



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN
NICOLÁS DE HIDALGO**



FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

TESINA

“SÍNDROME PARANEOPLÁSICO EN PERROS Y GATOS”

SERVICIO PROFESIONAL QUE PRESENTA:

PMVZ. ZULEIMA DANIELA MANRÍQUEZ MENDOZA

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICA VETERINARIA
ZOOTECNISTA**

Asesora:

MC. Leslie Garate Gallardo

Morelia, Michoacán, Junio 2019



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN
NICOLÁS DE HIDALGO**



FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

TESINA

“SÍNDROME PARANEOPLÁSICO EN PERROS Y GATOS”

SERVICIO PROFESIONAL QUE PRESENTA:

PMVZ. ZULEIMA DANIELA MANRÍQUEZ MENDOZA

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICA VETERINARIA
ZOOTECNISTA**

Morelia, Michoacán, Junio 2019

Gracias

A Angélica Gutiérrez Cancino y Jesús Sánchez González, fueron las personas que estuvieron en mi evolución durante estos años, porque a pesar de las dificultades que presenta la vida siempre han sabido enseñarme a salir adelante y a no rendirme. Sin su apoyo incondicional en todos los ámbitos no hubiera podido llegar a donde estoy. Gracias por creer en mí, incluso más de lo que yo misma creía, por su cariño, cuidado, consejos, regaños y guiarme para ser una mejor persona.

A mis profesores de la carrera, por su entrega y esfuerzo para enseñarnos. Mis especiales agradecimientos a la MC. Angélica Gutiérrez Cancino, por contagiarme su entusiasmo, por la paciencia en enseñarme y guiarme para ser un mejor profesional.

A mi asesora la MC. Leslie Garate Gallardo, por brindarme la oportunidad de recurrir a su capacidad, y experiencia profesional y su inmensa paciencia durante el desarrollo de este trabajo, así como por brindarme su apoyo y sus consejos.

A mis amigas Diana Alvarez y Mónica Eufrazio por brindarme su amistad y apoyo durante la carrera y el desarrollo de este trabajo, apoyarme y darme ánimos para perseguir mis metas.

Por último, pero no menos importante, gracias a los perros, animales fieles e incondicionales, por ser eternamente mi fuente de inspiración.

Dedicatoria

A quien hoy se han convertido en mi familia y siempre estuvieron a mi lado en los buenos y malos momentos, Angélica Gutiérrez Cancino y Jesús Sánchez González a quienes siempre he admirado y han sido un ejemplo de perseverancia, enseñándome así a lograr mis metas y objetivos...

Resumen

Los síndromes paraneoplásicos son las manifestaciones clínicas colaterales a la presencia de una neoplasia que es capaz de elaborar hormonas o diversas sustancias. La presencia de neoplasias en perros y gatos es importante dentro de la clínica veterinaria, debido a que representan uno de los principales motivos de consulta pudiendo afectar a todas las edades, raza y sexo.

Estos síndromes ocurren raramente en animales; sin embargo, en algunos casos pueden representar la manifestación clínica principal, por lo que su detección, en ocasiones compleja y multidisciplinaria, puede ser crucial para un diagnóstico temprano. En otras ocasiones, el síndrome aparece durante la evolución de la neoplasia, por lo tanto es importante la monitorización clínica del paciente.

Abstract

The paraneoplastic syndromes are clinical manifestations collateral to the presence of a neoplasm that is capable of making hormones or various substances. The presence of neoplasms in dogs and cats is important within the veterinary clinic, because they represent one of the main reasons for consultation can affect all ages, race and sex.

These syndromes rarely occur in animals; however, in some cases they may represent the main clinical manifestation, so that their detection, sometimes complex and multidisciplinary, can be crucial for an early diagnosis. At other times, the syndrome appears during the course of the neoplasm, therefore clinical monitoring of the patient is important.

