

**Tumores sincrónicos en un canino French poodle con hemangioma
hepático y linfoma difuso de células B inmunoblástico esplénico.**

Ana María González Echeverry

Universidad de Pamplona

03 de junio de 2022

Nota de los Autores

Tutor. Mv. Esp. Diego Fernando Rincón

Clínicas, Medicina Veterinaria, Universidad de Pamplona.

La correspondencia relacionada con este documento deberá ser enviada:

ana.gonzalez4@unipamplona.edu.co

Tabla de Contenido

Tumores sincrónicos en un canino French poodle con hemangioma hepático y linfoma difuso de células B inmunoblástico esplénico.	1
Tabla de Contenido	2
Índice de Tablas	4
Introducción	6
Descripción del lugar de pasantía	6
Actividades desarrolladas como pasante	7
Tumores sincrónicos en un canino French poodle con hemangioma hepático y linfoma difuso de células B inmunoblástico esplénico.	8
Resumen.....	8
Abstract.....	9
Introducción	10
Tabla 1. Clasificación de las neoplasias linfáticas de células B establecida por la Organización Mundial de la Salud (OMS).	14
Tabla 2. Clasificación de los linfomas de células B.	15
Reseña del paciente.....	19
Anamnesis.....	19
Hallazgos clínicos	20
Tabla 3. Hallazgos al examen físico del paciente.	20
Lista de problemas	21
Diagnóstico presuntivo	22
Diagnósticos diferenciales	23
Linfoma hepatoesplénico	23
Carcinoma hepatocelular	23
Adenoma hepatocelular	24

Colangiocarcinoma	24
Planes diagnósticos	25
Tabla 4. Hemoleucograma y pruebas bioquímicas para ingreso de paciente a hospitalización correspondientes al día 1.....	26
Ecografía abdominal	27
Planes Terapéuticos	29
Tabla 5. Tratamiento intrahospitalario inicial realizada el 18 de marzo de 2022 correspondiente al día 1 en el cual ingreso el paciente a hospitalización	29
Estrategia Anestésica	29
Tabla 6. Estrategia Anestésica empleada el día 20 de marzo de 2022.....	30
Técnica Quirúrgica.....	31
Laparotomía exploratoria con lobectomía hepática.....	31
Anatomía Quirúrgica	31
Procedimiento Quirúrgico.....	31
Histopatología.....	33
Tratamiento Post-quirúrgico y evolución	33
Tabla 7. Hemoleucograma con bioquímica sérica de control el día 23 de marzo de 2022 correspondiente al día 5 de evolución del paciente.	33
Tabla 9. Hemoleucograma y bioquímica sérica de control el día 26 de marzo de 2022, correspondiente al día 8 de evolución del paciente.	36
Tabla 10. Hemoleucograma y bioquímica sérica de control el 30 de marzo de 2022 correspondiente al día 12 de evolución del paciente.	37
Necropsia	38
Histopatología Post-mortem	40
Bazo	40
Hígado.....	41

Diagnóstico definitivo por histopatología.....	41
Inmunohistoquímica (IHQ).....	42
Discusión.....	44
Conclusiones.....	58
Referencias bibliográficas.....	60
Anexos.....	65
Anexo 1.....	65
Anexo 2.....	67

Índice de Tablas

Tabla 1. Clasificación de las neoplasias linfáticas establecida por la Organización Mundial de la Salud (OMS).	14
Tabla 2. Clasificación de los linfomas de células B.	15
Tabla 3. Hallazgos al examen físico del paciente.	20
Tabla 4. Hemoleucograma y pruebas bioquímicas para ingreso de paciente a hospitalización	26
Tabla 5. Tratamiento intrahospitalario inicial.....	29
Tabla 6. Estrategia Anestésica	30
Tabla 7. Hemoleucograma con bioquímica sérica de control.....	33
Tabla 8. Tratamiento Farmacológico Post- quirúrgico.	34
Tabla 9. Hemoleucograma y bioquímica sérica de control.....	36
Tabla 10. Hemoleucograma y bioquímica sérica de control.....	37

Índice de Figuras

Figura 1.	17
Figura 2.	19
Figura 3.	27
Figura 4.	28

Figura 5.	38
Figura 6.	39
Figura 7.	40
Figura 8.	42
Figura 9.	44

Introducción

La Medicina Veterinaria es una de las ramas de la medicina y una ciencia aplicada, encargada de la prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades en los animales domésticos, silvestres y/o exóticos, además del rol fundamental a cumplir como es la salud pública con el control de enfermedades zoonóticas, mejoramiento y sanidad de los productos de origen animal como cárnicos, lácteos y huevos; finalizando el proceso por el cual los derivados dirigidos al consumo humano son obtenidos de diferentes sistemas de producción. El profesional deberá además procurar por el bienestar animal, aspecto que debe tenerse presente constantemente en el ejercicio profesional, donde se verifiquen las cinco libertades de los animales, proporcionando una vida y muerte dignas a los mismos. Teniendo en cuenta estos parámetros, los profesionales de la Medicina Veterinaria deben desenvolverse y capacitarse constantemente, en cualquier área de su formación profesional, afrontando situaciones y escenarios que pondrán en acción todo el conocimiento previamente adquirido durante su aprendizaje académico.

Las pasantías prácticas empresariales correspondientes al décimo semestre ofrecidas por el programa de Medicina Veterinaria de la Universidad de Pamplona pertinente al trabajo de grado, en el cual se optara por el título de Médico Veterinario, donde el componente práctico que se ofrecerá en una entidad, será la adquisición constante de conocimientos complementarios a lo aprendido durante la academia y la capacidad de desenvolverse en un escenario clínico, los cuales fomentarán el crecimiento como futuros Médicos Veterinarios.

Descripción del lugar de pasantía

La clínica veterinaria de pequeños animales Doctores Reyes ubicada en la calle 20 número 19-40 en la ciudad de Bucaramanga, departamento de Santander, Colombia; con más de 60 años de trayectoria y experiencia, prestando servicios a la comunidad como la salud y bienestar de las mascotas, cuenta con un personal médico calificado con experiencia en las

diferentes áreas en que se ofrecen servicios como: consulta en medicina interna, imagenología, oftalmología, dermatología, cirugía general, ortopedia, laboratorio clínico, zona de hospitalización, servicio de urgencias y atención las 24 horas.

La clínica veterinaria es dirigida por los Médicos Veterinarios, Doctor Jorge Ricardo Reyes egresado de la Universidad de los Llanos, con una amplia experiencia en clínica y cirugía de pequeños animales principalmente en ortopedia y dermatología; su hermano el Doctor Héctor Leonardo Reyes egresado de la Universidad de La Salle, especialista en docencia universitaria con experiencia en el área clínica, manejo especializado de oftalmología y cirugía de tejidos blandos en pequeños y grandes animales.

La clínica veterinaria de pequeños animales Doctores Reyes se encuentra dividida en seis dependencias conformadas por: 1. Consulta externa y urgencias, las cuales cuentan con todos los implementos necesarios para preservar la vida del paciente. 2. Unidad quirúrgica, la cual esta conforma por dos quirófanos donde se realiza cirugía general, oftalmológica y ortopédica, cuenta con médico veterinario general, anestesiólogo y médico veterinario cirujano especialista. 3. Área de hospitalización la cual se divide en zona de caninos y felinos que a su vez se separan en zona de sospechosos a enfermedades virales y pacientes sanos. 4. Área destinada a pacientes infecciosos, donde se aíslan los pacientes con una enfermedad viral diagnosticada para evitar su propagación a los animales sanos. 5. Laboratorio clínico donde se procesan las muestras tomadas para realizar o aproximar un diagnóstico más preciso, como los cuadros hemáticos, perfil bioquímico completo, uroanálisis, citologías por punción de aguja fina (PAF) y por último el área de imagenología y rayos X.

Actividades desarrolladas como pasante

Las actividades realizadas durante la pasantía empresarial profesional se conformaron por la recepción de pacientes, acompañamientos a consultas con los Médicos Veterinarios encargados de los casos clínicos presentados, ofrecimiento de un diagnóstico soportado en

discusiones con los demás médicos presentes; con respecto a la casuística presentada en la clínica, se desarrollaron tratamientos o alternativas que se aplicaron en un paciente en específico, dependiendo de la afección de algún sistema que manifieste. Toma y análisis de muestra para cuadro hemático, recuento plaquetario, pruebas bioquímicas completas, pruebas enzimáticas específicas, coprológicos, citologías, punción con aguja fina (PAF), cistocentesis para la realización de un perfil urinario, aplicación de otras técnicas diagnósticas como los rayos X y ecografías. Además del cuidado, supervisión, hidratación y medicación de los pacientes hospitalizados, soporte y asistencia de urgencias que se presentaban tanto en turnos diurnos como nocturnos, acompañamiento durante los procedimientos quirúrgicos como asistentes de cirujanos, siendo orientados por el cirujano encargado de apoyo para la realización del procedimiento quirúrgico (principalmente ortopedias y cirugías de tejidos blandos), instrumentadores donde el trabajo consiste en facilitar los procedimientos quirúrgicos en el paso del material quirúrgico a manos del cirujano y adicionalmente como auxiliares de anestesiología, en esta ocupación procuramos la evaluación preanestésica del paciente, sedación, premedicación e inducción, vigilancia y monitorización del paciente durante todo el procedimiento quirúrgico y resolución de alteraciones que sucedan durante dicho procedimiento, con supervisión del anestesiólogo.

Tumores sincrónicos en un canino French poodle con hemangioma hepático y linfoma difuso de células B inmunoblástico esplénico.

Resumen

A continuación, se describe el caso clínico de un canino, macho, no esterilizado, de raza French poodle, 9 años de edad y 6,7 kg de peso. En el examen clínico se evidenció distensión abdominal severa que al momento de la palpación se percibió una estructura de consistencia firme en la región del mesogastrio con manifestaciones de dolor severo. Se planteó como diagnóstico presuntivo neoplasia hepática, la cual es aproximada, mediante

pruebas diagnósticas complementarias como la ecografía abdominal y exámenes paraclínicos conformados por un hemoleucograma y perfil bioquímico (ALT, FA, PT, albúmina, BUN y creatinina). La aproximación terapéutica consistió en una laparotomía abdominal con lobectomía hepática del lóbulo medial izquierdo, posteriormente la masa fue enviada para estudio histopatológico, reportando hemangioma hepático. El tratamiento intrahospitalario consistió en: cefradina, tramadol, dipirona, hioscina, omeprazol y maropitant. Debido al deterioro progresivo del paciente, por su baja respuesta al tratamiento y el mal pronóstico se tomó la decisión de realizar eutanasia con autorización de los propietarios y posteriormente se realizó necropsia e histopatología, los hallazgos post-mortem de relevancia son la presencia de un nódulo blanquecino ubicado en bazo, ictericia severa generalizada y hepatomegalia moderada. El estudio histopatológico post-mortem reportó linfoma difuso de células grandes esplénico con aparente metástasis en hígado, esta neoplasia es la que se relacionó con el deterioro del paciente y basado en las lesiones con diversas alteraciones bioquímicas presentadas. Adicionalmente para la correcta clasificación del linfoma se realizó inmunohistoquímica (IHQ) complementaria para precisar la clonalidad de linfocitos B. En este caso se describe una presentación de neoplasias sincrónicas en un canino, siendo esta misma una condición de bajo reporte en esta especie.

Palabras clave: histopatología, inmunohistoquímica, neoplasia esplénica, neoplasia hepática, necropsia.

Abstract

The following, a clinical case of a canine is described, male, unsterilized, french poodle, 9 years old and weighting 6.7 kg. Severe abdominal distension on clinical examination was evidenced and on abdominal palpation a firm consistency structure was perceived in the mesogastrium region with severe pain manifestation. The presumptive diagnosis was hepatic neoplasia, this was approximated by means of complementary

diagnostic tests such as abdominal ultrasound and paraclinical examinations consisting of a hemoleukogram and biochemical profile (ALT, FA, PT, albumin, BUN and creatinine). The therapeutic approach consisted of an abdominal laparotomy with hepatic lobectomy of the left medial lobe, subsequently the mass was sent for histopathological study, reporting hepatic hemangioma. In-hospital treatment consisted of: cephradine, tramadol, dipyron plus hyoscine, omeprazole and maropitant. Due to the progressive deterioration of the patient, his low response to treatment and the poor prognosis, the decision was made to euthanize with owners authorization and subsequently a necropsy and histopathology were performed. The post-mortem histopathological study reported diffuse splenic large cell lymphoma with apparent metastasis in the liver, this neoplasm is the one related to the deterioration of the patient and based on the lesions with various biochemical alterations presented. Additionally, for the correct classification of lymphoma, complementary immunohistochemistry (IHC) was performed to determine the clonality of B lymphocytes. In this case we describe a presentation of synchronous neoplasms in a canine, being this a condition of low report in this animal specie.

Key words: histopathology, immunohistochemistry, splenic neoplasia, hepatic neoplasia, necropsy.

Introducción

Las neoplasias son procesos de un “nuevo crecimiento”, en el cual las células normales experimentan una serie de cambios genéticos irreversibles, logrando una continua proliferación de las mismas, y a su vez las células se expandirán más allá de sus límites anatómicos normales (Zachary, 2017). Se menciona así que las neoplasias son definidas como alteraciones del crecimiento celular desencadenadas por una serie de mutaciones adquiridas que afectan a una célula y a su progenie clónica (Cotran, 2015).

Se clasifican de dos formas: los *tumores benignos* serán aquellos que su aspecto macroscópico y microscópico parece relativamente inofensivo, localizado, sin propagarse a otras zonas y siendo susceptible a la extirpación quirúrgica local. Son designados bajo el sufijo *-oma* al nombre del tipo celular originario; *los tumores malignos* se denominan, en conjunto como “cáncer” palabra latina que significa cangrejo, por su tendencia a adherirse de forma fija a la zona donde se localizan. Pueden llegar a invadir y destruir estructuras adyacentes, propagarse hacia sitios remotos (causando metástasis) y ocasionar la muerte. (Cotran, 2015).

Los sincronismos neoplásicos primarios representan dos o más neoplasias que se desarrollan de forma independiente y concomitante localizándose en la misma zona o en zonas diferentes (Rifici, y otros, 2021). El sincronismo de dos o más neoplasias en un individuo se debe a una gran variedad de etiologías en las que encontramos:

- Susceptibilidad del huésped (predisposición genética o inmunodeficiencia).
- Desarrollo simultáneo bajo el mismo factor cancerígeno de dos o más neoplasias (ej: la radiación).
- Tratamiento con quimioterapia (induciendo a la aparición de otras neoplasias).

Las neoplasias malignas primarias múltiples (NMPM) pueden clasificarse según la temporalidad de aparición de las neoplasias malignas en: 1) Sincrónicas, si se detectan simultáneamente o hasta 6 meses del diagnóstico del primer tumor primario, o 2) Metacrónicas, si se detectan después de 6 meses de realizado el diagnóstico del primer tumor (Ladrón de Guevara, y otros, 2017). Estudios informan la aparición relativamente alta de segundas neoplasias en caninos donde los rangos de incidencia suelen ser menores a 6 meses, oscilando entre los 5.1 y 5.8 meses (Rebhun, 2010). Comúnmente se asocian a neoplasias endocrinas, hepatocelulares o intracraneales; ocurriendo en casos una predisposición de raza (comúnmente encontrado en golden y labrador retriever, shih tzu y mestizos) donde el

desarrollo de determinados tipos de tumores se ha demostrado como uno de los factores predisponentes en conjunto con una predisposición hereditaria (Rebhun, 2010). La frecuencia de NMPM muestra una amplia variabilidad en la literatura, de entre 0,7% a 11,7%, dependiendo de si se basa en estudios de necropsias, de análisis de registros o bases de datos de pacientes oncológicos, o de seguimiento prospectivo de pacientes donde los más afectados en los últimos años son la población más longeva (Ladrón de Guevara, y otros, 2017).

