

**UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA
FACULTAD DE VETERINARIA**

**ESTUDIO DE UN CASO DE SÍNDROME MIELODISPLÁSICO CON ANEMIA
REFRACTARIA EN CANINO EN EL CENTRO HOSPITAL VETERINARIO DE LA
FACULTAD DE VETERINARIA**

Por

María Natalia, PICABEA SULÉ

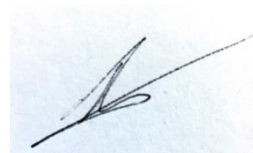
TESIS DE GRADO presentada como uno
de los requisitos para obtener el título
de Doctor en Ciencias Veterinarias
Orientación: Medicina Veterinaria

MODALIDAD: Estudio de caso

**MONTEVIDEO
URUGUAY
2024**

PÁGINA DE APROBACIÓN**Tesis de grado aprobada por:****Presidente de mesa:**

nombre completo y firma**Segundo miembro (Tutor):**

nombre completo y firma**Tercer miembro:**

César Hernández**Cuarto miembro:**

nombre completo y firma**Fecha:**

Autores:

nombre completo y firma

AGRADECIMIENTOS

A esta casa de estudios por todos estos años de formación académica y personal.

Agradezco a mi tutor, Dr. Adrian Carzoli y co-tutora y más amiga, Dra. Andrea Fernández por su apoyo y compromiso en todo momento.

A Nano y sus tutores, Carola y esposo por dejarme contar su historia.

A los funcionarios de biblioteca por ayudarme en la búsqueda bibliográfica.

A mis grandes amigas que esta carrera me ha dado, gracias por estar, han hecho una diferencia en mi vida y deseo que sigamos generando recuerdos juntas.

A mi familia, que me ha dado los cimientos sobre los que hoy construyo mi vida.

A Tato, mi compañero de siempre, tu amor y sostén han sido fundamentales en estos 25 años.

A mi hijo Martín, tu presencia en mi vida es una fuente constante de felicidad, mi mayor inspiración, soy increíblemente afortunada de ser tu mamá.

TABLA DE CONTENIDO

PÁGINA DE APROBACIÓN	2
AGRADECIMIENTOS	3
1. RESUMEN	6
2. SUMMARY	7
3. INTRODUCCIÓN	7
4. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	9
4.1 La sangre y el desarrollo celular	9
4.2 Anemia: etiología y clasificación.....	15
4.3 Alteraciones primarias de la médula ósea.....	17
4.4 Síndrome mielodisplásico	18
4.4.1 Definición y clasificación de síndrome mielodisplásico.....	17
4.4.2 Presentación del SMD en humanos, gatos y perros	18
4.4.3 SMD-AR en caninos.....	20
4.4.4 Medicina transfusional como alternativa de tratamiento para el SMD-AR en caninos.....	22
5. OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS.....	25
6. PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO	26
6.1 Historia clínica.....	25
6.2 Extracción y procesamiento de la muestra de sangre.....	26
6.3 Resultados de hemograma, perfil renal, hepático, lipídico y tiroideo.....	27

6.4 Extracción de médula ósea, procesamiento y evaluación de la muestra citológica.....	29
7. TRATAMIENTO.....	32
7.1 Transfusión de sangre entera.....	30
7.1.1 Reacciones adversas de la transfusión sanguínea.....	31
7.2 Medicación administrada.....	33
8. SITUACIÓN ACTUAL.....	36
9. BIBLIOGRAFÍA	386

LISTA DE FIGURAS Y TABLAS

Figura 1. Trombopoyesis	10
Figura 2. Granulopoyesis.....	11
Figura 3. Eritropoyesis.....	12
Figura 4. Esquema de rubriblasto.....	¡Error! Marcador no definido.
Figura 5. Esquema de rubricito.	¡Error! Marcador no definido.
Figura 6. Esquema de metarubricito.....	¡Error! Marcador no definido.
Figura 7. Reticulocitos	14
Figura 8. Eritrocitos caninos.	14
Figura 9. Morfología de las fases de desarrollo de la célula eritroide.	14
Figura 10. Etiopatogenia de las anemias.	¡Error! Marcador no definido.
Figura 11. Algoritmo de diagnóstico para trastornos importantes de la médula ósea en el perro	21
Figura 12. Nano	27
Figura 13. Paciente Nano.	27
Figura 14. Puente intracitoplasmático en eritroblasto.	31
Figura 15. Prueba de compatibilidad mayor.	33
Figura 16. Signos de reacción inmunomediada aguda.....	34
Tabla 1. Clasificación de síndromes mielodisplásicos.....	18
Tabla 2. Primer eritrograma del paciente.....	28
Tabla 3. Perfil renal.....	28
Tabla 4. Funcional hepático.....	28

Tabla 5. Perfil lipídico.....	29
Tabla 6. Perfil tiroideo.....	29
Tabla 7. Evolución en el tiempo de valores de la serie roja sin tratamiento y post transfusiones.....	34
Tabla 8. Valores de la serie roja de Nano 1 año después sin transfusiones.....	35

1. RESUMEN

El síndrome mielodisplásico (SMD) es un trastorno hematológico caracterizado por una producción ineficaz de células sanguíneas en la médula ósea, lo que lleva a una disminución en el número de glóbulos rojos, glóbulos blancos y/o plaquetas circulantes en la sangre periférica. El SMD, ha sido descritos en humanos, felinos y con menor frecuencia en caninos, existiendo poca información al respecto. En caninos el sistema de clasificación incluye: SMD con anemia refractaria (AR), citopenias refractarias con displasia multilineal y SMD con exceso de blastos. En esta tesis de grado haremos referencia a un caso clínico de un paciente canino diagnosticado con síndrome mielodisplásico-anemia refractaria (SMD-AR) que llegó al Hospital de la Facultad de Veterinaria. El paciente ingresó con síntomas de anorexia, decaimiento y mucosas pálidas. Se le realizaron estudios paraclínicos detectándose la presencia de anemia arregenerativa grave y posteriormente a través de citología de médula, se diagnosticó al paciente con SMD-AR. Se instauró un tratamiento en base a transfusiones sanguíneas y diferentes fármacos con el objetivo de estimular la eritropoyesis, respondiendo favorablemente al mismo. Dado que el SMD-AR en caninos es una variedad poco frecuente y no existen reportes en nuestro país, con este estudio de caso pretendemos aportar a la investigación clínica de esta patología en caninos y contribuir al conocimiento de esta enfermedad mediante la utilización de métodos paraclínicos, haciendo énfasis en el diagnóstico, tratamiento y evolución de esta patología.

2. SUMMARY

Myelodysplastic syndrome (MDS) is a hematological disorder characterized by ineffective blood cell production in the bone marrow, leading to a decrease in the number of circulating red blood cells, white blood cells, and/or platelets in peripheral blood. MDS has been described in humans, felines, and less frequently in canines, with limited information available. In canines, the classification system includes: MDS with refractory anemia (RA), refractory cytopenias with multilineage dysplasia, and MDS with excess blasts. In this thesis, we will refer to a clinical case of a canine patient diagnosed with myelodysplastic syndrome-refractory anemia (MDS-RA) who was admitted to the Veterinary Faculty Hospital. The patient presented symptoms of anorexia, lethargy, and pale mucous membranes. Paraclinical studies revealed the presence of severe non-regenerative anemia, and subsequently, through bone marrow cytology, the patient was diagnosed with MDS-RA. A treatment regimen based on blood transfusions and various medications aimed to stimulate erythropoiesis was implemented, and the patient responded favorably. Given that MDS-RA in canines is a rare variant and there are no reports from our country, this case study aims to contribute to the clinical research of this condition in canines and enhance the understanding of this disease through the use of paraclinical methods, with a focus on diagnosis, treatment, and the evolution of this pathology.

3. INTRODUCCIÓN

El síndrome mielodisplásico (SMD) es un trastorno hematológico caracterizado por una producción ineficaz de células sanguíneas en la médula ósea, lo que lleva a una disminución en el número de glóbulos rojos, glóbulos blancos y/o plaquetas circulantes en la sangre periférica (Leal & Blanquer, 2020). Se produce por mutaciones genéticas en las células madre de la médula ósea, afectando su capacidad para madurar y producir células sanguíneas saludables (Arber et al., 2016; Leal & Blanquer, 2020). Si bien los SMD representan la clase más común de síndromes adquiridos de insuficiencia de la médula ósea en humanos (Béjar, 2014), en la especie canina existe poca información al respecto. Según la bibliografía, el SMD se clasifica en citopenia refractaria (AR), citopenias refractarias con displasia multilínaje y SMD con exceso de blastos, siendo esta última la forma más común de SMD en perros (Weiss et al., 2022).

En esta tesis de grado haremos referencia a un caso clínico de un paciente canino diagnosticado con síndrome mielodisplásico-anemia refractaria (SMD-AR) que llegó al Hospital de Facultad de Veterinaria, dado que esta es una variedad poco frecuente y sin reportes en nuestro país. Los signos clínicos descritos para esta variedad de SMD son letargo e intolerancia al ejercicio, mucosas pálidas, aumento de la frecuencia cardíaca y respiratoria, y soplo cardíaco relacionado a la anemia (Weiss, 2010). Para poder diagnosticar esta enfermedad, tenemos que pensar en una hoja de ruta a seguir, comenzando con el estudio del hemograma del paciente, examen paraclínico de rutina, seguido de pruebas que descarten otras causas de anemia y el estudio citológico de la médula ósea. Es importante resaltar que, dentro de la clínica de pequeños animales, muchos procesos en los que la médula ósea se ve afectada cursan con una sintomatología clínica muy poco específica, por lo tanto, el estudio de la misma puede ser la única manera de llegar al diagnóstico definitivo. En cuanto al tratamiento de esta enfermedad se describen en la bibliografía el uso de inmunomoduladores, estimulantes de la eritropoyesis y transfusiones sanguíneas, todos con resultados variables y poco alentadores (Hiraoka et al., 2007). El pronóstico de esta enfermedad es malo, y aunque se han evaluado muchos fármacos para su tratamiento, aún no se ha establecido un protocolo adecuado (Hiraoka et al., 2007).

Por lo tanto, dado que el SMD-AR es una variedad poco frecuente y que no existen reportes en nuestro país referente a la misma, es que a través de esta tesis pretendemos aportar a la investigación clínica del SMD-AR en caninos, haciendo

énfasis en el diagnóstico, tratamiento y evolución de esta enfermedad.

4. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

4.1 La sangre y el desarrollo celular

La sangre es un tipo de tejido conjuntivo constituido por elementos formes en una matriz fluida (Bacha, 2001) que circula por capilares, venas y arterias. Entre las funciones de la sangre figuran, por ejemplo, el transporte de numerosas sustancias (O_2 , CO_2 , nutrientes, productos metabólicos, vitaminas, electrolitos), la transferencia térmica (calentamiento, enfriamiento), la transmisión de señales a través de hormonas, acción amortiguadora (buffer) y el rol inmunológico en respuesta a cuerpos extraños y microorganismos. En todos estos procesos participan diferentes componentes como ser proteínas transportadoras, electrolitos, células sanguíneas, entre otros (Silbernagl & Despopoulos, 2009). El componente celular de la sangre está constituido por los glóbulos rojos llamados eritrocitos, las plaquetas y los glóbulos blancos o leucocitos, estos últimos clasificados en 2 grupos: los granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y basófilos) y los agranulocitos (linfocitos y monocitos). Este componente celular constituye entre el 25-50 % del volumen de la sangre, siendo la relación eritrocitos/leucocitos de 500/1 y eritrocitos/plaquetas de 25/1 (Cowell et al., 2009). Por su parte, el componente líquido de la sangre es el plasma, constituido por agua, electrolitos, nutrientes, productos metabólicos, vitaminas, gases y proteínas (Silbernagl & Despopoulos, 2009).

La formación de las células sanguíneas (eritrocitos, leucocitos y plaquetas) ocurre a través del proceso biológico denominado hematopoyesis (“hemo” = sangre, “poyesis” = hacer). Este proceso es clave, ya que las células sanguíneas tienen una vida media relativamente corta, por lo que, para mantener sus niveles estables a lo largo de toda la vida, es necesario una renovación permanente y ajustada a la demanda de las necesidades periféricas (Moraleta, 2017). La hematopoyesis tiene diferentes localizaciones anatómicas a lo largo del desarrollo: comienza durante la gestación en el saco vitelino, luego, durante el desarrollo prenatal se localiza en el hígado, bazo y timo, y al nacimiento, el tejido hematopoyético activo es la médula ósea roja que se encuentra presente en la mayoría de los huesos del esqueleto del animal (Moraleta, 2017). En el animal adulto, la médula ósea roja queda circunscripta al esternón, costillas, vértebras, cráneo, íleon y los extremos de los huesos largos, ya que el resto del esqueleto queda ocupado por tejido adiposo (médula ósea amarilla) (Bacha, 2001). Cabe destacar que el hígado y el bazo mantienen una capacidad residual para la producción de células sanguíneas y, solo en circunstancias patológicas, reasumirán sus funciones hematopoyéticas, ocasionando la denominada hematopoyesis extramedular (Moraleta, 2017).

Cowell (2009) describe las diferentes etapas de desarrollo de cada línea celular. En relación a la serie trombocítica, que incluye la formación de las plaquetas (Figura 1), se origina con el megacarioblasto, fase de desarrollo más inmadura, el cual no suele identificarse en los aspirados de médula ósea por estar en baja cantidad y además confundirse con otras células blásticas. El promegacariocito es la siguiente fase, células que poseen de 2 a 4 núcleos. La última fase es el megacariocito, célula gigante con núcleos unidos formando una masa lobulada, su fragmentación da lugar a las plaquetas, discos planos (2-4 μm) que son liberadas directamente a la sangre circulante.

