
Cuerpos De Howell-Jolly 1+	0	0	0	1	0	0	1	4	0	0	0	1	1	2	1	2	0	13
	0.00	0.00	0.00	7.69	0.00	0.00	7.69	30.77	0.00	0.00	0.00	7.69	7.69	15.38	7.69	15.38	0.00	
	0.00	0.00	0.00	16.67	0.00	0.00	16.67	50.00	0.00	0.00	0.00	16.67	33.33	100.00	50.00	100.00	0.00	
Total	1	1	2	6	1	2	8	8	4	4	4	6	3	2	2	2	2	58
(p = 0.08)																		

Cuadro 28. Resultados Xi cuadrada para frecuencia entre Cuerpos de Howell-Jolly y Edad (Años).

Frecuencia	1	1.5	2	3	3.5	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	Total
% de Fila																		
% de Columna																		
Sin Rouleaux	1	0	2	6	1	2	6	8	4	4	4	5	3	0	2	2	2	52
	1.92	0.00	3.85	11.54	1.92	3.85	11.54	15.38	7.69	7.69	7.69	9.62	5.77	0.00	3.85	3.85	3.85	
	100.00	0.00	100.00	100.00	100.00	100.00	75.00	100.00	100.00	100.00	100.00	83.33	100.00	0.00	100.00	100.00	100.00	
Rouleaux 1+	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0	5
	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	40.00	0.00	0.00	0.00	0.00	20.00	0.00	40.00	0.00	0.00	0.00	
	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	25.00	0.00	0.00	0.00	0.00	16.67	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	
Rouleaux 2+	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
Total	1	1	2	6	1	2	8	8	4	4	4	6	3	2	2	2	2	58
(p = 0.0281)																		

Cuadro 29. Resultados Xi cuadrada para frecuencia entre Rouleaux y Edad (Años).

SIGNOS CLINICOS	PERROS	FRECUENCIA
Depresión	25	43%
Anorexia	20	34%
Ictericia	14	24%
Vómito	13	22%
Hematuria	12	21%
Mucosas Pálidas	10	17%
Hiporexia	8	14%
Diarrea	7	12%
Letargia	6	10%
Afección Respiratoria	6	10%
Afección Cardíaca	5	9%
Enfermedades Metabólicas	5	9%
Dolor Abdominal	4	7%
Neoplasias	4	7%
Afección Gastro Intestinal	3	5%
Convulsiones	3	5%
Afección Neuromuscular	3	5%
Deshidratación	3	5%
Polidipsia	2	3%
Secreción Nasal	2	3%
Secreción Vaginal	2	3%
Hipodipsia	2	3%
Linfonódos Aumentados	1	2%
Pioderma Profundo	1	2%
Anuria	1	2%
Insuficiencia Renal	1	2%
Urolitos	1	2%
Poliaquiuria	1	2%
Hematomas En Abdomen	1	2%
Tenesmo	1	2%
Peritonitis	1	2%
Hepatomegalia	1	2%
Aumento De Temperatura	1	2%
Adipsia	1	2%
Úlceras Bucales	1	2%
Otitis	1	2%
	Casos Totales	58

Cuadro 30. Frecuencia de Signos Clínicos en Perros.

SIGNOS CLINICOS	GATOS	FRECUENCIA
Anorexia	4	40%
Ictericia	3	30%
Hiporexia	2	20%
Debilidad	2	20%
Perdida De Peso	2	20%
Anamnesis No Registrada	2	20%
Masa En Abdomen	2	20%
Mucosas Pálidas	2	20%
Depresión	1	10%
Dolor Muscular	1	10%
Afección Cardíaca	1	10%
Deshidratación	1	10%
Vomito	1	10%
Afección Urinaria	1	10%
Polidipsia	1	10%
Úlceras Bucales	1	10%
	Casos Totales	10

Cuadro 31. Frecuencia de Signos Clínicos Gatos.