Los hemangiomas son tumores de los vasos sanguíneos y suelen ser comunes en perros, muy raros en gatos y caballos (Aljameel, 2015). Macroscópicamente son masas bien delimitadas y encapsuladas (Farhang, Farhad, Mohsen, & Diba, 2015) comúnmente localizados en hígado, bazo y otros órganos como cavidad oral, piel y músculo (Farhang, Farhad, Mohsen, & Diba, 2015), siendo de presentación habitual los hemangiomas de piel por la vascularización. Como tratamiento se prioriza la exéresis de la masa neoplásica que a pesar de su caracterización como benigna no se descarta su capacidad de transformarse en maligna, por lo que la cirugía con exéresis completa de la neoplasia como plan terapéutico (Meuten, Valli, & Bienzle , 2017).

Los linfomas son neoplasias del sistema hematopoyético que pueden ascender desde ganglios linfáticos hasta localizarse de forma extranodular (Grant, 2012). Una de las neoplasias más comunes en ser diagnosticada en caninos son los linfomas, caracterizados por una proliferación celular linfoide (Bottari, 2015). Comportándose como una lesión multicéntrica ubicándose en órganos diana, siendo de características macroscópicas nodular apreciándose irregular y de color blanco (González, 2010).

Los signos clínicos presentes comúnmente en los linfomas son inespecíficos como: anorexia, letargia, fiebre, pérdida de peso y anemia cuando la lesión se encuentra en estadios avanzados se observa una hepatoesplenomegalia (Bottari, 2015). En perros de mediana edad o gerontes y la predisposición por razas como los dóberman, rottweiler, bóxer y el boyero de

Berna (Sánchez & Mosquillo, 2021). Su causa exacta se desconoce ya que puede provenir de factores ambientales y susceptibilidades genéticas como vías de activación continuas del NF- κ B (factor nuclear kappa B) y frecuentemente las mutaciones de TRAF3 (receptor TNF asociado al factor TRAF3) y la ausencia de la expresión BCL6 (proteína 6 del linfoma de células B) (Avery, 2020), que jugarían un papel importante en los mismos. Donde solo una pequeña población de perros logra curarse verdaderamente del linfoma por medio de quimioterapias durante periodos largos de tiempo.

Los linfomas malignos suelen clasificarse basados enteramente en sus características morfológicas y bajo la clasificación de neoplasias linfáticas por parte de organización mundial de la salud (OMS) y la clasificación europea americana de linfomas revisada (REAL) por sus siglas en inglés (Zandvliet, 2016), de esta forma se provee un sistema de clasificación que categoriza las neoplasias linfoides acorde con su nivel de maduración celular (Valli & Kass, 2013) se pueden clasificar en tres tipos de linfomas como: el linfoma de células B, linfoma de células T y Linfoma hepatoesplénico de celular T gamma/ delta (Valli , y otros, 2011). Los linfomas de células B y T se encuentran agrupados de acuerdo al grado histopatológico basados en el rango mitótico que bien pueden ser bajo, medio o alto grado y evidenciado en la Tabla 2. Basado en los criterios de la organización mundial de la salud (OMS) adaptada para animales (Valli & Kass, 2013) los linfomas de células B serán el objeto de estudio evidenciado en la Tabla 1. La OMS por este medio encontró una manera de clasificarlos, debido a que los linfomas se subdividen en diferentes tipos y subtipos, los cuales causan enfermedades específicas por lo que no se consideran como una única entidad biológica causante de estas afecciones (Grant, 2012). Las presentaciones clínicas más comunes de linfomas en caninos son llamadas multicéntricas, ya que afectan los ganglios linfáticos periféricos, aunque suelen existir de forma extranodulares, mediastínicos, abdominales (relacionados con el tracto gastrointestinal, hepáticos, esplénicos y renales), a su vez que cutáneos, oculares, del sistema nervioso central y en pulmón (Zandvliet, 2016).

- *Linfoma multicéntrico*: Es diagnosticado en más o menos el 75% de los casos y se clasifica en cinco estadios definidos por la OMS (Grant, 2012):
 - **Estadio I**: donde ocasionalmente los linfomas se limitan a actuar en un único ganglio linfático.
 - **Estadio II**: cuando se encuentran en varios ganglios linfáticos en una región del cuerpo.
 - **Estadio III**: una linfadenopatía no dolorosa.
 - **Estadio IV**: cuando se encuentra participando de forma secundaria en el hígado y el bazo.
 - **Estadio V**: en sangre y/o medula ósea y otros lugares extra nodulares no específicos.

Los estadios anteriormente mencionados son los más comunes y sus signos clínicos sistémicos se conforman por fiebre, pérdida de peso o hipercalcemia (Grant, 2012).

- *Linfoma mediastínico*: Llamado también linfoma tímico o mediastínico craneal suele ser común en perros jóvenes, es casi exclusivo y originario de células T, con signos clínicos como: disnea (debido al efecto de la masa y/o a un derrame pleural), poliuria/polidipsia (debido a la hipercalemia) o también es llamado síndrome de la vena cava (craneal) donde esta caracterizado por un edema en la cabeza y cuello debido a la gran masa mediastínica que restringirá el retorno venoso al corazón (Meuten, Valli, & Bienzle, 2017).

Tabla 1. Clasificación de las neoplasias linfáticas de células B establecida por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Neoplasias esplénicas de células B

Neoplasias precursoras de células B

Linfoma/leucemia precursora de células B linfoblástica

Neoplasias maduras (periféricas) de células B

Leucemia prolinfocítica crónica de células B linfocíticas

Leucemia prolinfocítica de células B

Linfoma esplénico de células B marginal

Mieloma/plasmocitoma del plasma celular

Linfoma de la mucosa asociada extranodular de la zona marginal de células B

Nota. Criterio de clasificación por la Organización mundial de la Salud (OMS)

(Valli , y otros, 2011).

Tabla 2. Clasificación de los linfomas de células B.

Diagnóstico	Indicie mitótico	Grado
<i>Linfoma células B de bajo grado LO IB</i>	2.9	Bajo
<i>Linfoma células B de bajo grado LO CB</i>	3.5	Bajo
<i>Linfoma células B grado intermedio IB</i>	7.5	Medio
<i>Linfoma células B grado intermedio CB</i>	6.9	Medio
<i>Linfoma células B de alto grado HI IB</i>	26.4	Alto
<i>Linfoma células B de alto grado HI CB</i>	3.2	Alto

Nota. Las siglas CB corresponden a centroblástico ya que está conformado por

múltiples nucleolos centrales, las siglas IB corresponden a inmunoblástico ya que se

conforman de un único y gran núcleo en comparación con los núcleos normales; las siglas

LO y HI corresponden a las abreviaturas en ingles de “Low” y “High” para referirse al grado

del linfoma (Valli & Kass, 2013).

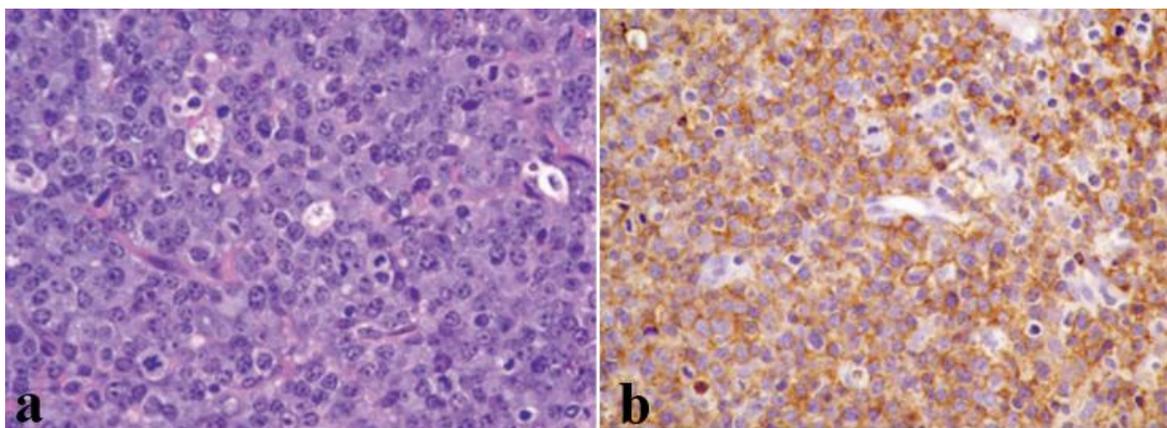
El linfoma difuso de células grandes B, es el más común encontrado en perros ya que más de 1.700 linfomas que se diagnostican serán de este subtipo (Meuten, Valli, & Bienzle, 2017) suele ser una neoplasia agresiva y de rápido crecimiento, es una de las neoplasias que se encuentran con mayor frecuencia entre los animales domésticos, cuenta con numerosos subtipos que varían dependiendo de su morfología donde los tipos celulares centroblasticos e inmunoblasticos son los más comunes en ser encontrados (Grant, 2012). Las ubicaciones anatómicas concurrentes del linfoma difuso de células grandes B son: sangre y médula ósea, ganglios linfáticos, bazo e hígado (Meuten, Valli, & Bienzle, 2017) con signos clínicos que en su mayoría resultan ser inespecíficos debido a que pueden ubicarse sistémicamente o en un órgano diana específico; algunos de estos signos clínicos son: anorexia, vómitos, pérdida de peso, disnea, fiebre, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, anemia y trombocitopenia (Withrow, Ewen's, & Vail, 2020).

Los linfomas se localizan frecuentemente en los ganglios linfáticos de los perros y manifestándose clínicamente como una linfadenopatía, en estos casos es usado como diagnóstico por punción con aguja fina (PAF) y a su vez puede combinarse con un test de PCR para reordenamientos de receptores de antígenos (PARR) siendo este sensible a los receptores de IgH en solo el 65% de los perros, pero a su vez no se acepta como técnica diagnóstica (Grant, 2012) con la prueba a partir de inmunohistoquímica (IHQ) se logran identificar 2 subtipos que serán anticuerpos que se diferenciaran entre células T CD3 y células B donde son identificadas con los marcadores para CD20 o CD79a junto al marcador PAX-5, existen a su vez linfomas no T y linfomas no B considerados verdaderos linfomas pero que no reaccionaran ante estos marcadores (Grant, 2012).

Muchas de las técnicas moleculares pueden ser usadas para establecer un diagnóstico más acertado de linfoma, empleando principalmente la histoquímica, citoquímica, inmunohistoquímica, inmunocitoquímica, PCR (Reacción en Cadena a la Polimerasa) (Withrow, Ewen's, & Vail, 2020) para determinar el tipo de linfoma que puede tratarse bien sea de células B o T, es así como se emplean estas técnicas moleculares las cuales son utilizadas para el grado de proliferación, proliferación nuclear celular y la expresión antigénica acompañada de la clonalidad (usando principalmente PCR con antígenos PARR) del linfoma, usadas recurrentemente para obtener el diagnóstico más preciso. (Withrow,

Figura 1.

Células B grandes centroblasticas/inmunoblásticas y células B positivas a IHQ.



Ewen's, & Vail, 2020).

Nota. (a) Estructuras celulares correspondientes a células B grandes centroblasticas / inmunoblásticas intercaladas con macrófagos de cuerpo tinglado asemejando un “cielo estrellado” (b) Células B neoplásicas en patrón difuso positivas para el marcador CD20 por medio de inmunohistoquímica (IHQ), (Grant, 2012).

Los signos clínicos característicos dependiendo de la ubicación específica del sistema o la localización anatómica donde se encuentre el linfoma (Meuten, Valli, & Bienzle, 2017) y en cierto grado inespecíficos asociados a los linfomas difusos de células B consisten en

presentaciones como: anorexia, vómitos, pérdida de peso, disnea, fiebre, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, anemia y trombocitopenia (Withrow, Ewen's, & Vail, 2020).

Las aproximaciones terapéuticas dependen ampliamente del subtipo de la enfermedad en la que se presente el paciente o en el momento que se diagnostique el linfoma donde se evalúa principalmente el estado fisiológico del paciente y las capacidades económicas de los clientes (Withrow, Ewen's, & Vail, 2020); ante un tratamiento como las quimioterapias se ha demostrado que el linfoma responde correctamente al mismo, con pronóstico medio de supervivencia de 15,4 meses recibiendo el tratamiento mostrando que >50% de los perros sometidos a la quimioterapia se mantuvieron con vida (Moore, 2016) como tratamiento quimioterapéutico se manejan protocolos que han sido estudiados y publicados debido a su éxito uno de ellos es el uso combinado o único de doxorubicina (hidroxidaunorubicina), vincristina (oncovin®) y prednisona, mostrando su eficacia en una inducción aproximada de 80-95% de los perros en un promedio de 10- 12 meses, los cuales entre el 20-25% de los perros tratados vivieron un tiempo de 2 años luego del inicio de los protocolos (Withrow, Ewen's, & Vail, 2020). Al mismo tiempo la mayoría de estudios relacionados con la terapia se centran en los tratamientos quimio terapéuticos dependiendo del tipo de linfoma a tratar, en nuestro caso el linfoma esplénico difuso de células B (Zandvliet, 2016). Se debe tener en cuenta el alto costo de estos medicamentos seleccionados, la respuesta del animal al tratamiento, la frecuencia de administración de los mismos y las pruebas de laboratorio que nos indicaran los eventos adversos y la respuesta al mismo (Withrow, Ewen's, & Vail, 2020).

En medicina veterinaria son pocos los informes clínicos y/o necropsia que describen la presencia de neoplasias primarias sincrónicas en perros, además, el diagnóstico de los tumores sincrónicos suele realizarse por medio de exámenes post-mortem ya que para la aproximación diagnóstica supone un procedimiento muy invasivo y costoso (Rifici, y otros,

2021). En Colombia son escasos por no mencionar que nulos los reportes de neoplasias sincrónicas viscerales en caninos.

Reseña del paciente

Nombre: Mottas

Raza: French poodle

Especie: Canino

Sexo: Macho

Estado reproductivo: No esterilizado.

Edad: 9 años

Peso: 6,7 kg

Figura 2.

Paciente Mottas



Nota. Paciente Mottas en hospitalización previo ingreso al procedimiento quirúrgico, González, 2022.

Anamnesis

Ingresa a la clínica de pequeños animales Doctores Reyes el día 18 de marzo del 2022 paciente canino, donde se reporta como motivo de consulta la distensión abdominal marcada

acompañadas de continuas vocalizaciones al tacto. Previamente el paciente fue tratado en la clínica desde el año pasado con motivo de consulta debido a una otitis externa manejada en casa.

Hallazgos clínicos

Al examen físico del paciente se observó alerta, mucosas rosadas ligeramente secas, con presencia de fiebre de 39.1°, con una distensión abdominal marcada que a la palpación manifestó contracción de la prensa abdominal a nivel de la región del mesogastrio acordes con una posición antiálgica (posición de cifosis), dolor abdominal y respiración abdominal incrementada, al momento de la auscultación para evaluación de la motilidad intestinal se determinó hipomotilidad en la que se contó un borborismo por minuto, a su vez en la auscultación cardiaca no se determina un soplo cardiaco; prurito de los pabellones auriculares (por el cual había sido tratado con anterioridad en la clínica) y lesiones eritematosas posiblemente autoinfligidas en piel por el dolor abdominal.