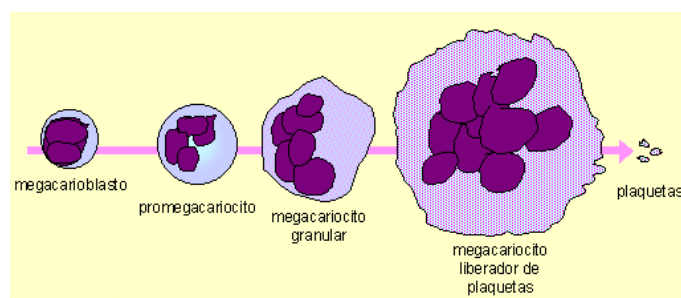


Figura 1. Trombopoyesis Tomado de Arauz et al. (2020)

Con relación al desarrollo de los leucocitos (leucopoyesis), Arauz et al. (2020) describe la formación de la serie agranulocítica dividida según el tipo celular, la linfopoyesis (da origen a los linfocitos T o B) producida a partir de una célula pluripotencial localizada en la médula ósea; y la monopoyesis dando origen a los monocitos pertenecientes al sistema mononuclear fagocítico. Por otra parte, la formación de la serie granulocítica (Figura 2) necesita que la célula madre mieloide sufra 4 mitosis. Las fases de desarrollo de inmaduro a maduro son: mieloblasto, progranulocito (promielocito), mielocito, metamielocito, células en banda y granulocitos segmentados (neutrófilo, eosinófilo y basófilo maduro). El mieloblasto es una célula grande, de forma redonda o irregular, su núcleo es grande con un patrón de cromatina fino y uno o más nucléolos visibles, la coloración del citoplasma va desde azul a azul-gris, y no contiene gránulos visibles. Esta célula posee la mayor relación núcleo–citoplasma de cualquiera de las fases del desarrollo granulocítico. La siguiente fase de desarrollo es el progranulocito (promielocito), con un tamaño ligeramente mayor al del mieloblasto debido a su gran citoplasma, su núcleo de igual tamaño o apenas más pequeño que el del mieloblasto, presentando un patrón de cromatina reticulado o espeso con nucléolos visibles. Su principal característica es la presencia de gránulos primarios o azurófilos con alto contenido en hidrolasas ácidas, lisozima, fosfatasa ácida y otros mucopolisacáridos sulfatados (carácter azurófilo), (Arauz et al., 2020). A medida que progresa la maduración del promielocito, este se transforma en mielocito. El núcleo del mielocito es redondeado posee una cromatina más densa, los nucléolos no son visibles. A partir del estadio de mielocito se empiezan a diferenciar las células granulocíticas, ya sean neutrófilos, eosinófilos o basófilos. Morfológicamente, el mielocito neutrófilo es la célula que más variaciones presenta. Su evolución consiste básicamente en un proceso de maduración del citoplasma que pasa por diferentes grados de basofilia, disminución de gránulos azurófilos y aparición de gránulos secundarios sean neutros (lisozima, lactoferrina, gelatinasa y proteínas captadoras de vitamina B12), basófilos (proteoglucanos sulfatados, heparina y condroitín sulfato-4-sulfato) o eosinófilos (proteína mayor básica y proteína catiónica) (Manascero, 2014). La fase final del

desarrollo de los granulocitos son los neutrófilos, eosinófilos y basófilos maduros. Los neutrófilos también llamados polimorfonucleares poseen un núcleo segmentado en 2 a 5 lóbulos, la cromatina condensada se tiñe basófila y el citoplasma acidófilo contiene gránulos primarios y secundarios, cuya característica principal es el alto contenido de enzimas hidroelectrolíticas y proteolíticas que se utilizan en los procesos de fagocitosis. Con el colorante Wright, los gránulos secundarios (específicos) se tiñen de color gris, por lo que reciben el nombre de neutros. Los eosinófilos poseen un núcleo con 2 o 3 lóbulos, y el citoplasma está lleno de gránulos color rojizo-naranja distribuidos de forma regular. Esta característica tintorial y la acidofilia están dadas por proteínas catiónicas ricas en arginina, con acción citotóxica para algunos parásitos, y que también modulan y regulan las reacciones alérgicas a través de las histaminasas, entre otras. Los basófilos poseen un núcleo bilobulado pero muchas veces se oculta por la presencia de gránulos suprayacentes. El citoplasma, si bien es acidófilo, pocas veces se observa ya que suele estar oculto por los gránulos grandes basófilos de color morado-negro (Manascero, 2014).

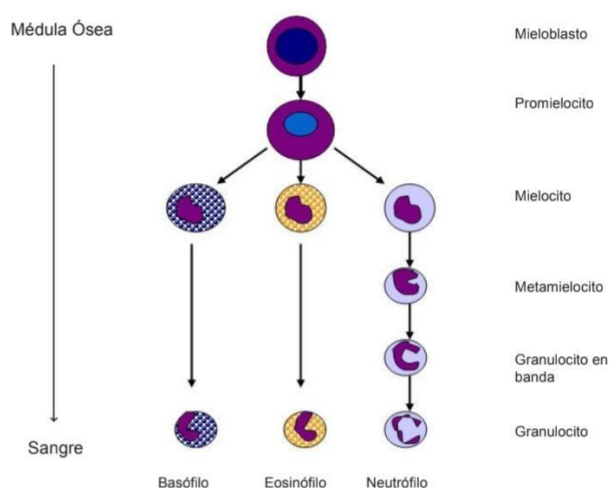


Figura 2. Granulopoyesis. Tomado de Arauz et al. (2020)

Al igual que todas las células hemáticas, los eritrocitos son producidos a partir de células madre primitivas situadas en los espacios extravasculares de la médula ósea mamífera (Meyer & Harbey, 2000). A estas células se las conoce como *stem cell* o célula progenitora y tiene la capacidad de proliferar y diferenciarse de forma continua y da origen a cualquiera de las líneas celulares sanguíneas del animal adulto (Geneser, 2000). Se caracteriza por presentar un núcleo grande y citoplasma reducido muy basófilo por el gran contenido de ARN mensajero, ribosomas y polirribosomas importantes para los procesos acelerados de mitosis y diferenciación que debe realizar. Esta célula madre da origen a la célula madre mieloide, primer eslabón en la cadena de síntesis de eritrocitos (Lopez, 2003). Como describe Cowell et al. (2009), dentro del proceso de formación de la célula eritroide, la célula madre atraviesa diferentes etapas de desarrollo (Figura 3): rubriblastos, rubricitos, metarrubricitos, eritrocitos policromatófilos (reticulocitos) y por último eritrocitos maduros.

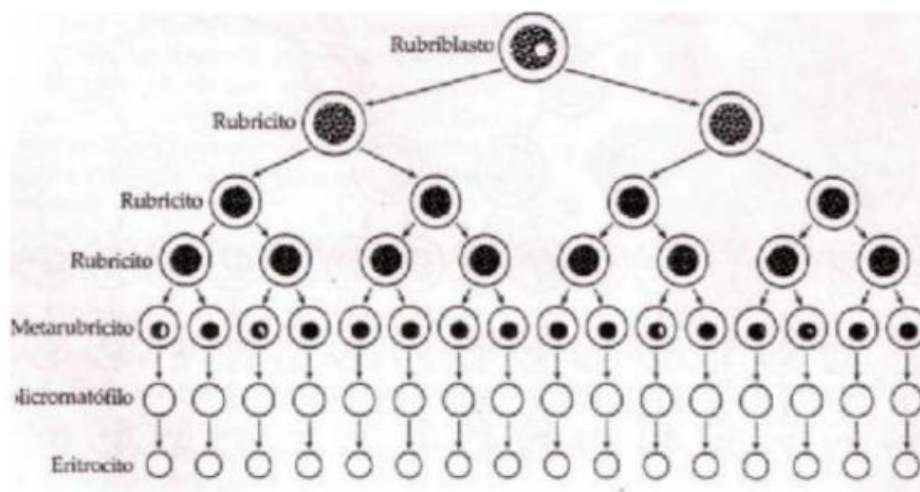


Figura 3. Eritropoyesis. Tomado de Reagan y col (1999)

- El **rubriblasto** (Figura 4) es la primera célula de la línea eritrocitaria reconocible morfológicamente en los extendidos de médula ósea. Presenta un citoplasma basófilo (azul intenso) debido a la abundante cantidad de ribosomas y ARN mensajero, núcleo redondo, grande y activo con presencia de cromatina clara y 1 o 2 nucleolos evidentes, y posee la mayor relación núcleo-citoplasma de todas las series eritroides (Meder et al., 2012).



Figura 4. Esquema de rubriblasto. Tomado de Cowell (2009)

1

- El **rubricito** (Figura 5) se caracteriza por presentar un citoplasma policromatófilo generado a partir de la mezcla de zonas de color rosa (acidófilas). Tiene un núcleo en forma de rueda de carro debido a la condensación periférica de la cromatina nuclear, con ausencia de nucléolo. En esta fase se producen 2 divisiones y se transforman al madurar en metarrubricitos (Meder et al., 2012).

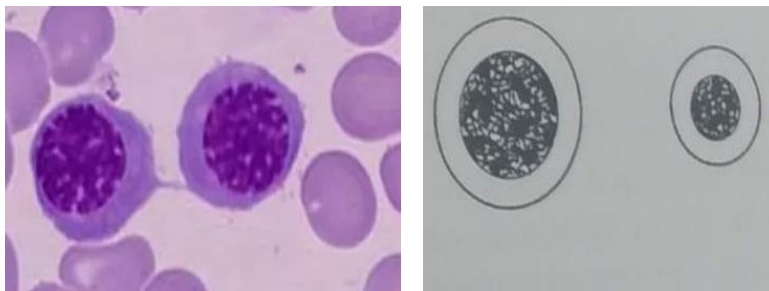


Figura 5. Esquema de rubricito. tomado de Cowell et al., (2009)

- Los **metarrubricitos** (Figura 6) no presentan actividad mitótica y se caracterizan por tener un tamaño celular menor, citoplasma francamente acidófilo (rosado) debido a la abundante presencia de hemoglobina, núcleo picnótico (del griego *pyknono* significa "espesar, cerrar o condensar") de cromatina fuertemente condensada de forma irreversible (necrosis del núcleo) y una relación núcleo-citoplasma reducida. Los metarrubricitos producen por exocitosis del núcleo celular a los reticulocitos.

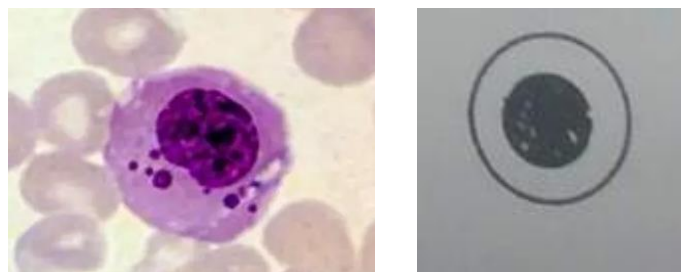


Figura 6. Esquema de metarubricito. Tomada de Cowell et al. (2009)

- Los **reticulocitos** (Figura 7) representan la forma inmadura de los eritrocitos y se encuentran tanto en la médula ósea como en el lecho vascular de los animales de compañía. En el citoplasma todavía conserva organelos que le proporcionan la coloración basófila en forma de red, la cual da origen al nombre de este tipo celular. Cuando los reticulocitos maduran a eritrocitos, esta coloración desaparece debido a la desintegración progresiva de estos organelos y su pérdida de capacidad tintorial. El reticulocito es una célula redonda que para transformarse de forma exitosa en eritrocito debe adoptar la forma bicóncava característica de esta última. La maduración comienza en la médula ósea y se completa una vez que los mismos son volcados al torrente sanguíneo, en el bazo de caninos y felinos (Meyer & Harbey, 2000). Los reticulocitos hallados en sangre periférica de caninos domésticos son liberados por la médula ósea, son de mayor tamaño que los eritrocitos maduros y presentan cordones citoplasmáticos basófilos distribuidos irregularmente por el citoplasma (Meder et al., 2012). El tiempo de maduración de reticulocito a eritrocito maduro en caninos es de 24hs, y su porcentaje, en condiciones de salud, está en el orden del 1% (Lopez, 2003). La cantidad de reticulocitos en sangre periférica canina es un reflejo de la liberación medular reciente y de las necesidades de eritrocitos por parte del organismo.

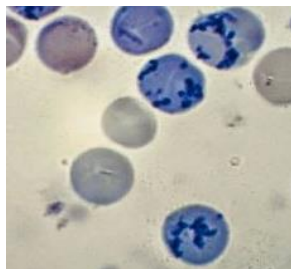


Figura 7. Reticulocitos

- La última fase del desarrollo eritroide es el **eritrocito maduro** (Figura 8) que se tiñe de color rojo-naranja. En caninos domésticos son discos bicóncavos anucleados. Evaluados en un extendido fino se puede apreciar una zona pálida central, característica de esta célula que corresponde con el sector bicóncavo en la cual ambas caras de la membrana plasmática tienden a acercarse (Ross et al, 2007).