Palabras claves

Síndrome paraneoplásico, neoplasia, hormonas, diagnóstico y multidisciplinario

ÍNDICE GENERAL

I-Introducción.....	1
II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	2
2.1 Síndrome paraneoplásico	2
2.1.1- Patogenia del síndrome paraneoplásico	3
2.1.2 - Ciclo celular y neoplasias malignas	5
2.1.3-Angiogénesis tumoral.....	6
2.1.4- Fracaso de la inmunidad frente a las células tumorales	7
2.1.4.1 -Inmunosupresión	8
2.2- Síndromes paraneoplásicos endocrinológicos	9
2.2.1-Hipercalcemia.....	10
2.2.1.1 - Manifestaciones clínicas en pacientes con hipercalcemia maligna (HM).....	13
2.2.1.2- Manejo terapéutico de la hipercalcemia maligna (HM).....	13
2.2.2 -Hipoglucemia.....	15
2.2.2.1- Manifestaciones clinicas en pacientes con hipoglucemia.....	16
2.2.2.2 -Manejo terapéutico de hipoglucemia	17
2.2.3- Hipoglobulinemia.....	17
2.3- Síndrome paraneoplásico hematológico	18
2.3.1- Anemia	19
2.3.1.1- Anemia de trastornos crónicos	21
2.3.1.2-Anemia hemolítica mediada por inmunidad (AHAI).....	21
2.3.1.3-Anemia hemolítica microangiopática.....	22
2.3.2-Eritrocitosis (Policitemia)	23
2.3.2.1- Manifestaciones clínicas en pacientes con eritrocitosis (policitemia).....	24
2.3.2.2-Manejo terapéutico de eritrocitosis (policitemia).....	24
2.3.3-Leucocitocis	25
2.3.3.1-Manejo terapéutico en leucocitosis	26
2.3.4-Trombocitopenia.....	26

2.3.5-Coagulación intravascular diseminada(CID)	27
2.3.5.1- Manejo terapéutico de coagulación intravascular diseminada (CID).....	30
2.4-Síndrome paraneoplásico neurológico	31
2.5-Síndrome paraneoplásicos gastrointestinales	32
2.6-Síndromes paraneoplásicos renales	33
2.6.1-Glomerulonefritis	33
2.6.2- Manifestaciones clínicas de glomerulonefritis	34
2.6.3- Manejo terapéutico de glomerulonefritis.....	35
2.7-Síndromes paraneoplásicos dermatológicos.....	35
2.7.1- Alopecia en gatos.....	36
2.7.2-Eritema	36
2.7.3- Dermatitis necrótica	38
2.8- Caquexia	39
2.8.1-Efectos primarios ejercidos por la neoplasia	41
2.8.2-Manifestaciones clínicas de caquexia	41
2.8.3-Manejo terapéutico de caquexia	42
III- Conclusión	43
IV-Bibliografía	44

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Interacción entre huésped y neoplasia.....	8
Figura 2. Control fisiológico de la calcemia.....	12
Figura 3. Clasificación de eritrocitosis (policitemia).....	24
Figura 4. Esquema general de la patogenia de la coagulación intravascular diseminada (CID).....	29
Figura 5. Mecanismos patogénicos implicados en el desarrollo de caquexia neoplásica.....	40

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1. Ocurrencia de síndrome paraneoplásico en perros y gatos.....	3
Cuadro 2. Frecuencia de anemia en el diagnóstico de diferentes neoplasias en pequeñas especies.....	20

I-Introducción

El término de síndrome paraneoplásico fue descrito por primera vez en los años 1940's en personas con "cáncer" que presentaban signos clínicos que no podían atribuirse a la localización e invasión directa de las neoplasias o su metástasis. El síndrome paraneoplásico se puede definir como, un conjunto de signos causados por efecto remoto de las neoplasias malignas o su metástasis (Guadarrama, 2018).

Las neoplasias malignas tienen la capacidad de crecer ilimitadamente, de expandirse, de infiltrarse y de hacer metástasis, todo ello está relacionado a mecanismos autorreguladores. Algunas neoplasias adquieren la capacidad de secretar sustancias biológicamente activas (péptidos, aminos, citosinas) o causar reacciones inmunes entre el tejido neoplásico y normal de los pacientes, provocando en el huésped una gran cantidad de signos y síntomas que pueden conducir al desarrollo de síndrome paraneoplásico, este se comprende de diversos grupos de anormalidades clínicas endocrinas o no endocrinas (Fragoso, 2002).

Actualmente los trastornos oncológicos son uno de los principales motivos de consulta en la clínica veterinaria de pequeñas especies. Un estudio retrospectivo en diagnósticos citológicos en perros y gatos, realizado en el año 2018 en Morelia Michoacán se observaron 2702 casos, de los cuales el 54% fueron diagnosticadas como neoplasias, y de estas el 48% de casos fueron neoplasias malignas (Lazaro, 2018).