Tabla 3. Hallazgos al examen físico del paciente.

Prueba	Resultados	Rangos Normales
<i>Frecuencia cardiaca</i>	120 LPM	60- 120 LPM
<i>Frecuencia respiratoria</i>	40 RPM	10-30 RPM
<i>Temperatura</i>	39,1°C	37,5°C – 38,5°C
<i>Membranas mucosas</i>	Rosas/ húmedas	Rosadas/ Húmedas
<i>TLLC</i>	1 segundo	1 segundo
<i>Porcentaje de deshidratación</i>	6%	6-12%
<i>Condición corporal</i>	4/5 condición corporal	1-5 condición corporal

<i>Pulso arterial</i>	Normal, fuerte y concordante	Fuerte y concordante con los latidos del corazón.
<i>Auscultación cardiaca</i>	Ausencia de soplo	Ausencia de soplo, arritmias o algún otro sonido anormal.
<i>Auscultación respiratoria</i>	Sin ruidos anormales	Sin estertores, sin congestiones y que se escuche el paso del aire en cada inspiración y espiración.
<i>Palpación abdominal</i>	Algia en la porción del mesogastrio, distensión abdominal marcada, respiración abdominal y lesiones en la piel en esta región, borborigmos <1/min hipomotil.	Sin incremento de tamaño, sin dolor, con borborigmos bilaterales 1-3 c/ minuto (normomotil).

Nota: los valores de referencia son tomados de “Brejov, G.D & Blanco, D.F, 2016. Manual de Semiología Veterinaria FCV-UBA”.

Lista de problemas

La lista de problemas en orden de importancia es el siguiente:

1. Distensión abdominal
2. Dolor abdominal
3. Hipomotilidad intestinal
4. Fiebre
5. Taquipnea

6. Deshidratación estimada del 6%
7. Prurito pabellón auricular histórico
8. Lesiones en piel eritematosas

Diagnóstico presuntivo

Neoplasia abdominal

Las neoplasias ubicadas en la región abdominal que en su mayoría se asocian con neoplasias a nivel hepático suelen ser primarias y poco frecuentes en perros y gatos, por lo general terminan en procesos metastásicos, principalmente en bazo, páncreas y tracto gastrointestinal son los lugares primarios en los que se implica la metástasis en el hígado (Bohórquez, 2021). Se considera basado en el paciente Mottas, la distensión abdominal, dolor a la palpación como características clínico patológicas que pueden ser variables e inespecíficas, ya que, las pruebas séricas pueden resultar normales, aunque la neoplasia se haya extendido considerablemente; la ictericia, aunque no es un signo patognomónico considerado principal, ya que suele encontrarse rara vez y a la palpación abdominal puede sentirse al tacto el hígado sin alteraciones considerando una hepatomegalia (Muñoz, 2015). En relación con la lista de problemas, solo se aproxima como diagnóstico presuntivo debido a las pruebas paraclínicas como en la bioquímica sérica, donde la ALT se encuentra incrementada debido a necrosis hepatocelular y procesos inflamatorios, a partir de los demás signos clínicos inespecíficos descritos por (Muñoz, 2015) no existe relación alguna con los signos clínicos encontrados en los hallazgos al examen físico del paciente evaluado; a pesar que el signo de distensión abdominal del paciente puede ser relacionado comúnmente con hepatomegalias o alguna organomegalia presente (Galán, 2019), lo que nos aproximaría a este diagnóstico presuntivo fueron las pruebas diagnósticas como la ecografía abdominal ejecutada debido al dolor abdominal en la porción mesogástrica del paciente y el crecimiento

neoproliferativo de la masa debido a la presión intra abdominal ejercida y la respiración abdominal marcada.

Diagnósticos diferenciales

Linfoma hepatoesplénico

Específicamente de células T es anatómicamente distinta entre perros y humanos; caracterizado por la infiltración neoplásica de bien sea el hígado y/o el bazo con células T gamma-delta sin linfadenopatía periférica (Jones, 2019). Los signos clínicos característicos están descritos por letargia, anorexia, pirexia, atrofia muscular generalizada acompañado de esplenomegalia, incremento en las enzimas hepáticas (ALT), bilirrubinas totales cursando a su vez con hipoalbuminemia, anemias regenerativas y trombocitopenias (Fry, 2003). Se podría correlacionar clínicamente con la lista de problemas en el caso particular del dolor y la distensión abdominal.

Carcinoma hepatocelular

El hígado es considerado la glándula más grande del cuerpo, en nuestro caso el carcinoma hepatocelular (CHC) es una de las neoplasias malignas primarias del hígado más común en perros, suele ser una gran masa única con o sin masas multifocales de aspecto nodular o de manera infiltrante en el hígado que darían su característica difusa (Sbiacheski & Beck, 2018). Al ser los signos clínicos tan inespecíficos en las neoplasias hepáticas consistiendo en letargia, inapetencia, vómitos, diarrea y distensión abdominal y anemia (Buriticá & Barbosa, 2009); al correlacionar la distensión abdominal con la lista de problemas siendo el signo clínico más llamativo al examen físico del paciente, característico en la mayoría de neoplasias hepáticas, esta distensión se debe a la presión que ejerce el proceso neoproliferativo que al paso del tiempo se refleja en una hepatomegalia.

Adenoma hepatocelular

Es el tumor más frecuente encontrado en el 60-70% en perros y en gatos suele encontrarse el adenoma cístico o cistadenoma hepatobiliar. Puede ser masivo, multifocal o difuso este último con un pronóstico desfavorable (Buracco, 2014). Su presentación clínica es inespecífica y se relaciona principalmente con una enfermedad hepática aguda al verse alteradas las enzimas hepáticas y suele ser una lesión detectada incidentalmente por medio de ultrasonografía o una necropsia (Cullen, Tumors of the Liver and Gallbladder, 2017). Se considera como diagnóstico diferencial en el paciente mottas, debido a la sospecha de una neoplasia ubicada en la región abdominal que se relacionaría con una neoplasia hepática.

Colangiocarcinoma

Pertenece a los tumores primarios presentando en promedio un 10- 22% de las neoplasias primarias que generalmente tienen un origen epitelial bien sea hepático o biliar con características benignas o malignas; predominando las malignas, de origen desconocido con signos clínicos inespecíficos asociados con hepatomegalias en perros de 10 años siendo la edad promedio en la que se presenta esta neoplasia (Rodríguez, Rivera, Mendoza, & Juárez, 2004). Los signos inespecíficos comúnmente evidenciados son: anorexia, vómito, letargia, polidipsia y ascitis; siendo lo más relevante a la palpación una hepatomegalia y la palpación de una masa en la región epigástrica (Rodríguez, Rivera, Mendoza, & Juárez, 2004). En concordancia con la lista de problemas y lo encontrado en el examen físico del paciente, podemos resaltar como en los diagnósticos anteriores la hepatomegalia que puede ocasionar la distensión abdominal y dolor abdominal.

Hiperplasia nodular en hígado

Son lesiones proliferativas focales de origen natural, sin predisposición de raza o sexo; caracterizadas por la presencia de nódulos hepáticos en ausencia de fibrosis generalizada, incluyendo condiciones como la transformación nodular parcial, la hiperplasia nodular regenerativa y la hiperplasia nodular focal (Bergman, 1985). A su vez suele aparecer

en hígado como una o varias masas distribuidas al azar que pueden ser sutiles y diferenciadas una de otra. Los nódulos regenerativos surgen de la proliferación compensatoria de hepatocitos viables en respuesta a la destrucción del parénquima hepático, la mayoría de las veces tras una lesión hepática crónica como lo es una cirrosis hepática (Cullen, 2016).

Obstrucción por cuerpo extraño

Descrita como cualquier objeto que haya sido ingerido por un animal y no se realice su adecuado proceso de digestión, siendo una de las causas más comunes de consulta en la clínica de pequeñas especies (Fossum T. , 2009). Los cuerpos extraños ocasionan un estímulo debido a la obstrucción del flujo, dilatación o distensión gástrica e intestinal, los signos clínicos característicos incluyen: distensión abdominal, dolor a la palpación, vómitos y diarreas (Hernández, 2010). Es un diagnóstico diferencial a tener en cuenta debido a la similitud con la distensión abdominal y el dolor a la palpación que presentó el paciente esto debido a que el cuerpo extraño permitirá el acúmulo de gas (Fossum T. , 2009), a su vez en pacientes con presencia de cuerpo extraño suele detectarse al examen físico un incremento en la motilidad intestinal (hipermotilidad) que explicaría el dolor a la palpación y resistencia a la misma, en cierto punto y eventualmente el musculo liso intestinal se fatiga y los ruidos intestinales en cierto grado cesaran al punto de conducirnos a un íleo paralítico con un pronóstico desfavorable (Hernández, 2010).

Planes diagnósticos

Basado en anamnesis, hallazgos y en consideración con el diagnóstico presuntivo debido a la sospecha de neoplasia hepática se realiza una ecografía abdominal en conjunto con pruebas bioquímicas séricas orientadas principalmente a estructura y funcionalidad hepática como las enzimas alanina aminotransferasa (ALT), fosfatasa alcalina (FA); en conjunto con pruebas de funcionalidad renal como el nitrógeno urémico en sangre (BUN por sus siglas en ingles) y creatinina, acompañados de un hemoleucograma y recuento

plaquetario; por último la exéresis de la neoplasia mediante intervención quirúrgica y su envío a histopatología.

A continuación, se relacionan los resultados de las pruebas realizadas, con el hemoleucograma expuesto en la Tabla 4.

Tabla 4. Hemoleucograma y pruebas bioquímicas para ingreso de paciente a hospitalización correspondientes al día 1.

	<i>Prueba</i>	<i>Resultado</i>	<i>Rango Referencia</i>
<i>Hemoleucograma</i>	Hematocrito	44%	35-55%
<i>y bioquímica</i>	V.C.M	68,6 fL	62- 72 fL
<i>sérica del día</i>	C.H.C.M	30,4 g/dL	30,0- 38,0 g/dL
<i>18/03/22</i>	Plaquetas	268.000 mm ³	150.000-450.000
<i>(día 1. ingreso</i>			mm ³
<i>del paciente)</i>	Leucocitos	13.400 xmm³	8.000-13.000xmm ³
	Granulocitos	89%	60-80%
	Linfocitos	6,9×10³/μL	20- 40×10 ³ /μL
	ALT	842 U/L	8,2- 57,3 U/L
	FA	109 U/L	20- 250 U/L
	Proteínas Totales	7,0 g/dL	5,4- 8,2 g/dL
	Albumina	3,9 g/dL	2,5- 4,4 g/dL
	Bilirrubina Total	0,3 mg/dL	0,1- 0,6 mg/dL
	BUN	16 mg/dL	7,0- 25,0 mg/dL
	Creatinina	1,0 mg/dL	0,5- 2,0 mg/dL

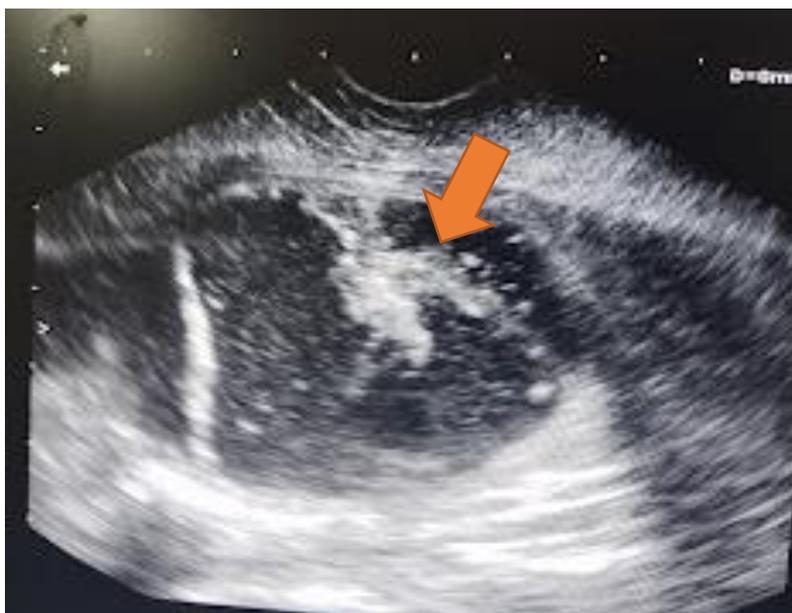
Nota: los valores de referencia son tomados de “Latimer, K., 2011. Duncan & Prasse’s Veterinary Laboratory Medicine: Clinical Pathology, Fifth Edition”.

Ecografía abdominal

Una de las pruebas diagnósticas complementarias realizadas fue una ecografía abdominal para determinar el estado del parénquima hepático; en la cual se observó una pequeña lesión hiperecoica, bien delimitada, homogénea en el parénquima hepático que orientó en primera instancia a un diagnóstico compatible con una neoplasia hepática la cual podemos observar en la **Figura 3**; se ingresa el paciente a hospitalización, programando su cirugía para la exéresis de la neoplasia y el posterior envío del tejido afectado a histopatología para el diagnóstico definitivo.

Figura 3.

Ecografía abdominal en hígado



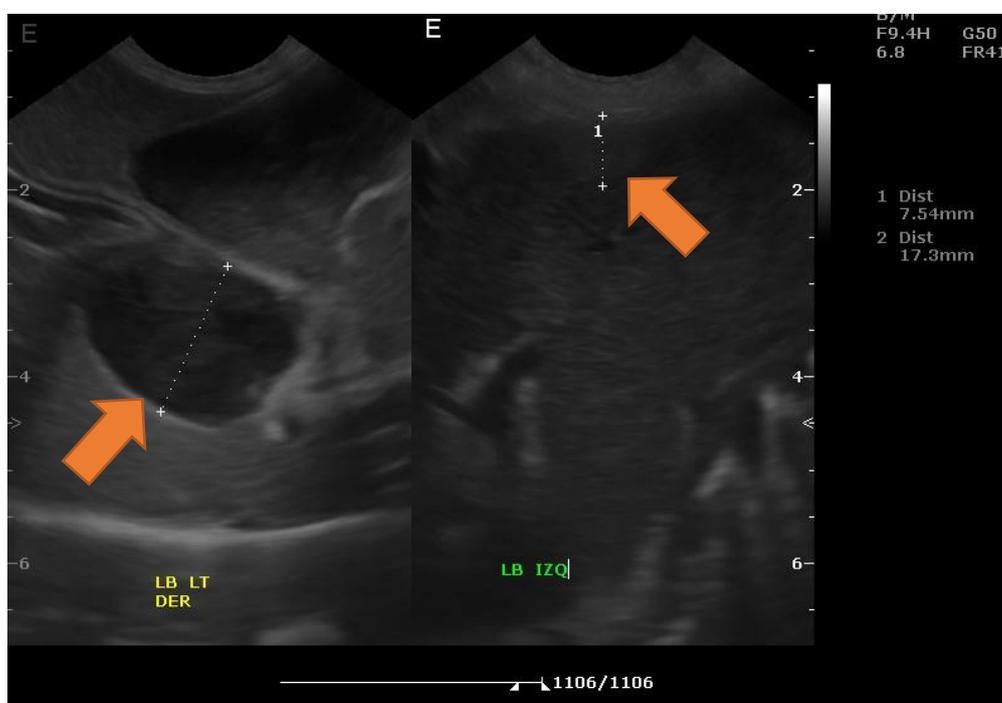
Nota. Estructura relacionada con neoplasia encontrada por medio de ecografía abdominal localizada en hígado y lóbulo medial izquierdo, señalada por la flecha color naranja (González, A, 2022).