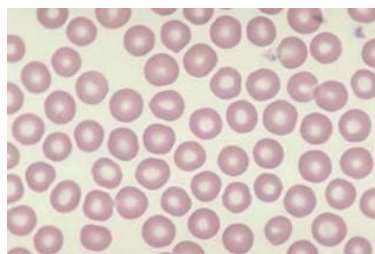


Figura 8. Eritrocitos caninos.

En conclusión, los cambios morfológicos (Figura 9) que experimentan los eritrocitos durante su maduración se caracterizan principalmente por una notable disminución del tamaño nuclear de los mismos, una condensación progresiva de la cromatina y la desaparición de los nucléolos. Además, el citoplasma evoluciona perdiendo la intensa basofilia propia de los estadios más jóvenes y adquiere la acidofilia típica que le proporciona la hemoglobina en los estadios más maduros (Arauz et al., 2020).

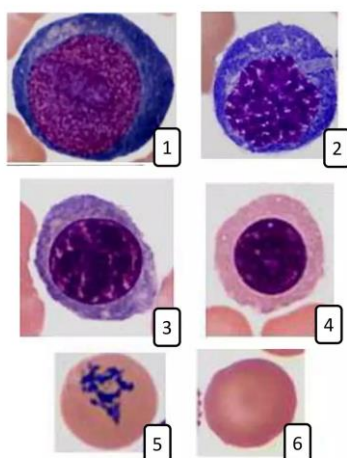


Figura 9. Morfología de las fases de desarrollo de la célula eritroide. Tomado de internet <https://es.slideshare.net/slideshow/sesin-24-hematopoyesis-i/39072808#18> 1- rubriblasto, 2- y 3- rubricito, 4- metarrubricito, 5- reticulocito, 6- eritrocito.

El objetivo final de la eritropoyesis es mantener un número relativamente constante de eritrocitos circulantes que cubran las necesidades de oxígeno de los tejidos, ya que la función principal del eritrocito es el transporte del O₂ desde los pulmones a los tejidos y del CO₂ en sentido inverso. El mecanismo fundamental por el cual los tejidos periféricos expresan su necesidad de oxígeno y regulan la masa de eritrocitos circulantes es a través de la secreción de eritropoyetina (EPO), glicoproteína sintetizada en un 90% por las células peritubulares del riñón y en un 10% por los hepatocitos (Zehnder, 1988). Para lograr una síntesis celular adecuada de EPO, se necesitan además componentes como el hierro, el ácido fólico, las vitaminas B12, B6, B1 y E, cobre, proteínas y carbohidratos (Moraleda, 2017).

4.2 Anemia: etiología y clasificación

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la anemia como una condición en la que el número de glóbulos rojos o su capacidad de transportar oxígeno es insuficiente para cubrir las necesidades fisiológicas. Scodellaro et al., (2006) la definen como el descenso absoluto del hematocrito (Hto), de la concentración de hemoglobina (Hb) y del recuento de glóbulos rojos por debajo de los valores de referencia para la especie. Dentro de las alteraciones que se pueden evidenciar en el hemograma, la presencia de anemia se observa con frecuencia en medicina veterinaria. En un paciente anémico, siempre debe identificarse su causa ya que raramente supone un diagnóstico definitivo. En general, la causa se determina en base a los datos obtenidos de la historia clínica, del examen clínico y de los hallazgos de laboratorio (Scodellaro et al., 2006).

La etiopatogenia de la anemia es el resultado de una o más combinaciones de tres mecanismos básicos: 1) la pérdida de sangre, 2) la disminución de la producción de los eritrocitos y 3) el exceso en la destrucción de eritrocitos, proceso denominado hemólisis (Moraleda, 2017). Un paciente con anemia supone la hipoxia de sus órganos y tejidos, y para evitar su alteración funcional se ponen en marcha mecanismos compensadores que facilitan la oxigenación tisular y determinan en gran parte los signos clínicos (Fragío et al., 2009). Las principales manifestaciones clínicas de la anemia en perros son: mucosas pálidas o ictericas, letargia, intolerancia al ejercicio, pica, anorexia, taquicardia, soplo compensatorio (Couto & Nelson, 2020). El primer paso en la evaluación del paciente es determinar si el animal tiene anemia y, si está presente, evaluar su gravedad. Dentro de los exámenes de laboratorio utilizados habitualmente, es a través del hemograma donde observaremos el número de glóbulos rojos, la Hb, el Hto y los índices hematimétricos, volumen corpuscular medio (VCM), hemoglobina corpuscular media (HCM) y concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) (Schalms, 2010). Según Weiss et al. (2004), el valor de Hto normal en caninos es de 37-55 %, y la severidad de la anemia puede ser considerada como leve (Hto entre 30-37%), moderada (Hto entre 20-29%), grave (Hto entre 13-19%), y muy grave (Hto<13%).

A su vez, para el correcto diagnóstico y clasificación de la anemia se describe la utilización de los índices hematimétricos (Guananjay, 2019). El VCM es el tamaño promedio de los glóbulos rojos, se expresa en fentolitros (fl), y nos permite clasificar la anemia en microcítica (VCM bajo), normocítica (VCM normal), o macrocítica (VCM elevado). La HCM se expresa en picogramos (pg) e indica cantidad media (peso) de hemoglobina por eritrocito, mientras que la CHCM indica la concentración media de

hemoglobina por glóbulo rojo expresada en gramos por decilitro (gr/dl), siendo esta última la de elección para evaluar el contenido de hemoglobina por célula. La CHCM nos permite clasificar la anemia en hipocrómica (CHCM bajo), indicando una disminución del contenido de hemoglobina por célula, o en anemia normocrómica cuando el valor de CHCM es normal (Harvey, 2012).

Además de la clasificación de las anemias por los índices hematimétricos, también deben clasificarse determinando si son regenerativas o no regenerativas, esto se realiza mediante el recuento de los reticulocitos (Feldman et al., 1981). El recuento de los reticulocitos puede expresarse en porcentaje (%) sobre el número de eritrocitos, o en número absoluto (mil/uL), siendo más fiable utilizar el número absoluto de reticulocitos ya que el % puede ofrecer valores falsamente elevados si el número de eritrocitos es bajo (Moraleda, 2017). El valor de referencia para evaluar el grado de regeneración eritrocitaria en caninos es regeneración inadecuada cuando el número de reticulocitos es menor a 95000/uL (Harvey, 2012).

En relación a las anemias regenerativas, siempre son producto de causas extramedulares, puesto que la presencia de reticulocitos circulantes es indicativo de la existencia de una médula ósea funcional. En este sentido, las anemias regenerativas pueden producirse por hemólisis o por hemorragias, siendo en general cuadros agudos, a diferencia de las anemias no regenerativas que generalmente son procesos crónicos (Couto & Nelson, 2020). Por su parte, las anemias no regenerativas (también denominadas arregenerativas), son causadas por defectos de producción de eritrocitos, y se caracterizan por una inadecuada producción del número de reticulocitos (reticulocitopenia). Estas se clasifican en primarias o secundarias; las primarias son anemias severas provocadas por alteraciones intramedulares, mientras que las secundarias son provocadas por causas extramedulares: insuficiencia renal crónica, enfermedad inflamatoria, enfermedades endocrinas, deficiencias de vitamina B12, virus de leucemia felina, deficiencia de hierro (Couto & Nelson, 2020) (Figura N° 10).

La evaluación clínica de un paciente con anemia no regenerativa difiere de la de un paciente con una anemia regenerativa, puesto que la ausencia de regeneración refleja anomalías primarias o secundarias de la médula ósea. Por ello, tras haber descartado las causas secundarias de anemia no regenerativa, en estos pacientes está indicado realizar un aspirado de médula ósea buscando alteraciones y/o cambios cuantitativos de las diferentes líneas celulares (Arauz et al., 2020).

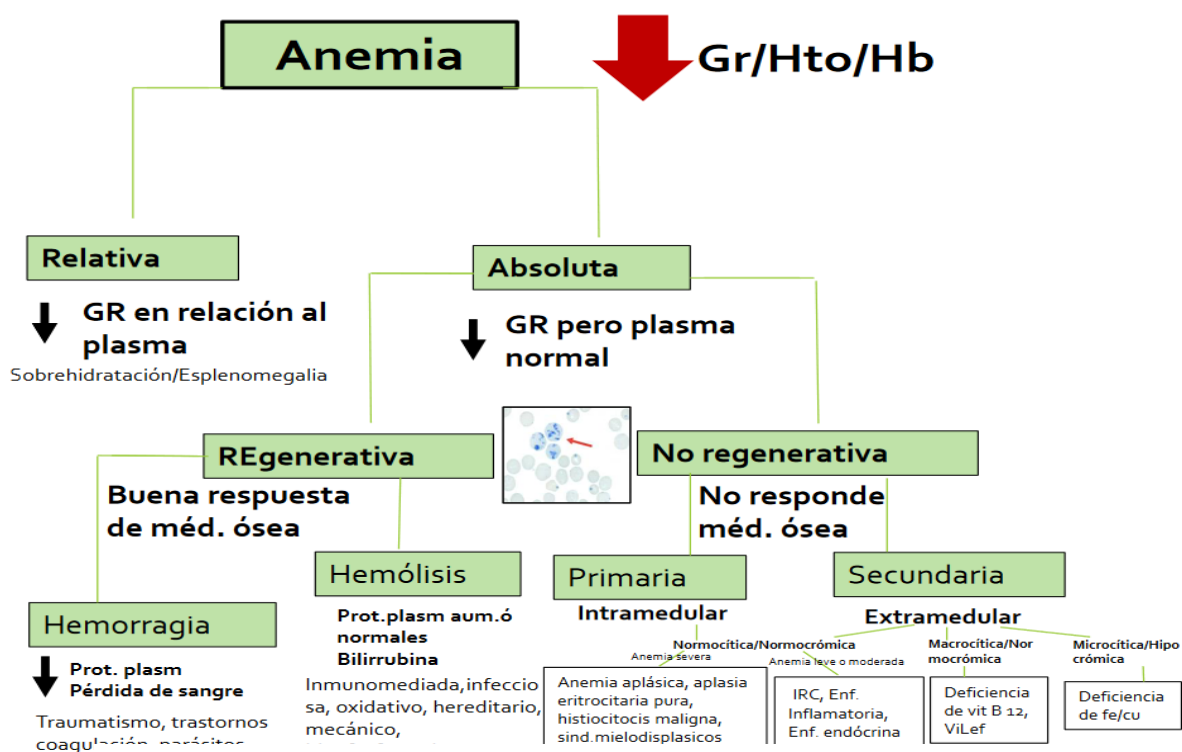


Figura 10. Etiopatogenia de las anemias. Cedido por la Dra Patricia Lindiman

4.3 Alteraciones primarias de la médula ósea

Según Aceña & Gascón, (2001), las alteraciones de la médula ósea que pueden explicar hallazgos hematológicos como anemia no regenerativa, leucopenia y trombocitopenia persistentes, pancitopenia, leucocitosis y trombocitosis o la sospecha de un tumor hematopoyético por presencia de células de aspecto inmaduro en sangre periférica, pueden clasificarse en: mieloaplasia, alteraciones linfoproliferativas (linfoma, leucemia linfoblástica aguda y leucemia linfocítica crónica), trastornos mieloproliferativos (leucemias mieloides) y las mielodisplasias. La mieloaplasia es considerada una alteración cuantitativa, ya que afecta el número de células producidas por la médula. Este trastorno da a lugar a una pancitopenia (disminución simultánea de los valores en sangre de las 3 líneas celulares: glóbulos rojos, blancos y plaquetas (Aceña & Gascón, 2001). Los trastornos linfoproliferativos representan el 84% de las neoplasias hematopoyéticas en el perro y dentro de ellos el linfoma es el más frecuente en caninos (90%) (Pereira et al, 2002). La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una enfermedad de curso rápido caracterizada por la infiltración maligna de la médula ósea y de órganos linfoides por células blásticas linfocíticas poco diferenciadas (MacEwen, & Young, 1996b). En el perro su etiología es desconocida y en el gato el 80% de los casos son FeLV (virus de la leucemia felina) positivo (MacEwen, & Young, 1996a). Su diagnóstico suele ser evidente cuando se encuentra en sangre circulante una acusada leucocitosis con un elevado porcentaje (80-90%) de blastos linfocíticos junto a anemia severa y trombocitopenia. Mediante el estudio de la médula ósea se puede alcanzar el diagnóstico definitivo observándose células

linfoblásticas. Por otro lado, la leucemia linfóide crónica (LLC) es de larga evolución, produce una anemia no muy severa, no regenerativa, normocítica y normocrómica, y se caracteriza por la proliferación maligna de linfocitos pequeños, leucocitosis con linfocitosis y trombocitopenia (Aceña & Gascón, 2001). La confirmación del diagnóstico es encontrar más del 30% de células linfoides pequeñas y de aspecto maduro en la médula ósea. Dentro de los trastornos mieloproliferativos, la leucemia mieloide aguda es de curso rápido y se caracteriza por presentar más del 30% de mieloblastos en el mielograma, y en el hemograma, hallamos leucocitosis extrema con presencia de blastos circulantes, anemia severa y trombocitopenia (Aceña & Gascón, 2001). Por su parte, la leucemia mieloide crónica se produce por la proliferación mieloide de la serie granulocítica, y el hemograma evidencia una fuerte leucocitosis, anemia moderada y trombocitosis (Fritz, 1999). Dentro de la clínica de pequeños animales, es importante tener en cuenta que muchos procesos en los que la médula ósea se ve afectada cursan con una sintomatología clínica muy poco específica, por eso su estudio puede ser la única manera de llegar al diagnóstico definitivo.

4.4 Síndrome mielodisplásico

4.4.1 Definición y clasificación de síndrome mielodisplásico

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo de trastornos hematológicos clonales adquiridos (en donde la célula madre hematopoyética puede convertirse en diferentes tipos de células sanguíneas con la misma mutación genética), que se caracterizan por una hematopoyesis ineficaz, que surge de la muerte apoptótica acelerada de progenitores hematopoyéticos y su progenie en maduración, y se manifiestan por displasia morfológica en las células hematopoyéticas y por citopenias periféricas (Arber et al., 2016). Como resultado, la médula ósea pierde la capacidad de formar células sanguíneas maduras y funcionales (Leal et al., 2020). Estos SMD, han sido descritos en humanos, en felinos y con menor frecuencia en caninos, existiendo poca información respecto a la etiología, el tratamiento y el pronóstico en esta especie (Ide et al., 2003).

Los SMD humanos se clasificaron inicialmente por el grupo cooperativo franco-estadounidense-británico (FAB) en 5 categorías según la distribución de la citopenia, el tipo de características displásicas y el porcentaje de mieloblastos presentes. Estas categorías fueron: la anemia refractaria (AR), la anemia refractaria con sideroblastos en anillo (RARS), la anemia refractaria con exceso de blastos (RAEB), la anemia refractaria con exceso de blastos en transición y la leucemia mielomonocítica (Weiss & Sellon, 2022). Esta misma clasificación fue aplicada en el campo veterinario (Benett et al., 1982). Si bien para el diagnóstico del SMD la citopenia necesariamente debe cumplirse, esta clasificación realizada por el grupo FAB fue modificada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), incorporando información diagnóstica como citogenética, marcadores inmunológicos y genética molecular (Germing 2006). Esta nueva clasificación no se basa en citopenias específicas sino en el número de linajes de células displásicas, la proporción de sideroblastos en anillo (células eritroides nucleadas que contienen depósitos grandes de hierro dentro de las mitocondrias alrededor del núcleo) en la médula ósea y en los porcentajes de blastos en médula ósea y sangre periférica (Arber et al., 2016), teniendo las citopenias específicas un impacto menor en la clasificación. Además, los linajes celulares que manifiestan displasia morfológica, con frecuencia no se correlacionan con las citopenias (Arber et

al., 2016). Es así que, según la OMS, los SMD se clasifican de acuerdo a las líneas que presentan criterios displásicos, pudiendo ser SMD unilíneaje (SMD-SLD) o multilíneaje (SMD-MLD). El SMD-SLD se caracteriza por una o dos citopenias (anemia, neutropenia o trombocitopenia) con un solo linaje displásico, menos del 15% de sideroblastos en anillo, menos del 5% de blastos en la médula ósea y menos de 1% de blastos en sangre periférica. El SMD-MLD se asocia a dos o tres linajes displásicos y a una o tres citopenias. En este sentido, lo que según la clasificación FAB era una AR, de acuerdo a la OMS sería un SMD-SLD en caso de que la displasia se observa únicamente en la línea roja o un SMD-MLD en caso de que se observe la displasia también en otras líneas. Recientemente se ha descrito un sistema de clasificación modificado para caninos y felinos (Weiss, 2010) donde las principales categorías incluyen (Tabla N°1): SMD con citopenia refractaria (AR), citopenias refractarias con displasia multilíneaje y SMD con exceso de blastos (Weiss & Sellon, 2022). El SMD con citopenia refractaria se caracteriza por anemia no regenerativa, a veces con citopenias múltiples, características displásicas con mayor frecuencia en el linaje eritroide y menos de 5% de mieloblastos en la médula ósea. El SMD con exceso de blastos se caracteriza por bicitopenia o pancitopenia, displasia de dos o más líneas celulares en médula ósea y más del 5% de mieloblastos en médula ósea. Varios estudios sugieren que el SMD con exceso de blastos es la forma más común de SMD en perros (Weiss et al., 2000, 2001, 2006).

Tabla 1. Clasificación de síndromes mielodisplásicos (tomado de Weiss, 2010).

FAB	OMS	SISTEMA PERRO - GATO
AR	SMD-SLD o SMD-MLD	SMD con citopenia refractaria
AR con sideroblastos en anillo	SLD /MLD con sideroblastos en anillo	Citopenia refractaria con displasia multilíneaje o con sideroblastos en anillo
AR con exceso de blastos	SMD con exceso de blastos con anomalías cromosómicas	SMD con exceso de blastos (5 – 30 % de blastos)
Leucemia mieloide aguda (más de 30% de blastos)		Leucemia mieloide aguda (más de 30% de blastos)

Anemia refractaria (AR), síndrome mielodisplásico (SMD), síndrome mielodisplásico unilíneaje (SMD- SLD), síndrome mielodisplásico multilíneaje (SMD- MLD).

4.4.2 Presentación del SMD en humanos, gatos y perros

En humanos, la presentación del SMD ocurre principalmente en personas de edad avanzada (media de 70 años), y con una ligera predominancia hacia el sexo masculino. Dado lo heterogéneo de la enfermedad, la supervivencia es muy variable,

desde 5 años a menos de 6 meses (Leal et al., 2020). En un estudio sobre la distribución por subtipos de SMD en humanos adultos se constató que el más prevalente es el SMD multilinaje con un 51.9 %, el siguiente en frecuencia es el SMD con exceso de blastos en 11.1 %, luego el SMD unilinaje con 9.3 % y por último el SMD con sideroblastos en anillo con un 7.4 % (Abreut, 2019). De manera infrecuente, también puede diagnosticarse el SMD en niños, el cual representa el 4% de las hemopatías malignas en menores de 14 años (Guillén et al., 2013), y se asocian a enfermedades cromosómicas como la trisomía del par 21 (síndrome de Down) y la trisomía 8 (Fernández & Hernandez, 2000). El diagnóstico de este síndrome en humanos está plagado de desafíos, ya que ni las citopenias, así como tampoco la presencia de displasia, los sideroblastos en anillo de la médula ósea, el aumento de mieloblastos, ni las anomalías cromosómicas son específicos de los síndromes mielodisplásicos y, a menudo, se observan en personas sanas y con afecciones benignas como la deficiencia de vitamina B12 (Gangat et al., 2016). Por lo tanto, se hace difícil llegar a un diagnóstico definitivo para esta patología tanto en medicina humana como en el campo veterinario.

En gatos se realizó un estudio retrospectivo de informes clínicos de médula ósea en el Centro Médico Veterinario de la Universidad de Minnesota, el cual reporta que clasificar los SMD parece ser útil para predecir la gravedad de los signos clínicos y el pronóstico (Weiss, 2006c). En este estudio, los gatos con SMD-EB (SMD con exceso de blastos) tuvieron una enfermedad más grave, con tiempos de supervivencia uniformemente cortos, siendo la fiebre, los vómitos y la diarrea los signos asociados. Por el contrario, los gatos con SMD-RC (SMD con citopenia refractaria) tuvieron signos clínicos menos graves y sobrevivieron durante 1 año o más. Si bien en este estudio el 36% de los gatos fueron positivos en las pruebas de infección por FeLV (Virus de la leucemia felina), la supervivencia no pareció verse afectada por el estado de infección (Weiss, 2006a).

En relación a los caninos, hay pocos estudios que proporcionan información respecto al SMD. Un estudio realizado en un hospital veterinario (Centro Médico Veterinario de la Universidad de Minnesota) reportó que, de 61 muestras de médula ósea, el SMD con exceso de blastos fue el más común con una aparición de un 26% (16 muestras), mientras que el SMD con citopenia refractaria fue observado en menor número con una aparición del 11% (7 muestras) de los animales muestreados (Weiss, 2006b). Otro estudio examinó médulas óseas de 267 perros, de los cuales, 13 perros (4,8%) presentaron SMD, y dentro de estos, 9 (69%) se sub clasificaron como síndrome mielodisplásico con exceso de blastos (SMD-EB) y 4 (30%) se sub clasificaron como síndrome mielodisplásico con anemia refractaria (SMD-AR) (Weiss & Aird, 2001). En conjunto, estos estudios sugieren que el SMD-EB es la forma más común de presentación del SMD, siendo el SMD-AR la variedad menos observada y de la cual hay menos información disponible.

Basándose en estudios, Weiss (2006b) desarrolló un algoritmo diagnóstico para definir los principales trastornos de la médula ósea en perros (Figura 11).

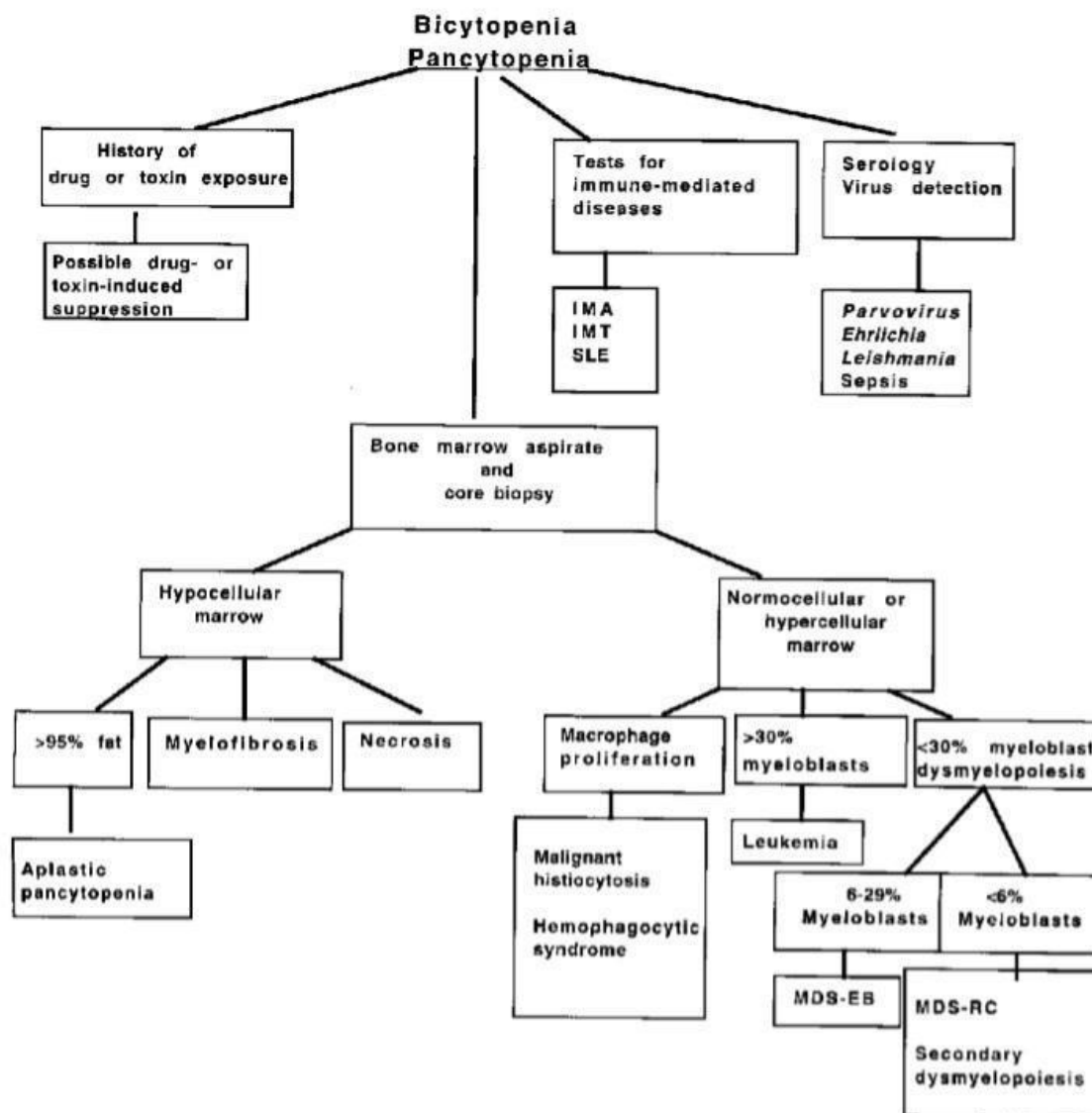


Figura 11. Algoritmo de diagnóstico para trastornos importantes de la médula ósea en el perro que resultan en bicitopenia o pancitopenia. La evaluación inicial debe incluir una búsqueda de exposición a drogas o toxinas; evaluación de enfermedades inmunomediadas, incluida la anemia inmunomediada (IMA), la trombocitopenia inmunomediada (IMT) y el lupus eritematoso sistémico (LES); y serología, detección de virus y cultivo bacteriano para la detección de agentes infecciosos. Posteriormente, está indicado el examen de aspiración de médula ósea y biopsia central. Las afecciones que causan médula ósea hipocelular incluyen pancitopenia aplásica (definida como 0,95% del espacio de la médula reemplazado por tejido adiposo), mielofibrosis y necrosis. Las condiciones asociadas con la médula ósea normocelular o hiper celular incluyen leucemia (definida como 0,30% de células blásticas), benigna (es decir, síndrome hemofagocítico) y maligna (es decir, histiocitosis maligna), trastornos de la proliferación de macrófagos y dismielopoyesis. La dismielopoyesis se diferencia en: síndrome mielodisplásico con exceso de mieloblastos (MDS-EB), síndrome mielodisplásico con citopenia refractaria (MDS-RC) y dismielopoyesis secundaria. Tomado de Weiss (2006b).