Al observar la morfología del parénquima hepático y demás estructuras cercanas al órgano; las imágenes obtenidas durante la ultrasonografía con su respectiva descripción consisten en el diagnóstico de la médica veterinaria ecografista Adriana Martínez, donde en

la **Figura 4**, correspondiente al hígado se encuentra con un aumentado de tamaño, bordes redondeados y márgenes lisos, con arquitectura conservada, parénquima hiperecoico donde se aprecia lesión hipoeoica en el lóbulo izquierdo en cara diafragmática de márgenes poco definidos, en conjunto a otro adyacente a vesícula biliar con escasa señal Doppler de márgenes bien definidos, sistema portal y venoso sin alteración aparente; adyacente a vesícula biliar se observan estructuras similares a quiste o absceso, donde no se puede descartar un proceso neoproliferativo.

Figura 4.

Ultrasonografía hepática



Nota. Ultrasonografía hepática de control postquirúrgica realizada al paciente el 28 de marzo de 2022, correspondiente al día 9 de evolución del paciente, la flecha color naranja ubicada en el lóbulo lateral derecho corresponde al incremento de tamaño de la vesícula biliar, la flecha de color naranja el lóbulo izquierdo corresponde a un posible crecimiento neoproliferativo hepático (Martínez, N.A, 2022).

Planes Terapéuticos

Antes del ingreso a la unidad de cirugía para la intervención quirúrgica programada de la lobectomía hepática. Inicialmente se realizó tratamiento intrahospitalario que consistió en hidratación vía intravenosa con una infusión de mantenimiento de 16,7 ml/ hr de solución de lactato de Ringer por 24 horas debido a la deshidratación leve de 6%; Adicionalmente a la fluidoterapia se estableció el tratamiento inicial para proveer analgesia se administró tramadol a 3 mg/kg y un antipirético como la dipirona a 25 mg/kg, acompañado de un antibiótico como la cefradina a 30 mg/kg de manera profiláctica, el uso de un protector gástrico como el omeprazol 0.5 mg/kg para prevenir una posible úlcera debido al bajo consumo de alimento intrahospitalario.

Tabla 5. Tratamiento intrahospitalario inicial realizada el 18 de marzo de 2022

correspondiente al día 1 en el cual ingreso el paciente a hospitalización

<i>Fármaco</i>	<i>Dosis (mg/kg)</i>	<i>Volumen (ml)</i>	<i>Vía de Administración</i>
Tramadol	3 mg/kg	0.4 ml	S.C
Dipirona	25 mg/kg	0.3 ml	S.C
Cefradina	30 mg/kg	2 ml	I.V Lento/ mediante buretrol
Omeprazol	0.5 mg/kg	0.8 ml	I.V Lento/ mediante buretrol

Nota. Tratamiento intrahospitalario de inicio en el paciente, S.C (Subcutáneo), I.V (intravenoso), (González, 2022).

Estrategia Anestésica

La anestesia dirigida por el médico veterinario y anestesista Andrés Parra; el cual determina por una serie de parámetros a evaluar para notificar el ingreso del paciente al sometimiento de la intervención quirúrgica el día 20 de marzo 2022 asignando una

clasificación A.S.A. categoría II ya que es un paciente con una enfermedad leve sin limitaciones funcionales, con deshidratación ligera (6% DH), y condición corporal 8/10 (Grimm & Tranquilli, 2011), con un ayuno de 12 horas (que dio inicio a partir de las 10:00 p.m de la noche y la intervención quirúrgica tuvo lugar a las 10:00 a.m del día 20 de marzo de 2022), con medicaciones prequirúrgicas de cefradina a 30 mg/kg, tramadol a 3 mg/kg y dipirona a 25 mg/kg. La estrategia anestésica usada en el procedimiento quirúrgico expresada en la Tabla 6.

Tabla 6. Estrategia Anestésica empleada el día 20 de marzo de 2022.

	<i>Fármaco</i>	<i>Volumen (ml)</i>	<i>Vía de Administración</i>	<i>Dosis (mg/kg)</i>
<i>Premedicación</i>	Lidocaína (Bolo inicial)	0.6 ml	I.V	2 mg/kg
<i>Inducción</i>	Tiletamina + Zolazepam (Zoetil®)	0.6 ml	I.V	0.5mg/kg
	Propofol	2 ml	I.V	3 mg/kg
<i>Mantenimiento</i>	Isoflurano	2- 3%	I.H	----

Nota. Estrategia anestésica usada por el anestesista Andrés Parra para la intervención quirúrgica del paciente, I.V (corresponde a intra venosa), I.H (corresponde a inhalatorio).

La cirugía del paciente fue programada y realizada por el médico veterinario y cirujano de tejidos blandos Héctor Reyes, el día 20 de marzo de 2022, denominada lobectomía hepática para la exéresis de la neoplasia ubicada en el lóbulo medial izquierdo, la cual posteriormente fue enviada a histopatología para el diagnóstico definitivo de la misma.

Técnica Quirúrgica

Laparotomía exploratoria con lobectomía hepática

Anatomía Quirúrgica

El hígado es considerado como la glándula más grande del cuerpo, con una superficie capsular lisa con parénquima friable de color marrón rojizo anatómicamente se encuentra situado en la porción intratorácica de la cavidad abdominal, inmediatamente detrás del diafragma (Sbiacheski & Beck, 2018). En el perro, el hígado se encuentra dividido en seis lóbulos (lóbulos hepáticos lateral izquierdo, medio izquierdo, lateral derecho, cuadrado y caudado) de funciones exocrinas y endocrinas (König, 2011). El hígado cumple una función importante en el cuerpo, ya que es el principal órgano de detoxificación de muchas sustancias, juega un papel importante en el metabolismo de proteínas, grasas y carbohidratos (Fossum T. , 2016).

El hígado presenta dos aportes sanguíneos aferentes, un sistema portal de baja presión y un sistema arterial de alta presión; donde la vena porta nos drenara la sangre proveniente del estómago, el intestino, páncreas y bazo, y supone unos 4/5 partes del aporte sanguíneo total que entrara al hígado. El resto del aporte sanguíneo proviene de las arterias hepática común (Fossum T. , 2016).

Procedimiento Quirúrgico

Durante este procedimiento posterior a la anestesia y monitorización del paciente el cual se colocó en posición decúbito supino, se realiza la antisepsia del área a incidir con clorhexidina al 4% en spray (esta área se encuentra previamente rasurada para evitar una contaminación), procede el asistente de cirujano a colocar los campos quirúrgicos adecuándolos al paciente donde ocupó el punto exacto a incidir. Con una hojilla número 20 en un mango de bisturí 4, el cirujano procede a incidir por línea media la cual continua con tijeras para tejido (mayo rectas).

Al ingresar y buscar el hígado para el procedimiento, se observa la masa nodular en el lóbulo lateral izquierdo la cual se evidencia en la **Figura 3**, se procede a realizar la exéresis de esta masa irregular de un diámetro aproximado de 9 cm por medio de la lobectomía hepática, la ligadura de estructuras como los vasos sanguíneos o conductos biliares supone una amplia destreza al ser de alta complejidad (Fossum T. , 2016). Al momento de realizar la laparotomía exploratoria en animales que se sabe o sospecha de enfermedad hepática suele realizarse de manera rutinaria una biopsia durante la laparotomía exploratoria. De esta forma se realiza compresión del parénquima cerca del hilio con los dedos o unas pinzas hemostáticas (mosquito); colocamos una sutura de polidioxanona 3.0 alrededor de la zona y se anuda usando un patrón de sutura simple; En el tejido parenquimatoso se dejan muñones distales a la ligadura inicial para evitar que el tejido se retraiga de las ligaduras con el consiguiente riesgo de hemorragia (Fossum T. , 2016).

Previo a la sutura de la pared abdominal se verificó que no existieran sangrado, para cerrar nuevamente el abdomen se usó sutura de ácido poliglicólico 2.0 para unir nuevamente la musculatura de la pared abdominal con patrones de sutura simples; en piel, el cirujano utilizó nylon 3.0 quirúrgico con un patrón de sutura continuo; se realizó limpieza postquirúrgica de las zonas con rastros de sangre abundantes empleando peróxido de hidrogeno y una gasa. En la fase de recuperación anestésica se esperó a que el paciente despierte de su intervención proporcionando calor debido a la hipotermia por toma de temperatura posterior a la intervención con resultados de 34,8°C, atribuible a los fármacos anestésicos usados durante la intervención quirúrgica, una vez el animal se encontró fuera de plano anestésico y por la presencia de reflejo tusígeno en rechazo al tubo endotraqueal (4.5 m.m) se procedió a retirar el mismo monitoreando constantemente la termorregulación del paciente y su respuesta a los estímulos en el entorno. Posterior al procedimiento quirúrgico y anestésico el paciente Mottas fue remitido al área hospitalización donde se evaluaba cada 15 minutos para monitorear su

evolución postquirúrgica, todas las constantes se encontraron en rangos a medida que pasaba el tiempo.

Histopatología

El informe y diagnóstico histopatológico realizado por la médica veterinaria patóloga Luz Duarte Rodríguez determino: “La presencia de un área extensa hemorrágica con retención de pigmentos de hemosiderina, con formación diferenciada de redes vasculares formadas por paredes finas hialinas de núcleos basófilos hipercromáticos que tapizan la pared vascular; con cambios difusos degenerativos de hepatocitos de citoplasma de aspecto granular, con tumefacción celular y vacuolización”. Como diagnóstico histopatológico del lóbulo hepático se determinó un hemangioma hepático con degeneración grasa secundaria. Se anexa el soporte de la histopatología, pero no fue posible anexar fotografías correspondientes a la histopatología.

Tratamiento Post-quirúrgico y evolución

Luego de la intervención quirúrgica, el día 23 de marzo de 2022 correspondiente al día 5 de evolución; al paciente ubicado en el área de hospitalización se procedió a la toma de muestra sanguínea de control la cual se evidencia en la Tabla 7, presentando leucocitosis, linfopenía, neutrofilia, incremento en ALT, BUN y creatinina.

Tabla 7. Hemoleucograma con bioquímica sérica de control el día 23 de marzo de 2022 correspondiente al día 5 de evolución del paciente.

	<i>Prueba</i>	<i>Resultado</i>	<i>Rango de Referencia</i>
<i>Hemoleucograma y</i>	Hematocrito	44,6%	35-55%
<i>bioquímica sérica</i>	V.C.M	66,2 fL	62- 72 fL
<i>del día 23/03/22</i>	C.H.C.M	30,4 g/dL	30,0- 38,0 g/dL
	Plaquetas	241.000 mm ³	150.000-450.000 mm ³

<i>(día 5 de evolución del paciente).</i>	Leucocitos	34.000xmm³	8.000-13.000xmm ³
	Linfocitos	4,0×103/μL	20- 40 ×103/μL
	Granulocitos	92,5%	60-80%
	ALT	492,3 U/L	8,2- 57,3 U/L
	BUN	178,4 mg/dL	7,0-25,0 mg/dL
	Creatinina	3,1 mg/dL	0,5-2,0 mg/dL

Nota. los valores de referencia son tomados de “Latimer, K., 2011. Duncan & Prasse’s Veterinary Laboratory Medicine: Clinical Pathology, Fifth Edition”.

En la Tabla 8 se describe el tratamiento farmacológico ofrecido al paciente posterior a su intervención quirúrgica, así como el motivo de su prescripción.

Tabla 8. Tratamiento Farmacológico Post- quirúrgico.

Fármaco	Dosis (mg/kg)	Volumen	Vía de administración
Clindamicina	11 mg/kg	0.5 m	S.C o I.V Lento
Ampicilina + Sulbactam	30 mg/kg	0.6 ml	I.V
Dipirona + Hioscina	25 mg/kg	0.3 ml	I.V Lento/ mediante buretrol
Omeprazol	0.5 mg/kg	0.7 ml	I.V
Sucralfato	1- 2 grs/kg	3 ml	V.O
Metoclopramida	0.5 mg/kg	0.67 ml	S.C o I.V Lento/ mediante buretrol
N- Acetilcisteína (Fluimucil ®)	50 mg/kg	3.3 ml	I.V/ mediante buretrol

Hepatomodulador (Canatox ®)	1 ml/15kg	0.6 ml	V.O
Terapia -Heel (Coenzyme + Solidago Compositum)	1-2 ml/kg/día	1 ml cada uno	V.O o mediante buretrol
Multivitamínico (Glicopan Pet®)	7 gotas/kg peso vivo	3 mL	V.O
Multivitamínico (Cacodil® B12)	1 ml/40 kg	0.3 mL	I.V o mediante buretrol
Vitamina K + Vitamina C (Kavitex® 20/20)	1 mg/kg	0.6 mL	I.V Lento

Nota. Las siglas corresponden a: S.C (subcutáneo), I.V (intravenoso), V.O (vía oral), información de los mecanismos de acción de los fármacos fue tomada de “Restrepo, J.G, 2019. “Terapéutica Veterinaria”. Corporación para investigaciones biológicas (CIB)”.

Luego de instaurado este tratamiento farmacológico, observando la evolución del paciente y su respuesta al mismo, se procedió a tomar nuevamente una muestra sanguínea para elaboración de un hemoleucograma con bioquímica sérica (ALT, BUN y Creatinina) el día 26 de marzo de 2022 correspondiente al día 8 de evolución de la paciente presentada en la Tabla 9. Donde los parámetros alterados incluyen una anemia por descenso del hematocrito y la hemoglobina, leucocitosis, linfopenía, neutrofilia, con ALT, BUN y creatinina incrementados.

Cada tres días se procedió a realización de hemoleucogramas en conjunto con bioquímica sérica analizando ALT, BUN y Creatinina para continuar evaluando la evolución del paciente en concordancia con el tratamiento instaurado.

Tabla 9. Hemoleucograma y bioquímica sérica de control el día 26 de marzo de 2022, correspondiente al día 8 de evolución del paciente.

	<i>Prueba</i>	<i>Resultado</i>	<i>Rango de Referencia</i>
<i>Hemoleucograma y bioquímica sérica del día 26/03/22 (día 8 de evolución)</i>	Hematocrito	34,2%	35-55%
	Hemoglobina	10,4 gr/dL	12-18 gr/dL
	V.C.M	65 fL	62- 72 fL
	C.H.C.M	30,4 g/dL	30,0- 38,0 g/dL
	Plaquetas	219.000 mm ³	150.000-450.000 mm ³
	Leucocitos	18.600 xmm³	8.000-13.000xmm ³
	Linfocitos	4,3×103/μL	20- 40×103/μL
	Granulocitos	91,6%	60-80%
	ALT	235,0 U/L	8,2- 57,3 U/L
	BUN	159,9 mg/dL	7,0-25,0 mg/dL
Creatinina	2,4 mg/dL	0,5-2,0 mg/dL	

Nota. los valores de referencia son tomados de “Latimer, K., 2011. Duncan & Prasse’s Veterinary Laboratory Medicine: Clinical Pathology, Fifth Edition”.

El progresivo deterioro del paciente, la mínima respuesta al tratamiento instaurado y los signos clínicos presentes donde persistía la distensión abdominal, el dolor abdominal, la ictericia, ya con presencia de vómitos de coloración amarilla de apariencia espumosa y diarreas sanguinolentas, razón por la que fue administrado Kavitex® 20/20 (Vitamina K + Vitamina C) y se realizó la toma del coprológico. Se procedió a una nueva toma de muestras sanguíneas para realizar nuevamente un hemoleucograma y bioquímica sérica como la ALT, albumina y creatinina de control donde los parámetros alterados ya abarcar anemia

microcítica normocrómica), trombocitopenia, leucocitosis, neutrofilia linfopenía y un incremento en ALT, creatinina e hipoalbuminemia; la cual se verá reflejada en la Tabla 10.