4.4.3 SMD-AR en caninos: presentación, signos clínicos, diagnóstico y tratamiento

En relación al SMD-AR, variedad poco frecuente y con escasa bibliografía en caninos, se ha reportado que los perros diagnosticados suelen tener más de 7 años y que no existe predilección por raza (Weiss, et al., 1985; Weiss, & Smith, 2000). El inicio de la enfermedad es insidioso, presentando letargo e intolerancia al ejercicio, y al examen físico se observan mucosas pálidas, aumento de la frecuencia cardíaca y respiratoria,

y soplo cardíaco relacionado a la anemia. (Weiss, 2010). Para el diagnóstico del SMD, se debe realizar el estudio tanto de sangre periférica como de médula ósea mediante citomorfología por aspirado. En sangre periférica es imprescindible realizar hemograma con recuento de reticulocitos (para evaluar regeneración) y frotis para valorar rasgos displásicos. Al tratarse de un diagnóstico de exclusión, es obligación descartar otras causas de anemia no regenerativa como deficiencia de hierro, vitamina B12 y ácido fólico, parámetros de función tiroidea, hepática y renal, eritropoyetina y serología para detección de enfermedades víricas y toxicidad a fármacos (Leal et al., 2020).

Las alteraciones hematológicas del SMD-AR se ha caracterizado como anemia no regenerativa, normocítica normocrómica sin leucopenia o trombocitopenia y con médula ósea normocelular o hipercelular con una relación mieloide:eritroide (M:E) < 1, que tiene características de displasia frecuentemente limitadas a la serie eritroide (binucleación, puentes intracitoplasmáticos o internucleares, megaloblastosis, fragmentación nuclear y maduración asincrónica) (Weiss & Aird, 2001). Además, se ha reportado que los rubriblastos varían entre el 7 y el 18% y los mieloblastos representan menos del 6% de todas las células nucleadas de la médula ósea (Weiss, 2006). Luego de diagnosticar la enfermedad, se ha reportado en caninos una sobrevida de días a meses según la gravedad de las citopenias, y dado que es considerada una enfermedad rara, el desarrollo de estudios terapéuticos es un gran desafío (Jark et al., 2017). En caninos si bien los SMD están considerados como anomalías no neoplásicas de la médula ósea (Evans & Gorman, 1987), han sido descritos como preleucemias, similares a las observadas en humanos, ya que se ha reportado que algunos casos de SMD en caninos progresan a leucemia mieloide aguda (Couto & Kallet, 1984). En humanos se sabe que esta progresión se correlaciona directamente con el porcentaje de mieloblastos en la médula ósea (Kouides & Bennett, 1992) y dado que en el SMD-AR el porcentaje de mieloblastos en la médula ósea es menor al 5%, esta progresión de la enfermedad es de riesgo bajo (Gotze & Platzbecker, 2018). Por lo tanto, el pronóstico está determinado por el porcentaje de blastos (tanto en médula ósea como en sangre periférica) y el número y grado de citopenias. En perros el pronóstico de esta enfermedad es malo, y aunque se han evaluado muchos fármacos para su tratamiento, aún no se ha establecido un protocolo adecuado (Hiraoka et al, 2007). En relación al tratamiento, en humanos se utilizan las medidas de apoyo como son las transfusiones de sangre para corregir la anemia, y medicamentos aprobados por la FDA (Food and Drug Administration), pero ninguno es curativo. La única terapia curativa demostrada es el trasplante alogénico (donante humano emparentado o no) de células madre, con expectativas de curación del 40-60% (List, 2002). En un estudio llevado a cabo por Fernández et al. (1997), se utilizó ácido trans-retinoico (ATRA) como tratamiento en pacientes humanos con SMD-AR. El ATRA es un potente inductor de diferenciación y crecimiento celular. En este estudio se obtuvo como beneficio una disminución de los requerimientos de transfusiones de glóbulos rojos y se observó una estabilización en las cifras de Hb, que, aunque estaban en valores subnormales, mantenían al enfermo hemodinámica y clínicamente compensado. En relación a los agentes estimulantes de la eritropoyesis, como son la eritropoyetina (EPO) (hormona natural sintetizada en riñón) o la darbepoetina (versión sintética de la eritropoyetina), tienen una tasa de respuesta del 40-50% en pacientes que no necesitan transfusiones, con una duración de la respuesta de aproximadamente 2 años (Gangat et al., 2016). Como alternativa, List et al. (2005) describen el uso de lenalidomida, un inmunomodulador que restaura la eritropoyesis y suprime la producción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), con

actividad hematológica en pacientes con síndromes mielodisplásicos de bajo riesgo y que no responden a la eritropoyetina, donde el 63% logró la independencia de la transfusión. En cuanto al uso de EPO recombinante humana en caninos, varios autores reportan diferentes respuestas al tratamiento. En este sentido, Bonne (1998) sugiere que la administración de EPO en caninos con SMD-AR logra el retorno a la eritropoyesis normal, estimulando la diferenciación de las células eritroides displásicas. Sin embargo, los resultados arrojados por Weiss (2000) indican que solo 2 perros de 4 con SMD-AR parecieron responder al tratamiento con eritropoyetina. De igual forma, se han utilizado terapias inmunomoduladoras para los SMD-AR en forma de terapia inmunosupresora. En este sentido, Bonne et al. (1998), utilizó la prednisolona como terapia inmunosupresora con el objetivo de disminuir la actividad fagocítica de los macrófagos sobre las células eritroides y la producción de mediadores proinflamatorios, no encontrando buenos resultados en el aumento del hematocrito.

4.4.4 Medicina transfusional como alternativa de tratamiento para el SMD-AR en caninos

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la transfusión de sangre como la transferencia de sangre o componentes sanguíneos de un sujeto (donante) a otro (receptor). Su objetivo es reponer cuando fuera necesario alguno de los componentes incluidos en la sangre, desde el punto de vista clínico, las principales razones para su uso son la de aumentar la capacidad de transporte de oxígeno; mejorar la hemostasia; aumentar la concentración de proteínas plasmáticas en animales hipoproteinéicos o hipovolémicos y suministrar inmunoglobulinas en animales inmunodeprimidos (Fragío et al., 2009). Hoy en día es una práctica de rutina en medicina humana y muy extendida en la medicina veterinaria, en especial para su aplicación en la clínica de pequeños animales. En caninos no hay información de cuál es el Hto por debajo del cual el paciente necesita transfusión. Este valor denominado gatillo para transfusión es variable en función de la rapidez con la que se haya producido el descenso del Hto, y de la causa que la genera (Green, 2002). La decisión de si el paciente necesita o no una transfusión no debe tomarse únicamente en base al valor del Hto, sino en función del grado de hipoxia tisular provocado por la anemia, el cual se identifica clínicamente por la presencia de taquicardia y / o taquipneas significativas, depresión mental o estupor, síncope y aumento significativo de los niveles sanguíneos de lactato (indicador de acidosis láctica por hipoxia tisular). Además, la causa de la anemia también es importante, si la anemia es regenerativa y es viable instaurar una terapia específica eficaz a corto plazo, quizás se puede prescindir de la transfusión. Teniendo en cuenta todo esto, en caninos con anemias agudas hipovolémicas no debería permitirse que el Hto disminuya por debajo de 25-30 %, mientras que en anemias crónicas el paciente puede compensar bien la anemia sin necesidad de transfusión hasta un Hto de 12-15% (Fragío et al., 2009).

Como es sabido, al trasplantar un tejido de un individuo a otro, el sistema inmune del organismo receptor reconoce componentes que no son propios, y se activan mecanismos que llevan a la lisis celular y la posterior muerte del tejido trasplantado. Básicamente, la respuesta inmune se dirige contra antígenos expresados en la superficie de las células. Los antígenos presentes en la superficie de la membrana celular de los glóbulos rojos se denominan "antígenos de grupos sanguíneos" y son los que definen el grupo sanguíneo de un animal (Tizard, 2009). En la especie canina

existen 8 grupos sanguíneos denominados DEA (Dog Erythrocyte Antigen): el DEA 1 produce fenotípicamente los antígenos DEA-1.1 y DEA-1.2, DEA-3, DEA-4, DEA-5, DEA-6, DEA-7 y DEA-8, siendo el más importante en la medicina transfusional el DEA 1.1 por provocar un gran riesgo de reacciones adversas, debido a su mayor poder antigénico (Hohenhaus, 2004). Los caninos (al contrario de lo que sucede en los felinos) no nacen con anticuerpos preformados (aloanticuerpos) contra otros grupos sanguíneos, a no ser que haya recibido una transfusión previa y haya desarrollado anticuerpos contra el grupo sanguíneo del donante. Así pues, un paciente DEA 1.1 negativo formará anticuerpos anti-DEA 1.1 si es transfundido con sangre DEA 1.1 positivo. En caso de una nueva transfusión en iguales condiciones, los anticuerpos previamente generados provocarán una pérdida prematura de los eritrocitos transfundidos, disminuyendo la eficacia terapéutica de la transfusión (Hale, 1995). El tiempo que se tarda en sintetizar cantidades significativas de anticuerpos contra otros grupos sanguíneos luego de una transfusión es de 4 a 5 días, por lo tanto, no es necesario realizar pruebas de compatibilidad antes de la primera transfusión, ni tampoco antes de la siguiente si no han transcurrido más de 5 días, siendo necesario realizarlas pasados esos días (Fragío et al., 2009). Por lo expuesto anteriormente se considerará a un perro como donante universal aquel que sea negativo para el antígeno DEA 1.1, existiendo en la actualidad test comerciales para determinar si un perro es positivo o negativo a dicho antígeno. Los demás sistemas sanguíneos poseen poca importancia clínica en transfusiones incompatibles, aunque siempre se verá afectada la vida media de los eritrocitos.

Pruebas de compatibilidad sanguínea: Además de las pruebas para detectar la presencia de antígenos del grupo sanguíneo en la membrana eritrocitaria, es posible realizar las pruebas cruzadas o pruebas de compatibilidad mayor y menor (crossmatching). Esta, es una prueba de hemoaglutinación y determina la posible presencia de anticuerpos (Ac) en el plasma del donante y del receptor que pudieran dar lugar a reacciones de incompatibilidad, debiendo realizarse en caninos cuando no sea posible determinar el grupo sanguíneo y cuando el paciente haya recibido una transfusión previa (Fragío et al., 2009).

La prueba de reacción cruzada mayor comprueba si el receptor posee anticuerpos frente a los antígenos eritrocitarios del donante (poniendo en contacto plasma del receptor con glóbulos rojos del donante), mientras que la prueba de reacción cruzada menor comprueba si el plasma del donante contiene anticuerpos frente a los antígenos de los eritrocitos del receptor (Fragío et al., 2009). Si se produce hemólisis y/o aglutinación en la reacción cruzada mayor, no se podrá realizar la transfusión (el receptor tiene anticuerpos contra los eritrocitos del donante), y si se produce en la reacción cruzada menor (el donante tiene anticuerpos contra el receptor), se podrá realizar la transfusión ya que la cantidad de Ac incluida en la sangre a transfundir no implica riesgos graves, aunque sí hay que realizarlo vigilando estrechamente al paciente (Fragío et al., 2009). Además, al realizarse estas pruebas de reacción cruzada, también se incluye una reacción control, en la que se mezclan eritrocitos y plasma del receptor con el fin de asegurar una técnica correcta.

Para realizar una exitosa transfusión, hay algunos requisitos generales que debe cumplir el donante canino, y que Pellegrino et al. (2023) describieron, resumiendo los mismos a continuación:

- Adultos jóvenes, entre 2 y 8 años de edad, en buen estado general de salud, y que estén al día con las vacunas y las desparasitaciones. Es deseable realizar tratamiento preventivo contra endo y ectoparásitos 1 mes antes de la donación.
- Animales que no hayan recibido transfusiones.
- Que tengan un peso mínimo de 25 kg para poder extraer un volumen significativo de sangre sin riesgos.
- Libre de enfermedades transmisibles por vía hematógena (variable según zona geográfica): Ehrlichiosis, Leishmaniosis, Filariosis, Babesiosis y Anaplasma.
- Analítica mínima recomendada: hemograma completo, incluyendo examen de frotis en busca de hemoparásitos, con un Hto mínimo de 40%.

En relación a la metodología, se ha descrito que el mejor punto para extraer sangre de un donante es la vena yugular (Lucas et al., 2004), se ubica al animal en decúbito lateral, se rasura el cuello, se limpia la zona de forma aséptica y se cánula con la aguja. Si se utiliza bolsa, esta se mantendrá más baja que el paciente para que la sangre fluya por gravedad y en agitación continua (manual o mecánica) hasta completar el volumen deseado. El volumen máximo de sangre que puede extraerse en caninos es de hasta 20 ml/kg cada 4 semanas, y no es necesario reponer con fluidos el volumen extraído (Fragío et al., 2009). En relación al receptor, la transfusión se puede administrar en cualquier vena accesible, normalmente yugular o cefálica, y debe completarse en un período máximo de 4 horas para evitar riesgo de crecimiento de microorganismos. Es importante resaltar la importancia de monitorizar al paciente hasta 1 - 2 horas después de realizada la transfusión, para detectar precozmente posibles signos de reacciones adversas, controlando pulso, frecuencia cardíaca y respiratoria, temperatura y color de mucosas (Madriz, 2014).

5. OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS

5.1 Objetivo general

Contribuir al conocimiento del síndrome mielodisplásico en caninos mediante la utilización de métodos paraclínicos, aportando al diagnóstico y al tratamiento de esta patología.

5.2 Objetivos específicos

En un canino con síndrome mielodisplásico:

- Detallar los hallazgos hematológicos (recuento eritrocitario, hemoglobina, hematocrito, índices hematimétricos, conteo de reticulocitos, conteo plaquetario, leucocitos totales, recuento leucocitario diferencial y evaluación del frotis sanguíneo) y evaluar su evolución.
- Describir los hallazgos de la bioquímica sérica (perfil renal: urea y creatinina; funcional hepático: proteínas totales, albúmina, globulinas, alanina-amino transferasa, aspartato-amino transferasa, fosfatasa alcalina sérica, bilirrubina total; y perfil lipídico: colesterol y triglicéridos).
- Estudiar los hallazgos citológicos por punción de médula ósea.
- Definir las diferentes herramientas terapéuticas a emplear y describir su respuesta.

6. PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

6.1 Historia clínica

El día 17 de febrero del 2023, se presenta a consulta en el Hospital de la Facultad de Veterinaria, UdelaR, "Nano" (Figura N°12), canino macho entero, raza Shih-tzu, de 6 años. El paciente se presenta para segunda opinión frente a un cuadro de decaimiento, anorexia y anemia arregenerativa. En el Hospital de la Facultad de Veterinaria se realizó la identificación del paciente asignándole el número de ficha 0365-23 donde se registró nombre, raza, sexo, edad, estatus reproductivo y datos del propietario. Se realizó la anamnesis correspondiente, obteniendo la siguiente información:

- Anamnesis sanitaria: presenta vacunas al día
- Anamnesis ambiental: vive en apartamento con otro perro adulto
- Anamnesis remota fisiológica: entero.
- Anamnesis próxima fisiológica: recibe alimentación blanda en paté en forma forzada.
- Anamnesis próxima patológica: en diciembre del 2022, "Nano" visitó a su veterinaria particular, siendo el motivo de consulta "queda paralizado de las patitas de atrás e ido mentalmente, luego se le pasa". El veterinario actuante indicó exámenes colaterales de sangre, orina, electrocardiograma, ecocardiograma, ecografía abdominal, rayos X de tórax y le realizó pase a consulta con neurólogo por posible epilepsia. Todos los estudios resultaron normales excepto el hemograma realizado donde se observó la presencia de anemia normocítica y normocrómica con anisocitosis. El paciente venía con un plan terapéutico anterior, se le había administrado Doxiciclina como tratamiento contra hemoparásitos y corticoides que al no arrojar resultados positivos fueron suspendidos.



Figura 12. Nano, canino macho, entero, raza Shih-tzu, 6 años.

Al realizar el examen objetivo general se observó que el paciente estaba en estado de alerta, estado de carnes flaco (peso 3,8 Kg), con alopecias bilaterales en zona de tronco, mucosas pálidas (Figura N°13), presentaba soplo sistólico y el resto sin particularidades. En primera instancia se indicó los siguientes análisis colaterales que fueron realizados en el Laboratorio de Análisis Clínicos de Facultad de Veterinaria: hemograma con recuento de reticulocitos, perfil renal, perfil hepático, perfil lipídico y perfil tiroideo.

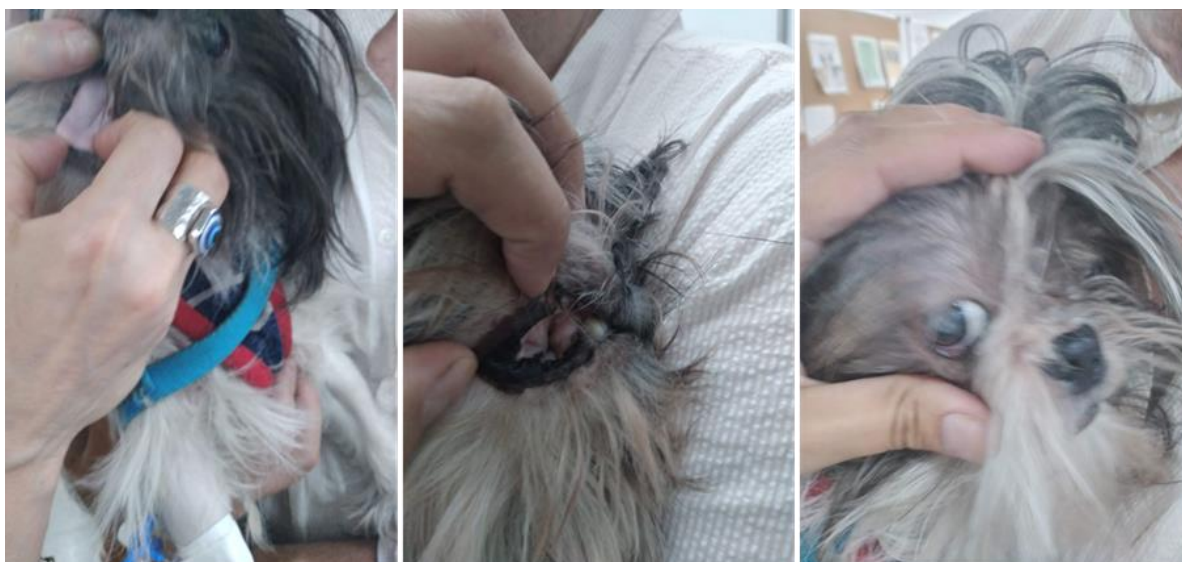


Figura N° 13. Paciente Nano con signos de palidez en lengua, mucosa oral y ocular.

6.2 Extracción y procesamiento de la muestra de sangre

Para realizar la extracción de sangre se utilizó mariposa 21 G acoplada a jeringa de 5 mL. La vena de elección para la toma de muestra fue la vena cefálica, realizándose la preparación aséptica de la zona previa a la punción, con una tricotomía y aplicación de alcohol etílico al 70%. Se aplicó una ligadura sobre la articulación del codo para interrumpir el retorno venoso y lograr ingurgitar el vaso para posteriormente realizar la venopunción y obtener la muestra. Para transferir la sangre al tubo, se extrajo previamente la aguja de la jeringa y, una vez destapado el tubo, se introdujo la punta de la jeringa apoyándola sobre la pared interna del tubo, y mediante una ligera presión sobre el émbolo, la sangre difunde con suavidad a lo largo de la superficie interna, acorde a lo descrito por Orpet & Welsh (2011).

Para la realización del hemograma, la sangre se colectó en tubo con EDTA ya que se requiere sangre anticoagulada, la cual fue analizada en el analizador hematológico automatizado Urit-5160 vet. A su vez, se realizó frotis sanguíneo el cual fue teñido utilizando la tinción May Grunwald-Giemsa, realizando posteriormente el conteo diferencial y la evaluación de la morfología celular con un microscopio óptico Olympus CX23.

En el caso de la bioquímica sérica se utilizó sangre sin anticoagulante, y la muestra fue centrifugada por 10 minutos a 4000 rpm con el objetivo de obtener el suero, el cual fue procesado en el equipo CB 350i de Wiener (Wiener Lab, Rosario, Argentina) para obtener resultados de perfil hepático, renal y lipídico. Para el perfil tiroideo se utilizó la técnica de quimioluminiscencia a través del equipo Immulite 1000.

6.3 Resultados de hemograma, perfil renal, hepático, lipídico y tiroideo

En el hemograma del paciente se observó una disminución en la cantidad de eritrocitos, así como hematocrito y hemoglobina disminuidos, indicando estos tres parámetros la presencia de anemia. A su vez, el VCM se encontró dentro del rango de referencia y el CHCM por debajo, y el recuento de reticulocitos se encontró por debajo de 95.000 reticulocitos/uL, lo cual en conjunto, indican la presencia de anemia normocítica, hipocrómica no regenerativa (Tabla N° 2). La línea blanca y las plaquetas se encontraron dentro de los rangos de referencia (datos mostrados en anexo). A su vez, los valores del perfil renal (Tabla N° 3), lipídico (Tabla N° 5) y tiroideo (Tabla N° 6) se encontraron dentro de los valores de referencia. En cuanto al funcional hepático (Tabla N°4) las enzimas AST (aspartato aminotransferasa), ALT (alanina aminotransferasa) y FAS (fosfatasa alcalina sérica) se muestran aumentadas según los rangos de referencia para la especie. La ALT y FAS son las más utilizadas en caninos para detectar posibles lesiones hepato-celulares y debe tomarse en cuenta la magnitud del incremento para relacionarla con la gravedad del daño, un incremento 2 veces mayor al rango indica daño leve, mientras que un daño severo muestra un incremento de 50 veces el rango (Harvey, 2012). Cabe destacar que el paciente presentaba frecuentemente dermatitis alérgica y se recurría a la implementación a largo plazo de clorhexidin plus (laboratorio unimedical), un producto de administración tópica conteniendo clorhexidina como desinfectante y triamcinolona como antialérgico. La triamcinolona es un glucocorticoide sintético que siendo utilizado de forma prolongada provoca cushing iatrogénico, esto puede afectar el hígado y generar

un aumento en los niveles de estas enzimas influyendo en el metabolismo y la función hepática (de hecho, el paciente presentó Cushing iatrogénico ocasionado por la implementación crónica de este fármaco).

Con todos estos resultados quedó descartada la posibilidad de que el paciente estuviera cursando una anemia secundaria. Por tal motivo, se decidió en una segunda instancia realizar citología de médula ósea para su evaluación y una transfusión sanguínea por la gravedad de los resultados de la línea roja del hemograma.

Tabla 2. Primer eritrograma de paciente Nano.

	Valores de Nano	Valores de referencia
Eritrocitos (mill/uL)	0.84	5.5-8.5
Hb (g/dL)	1.9	12-18
Hto (%)	6.3	37-55
VCM (fl)	75	60-77
HCM (pg)	22.6	19.5-24.5
CHCM (g/dL)	30.2	33-36
Reticulocitos (/uL)	17600	<95000

Hb: hemoglobina, Hto: hematocrito, VCM: volumen corpuscular medio, HCM: hemoglobina corpuscular media, CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media.

Tabla 3. Perfil renal del paciente Nano.

	Valores de Nano	Valores de referencia
Urea (mg/dl)	36,02	15-60,3
Creatinina (mg/dl)	0,30	0,5-1,4

Tabla 4. Funcional hepático del paciente Nano.

	Valores de Nano	Valores de referencia
Albúmina (g/dl)	3.1	2.8-3.7
Globulina (g/dl)	3.08	
PT (g/dl)	6.2	5.2-7.9
AST (U/L)	63	20-56
ALT (U/L)	339	18-97
FAS (U/L)	2130	17-111
Bil T (mg/dl)	0,2	0,0-0,6

PT: proteínas totales, AST: Aspartato aminotransferasa, ALT: Alanina aminotransferasa, FAS: Fosfatasa alcalina sérica, Bil T: bilirrubina total.

Tabla 5. Perfil lipídico del paciente Nano.

	Valores de Nano	Valores de referencia
Colesterol (mg/dl)	153	150-275
Triglicéridos (mg/dl)	71	30-200
HDL (mg/dl)	100,35	70-140
LDL (mg/dl)	38,45	40-90
VLDL (mg/dl)	14,20	

HDL: High density lipoprotein, LDL: Low-Density Lipoprotein, VLDL: very low-density lipoprotein.

Tabla 6. Perfil tiroideo del paciente Nano

	Valores de Nano	Valores de referencia
TSH canina (ng/ml)	0,25	0,03-0,33
T4 L canina (ng/dl)	1.65	0,69-2,50
T4 T canina (ug/dl)	1,42	0,80-3,50

T4 L: T4 Libre, T4 T: T4 Total

6.4 Extracción de médula ósea, procesamiento y evaluación de la muestra citológica:

El diagnóstico del paciente se apoyó en el estudio de la médula ósea, para ello se realizó una biopsia por aspiración de médula ósea. Para este procedimiento, se tomó la muestra en el ala del ilion. Se preparó la piel realizando tricotomía y desinfección de la zona con alcohol 70%. Se utilizó como anestésico local lidocaína al 2% en la piel y periostio en el punto de punción. La toma de muestra de médula ósea se realizó utilizando jeringa de 20 mL con aguja de biopsia 18G. En esta oportunidad la toma de muestra se realizó sin anticoagulante, y por tal motivo se procedió inmediatamente a realizar la extensión en un portaobjetos (Cowell et al., 2009). Una vez realizado el frotis de fibras de médula ósea, los portaobjetos se secaron al aire y a continuación se les realizó la tinción May Grunwald-Giemsa. Los preparados fueron evaluados mediante microscopio óptico Olympus CX23, de acuerdo con lo descrito por Cowell et al. (2009).

Resultado de la evaluación celular: médula ósea de celularidad conservada de aspecto polimorfo, siendo dificultosa su obtención. Relación G-E 0.88, presencia de las series mieloides en diferentes estadios madurativos presentando las mismas alteraciones dismórficas (puentes intracitoplásmicos en eritroblastos) (Figura N°14). En el sector linfoplasmocitario se observa 17 % de linfocitos de tamaño pequeño de aspecto maduro. En la zona puncionada no se observaron elementos de origen extrahematopoyético. En suma, médula ósea con elementos de dishemopoyesis a valorar en el contexto clínico del paciente.