Tabla 10. Hemoleucograma y bioquímica sérica de control el 30 de marzo de 2022 correspondiente al día 12 de evolución del paciente.

	<i>Prueba</i>	<i>Resultado</i>	<i>Rango de Referencia</i>
<i>Hemoleucograma y bioquímica sérica del día 30/03/22 (día 12 de evolución).</i>	Hematocrito	19,4%	35-55%
	Hemoglobina	6,8 gr/dL	12-18 gr/dL
	V.C.M	52,8 fL	62- 72 fL
	C.H.C.M	35,0 g/dL	30,0- 38,0 g/dL
	Plaquetas	85.000 mm³	150.000-450.000 mm ³
	Leucocitos	40.200 xmm³	8.000-13.000xmm ³
	Granulocitos	96,3%	60-80%
	Linfocitos	0,2 ×10³/μL	20- 40×10 ³ /μL
	ALT	109,0 U/L	8,2- 57,3 U/L
	Albumina	2,0 g/dL	7,0-25,0 mg/dL
Creatinina	2,5 mg/dL	0,5-2,0 mg/dL	

Nota. los valores de referencia son tomados de “Latimer, K., 2011. Duncan & Prasse’s Veterinary Laboratory Medicine: Clinical Pathology, Fifth Edition”.

El día 1 de abril del año 2022 a las 4:00 p.m, al pasar una hora y treinta minutos aproximadamente, debido a la escasa respuesta del paciente hacia el tratamiento proporcionado durante su tiempo de hospitalización se realizó eutanasia del mismo administrando Eutanásico® (pentobarbital sódico y difenilhidantonía sódica 1 ml/ 5kg de

peso vivo en perros) del laboratorio Brouwer, con la debida autorización de los propietarios posterior a una adecuada hidratación y sedación con Propofol a 2 ml, se administraron 1.3 ml del eutanásico, la medico veterinaria Lina Vargas se encargó del proceso verificando el fallecimiento del animal por la ausencia de la frecuencia cardiaca auscultada con un fonendoscopio.

Necropsia

Se realizó necropsia previa autorización de los propietarios, estabilizando el cadáver mediante desarticulación coxofemoral, se expusieron las vísceras y revisaron in situ, se procedió a la toma de muestras de los tejidos con alteraciones macroscópicas evidentes para su diagnóstico post-mortem por histopatología.

En la **Figura 6** se visualiza en el parénquima esplénico con su morfología normal a excepción de una masa focal de aspecto nodular de aproximadamente 2 cm de tamaño, con bordes bien delimitados, de coloración blanquecino.

Figura 5.

Bazo

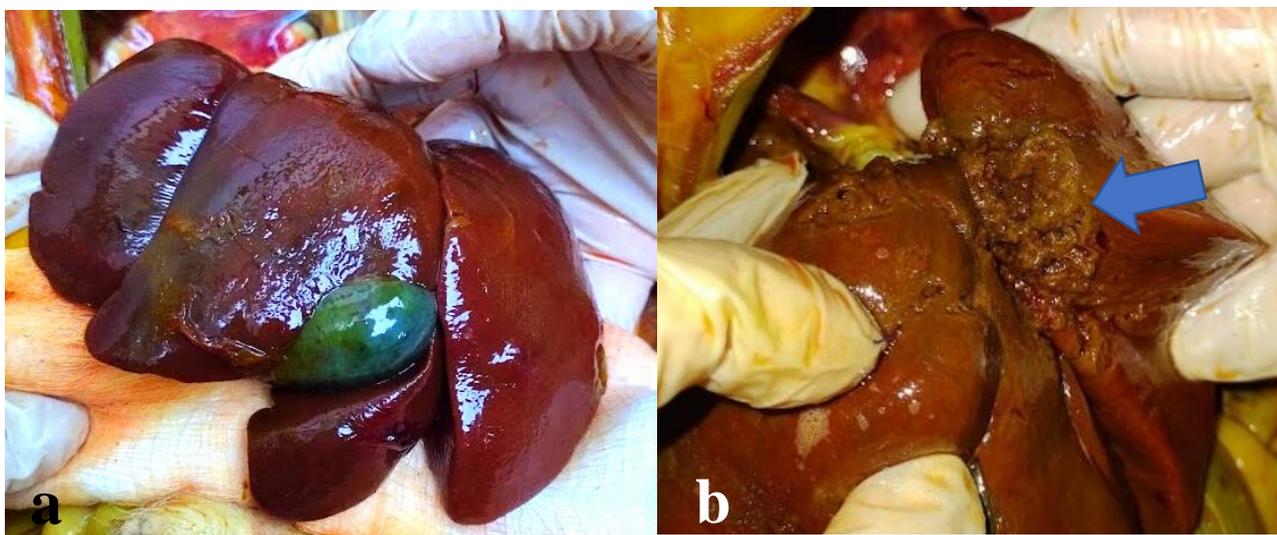


Nota. Bazo con presencia de masa focal de aspecto nodular de aproximadamente 2 cm de diámetro, delimitada y de coloración blanca.

En el hígado a nivel macroscópico con una morfología y coloración normal, conservando su parénquima sin lesiones presentes en el mismo, pero con un incremento en el tamaño de la vesícula biliar. En la **Figura 7** se evidencia la morfología hepática alterada en la región medial del lóbulo lateral izquierdo, donde se encontraba la neoplasia hepática a la que se realizó exéresis por medio de una laparotomía con lobectomía, para su envío y diagnóstico a histopatología.

Figura 6.

Hígado



Nota. (a) Hígado y vesícula biliar, (b) morfología hepática alterada por ausencia de la región medial del lóbulo lateral izquierdo señalado en azul (González, 2022).

Como podemos observar correspondiente a la **Figura 8** se evidencia uno de los riñones con un parénquima renal normal sin alteraciones, con una relación corteza- médula con lesiones de aspecto hemorrágicas multifocales y una coloración amarillenta a nivel de toda la médula renal relacionado con la ictericia presentada *ante-mortem* por el paciente.

Figura 7.

Riñón



Nota. Riñón donde se evidencia ictericia y focos rojizos menores a 5 mm de diámetro en la médula multifocales.

Histopatología Post-mortem

Posterior a la toma de muestra de los tejidos respectivos durante la necropsia, estos mismos fueron enviados al laboratorio Biopath el cual determinó el diagnóstico histopatológico postmortem, se resume los principales hallazgos continuación

Bazo

“Evidencia de una proliferación neoplásica de células redondas organizado de forma difusa abarcando una porción externa que macroscópicamente tenía relación con el nódulo blanquecino encontrado en el órgano, se ven comprometidas porciones de la pulpa roja y la pulpa blanca, pleomorfismo celular leve, escaso citoplasma de apariencia lila y anisocitosis moderada. Presencia de pleomorfismo nuclear moderado, circular, ovalado y muy escaso, núcleo en posición central respecto a los eritrocitos. En otras porciones hematopoyéticas extramedulares, se detalla una depleción linfoide en pulpa blanca en zonas B y T severa

multifocal, con hemosiderina multifocal en algunas porciones de pulpa blanca con múltiples células plasmáticas, congestión leve generalizada.” (Rincón D.F. 2022- Biopath.)

Hígado

“En porciones centrolobulillares y en escasas pociones periportales se evidencian células neoplásicas con características similares a las descritas anteriormente en bazo, a su vez de encontrarse en sinusoides hepáticos. Los hepatocitos próximos a las células neoplásicas exhiben degeneración grasa moderada, con hematopoyesis extramedular, con una porción hemorrágica extensa con trombosis asociada, fibrosis periportal e hiperplasia de los conductos biliares moderada multifocal y retención de pigmento biliar multifocal”. (Rincón D.F. 2022- Biopath).

Riñón

“El intersticio se encuentra con infiltrado linfoplasmocitario moderado multifocal, con predominio de células plasmáticas, congestión moderada, dilatación de vasos linfáticos. En los túbulos se evidencia necrosis y degeneración hidrópica de las células epiteliales moderada generalizada con escaso material basófilico de aspecto mineral acentuado en la porción de la medula.” (Rincón D.F. 2022- Biopath).

Diagnóstico definitivo por histopatología

Bazo: Linfoma difuso de células intermedias grado bajo, con hematopoyesis extramedular y depleción linfoide mixta severa multifocal.

Hígado: Focos de proliferación neoplásica de células redondas, con morfología similar en bazo; con degeneración grasa severa multifocal y hematopoyesis extramedular.

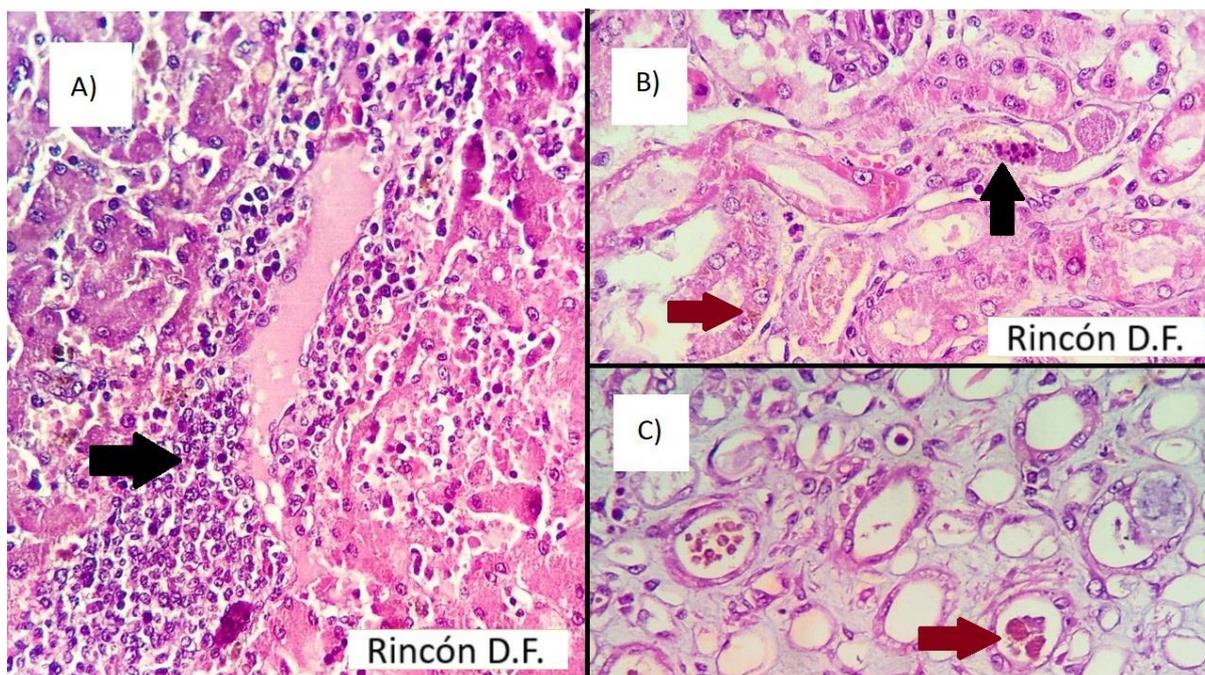
Riñón: Nefritis intersticial linfoplasmocitaria severa multifocal y necrosis con degeneración tubular moderada multifocal.

En los comentarios realizados en el reporte se mencionó “al no ser posible determinar y precisar si las células neoplásicas son metástasis del linfoma esplénico ya que existe un tipo específico de linfoma hepatoesplénico de linfocitos T, requiriendo una inmunohistoquímica

para precisar, a su vez se sugiere un diagnóstico diferencial de linfoma difuso precursor de células B, linfoma difuso precursor de células T” (Rincón D.F. 2022- Biopath). Se adjunta la **Figura 8** con una breve descripción.

Figura 8.

Linfoma esplénico hígado y riñón con aparente metástasis



Nota. En el recuadro A) corresponde a hígado (Aumento de 400x) se evidencia un foco de linfocitos con criterios citológicos similares a los descritos en bazo (señalados con flecha negra), en la siguiente imagen principalmente en la periferia de venas centrolobulillares. En recuadro B) riñón, aumento de 400x, en la flecha negra se indica cariorexis de células de los túbulos renales, en otras porciones es evidente otros cambios de necrosis como cariólisis, en la flecha roja se indica escaso pigmento de apariencia anaranjado en el interior del citoplasma compatible con pigmento biliar, en el recuadro C) se evidencia este mismo pigmento en la luz de túbulos renales en la médula. *Imágenes propiedad del médico veterinario patólogo Diego Fernando Rincón.2022.*

Inmunohistoquímica (IHQ)

La inmunohistoquímica es una técnica por la cual se manejan anticuerpos con el fin de determinar ciertos antígenos (marcadores) en una muestra de tejido; es una técnica clave

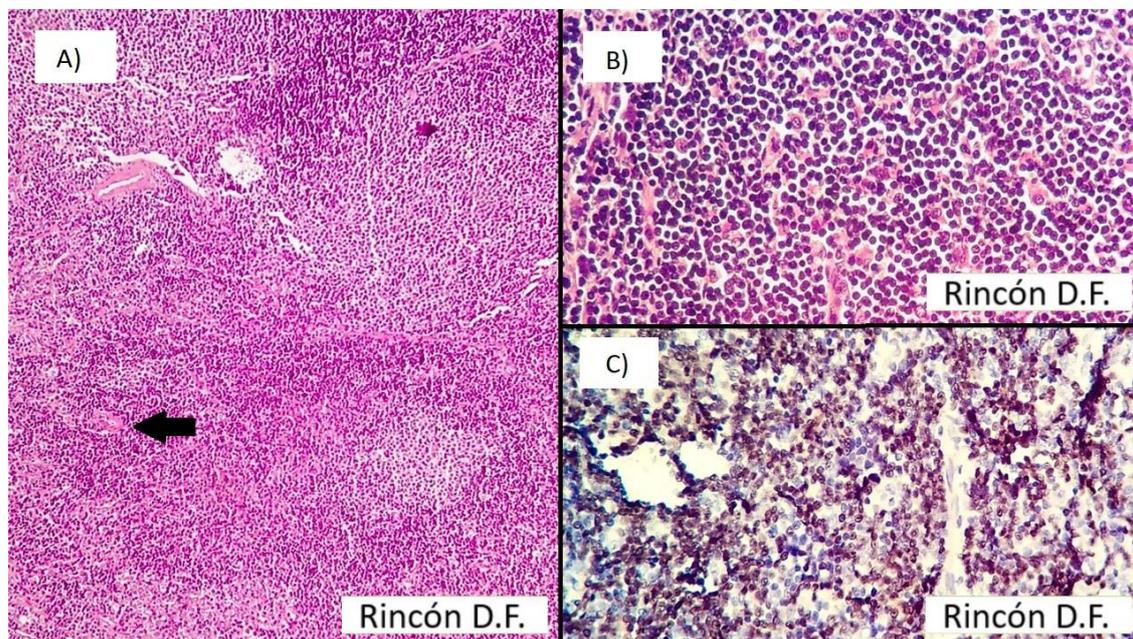
ya que precisa la clonalidad y el subtipo de linfoma. Debido a que basado en histopatología tradicional con coloración hematoxilina y eosina no es posible determinar la clonalidad y algunos otros aspectos moleculares de relevancia en los linfomas (Grant, 2012) además para la correcta clasificación basada en criterios de la OMS ajustados para caninos (Valli & Kass, 2013) por esto para la debida clasificación de este linfoma se realizó esta técnica utilizando marcadores como CD3 (linfocitos T) y PAX-5 (linfocitos B).