Es importante mencionar que la relación granulocítica-eritroide (G-E) describe la proporción entre las células de la serie blanca y serie roja que se producen en la médula. En condiciones normales esta relación se encuentra en alrededor de 1 (0,75:1 a 2:1) (Aceña & Gascón, 2001). En el caso de Nano esta relación G-E se encuentra dentro de los valores de referencia tomando en cuenta la celularidad de la muestra y la edad del paciente.

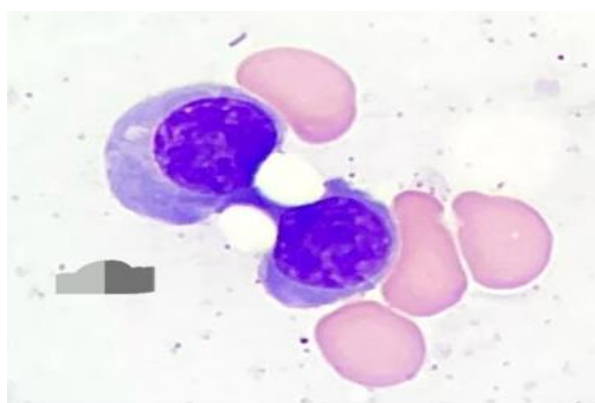


Figura 14. Puente intracitoplasmático en eritroblasto. Tomado de internet.
https://www.instagram.com/hemato_notas_lab/p/C0j4oI6ROJV/

En función de todos los resultados obtenidos, en los cuales se observó alteración de la línea roja en el hemograma (anemia normocítica hipocrómica no regenerativa) pero no se observó ninguna alteración a nivel renal, hepático (a excepción de las enzimas hepáticas aumentadas explicado por el cushing iatrogénico), lipídico, tiroideo descartamos que el origen de la anemia sea secundario a otra patología. Sumado a esto, con el resultado de la citología de la médula ósea, específicamente la presencia de puentes intracitoplasmáticos en eritroblastos que indican dishemopoyesis de la línea roja, nos planteamos el diagnóstico de síndrome mielodisplásico- anemia refractaria.

7. TRATAMIENTO

7.1 Transfusión de sangre entera

Se realiza la primera transfusión de sangre entera, el amable donante, un canino macho raza cimarrón (de nombre Raba), reunía todas las características necesarias para tal objetivo. En primer lugar, se procedió a realizar pruebas cruzadas, también llamadas pruebas de compatibilidad mayor (crossmatching), centrifugando 1 mL de sangre del donante (Raba) y por separado, 1 mL de sangre del receptor (Nano). Sobre un portaobjetos se colocó 1 gota de plasma de Nano con una gota de eritrocitos del donante, se dejó incubar 2-5 minutos, y se observó al microscopio si existía aglutinación, lo cual indicaría incompatibilidad, dando en este caso un resultado negativo, siendo por lo tanto compatibles e iniciándose el tratamiento (Figura N° 15).

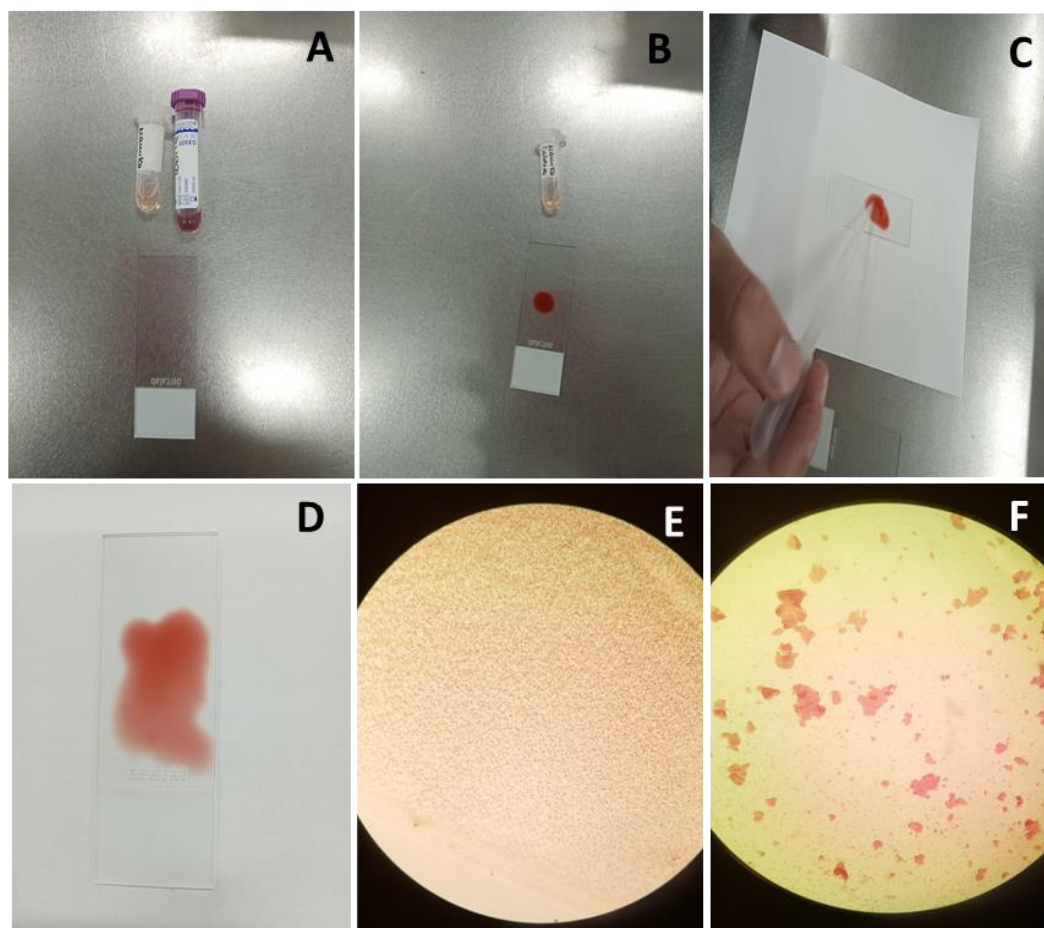


Figura 15. Prueba de compatibilidad mayor. Imágenes a simple vista: A) foto de eritrocitos de Nano y plasma del donante, B) gota de eritrocitos de Nano en portaobjetos y plasma listo para mezclar, C) mezclado de eritrocitos de Nano y plasma del donante, D) resultado negativo (sin aglutinación). Imágenes microscópicas: E) resultado negativo (sin aglutinación), F) ejemplo de resultado positivo (presencia de aglutinación).

En total se realizaron 10 transfusiones sanguíneas con diferentes donantes, las cuales fueron cada vez más espaciadas en el tiempo, las primeras se realizaron cada 3 semanas una de otra, luego cada 4 semanas y las últimas cada 5 semanas. El criterio tomado para decidir el momento óptimo de realización de la transfusión fue la disminución de los valores de la serie roja en hemogramas seriados los cuales mostraban recuperación post-transfusión.

7.1.1 Reacciones adversas de la transfusión sanguínea

Las reacciones adversas descritas después de realizar una transfusión pueden clasificarse en inmunomediadas o no inmunomediadas y ser subdivididas a su vez en agudas (aparecen en minutos u horas) o demoradas (aparecen en días o semanas (Harrell, 1997). Las reacciones inmunomediadas son reacciones hemolíticas agudas o demoradas, siendo las agudas más peligrosas ya que pueden ocasionar signos de shock anafiláctico (temblores, convulsiones, taquicardia o bradicardia, taquipnea, aumento de temperatura, hipotensión, vómitos, isquemia renal, coagulación intravascular diseminada y muerte). Otra reacción inmunomediada aguda frecuente

es el exantema cutáneo o urticaria, pero rara vez con peligro de vida del paciente, y suele tratarse satisfactoriamente con corticoides o regresando espontáneamente (Harrell, & Kristensen, 1995). Las reacciones no inmunomediadas pueden ocasionar hemólisis por mal manejo de la técnica (velocidad excesiva), eritrocitos viejos, choque endotóxico por sangre contaminada con gérmenes y enfermedades infectocontagiosas.

En nuestro caso, durante la segunda transfusión realizada a Nano 3 semanas después de la primera, en la cual utilizamos el mismo donante previa realización del crossmatch, observamos a los 15 minutos signos de reacción inmunomediada aguda, presentando el paciente blefaritis, pápulas en abdomen e intenso prurito (Figura N° 16). Como respuesta a esta reacción adversa instauramos un tratamiento anafiláctico intravenoso con corticoesteroides de acción rápida, dexametasona 1 mg/Kg (laboratorio Dispert), y antihistamínicos difenhidramina 1 mg/kg (laboratorio Dispert), respondiendo favorablemente.



Figura 16. Signos de reacción inmunomediada aguda. A) Paciente con blefaritis, B) pápulas en abdomen, C) administración de tratamiento anafiláctico intravenoso, D) paciente Nano recuperado al cabo de 1 hora.

7.2 Medicación administrada

Tomando como referencia los datos obtenidos en los diferentes estudios colaterales y el estado clínico del paciente, además de las transfusiones previamente descritas, se instauró un plan terapéutico de sostén, que fue cambiando a lo largo del proceso según las necesidades. En primera instancia, junto con la primera transfusión realizada, comenzamos con Eritrogen (EPO) de laboratorio Iclon, 2 dosis por semana de 1333 UI cada una, administrada de forma subcutánea y vitamina B12 (laboratorio Ripoll). A su vez, como parte del tratamiento se administró hierro (Hierro dex de laboratorio Ripoll) a una dosis de 120 mg intramuscular cada 20 días, dado que la hipocromía en el eritrocito es una disminución en la intensidad de la coloración normal por disminución de su contenido en hemoglobina, característica de la anemia ferropénica en el perro (Martínez de Merlo, 2008).

Es interesante resaltar que luego de 8 transfusiones, habiendo pasado 7 meses desde el comienzo, y manteniendo el tratamiento de sostén previamente mencionado, los niveles de hematocrito y hemoglobina se mantuvieron siempre por debajo de los valores de referencia (Tabla N° 7) Nano continuó con anemia arregenerativa siendo normocítica (tamaño de eritrocito normal) según el VCM y manteniendo la concentración de hemoglobina por eritrocito (CHCM) normocrómica. Habiendo superado el episodio de hipercortisolismo iatrogénico se decidió complementar el tratamiento con prednisolona a dosis de 0,5 mg/kg, respondiendo satisfactoriamente al tratamiento ya que, a partir de este momento, solo fueron necesarias 2 transfusiones más, logrando una estabilización clínica con niveles de eritrocitos, hematocrito y hemoglobina muy cercanos al valor de referencia sin necesidad de realizar transfusiones posteriores.

Tabla 7. Evolución en el tiempo de valores de la serie roja sin tratamiento y post transfusiones.

	Valores de ref	Nano S/T	Nano P/T 1	Nano P/ T3	Nano P/ T6	Nano P/T 8	Nano P/T 10
Eritrocitos (mill/uL)	5.5-8.5	0.84	2.41	7.11	4.6	2.46	3.85
Hb (gr/dL)	12-18	1.9	18.2	9.7	11	5.6	9.5
Hto (%)	37-55	6.3	5.4	27.1	32.6	16.9	28.9
VCM (fl)	60-77	75	75.5	65.9	70.9		75.1
HCM (pg)	19.5-24.5	22.6	22.4	23.6	23.9		24.7
CHCM (g/dL)	33-36	30.2	29.7	35.8	33.7		32.9
Reticulocitos (/uL)	<95000	17600	15200	15200	17500		115900

Hb: hemoglobina, Hto: hematocrito, VCM: volumen corpuscular medio, HCM: hemoglobina corpuscular media, CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media, S/T: sin tratamiento, P/T: post transfusión.

8. SITUACIÓN ACTUAL

En la actualidad, Nano ha recuperado peso (5.150 kg), continua con suplementos de hierro (70 mg cada 20 días) y vitamina B12, con eritrogen (1300 UI) 2 veces por semana y prednisolona (0,5 mg/Kg cada 24 hs), observando una mejoría notoria en los valores del hemograma 1 año después, sin la necesidad de transfusión (Tabla N° 8). En conclusión, podemos sugerir que el tratamiento instaurado podría ser una opción a implementar en casos de anemia refractaria cuando hay un componente inflamatorio o autoinmune en el síndrome mielodisplásico. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la respuesta puede ser variable, ya que, según la bibliografía consultada, algunos pacientes experimentan una mejoría en los recuentos sanguíneos y síntomas, mientras que otros pueden no mostrar respuestas significativas. Al momento, nuestro paciente ha logrado mejorar su calidad de vida. Dado que la gravedad del SMD está determinada no solo por el porcentaje de blastos y número y grado de citopenias, sino que también existen otros determinantes que influyen en la supervivencia del paciente como ser la edad, las enfermedades preexistentes y la dependencia transfusional, podemos visualizar un pronóstico esperanzador para Nano.

Tabla 8. Valores de la serie roja de Nano 1 año después sin transfusiones

	Valores de ref	Nano S/T	Nano C/TTO 1 año después
Eritrocitos (mill/uL)	5.5-8.5	0.84	5.21
Hb (gr/dL)	12-18	1.9	12.4
Hto (%)	37-55	6.3	36.2
VCM (fl)	60-77	75	69.5
HCM (pg)	19.5-24.5	22.6	23.8
CHCM (g/dL)	33-36	30.2	34.3
Reticulocitos (/uL)	<95000	17600	50500

Hb: hemoglobina, Hto: hematocrito, VCM: volumen corpuscular medio, HCM: hemoglobina corpuscular media, CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media, S/T: sin tratamiento, C/TTO: con tratamiento farmacológico sin transfusiones sanguíneas.

Como reflexión final, y teniendo en cuenta que existen muy pocos reportes de esta enfermedad en caninos, queremos resaltar el éxito obtenido con Nano luego de instaurar los distintos tratamientos, además de que ha sido el primer paciente diagnosticado con esta enfermedad en el Hospital de la Facultad de Veterinaria. Esperamos que esta tesis aporte al conocimiento clínico, paraclínico y terapéutico de esta enfermedad, e impacte en la sobrevida de los pacientes caninos que en la actualidad cumplen un rol muy importante en nuestra vida familiar.

9. BIBLIOGRAFÍA

- Abreut, R.G. (2019). *Reevaluación de 54 casos de SMD según la clasificación de la OMS 2016* [Trabajo de fin de grado, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid]. UBA Doc. <https://uvadoc.uva.es/handle/10324/36460>
- Aceña, M.C., & Gascón, M. (2001). Las alteraciones de la médula ósea en el perro y el gato., *Clínica veterinaria de pequeños animales, Revista oficial de AVEPA*, 21(3), 232-249.
- Alleman, A.R., & Harvey, J.W. (1992). The morphologic effects of vincristine sulfate on canine bone marrow cells. *Veterinary Clinical Pathology*, 22(2), 36-41.
- Arauz, M.S., Scodellaro, C.F., & Pintos, M.E. (2020). *Atlas de hematología veterinaria*. Edulp.
- Arber, D.A., Orazi, A., Hasserjian, R., Thiele, J., Borowitz, M.J., Le Beau, M.M., & Bloomfield, C.D. (2016). The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, 127(20), 2391-2405.
- Bacha, W.J. (2001). *Atlas de histología veterinaria* (2ª ed.). Inter- médica.
- Bennett, J.M., Catovsky, D., Daniel, M.T., Flandrin, G., Galton, D.A.G., Gralnick, H. R., & Sultan, C. (1982). Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *British Journal of Haematology*, 51(2), 189-199.
- Bonne, L.I., Knauer, K.W., Rapp, S.W., Stewart, J.F., & Modiano, J.F. (1998). Use of human recombinant erythropoietin erythropoietin and prednisone for treatment of myelodysplastic syndrome with erythroid predominance in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 213(7), 999-1001.
- Couto, C.G., & Kallet A.J. (1984). Preleukemic syndrome in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 184(11), 1389-1392
- Couto, C.G., & Nelson, R. (2020). *Medicina interna de pequeños animales* (6ª ed., pp. 2185-2216). Edra.
- Cowell, R., Tyler, R., Meinkoth, J., & Denicola, D. (2009). *Diagnóstico citológico y hematológico del perro y gato* (3ª ed.). Elsevier.
- Deldar, A., Lewis. H., & Bloom. J. (1988). Cephalosporin-induced changes in the ultrastructure of canine bone marrow. *Veterinary Pathology*, 25, 211-218.
- Evans, R.J., & Gorman, N.T. (1987). Myeloproliferative disease in the dog and cat: definition, etiology and classification. *Veterinary Record*, 121(19), 437-443.
- Feldman, B, F., Kaneko, J, J., & Farver, T, B. (1981). Anemia of inflammatory disease in the dog: ferrokinetics of adjuvant-induced anemia. *American Journal of Veterinary Research*, 42, 583-585.
- Fernández, N., Hernández, C., & Hernández, P. (1997). Tratamiento de los síndromes mielodisplásicos con ácido retinoico asociado con otros agentes inductores de la maduración celular. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 12(1), 22-28.

- Fernandez, N., & Hernandez, P. (2000). Síndrome mielodisplásico. Biología y clínica. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 16(1), 5-20.
- Fragío, C., Daza, M., & García, E. (2009). Transfusiones sanguíneas en perros y gatos. *Clínica veterinaria de pequeños animales, Revista oficial de AVEPA*, 29(4), 229-238.
- Fritz, D. (1999). Les affections de la moelle osseuse. *Prat Méd Chir Anim Comp*. 34. 329-335.
- Gangat, N., Patnaik, M.M., & Tefferi, A. (2016). Myelodysplastic syndromes: Contemporary review and how we treat. *American Journal of Hematology*, 91(1), 76-89.
- Geneser, F. (2000). *Histología sobre bases biomoleculares* (3ª ed.). Panamericana
- Germing, U. (2006). Validación prospectiva de las propuestas de la OMS para la clasificación de los síndromes mielodisplásicos. OMS. *Haematologica*, 9(11), 1596-1604.
- Götze, K.S., & Platzbecker, U. (2018). Old dogs, new tricks revisiting immune modulatory approaches for myelodysplastic syndromes. *HemaSphere*, 2(6), 162.
- Green, M. T. (2002). Transfusion Medicine. En *The Veterinary ICU Book* (pp. 189-201). Ed Teton New Media.
- Guananjan, P. (2009). *Clasificación de anemias en caninos y felinos de la ciudad de Chimal, la Rioja* [Trabajo final integrador, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Plata]. SEDECI. <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/128173>
- Guillén, M., Madero, L., Parra, L., Hernandez, C., Herrero, B., & Carceller, F. (2013). Transformación de síndrome mielodisplásico a leucemia linfoblástica aguda: 2 casos nuevos. *Anales de pediatría*, 78(6), 393-397.
- Hale, A.S. (1995). Canine blood groups and their importance in veterinary transfusion medicine. *The Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, 25, 1323-1332.
- Harrell, C.A., & Kristensen, A.T. (1995). Canine transfusions reaction and their management. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 25, 1333-1361.
- Harrell, K., Parrow, J., & Kristensen, A. (1997). Reacciones a transfusión. *Caes & Gatos*, 6, 18-28.
- Harvey, J.W. (2012). *Veterinary hematology a diagnostic guide and color atlas*. Elsevier.
- Harvey, J.W., Wolfsheimer, K.J., & Simpson, C.F. (1985). Pathologic sideroblasts and siderocytes associated with chloramphenicol therapy in a dog. *Veterinary Clinical Pathology*, 14(1), 36-42.
- Hiraoka, H., Hisasue, M., Nagashima, N., Miyama, T., Tanimoto, T., Watanabe, M., & Itamoto, K. (2007). A dog with Myelodysplastic Syndrome: chronic myelomonocytic leukemia. *Journal of Veterinary Medical Science*, 69(6), 665-668.

- Hohenhaus, A.E. (2004) Importance of blood groups and blood group antibodies in companion animals. *Transfusion Medicine Reviews*, 18(2), 117-126.
- Ide, K., Momoi, Y., Minegishi, M., Sekiguchi, M., Konno, K., & Iwasaki, T. (2003). A severe hepatic disorder with myelodysplastic syndrome, treated with cytarabine ocfosfate, in a dog. *Australian Veterinary Journal*, 81(1), 47-49.
- Jark, P.C., Romão, F.G., Venturini-Gatti, R.M., Barroe, F.S., Debil, P.C., Hacha, L.H., & Takahira, R.K. (2017). Myelodysplastic syndrome with blast excess in a dog. *Ars Veterinaria. Jaboticabal*, 33(2), 071-074.
- Kouides, P.A., & Bennett, J.H. (1992). Morphology and classification of myelodysplastic syndromes. *Hematology Oncology Clinics North America*, 6(3), 485-498.
- Leal, J.D., Sánchez, A., & Blanquer, M. (2020). Síndromes mielodisplásicos. *Medicine*, 13(20), 1115-24.
- List, A. (2002). New Approaches to the Treatment of Myelodysplasia. *The Oncologist*, 7(1), 39-49.
- List, A., Kurtin, S., Roe, D. J., Buresh, A., Mahadevan, D., Fuchs, D., Rimsza, L., Heaton, R., Knight, R., & Zeldis, J. B. (2005). Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *The New England Journal of Medicine*, 352(6), 549-557.
- Lopez, X. (2003). Hematopoyesis. *Fisiología humana*. 2da Ed. McGraw-hill. 329-336.
- Lucas, R.L., Lentz, K.D., & Hale, A.S. (2004). Collection and preparation of blood products. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 19(2), 55-62.
- MacEwen, E.G. (1996)a. Feline lymphoma and leukemias. En *Small Animal Clinical Oncology* (2ª ed., pp. 479-495). Saunders Company.
- MacEwen, E.G., & Young, K.M. (1996)b. Canine lymphoma and lymphoid leukemias. En *Small Animal Clinical Oncology* (2ª ed., pp. 451-479). Saunders.
- Madriz, E.A. (2014). *Manual de procedimientos para transfusiones sanguíneas en caninos* [Trabajo de graduación, Universidad Nacional Agraria]. Riuna. <https://repositorio.una.edu.ni/3239/>
- Manascero, A.R. (2014). *Atlas de hematología*. Pontificia Universidad Javeriana.
- Martínez de Merlo, E.M. (2008). *Atlas de citología clínica del perro y del gato*. Servet.
- Meder, A.R., Adagio, L.M., & Lattanzi, L.D. (2012). Eritrocitos. En *El hemograma en animales pequeños* (Vol. 1, pp. 15-55). Edunlpam.
- Meyer, D.J., & Harbey, J.W. (2000). Interpretación y diagnóstico. En *El laboratorio de medicina veterinaria* (2ª ed., pp. 23-30). Buenos Aires: Intermedica.
- Moraleda, J.M. (2017). *Pregrado de hematología* (4ª ed.). Luzán.

- Morales, M. (2010). Hemopatías malignas. En *Atlas de hemocitología veterinaria* (2ª ed., pp. 102-123). Servet.
- Orpet, H., & Welsh, P. (2011). *Handbook of Veterinary Nursing* (2nd ed.). Wiley-Blackwell.
- Pereira, M, Fidanza, M, Maubecin, E, Mira, G, De Lema, M. (2002) Primer caso de linfoma a grandes linfocitos granulares, diagnosticado en el Hospital Escuela de la FCV. (UBA) Rev. Med. Vet. 83. 178-180.
- Pellegrino, F., Irala, R., Marchionni, M., Risso, A., & Corrada, Y. (2023). Transfusión sanguínea en caninos. Suplemento técnico veterinario. *Revista del Colegio de Veterinarios de la Provincia de Buenos Aires*, 72(Supl., Técnico), 39-43.
- Reagan, W.J., Sanders, T.G., & DeNicola, D.B. (1999). Hematología veterinaria. En *Atlas de Especies Domésticas Comunes* (pp. 3-13). Barcelona: Harcourt.
- Ross, M.H, Pawlina, W. (2007) Histología. Texto y Atlas color con biología celular y molecular. 5ta Ed. Medica panamericana. 268- 303.
- Scodellaro, C., Pintos, M., Stornelli, M., & Arauz, M. (2006). Regenerative Anemia in dogs and cats. A bibliographic revision. Part I. *Veterinaria Cuyana*, 1(1), 22-28.
- Silbernagl, S., & Despopoulos, A. (2009). *Fisiología* (7ª ed.). Panamericana.
- Brooks, M.B., Harr, K. E., Seeling, D.M., Wardrop, K.J. & Weiss, D.J.(2010). Laboratory and Clinical Diagnosis of Anemia. En *Schalms Veterinary Hematology* (6^{ta} ed., pp.152-161). Wiley-Blackwell.
- Tizard, I. (2009). Antígenos eritocitarios e hipersensibilidad tipo 2. En *Introducción a la Inmunología Veterinaria* (pp. 347-357). Elsevier Saunders.
- Weiss, D.J., & Aird, B. (2001). Cytologic evaluation of primary and secondary myelodysplastic syndromes in the dog. *Veterinary Clinical Pathology*, 30(2), 67-75.
- Weiss, D.J. (2006a). A retrospective study of the incidence and classification of bone marrow disorders in cats (1996 – 2004). *Comparative Clinical Pathology*, 14, 179-185.
- Weiss, D. J. (2006b). A retrospective study of the incidence and the classification of bone marrow disorders in the dog at a veterinary teaching hospital (1996–2004). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(4), 955-961.
- Weiss, D. J. (2006c). Evaluation of dysmyelopoiesis in cats: 34 cases (1996–2005). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 228(6), 893-897.
- Weiss, D.J. (2010). Myelodysplastic syndromes. En *Schalm's Veterinary Hematology* (6th ed. pp 467-474). Wiley Blackwell.
- Weiss, D.J., & Lulich, J. (1999) Myelodysplastic syndrome with sideroblastic differentiation in a dog. *Veterinary Clinical Pathology*, 28(2), 59-63.
- Weiss, D.J., Raskin, R., & Zerbe, C. (1985). Myelodysplastic syndrome in two dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 187(10), 1038-1040.

- Weiss, D.J., & Reidarson, T.H. (1989). Idiopathic dyserythropoiesis in a dog. *Veterinary Clinical Pathology*, 18(2), 43-46.
- Weiss, D. J., & Sellon, R. (2022). Myelodysplastic syndromes. En *Schalm's Veterinary Hematology* (7th ed. pp 548-556). Wiley Blackwell.
- Weiss, D.J., & Smith, S. (2000). Primary myelodysplastic syndromes of dogs: A report of 12 cases. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 14(5), 491-494.
- Weiss, D., & Tvedten, H. (2004). *Diagnóstico clinicopatológico práctico en los pequeños animales* (4^a ed.). Inter-Médica.
- Zehnder C, Blumberg A. (1988). Treatment of renal anemia with recombinant human erythropoietin. *Contrib. Nephrol.* 66. 1-16.