Diagnóstico: por medio de hematoxilina y eosina (H & E) siendo de ayuda a la identificación de tipos de células y tejidos para la obtención de información importante sobre las estructuras sometidas a este proceso y encontrar sus características sobresalientes de las demás.

Marcadores: para determinar la clonalidad celular se emplearon los marcadores CD3 (específicos para células T) y PAX-5 (específico de células B) en los cuales se determinó:

- *CD3*: una escasa inmunomarcación en los linfocitos de la corteza del ganglio linfático, en porciones centrales de las zonas de apariencia folicular en la neoplasia, distribuyéndose en el centro de porciones de estas mismas.
- *PAX-5*: Con moderada inmunomarcación acentuada en el citoplasma de los linfocitos neoplásicos, acentuado en la zona marginal. Las células remanentes de porciones de la pulpa blanca se evidencian, una inmunomarcación leve y multifocal.

Diagnóstico definitivo por IHQ: En el bazo se considera en conjunto con la inmunohistoquímica y en estricta relación con la histopatología (H & E): linfoma difuso de células B grandes inmunoblástico- grado bajo- con metástasis a hígado, se adjuntan imágenes de este en la **Figura 9**.

Figura 9.*Linfoma esplénico- Bazo*

Nota. En el recuadro A) H&E, aumento de 100x, se evidencia la distribución difusa

de la proliferación neoplásica, además se señala una arteriola correspondiente a una remanente de la pulpa blanca, además se nota la ausencia de pulpa roja. En el recuadro B) H&E, aumento de 400x, se evidencia mayor detalle de la proliferación neoplásica. En el recuadro C) aumento de 400 x de inmunohistoquímica realizada con PAX 5 evidenciando inmunomarcación de linfocitos B en la neoplasia. (No se adjunta del CD3, ya que no presenta inmunomarcación, únicamente en porciones no neoplásicas), *Imágenes y reporte propiedad del médico veterinario patólogo Diego Fernando Rincón. 2022.*

Discusión

Los tumores sincrónicos representan dos o más neoformaciones neoplásicas con características y comportamientos individuales o concomitantes suelen localizarse en una misma o diferentes áreas, poco comunes (Rifici, y otros, 2021), en el paciente Mottas la neoplasia tuvo un desarrollo menor a 6 meses siendo aproximadamente de un desarrollo aproximado de 1 mes, concordando con lo dicho por (Rebhun, 2010) donde tienen una incidencia de desarrollo menor a este tiempo asociadas a neoplasias endocrinas,

hepatocelulares o intracraneales. En el paciente Mottas se clasificó como sincrónico debido a una serie de puntos a tener en cuenta uno de ellos es el primer diagnóstico de hemangioma hepático diagnosticado por histopatología al ser este el método gold estándar para el diagnóstico de las neoplasias (Valli & Bienzle, 2017).

Las posibilidades de la concomitancia de dos neoplasias coexistiendo a su vez como el caso reportado, donde el primer diagnóstico presuntivo en conjunto con las pruebas diagnósticas realizadas entre las que se realizó una ecografía abdominal en la que se ubicó la neoplasia en el lóbulo medial izquierdo del hígado, que al momento de intervenir quirúrgicamente para la exéresis de la neoplasia en el lugar descrito por imagenología; los resultados posterior al envío de la muestra para su diagnóstico histopatológico fue de un hemangioma hepático con hígado graso secundario.

Este tipo de neoplasia a pesar de ser una neoplasia común, de descripción benigna y en algunas ocasiones encontrarse de manera incidental (Kueht, Masand, Rana, & Cotton, 2015) los hemangiomas son neoplasias muy vascularizadas por lo que su manejo es complejo ya que pueden a su vez localizarse en vasos sanguíneos lo que lleve a complicaciones en los órganos, a su vez los hemangiomas no solo se encuentran en hígado y bazo, llegan a ser localizados en otras estructuras orgánicas como: piel, cavidad oral y musculo, descrito por (Farhang, Farhad, Mohsen, & Diba, 2015).

Considerando el hemangioma hepático como una neoplasia de comportamiento benigno, usualmente con un proceso quirúrgico denominado lobectomía hepática completa del lóbulo afectado en nuestro caso particular el lóbulo medial izquierdo donde se realizó una exéresis es curativa de la neoplasia (Fossum T. , 2016) debido a la baja respuesta presentado por el paciente Mottas al tratamiento instaurado. Se sospechaba de un proceso séptico sistémico postquirúrgico con relación a lo mostrado en los exámenes paraclínicos y las anormalidades con respecto a ALT, FA, albúmina, BUN y creatinina (Ordóñez, 2007), como segundo punto a tener en cuenta es la neoplasia esplénica encontrada incidentalmente durante

la necropsia. La histopatología post-mortem fue de gran relevancia para el diagnóstico de linfoma esplénico difuso de células B, donde en el reporte histopatológico se mencionó adicionalmente la presencia de linfocitos neoplásicos en hígado lo cual explicaría las alteraciones bioquímicas como aumento de ALT relacionado con remplazo de parénquima (Ordóñez, 2007). Se considera que en el paciente Mottas el diagnóstico de linfoma esplénico difuso de células B fue una de las principales causas por las que hubo un deterioro progresivo del mismo, relacionándose con algunas de las alteraciones bioquímicas presentes como el aumento de la ALT en reemplazo al parénquima hepático.

Por medio de histopatología y complementado con pruebas de inmunohistoquímica (IHQ) *post-mortem* para la aproximación diagnóstica en el paciente, corresponde a un linfoma esplénico difuso de células B centroblástico con aparente metástasis a hígado. Los linfomas difusos de células B, son las neoplasias más comunes encontradas en los perros ya que cerca de 1.700 linfomas diagnosticados serán de este tipo (Meuten, Valli, & Bienzle, 2017). Las neoplasias más comúnmente diagnosticadas en los perros debido a su rápida linfoproliferación representando un 8.5-9.0% predisponente principalmente en perros de edad media o avanzada (Bottari, 2015), como el paciente Mottas que se encontraba en una edad de riesgo (9 años). Los linfomas centroblásticos son el tipo de linfoma que a nivel morfológico es más comúnmente diagnosticado y suele ser identificado durante la práctica clínica veterinaria de rutina (Katarzyna, Dariusz, Czopowicz, & Sapierzynski, 2021).

Teniendo en cuenta que existen diferentes subtipos de linfomas según la clasificación de los mismos por la organización mundial de la salud (OMS) los cuales son mencionados por (Valli & Kass, Canine Lymphomas: Association of Classification Type, Disease Stage, Tumor Subtype, Mitotic Rate, and Treatment whit Survival., 2013) donde se agrupan en 7 categorías para su diagnóstico los cuales son: (1) Hiperplasia benigna; (2) células B grado bajo; (3) células T y B grado alto; (4) células T grado bajo; (5) células B centroblásticas altas

de todos los grados mitóticos; (6) Células B inmunoblásticas altas de todos los grados mitóticos, y (7) Células T periféricas grado alto; donde tomaremos en cuenta por su proximidad a nuestro diagnóstico las relacionadas con las células B como lo son la (2), (3), (5) y (6); aunque su clasificación se divida en estas categorías (Valli & Bienzle, 2017) teniendo en cuenta que estas clasificaciones se realizan con base en la respuesta que tendrán los linfomas con respecto a la quimioterapia.

Los linfomas difusos de células B se diagnostican en un 40% de los casos con prevalencia de un 15-20% en ganglios linfáticos periféricos, ganglios linfáticos abdominales o viscerales, en piel cerca del 10% y un 5% ubicados en bazo (Valli , y otros, 2011). En el bazo suelen ocurrir los tumores multicéntricos distribuyéndose de forma local y extensa; el significado de este multicéntricos (Meuten, Valli, & Bienzle , 2017). En raras ocasiones se demuestra que los linfomas multicéntrico surjan de algún sistema en específico y permanezca confinado única y exclusivamente al mismo, a diferencia de las metástasis suelen migrar y afectar los ganglios linfáticos regionales o próximos al lugar afectado por su comunicación linfática debido a la proximidad de estos mismos a vasos sanguíneos (Grant, 2012), a su vez por esta misma comunicación pueden desplazarse a órganos diana como el hígado (donde principalmente ocurren), riñones, bazo, piel, ganglios linfáticos, cerebro, tejido subcutáneo, sistema nervioso central, mesenterio y ojos (Schuler, y otros, 2019). Los linfomas de células B inmunofenotípicos y multicéntricos son unas de las presentaciones más comunes encontradas, siendo uno de los cánceres más prevalentes en caninos (Davies, Szladovits, Polton, Garden, & Leo, 2018) el linfoma multicéntrico involucra uno o varios ganglios linfáticos periféricos donde la forma no clasificada puede involucrar piel, sistema nervioso central y otros tejidos no linfáticos (Ramírez, 2007). En el caso del paciente Mottas se consideró la aparente metástasis debido a la proximidad a vasos sanguíneos y en relación a que los ganglios linfáticos macroscópicamente no se encontraban alterado. La posible metástasis a hígado consecuente al linfoma esplénico de células B diagnosticado por

histopatología siendo una aproximación con respecto a la signología y los resultados paraclínicos con signos inespecíficos como inapetencia, baja de peso y decaimiento, dolor a la palpación abdominal y la persistente distensión abdominal relacionada principalmente a una hepatoesplenomegalia, (Withrow, Ewen's, & Vail, 2020) y adicionalmente los exámenes paraclínicos en correlación con el descenso drástico de la ALT y la hipoalbuminemia (Ordóñez, 2007), no se pudo confirmar esta metástasis, debido a que no se lograron tomar muestras durante el procedimiento de necropsia que correspondían a ganglios linfáticos y medula ósea, ya que en primera instancia no se observaron alteraciones macroscópicas, pero no se descarta que a nivel microscópico su celularidad y estructura estuviese altamente comprometida, esto debido a que fue un diagnóstico post-mortem inadvertido.

El linfoma difuso de células B grado bajo se subdividen en inmunoblásticas y centroblásticas (siendo esta última la más común en encontrarse) que a su vez se subdividen según su conteo mitótico en: grado bajo, intermedio y alto (Valli & Bienzle, 2017). En el paciente Mottas se determinó grado bajo relacionado con el conteo mitótico, siendo además inmunoblástico debido a la posición del nucleolo en la mayoría de núcleos de los linfocitos neoplásicos. Estas clasificaciones nos permitirán orientar el diagnóstico con mayor precisión, en conjunto con las herramientas diagnosticas como lo es la histopatología y la inmunohistoquímica (IHQ). En el caso expuesto del paciente Mottas se evidenció una estructura nodular de apariencia blanquecina localizado en bazo encontrada durante el proceso de necropsia; los linfomas difusos de células B grado bajo pueden encontrarse en cualquier tejido, siendo el órgano diana principal los ganglios linfáticos y el bazo, causando un rápido deterioro y deformación de la arquitectura del órgano; en el bazo expandiéndose en áreas de la pulpa blanca, comprimiendo así la pulpa roja dando lugar a nódulos (Valli & Bienzle, 2017). Las células neoplásicas suelen invadir los vasos sanguíneos llevando a necrosis y una infartación (Grant, 2012) aconteciendo a neoplasias de mayor tamaño lo que

afirmaría nuestro diagnóstico macroscópico en el órgano con la presencia de la masa nodular en bazo.

Una prueba diagnóstica complementaria realizada es la inmunohistoquímica (IHQ), esta prueba consiste en el uso de anticuerpos que determinaran un grupo de antígenos determinados en una muestra o tejido y que nos orientó para determinar el subtipo de linfoma con el que cursaba el paciente; fue determinante para tener conocimiento del subtipo de linfoma y la clonalidad de células B, ya que existen muchos subtipos de linfoma difuso; como resultado se diagnosticó *post-mortem* un Linfoma de células B grandes inmunoblástico grado bajo con metástasis a hígado el cual se vería manifestado en las pruebas paraclínicas y la baja respuesta por parte del paciente con el tratamiento instaurado. Al momento de orientarnos totalmente en el diagnóstico definitivo y con fines educativos para usar la información del diagnóstico definitivo por histopatología siendo este un linfoma difuso de células intermedias grado bajo, a su vez sobre la inmunohistoquímica (Meuten, Valli, & Bienzle, 2017) mencionan que la inmunohistoquímica (IHQ) es esencial para el diagnóstico de todos los linfomas debido a que este identifica fenotípicamente y clasifica el tipo de linfoma al que se realiza la prueba. La inmunohistoquímica realizada a los tejidos en conjunto con el informe fue proporcionada por el laboratorio Biopath donde por medio de marcadores específicos para linfocitos T y linfocitos B (CD3 y PAX-5) determinando en estricta relación con lo hallado en histopatología que el diagnóstico definitivo se trata de un Linfoma difuso de células B grandes inmunoblástico- grado bajo- con metástasis a hígado siendo la ecografía abdominal a su vez una aproximación al diagnóstico, ejecutada debido al dolor abdominal en la porción mesogástrica del paciente y el crecimiento neoproliferativo de la masa debido a la presión intra abdominal ejercida y la respiración abdominal marcada.

El primer hemoleucograma de control realizado el día 23 de marzo de 2022 cursando con el día 5 de evolución del paciente Mottas; junto a su bioquímica sérica observado en la Tabla 7, comparáramos cada uno de los parámetros con respecto a la signología y avance del

paciente; las principales alteraciones se encontraron en el leucograma con alteración en sus parámetros, como la leucocitosis, se atribuyó en el paciente como una respuesta fisiológica a los procesos de estrés o inflamatorios donde toda la línea blanca o un grupo específico de células blancas se encuentran alteradas (Muñoz, 2015) a su vez la neutrofilia relativa como respuesta a estrés, procesos infecciosos por la destrucción celular de los mismos y la linfopenía disminuye en momentos de estrés, ambos son indicativos de un leucograma de estrés por los niveles de corticoides séricos circundantes que causan una depleción del sistema inmune.

El proceso inflamatorio evidenciado en la leucocitosis en conjunto con un leucograma de estrés por la neutrofilia y linfopenía. Un dato particular es esta disminución tan drástica en sus valores lo cual podría orientarnos a desórdenes linfoproliferativos, relacionados con una leucemia linfoide estas suelen originarse por alteraciones del sistema inmune, neoplasias, etc (Ramírez, 2007). A pesar de no obtener muestras de medula ósea para determinar la presencia de leucemia se toma en cuenta ya que (Valli , y otros, 2011) se ha reportado que la leucemia no es común como hallazgo en un diagnóstico de linfoma difuso de células B ya que suele ser un hallazgo significativo en linfomas de células T en estadios avanzados (Valli & Bienzle, 2017). Las leucemias suelen presentarse clínicamente de forma súbita y agresiva, sus signos clínicos son inespecíficos como en el caso presentado, pero podríamos relacionarlo con la hepatoesplenomegalia y en los exámenes paraclínicos con la leucopenia y leucocitosis marcada, relacionada con las leucemias aleucémicas por esta característica en el leucograma (Ramírez, 2007).

La neutrofilia presente inicialmente postquirúrgico fue leve y relativa conforme transcurrieron los días esta se volvió absoluta, inicialmente se consideró como diagnóstico diferencial un proceso séptico sistémico, pero al momento de la necropsia e histopatología se descartó este proceso. Aun así, las neutrofilias persistentes podríamos relacionarlas con procesos inflamatorios agudos por la linfopenía presente en el leucograma.

Lo primero a resaltar es la línea roja con una disminución considerable en los valores donde se evidencia una anemia microcítica normocrómica leve siendo indicativa de algún tipo de lesión en la médula ósea, enfermedades crónicas o déficits de hierro (Fe^{2+}) (Ramírez, 2007). La trombocitopenia por utilización y adquirida, es evidente por una demanda sistémica de las plaquetas al estar cursando con una coagulopatía intravascular diseminada (CID) siendo secundaria a procesos desordenados linfoproliferativos y urémicos (García R. , 2007).

De igual forma se podría relacionar esta anemia leve con la intervención quirúrgica efectuada para la exéresis de la neoplasia ubicada en el lóbulo medial izquierdo realizada por medio de laparotomía exploratoria y lobectomía hepática, suelen perderse entre 1- 5 ml de sangre durante la intervención quirúrgica, al enviar esta biopsia a histopatología solían reportarse necrosis de coagulación y fibrosis asociada al paso del bisturí para la incisión (Fossum T. , 2016). El hígado un órgano muy vascularizado que su nutrición se soportara en los grandes vasos como la arteria hepática común, arterias hepáticas, vena porta y la vena cava caudal (Fossum T. , 2016).

A su vez la anemia que presentaba el paciente Mottas encontrada en el día 12 de evolución de presentación secundaria con una disminución de la eritropoyesis debido a la nula estimulación de la parte endocrina renal (células intersticiales peritubulares y las células mesangiales) encargada de la formación de eritropoyetina (EPO) siendo indispensable para la estimulación de la médula ósea para la producción de glóbulos rojos (Sánchez H. , 2017).

Con respecto a la línea blanca se presenta nuevamente la leucocitos prevalente durante los días 5, 8 y 12 de evolución del paciente, estos incrementos se relacionan debido a procesos inflamatorios e infecciosos, persiste el leucograma de estrés por la neutrofilia puede relacionarse con un proceso inflamatorio persistente, un hallazgo encontrado en la necropsia fue el de una prostatitis de la cual no se envió muestra del tejido al no encontrarse con

alteraciones macroscópicas a cual podría estar causando este cuadro inflamatorio, a la cual no se tomó muestra para histopatología al no encontrarse alteraciones macroscópicas de la misma y la linfopenía, una particularidad a resaltar es la disminución de los linfocitos que persiste y se podría estar sospechando de alguna enfermedad concomitante que cause esta depleción linfoidea.

Este aumento en la ALT persiste en las Tabla 7 el día 5 de evolución del paciente, la Tabla 9 correspondiente al día 8 de evolución del paciente y la Tabla 10 correspondiente al día 12 de evolución del paciente; este aumento en la ALT es en cierto grado indicativo de recuperación de los hepatocitos con reemplazo del parénquima hepático como se observa en la **Figura 8**, (Withrow, Ewen's, & Vail, 2020). Al mismo tiempo este incremento en la ALT podría aproximarnos a una enfermedad hepática aguda consecuente en primera instancia a la intervención quirúrgica realizada y en segunda instancia en la presencia de linfocitos metastásicos en hígado observados en la **Figura 8** y descritos en la sección de histopatología, de esta forma el hígado no dispondrá de la capacidad de liberar adecuadamente las enzimas hepáticas al haberlas utilizado en la primera fase de la enfermedad (Ordóñez, 2007).

La albumina al ser un analito significativo de la funcionalidad hepática y una disminución en su concentración sérica puede considerarse como una falla hepática, estas hipoalbuminemias son consecuentes a inflamaciones crónicas y pérdidas, bien sea por vía renal, enteropatías o hemorragias (que podría relacionarse con el procedimiento quirúrgico) sin descartar la extravasación de líquidos a terceros espacios (ascitis) (Quiroz, 2007). El paciente a las valoraciones efectuadas en los exámenes físicos se observó la presencia de ictericia hepática dada por la liberación de bilirrubina no conjugada siendo acumulada en el hígado por la incapacidad del mismo de conjugarla y a su vez por el grado de reemplazo del parénquima y de hepatocitos (Quiroz, 2007). A pesar de que esta bilirrubina total fue tomada el 18 de marzo de 2022 correspondiente al día 1 como el ingreso del paciente a hospitalización y evidenciada en la Tabla 4, sin anomalías en su resultado y al ser una

prueba de alto valor monetario, las propietarias del paciente Mottas no podían realizarla con frecuencia, de haberse realizado sería un analito importante para evaluar la evolución y funcionalidad hepática posterior a la intervención quirúrgica.

El paciente Mottas, presentó una insuficiencia renal aguda debido a los criterios bioquímicos renales como lo son el BUN y la creatinina. Una de las posibles causas de su aumento se relaciona a la intervención quirúrgica debido a la hipoperfusión renal prolongada que suele ser observa en pacientes sometidos a cirugías el cual fue sometido a una intervención quirúrgica donde al prolongar el tiempo de cirugía y el uso de anestésicos inhalados halogenados como el Isoflurano® tal como lo menciona (Grimm & Tranquilli, 2011) que indican que su uso prolongado llega a causar incrementos en urea y creatinina transitorias pero al pasar el umbral de 4,4 mmol/L consta de características nefrotóxicas comprometiendo la funcionalidad renal. Otro factor a tener en cuenta para que se desarrollará este daño renal se confirmó al diagnóstico histopatológico realizado al riñón, el cual fue de una nefritis intersticial linfoplasmocitaria severa con necrosis epitelial de los túbulos renales (Sánchez H. , 2017).

Otro factor a tener en cuenta es que la nefritis intersticial se atribuyó a una hipoxia tisular por la reducción de tensión de oxígeno en las células intersticiales peritubulares del riñón (Sánchez H. , 2017). La nefritis denominada como la inflamación de los riñones a causa de infecciones o por sustancias toxicas irritantes, que en conjunto con un síndrome hepatorenal pueden migrar agentes etiológicos tóxicos por la sangre hasta el riñón causando cuadros inflamatorios, degenerativos, que también pueden estar presentes y del mismo avance, pero en el hígado; deteriorando así los túbulos, glomérulos renales y finalmente comprometiendo el tejido intersticial (Grimm & Tranquilli, 2011). En la histopatología post-mortem se puede relacionar estrechamente la necrosis tubular renal con la falla renal aguda presentada por el paciente, al mismo tiempo la ictericia severa al no determinarse por las pruebas séricas, pero al diagnóstico histopatológico se evidenciaron pigmentos biliares en las

células tubulares renales. Las hiperbilirrubinemias están descritas como nefrotoxinas endógenas que se relacionan estrechamente con las necrosis tubulares renales (Ordóñez, 2007). En el paciente Mottas se considera que todos los factores expuestos como los pigmentos biliares en los túbulos renales, la intervención quirúrgica y el incremento en BUN y creatinina, contribuyeron al desarrollo de la azotemia severa.

Inicialmente la ecografía abdominal fue valiosa para la determinación del hemangioma hepático que presento en primera instancia el paciente Mottas como método empleado en una aproximación diagnóstica inicial, pero no se pudo determinar el linfoma esplénico debido a que correspondía uno de características difusas; el bazo es descrito sin alteraciones y con parénquima homogéneo, márgenes lizos y agudizados (sin una imagen soporte en este reporte); a diferencia de lo encontrado al momento de realizar la necropsia con la presencia de una masa nodular de aspecto blanquecino que únicamente alcanzaba 2 cm de diámetro y es observado como evidencia en la **Figura 7**. Sin embargo, se describe que en la ecografía abdominal suelen observarse masas hipoecoicas (siendo una o más de estas estructuras), de forma irregular y bien definidas mostrando el parénquima esplénico sin alteraciones aparentes como lo descrito por la ecografista en el caso del paciente Mottas (Mesquita, Finotello, & Ferreira, 2021).

Al comenzar a describir el tratamiento farmacológico empleado durante el periodo de hospitalización del paciente Mottas, siendo un total de 12 días posterior a la intervención quirúrgica es importante mencionar lo relacionado al proceso de la anestesia y el uso de fármacos específicos para el paciente que presentaba un compromiso de su funcionalidad hepática aunque los parámetros no estuvieran alterados en su totalidad; uno de estos fármacos usados en la estrategia anestésica fue la lidocaína para la premedicación, es un fármaco antiarrítmico y analgésico, al momento de la manipulación del hígado liberará catecolaminas que podrían generar arritmias en respuesta compensatoria si llegase a ser usado en forma de infusión (Álvarez, 2013); durante el procedimiento quirúrgico se manejaron bolos de

lidocaína al 0,6 ml evitando su sinergismo con el Propofol al generarse cuadros de toxicidad por ende se realiza una anestesia total intravenosa (T.I.V.A) tomando dos vías diferentes para el mantenimiento de fluidoterapia y a su vez la inducción con Propofol (García F. , 2015). El Propofol al ser un inductor de excelente manejo, rápido metabolismo hepático con complicaciones posanestésicas mínimas durante las intervenciones quirúrgicas siendo ideal para el paciente debido a su afección hepática de carácter agudo (Grimm & Tranquilli, 2011). Los anestésicos conformados por la tiletamina como el agente disociativo óptimo y eficaz encargado de proporcionar una analgesia eficiente y el zolacepam perteneciente a las benzodiazepinas, el cual por su mecanismo de acción produce relajación muscular y un potente efecto anticonvulsivo (Restrepo, 2019). Usados en el paciente como otro anestésico inductor al busca una analgesia intraoperatoria y reducir considerablemente la posibilidad de dolor y que el paciente saliera del plano anestésico.

Continuando con el plan terapéutico uno de los antibióticos usados de forma profiláctica posterior a la intervención quirúrgica fue la cefradina con acción bactericida de amplio espectro que nos ayudara a nivel gastrointestinal y en un posible proceso de septicemia. Luego de este primer resultado paraclínico correspondiente al hemoleucograma en el día 5 de evolución del paciente presente en la Tabla 7 se instauro un tratamiento farmacológico el cual consistía en antibióticos, analgésicos, protectores de la mucosa gástrica en conjunto con hepatoprotectores.

El uso de antibióticos como la clindamicina perteneciente a las lincomicinas alteraran parcialmente la síntesis de proteínas de las bacterias, excelente bactericida y bacteriostático contra gram (+) y gram (-), se decidió su uso por su acción en infecciones como pulmones, piel y septicemias (Restrepo, 2019). Otro de los antibióticos es la ampicilina más sulbactam usado principalmente para infecciones en vías respiratorias, digestivas y tracto genitourinario (Depenbrock, Simpson, & et.al., 2017).

Los analgésicos usados durante el tiempo de hospitalización y orientados por el dolor abdominal y a su vez el dolor postquirúrgico que puede presentarse, se escogió la dipirona más hioscina, la dipirona cumple con una acción antipirética y analgésica que al unirse con la hioscina crearan un sinergismo de acción antiespasmódica una desventaja es que no cuenta con efectos antiinflamatorios, es usada principalmente para trastornos de la motilidad gastrointestinal o de vías biliares, por ejemplo en úlceras gastroduodenales, vómitos, espasmos pilóricos, cólico nefrítico, biliar o intestinal (Restrepo, 2019).

Protectores de la mucosa gástrica como el omeprazol el cual nos ayudara a reducir la aparición de reflujos gastroesofágicos que fueron sometidos a anestesia como en el caso del paciente Mottas posterior a su traslado al área de hospitalización luego de su intervención quirúrgica (Murrel, 2016). El sucralfato se administró al paciente ya que uno de los signos clínicos inespecíficos posterior a la intervención quirúrgica fue la inapetencia y siendo un medicamento que al reaccionar al medio ácido del estómago actúa creando una película protectora para la mucosa gástrica sirviendo de barrera para el ácido, pepsina y bilis evitando así la formación de úlceras (Restrepo, 2019).

Un antiemético usado por la presencia de vómitos frecuentes del paciente Mottas es la metoclopramida que cumple su acción bloqueando los receptores D2 y 5T3 en la zona quimiorreceptora gatillo ZQC) o bloqueando los vómitos y o a nivel de los receptores NH1 y siendo usada frecuentemente para tratar los vómitos y nauseas facilitando el vaciamiento gástrico (Restrepo, 2019).

En el caso particular de la administración de N- acetilcisteína (Fluimucil®), al ser un fármaco antioxidante que actúa directamente incrementando el GHS intracelular del tejido hepático, con acción mucolítica y cumpliendo funciones hepatoprotectoras y nefroprotectoras (Ebrahimi, Mousavi, Toussi, & et..al., 2015). Uno de los medicamentos usados como protector hepático es el Canatox® una suspensión oral de origen natural que contiene extracto de *Cynara scolymus* (alcachofa) la cual a sido usada en la medicina tradicional por siglos

específicamente como un hepatoprotector y hepatomodulador (Restrepo, 2019); como en el caso de la silimarina y cinarina (compuesto principal del canatox ®) ayudando a la regeneración de los hepatocitos aislando la toxinas encontradas en los mismos por medio del tetracloruro de carbono (CCl₄) mostrando la cinarina un efecto citoprotector y evita la correspondiente perdida de glutatión intracelular causada por el hidroperóxido de tertbutilo (t-BHP) que induce a la peroxidación lipídica (Özlem & Başar, 2013).

La terapia homeopática de laboratorios -Heel funciona igualmente como un coadyuvante de los fármacos tradicionales, conformada por *Coenzyme compositum* indicado para la estimulación y potenciación como coadyuvante a los tratamientos farmacológicos tradicionales (Novak, 2019) en conjunto con otro fármaco homeopático del mismo laboratorio se puede conformar una terapia para tratar tanto la afección hepática y renal por la que cursaba el paciente Mottas, este medicamento es el *Solidago compositum* usado para la estimulación de mecanismos biorreguladores en afecciones patológicas agudas o crónicas de los riñones y vías urinarias (cistitis, nefrolitiasis, etc) (Restrepo, 2019), compuesta por *Solidago virgaurea* la cual tiene funciones diuréticas y antiinflamatorias comparando su efecto con el benazepril y actúa en la inhibición de la enzima inhibitoria convertidora de angiotensina (ACE por sus siglas en inglés) esta enzima causa hipertensión glomerular predisponiendo a su daño (Brandenburg, Braun, Klein, & Reinhart, 2020).

Se denominan a su vez neoplasias malignas primarias múltiples a dos o más tumores malignos distintos que se generaran por el mismo paciente, según los criterios de Warren and Gates propuestos en el año de 1930 para clasificar estos tumores sincrónicos debe cumplirse con lo siguiente (Ladrón de Guevara, y otros, 2017): 1) que los tumores diagnosticados sean confirmados como de naturaleza maligna, a pesar de que la nomenclatura de nuestra neoplasia sea -oma y denominación benigna, su comportamiento fue agresivo llevando a una metástasis de hígado por la presencia de linfocitos hepáticos que puede confirmarse con el diagnostico histopatológico; 2) que sean histológicamente distintos, cumpliendo con este

punto al ser uno un hemangioma hepático diagnosticado por histopatología in vivo, mientras la causante del deterioro progresivo del paciente Mottas fue un linfoma esplénico de células B difuso el cual se diagnosticó por histopatología igualmente con la diferencia de que se realizó este diagnóstico post-mortem y la numero 3) que se excluya que uno sea metástasis del otro, el único criterio al cual por sospecha de metástasis a hígado por parte del linfoma (Ladrón de Guevara, y otros, 2017).

En medicina veterinaria son pocos los informes clínicos y/o de necropsia que describen la presencia de neoplasias primarias sincrónicas en perros, Además, el diagnóstico de los tumores sincrónicos suele realizarse a menudo mediante un examen post-mortem, ya que su diagnóstico requiere un procedimiento invasivo o costoso (Rifici, y otros, 2021).

Conclusiones

- El paciente al encontrarse cursando con dos neoplasias al tiempo ocurriendo un sincronismo entre el hemangioma hepático y el linfoma esplénico difuso de células B, donde ambos fueron diagnosticados por histopatología y complementadas con inmunohistoquímica, las cuales nos aproximaron al diagnóstico definitivo y como tal a instaurar un tratamiento farmacológico adecuado en el caso del hemangioma hepático.
- El sincronismo de las neoplasias cumple con cierta clasificación en la que el paciente Mottas cumplía con estos parámetros para entrar en la clasificación y evitar confusiones con respecto al primer diagnóstico de hemangioma hepático y el segundo diagnóstico post-mortem de linfoma esplénico.
- La signología inespecífica presentada por el paciente no orientan en su totalidad a una aproximación diagnóstica de neoplasia abdominal ya que podría confundirse con un objeto extraño en el tracto gastrointestinal, por lo que el requerir de ayudas diagnósticas complementarias para una aproximación diagnóstica.

- El uso de métodos diagnósticos complementarios es de vital importancia para una aproximación diagnóstica y terapéutica inicial; en el caso clínico presentado en particular el uso de ecografía abdominal fue la herramienta diagnóstica principal para determinar en primera instancia la presencia de una neoplasia, complementada con exámenes paraclínicos, procedimiento quirúrgico para exéresis de la neoplasia, su envío a histopatología, el proceso de la necropsia y la histopatología post- mortem de los tejidos obtenidos de esta acompañada de inmunohistoquímica para lograr el diagnóstico definitivo.
- La inmunohistoquímica es una técnica diagnóstica de suma importancia que debe realizarse ante la presencia de un linfoma debido a la cantidad de subtipos que presentan los mismos y que son clasificados por la organización mundial de la salud (OMS) y de esta forma entender el curso de la enfermedad y su comportamiento ante-mortem y post-mortem.
- El procedimiento quirúrgico fue un factor predisponente para las alteraciones sistémicas específicamente hepáticas y renales, presentadas por el paciente durante su observación y evolución en el área de hospitalización llevando a una incorrecta respuesta al tratamiento farmacológico administrado y a su deterioro progresivo.

Referencias bibliográficas

- Aljameel, M. &. (2015). Lymph node hemangioma in one- humped camel . *Open Veterinary Journal*, Vol 5. No. 2, pp 179-182.
- Álvarez, I. (2013). Métodos de Anestesia, Analgesia y Eutanasia. In E. García, V. Salazar, & M. &. Martínez, *Manual de Anestesia y Anestesia en Pequeños Animales* (pp. 1-34). Madrid, España : Grupo Asís, SERVET.
- Arakaki, M. (2003). Insuficiencia Renal Aguda . *Rev. Med. Hered* , Vol. 14 pag.1 .
- Avery, A. (2020). The Genetic and Molecular Basis for Canine Models of Human Leukemia and Lymphoma . *Frontiers in Oncology* , Vol. 20, No.23 .
- Bergman, J. (1985). Nodular Hyperplasia in the Liver of the Dog: An Association with Changes in the Ito Cell Population . *Vet. Pathology* , Vol 22. pp. 427- 438.
- Bohórquez, J. (2021). *Colangitis y Neoplasia Hepática en Canino, Reporte de Caso* . Caldas, Antioquia, Colombia : Corporación Universitaria Lasallista.
- Bottari, N. M. (2015). Oxidative Stress in Dogs with Multicentric Lymphoma: Effect of Chemotherapy on Oxidative and Antioxidant Biomarkers . *Redox Rep*, Vol.20, pag. 267-274 .
- Bouda, J. D. (2007). Patología Clínica del Aparato Urinario, Función Renal . In L. &. Núñez, *Patología Clínica* (pp. 99- 104). México : Comité Editorial de la FMVZ de la Universidad Autónoma de México .
- Brandenburg, U., Braun, G., Klein, P., & Reinhart, E. (2020). The Multicomponent, Multitarget Therapy SUC in Cats with Chronic Kidney Disease: A Multicenter, Prospective, Observational, Nonrandomized Cohort Study. *Complementary Medicine Research*, Vol. 27, pp- 163-173.
- Buracco, P. (2014). Diagnóstico y Tratamiento de los Tumores Gastrointestinales (Estómago, Intestino Delgado y Grueso e Hígado) más Importantes del Perro y del Gato. *XIV Congreso Nacional de AVEACA*, 51-53.

- Buriticá, E., & Barbosa, X. &. (2009). Carcinoma Hepatocelular Canino: Reporte de un Caso . *Revista MVZ Córdoba* , Vol. 24, No.2 .
- Cotran, R. &. (2015). Patología Estructural y Funcional. In V. A. Kumar, *Patología Estructural y Funcional* (p. 266). Barcelona, España: ELSEVIER.
- Cullen, J. (2016). Tumors of the Liver and Gallbladder. In D. Meuten, *Tumors in Domestic Animals, Fifth Edition* (p. Chapter 14).
- Cullen, J. (2017). Tumors of the Liver and Gallbladder. In D. Meuten, *Tumors in Domestic Animals, Fifth Edition*. (pp. 602-605). John Wiley & Sons, Inc.
- Davies, O., Szladovits, B., Polton, G., Garden, O. A., & Leo, C. &. (2018). Prognostic Significance of Clinical Presentation, Induction and Rescue Treatment in 42 Cases of Canine Centroblastic Diffuse Large B-Cell Multicentric Lymphoma in the United Kingdom. *Veterinary and Comparative Oncology*, Vol. 16, pp 276-287.
- Depenbrock, S., Simpson, K., & et.al. (2017). Pharmacokinetics of Ampicillin- Sulbactam in serum and Synovial Fluid Samples Following Regional Intravenous Perfusion in the Distal Portion of a Hind Limb of Adult Cattle. *AmJ Vet Res*, Vol 78. No. 12, pp- 1372-1379.
- Ebrahimi, M., Mousavi, S. R., Toussi, A., & et.al. (2015). Comparing the Therapeutic Effectiveness of N- acetylcysteine with the Combination of N- acetyl cysteine and cimetidine in Acute Acetaminophen Toxicity: A Double- Blinded Clinical Trial. *Electronic Physician*, Vol. 7, No. 6, pp. 1310.
- Farhang, S., Farhad, M., Mohsen, Z., & Diba, G. &. (2015). Nasotracheal Cavernous Hemangioma in Sheep (Case Report) . *Scholarly Journal of Agricultural Science* , Vol. 5, No. 9, pp. 302-304.
- Fossum, T. (2009). Cirugía del Tracto Gastrointestinal . In T. Fossum, *Cirugía en Pequeños Animales 3ra Edición* (p. 424). ELSEVIER.
- Fossum, T. (2016). Small Animal Surgery, Surgery of Liver . In T. WelchFossum, *Small Animal Surgery* (p. 584). Texas, EE.UU: ELSEVIER.

- Fry, M. V. (2003). Hepatosplenic Lymphoma in a Dog . *Vet pathol* , Vol. 40. Pag. 556-562.
- Galán, A. P. (2019). Medicina Interna en Pequeños Animales . In A. P. Galán, *Medicina Interna en Pequeños Animales* . España: ELSEVIER.
- García, F. (2015). Physiology, Pathophysiology, and Anesthetic Management of patients with Hepatic Disease. In K. Grimm, L. Lamont, W. Tranquilli, & S. & Greene, *Veterinary Anesthesia and Analgesia* (p. 610). Iowa, USA.: WILEY Blackwell.
- García, R. (2007). Hemostasia . In L. & Núñez, *Patología Clínica Veterinaria 2da Edición* (pp. 69-70). México : Comité Editorial de la FMVZ de la Universidad Autonoma de México .
- González, G. (2010). Estudio Retrospectivo de las Neoplasias Hepáticas en Caninos en el Laboratorio de Patología Veterinaria de la Universidad Nacional de Colombia Entre los Años 1975 y 2007 . *Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia* .
- Grant, M. (2012). Palmer's Pathology of Domestic Animals. In K. a. Jubb, *Pathology of Domestic Animals* (p. 212).
- Grimm, K., & Tranquilli, W. &. (2011). *Essentials of Samall Animal Anesthesia and Analgesia, Second Edition* . Iowa, EE.UU: John Wiley & Sons, Inc .
- Hernández, C. (2010). Emergencias Gastrointestinales en Perros y Gatos. *Revista MVZ Universidad CES*.
- Hughes, K., Ehrhart, E., Rout, E., Harris, L., Fernandez, M., Yoshimoto, J., . . . Avery, P. &. (2021). Diffuse Small B-Cell Lymphoma: A High-Grade Malignancy . *Veterinary Pathology*.
- Jones, B. a. (2019). Canine Hepatosplenic T-cell Lymphoma Treated with a Lomustine-based Chemotherapy protocol. *The Royal Veterinary College, ertfordshire, United Kingdom*, Pag. 456.
- Katarzyna, K., Dariusz, J., Czopowicz, M., & Sapierzynski, R. (2021). Demographic and Clinical Characteristics of Dogs with Centroblastic Lymphoma . *Vet world* , Vol. 41, No.1, pag 49-55.

- König, H. &. (2011). Anatomía de los animales domésticos, Tomo 2: Órganos, sistema circulatorio y sistema nervioso . In H. &. König, *Anatomía de los animales domésticos, Tomo 2: Órganos, sistema circulatorio y sistema nervioso* (pp. 74-77). Viena, Austria : Editorial Medica Panamericana .
- Kueht, M., Masand, P., Rana, A., & Cotton, R. &. (2015). Concurrent Hepatic Hemangioma and Solitary Fibrous Tumor: Diagnosis and Management . *Journal of Surgical Case Reports* , Vol 7. pag 1-4 .
- Ladrón de Guevara, D., Quera, R., Rozas, S., Schacher , S., Reyes , J. M., Pardo , C., & Pefaur , R. (2017). Cáncer Sincrónico y Metacrónico Detectado con PET/CT en Población Oncológica. *Rev. med chile*, Vol. 145, No.11.
- Mesquita, L., Finotello, R., & Ferreira, A. &. (2021). Comparison Between Computed Tomographic and Ultrasonographic Findings of the Liver and Spleen in Dogs with Confirmed Hepatic or Splenic Lymphoma Involvement. *VetRecord, British Veterinary Association.*, pag, 1-8.
- Meuten, D. J., Valli, V. E., & Bienzle , D. (2017). Tumors in Domestic Animals, Fifth Edition. In M. Donald.J, *Tumors in Domestic Animals, Fifth Edition* (pp. 204-245). John Wiley & sons, Inc.
- Moore, A. (2016). Treatment of T cell lymphoma in dogs . *Veterinary Record*, Vol. 179, pag, 277-281.
- Muñoz, P. M. (2015). Manual Clínico del Perro y el Gato . In P. M. Muñoz, *Manual Clínico del Perro y el Gato* . España : ELSEVIER.
- Murrell, J. (2016). La Medicación Preanestésica y la Sedación. In T. Novakovski, M. Vries, & C. Seymour , *Manual de Anestesia y Analgesia en Pequeños Animales, 3a edición.* (pp. p. 273-308).
- Novak, M. (2019). Combined Sulpiride, Olanzapine and a Complex Homeopathic Preparation for Delusional Disorder. *Neurol Res Surg.*, Vol. 2, No. 1, pp- 1-2 .
- Ordóñez, M. (2007). Enzimas Hepáticas . In L. &. Núñez, *Patología Clínica Veterinaria, 2da Edición* (pp. 94- 98). México : Comité Editorial de la FMVZ de la Universidad Autonoma de México .

- Özlem, A., & Başar, A. (2013). Hepatoprotective Effects of Artichoke (*Cynara scolymus*) . *Bilim ve Gençlik Dergisi, Tunceli Universitesi* , Vol. 1. No. 2.
- Quiroz, G. &. (2007). Patología Clínica de Hígado . In L. &. Núñez, *Patología Clínica Veterinaria 2da Edición* (p. 131). México : Comité Editorial de la FMVZ, Universidad Autonoma de México .
- Ramírez, G. (2007). Anemía y Leucemias . In L. &. Núñez, *Patología Clínica Veterinaria* (pp. 47-49). México: Comité Editorial de la FMVZ, Universidad Nacional Autonoma de México.
- Rebhun, R. &. (2010). Multiple Distinct Malignancies in Dogs: 53 Cases . *Animal Cancer Center and Department of Clinical Sciences, College of Veterinary MEdicine and Biomedical Sciences* , Vol.46.
- Restrepo, J. (2019). Terapéutica Veterinaria 6ta Edición. In J. Restrepo, *Terapéutica Veterinaria 6ta Edición*. Colombia : Corporación para investigaciones biológicas (CiB) .
- Rifici, C., Quartuccio, M., Sfacteria , A., Lanteri, G., Abbate , J. M., Cristarella , S., & Mazullo , G. (2021). A case of Neoplastic Synchronism in a Dog . *Elsevier Ltd* .
- Rodríguez, C., Rivera, R., Mendoza, V., & Juárez, J. (2004). Colangiocarcinoma en una perra Rottweiler. Presentación de un caso clínico . *AMMVEPE*, Vol. 15, No. 4, pag. 146-148.
- Sánchez, H. (2017). *Estudio Histopatológico Renal y la Presentación de Anemia en Caninos*.
- Sánchez, R., & Mosquillo, F. J. (2021). Hematological and Biochemical Profiles of Canine CD45 T Lymphomas are Different from Other Immunophenotypes . *Open Vet J*, Vol. 11; No. 4; Pag. 734-746.
- Sbiacheski, D. B. (2018). Hepatocarcinoma Canino. *Salão do conhecimento*.
- Sbiacheski, D., & Beck, C. &. (2018). Hepatocarcinoma Canino . *Salão Do Conhecimento*.
- Schuler, L., Maccarini, W., De Castro, L., Barreto, A., Caetano, M., & Shild, A. L. (2019). Multiple Metastases of a Transmissible Venereal Tumor in a Dog . *Scientiae Veterinariae*, Vol. 47.

- Valli , V. E., San Myint, M., Barthel , A., Bienzle, D., Caswell, J., Colbatzky , F., . . . Vernau, W. (2011). Classification of Canine Malignant Lymphomas Accordind to the World Heath Organization Criteria . *Veterinary Pathology* , Vol. 48, No. 1, pag 198-211.
- Valli, V., & Bienzle, .. &. (2017). Tumors of the Hemolymphatic System . In D. Meuten, *Tumors in Domestic Animals, Fith Edition* (pp. 203-205). John Wiley & Sons, Inc. .
- Valli, V., & Kass, P. H. (2013). Canine Lymphomas: Association of Classification Type, Disease Stage, Tumor Subtype, Mitotic Rate, and Treatment whit Survival. *Veterinary Pathology*, Vol 50. No. 5, Pag. 738-748.
- Withrow, Ewen's, M., & Vail, D. M. (2020). Small Animal Clinical Oncology 6th Edition. In W. &. MacEwen's, *Small Animal Clinical Oncology 6th Edition, Specific Malignancies in the Small Animal Patient* (p. 688). ELSEVIER.
- Zachary, J. (2017). Pathologic Basis of Veterinary Disease, Sixth Edition . In J. Zachary, *Pathologic Basis of Veterinary Disease, Sixth Edition* (pp. 286-287). Illinois, EE.UU.: ELSEVIER .
- Zandvliet, M. (2016). Canine Lymphoma: a Review . *Veterinary Quarterly* , Vol 36. No. 2, pag. 76-104.

Anexos

Anexo 1. Informe de la Ultrasonografía realizada a Mottas por parte de la clínica veterinaria CEMIVET.