Las neoplasias malignas son enfermedades complejas representando una de las principales afectaciones en perros y gatos, por lo cual es importante que el médico veterinario sea capaz de identificar y manejar los síndromes paraneoplásicos, ya que estos pueden incrementar la morbilidad y mortalidad. (Fragoso, 2002).

Sus manifestaciones pueden acontecer antes del diagnóstico de una neoplasia, por lo que su detección, en ocasiones compleja y multidisciplinar, puede ser crucial para un diagnóstico temprano. En otras ocasiones, el síndrome aparece durante la evolución de la neoplasia y puede en algunos casos ser tan severo que impida o complique la terapia de la neoplasia primaria, además en algunos casos puede indicar la recurrencia de la neoplasia (Elliot, 2014).

II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1 Síndrome paraneoplásico

Se conoce como síndromes paraneoplásicos (SPN) las manifestaciones clínicas colaterales a la presencia de una neoplasia que es capaz de elaborar hormonas o diversas sustancias. Dichas manifestaciones no se pueden explicar fácilmente por el efecto local de la neoplasia, por el de la metástasis, ni por la elaboración de hormonas propias del tejido del que procede la neoplasia. Estos síndromes ocurren raramente en animales; sin embargo, en algunos casos pueden representar la manifestación clínica principal (Tavera, 2015).

Los SPN son enfermedades / signos complejos que pueden ocurrir Individual o en diferentes sistemas corporales. Para ello, es importante mencionar que los SPN son: gastrointestinales (caquexia y ulceración gastrointestinal), endocrina (hipercalcemia, hipoglucemia), hematológico (hipergammaglobulinemia, anemia, eritrocitosis, leucocitosis neutrofílica, leucopenia, diseminada coagulación intravascular), dermatológicos (alopecia y dermatofibrosis nodular), neurológica (miastenia gravis y degeneración cerebelosa) e inespecífico (fiebre), (cuadro 1) (Souza, 2018).

La detección a tiempo de SPN es esencial por distintas razones: 1) pueden constituir la primera manifestación clínica de la neoplasia y su diagnóstico precoz puede mejorar el pronóstico de la neoplasia subyacente; 2) la gravedad del SPN puede reflejar la actividad de las células neoplásicas y aportar información sobre la naturaleza progresiva o regresiva de la neoplasia; 3) el cuadro clínico provocado por el SPN puede ser interpretado erróneamente como consecuencia directa de la neoplasia o efecto adverso del tratamiento y generar consideraciones pronosticas equivocadas; 4) finalmente, los SPN pueden afectar a la condición general del animal y alterar, significativamente, el pronóstico de la neoplasia (Ettinger, 2007).

Cuadro 1. Ocurrencia de síndrome paraneoplásico en perros y gatos
(Souza, 2018)

Síndrome paraneoplásico	perro	gato
Miastenia Gravis	si	si
Dermatofibrosis nodular	si	si
Hipoglucemia	si	si
Hipercalcemia	si	si
Anemia	si	si
Alopecia neoplásica felina	para no	si
Caquexia	si	si

2.1.1- Patogenia del síndrome paraneoplásico

Las neoplasias malignas no son enfermedades individuales, sino una colección de enfermedades con la característica común del crecimiento incontrolado del tejido. Las propiedades genóticas y fenotípicas de un tipo de neoplasia maligna son características de cada tejido en particular (Fragoso, 2002). Las neoplasias malignas de grado bajo o alto presentan síndromes secundarios a los signos relacionados con los efectos de la masa local en las estructuras circundantes o mediante el desarrollo de metástasis. Un número significativo de neoplasias puede

presentar síndromes clínicos producidos por la secreción de sustancias bioactivas de las células neoplásicas (Elliot, 2014).

Producción de sustancias activas por las células tumorales.

- a. Neoplasias en pituitaria que producen hormona corticotrópica excesiva.
- b. Neoplasias que causan hipercalcemia debido a la producción de péptidos análogos a la hormona paratiroidea (p.ej. carcinomas apócrinos de sacos anales en perros y algunos linfomas).
- c. Producción de sustancias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) que producen una marcada emaciación del paciente aún cuando la carga tumoral sea pequeña (Fragoso, 2002).

La patogenia exacta que conduce al desarrollo de SPN no se conoce. La transformación neoplásica está relacionada con las alteraciones de los oncogenes, los genes supresores de neoplasias y los mecanismos apoptóticos que controlan el crecimiento celular (Elliot, 2014). Todas las células llevan la misma información genética de la cual sólo una parte se expresa a lo largo de su vida. Sin embargo, bajo ciertas condiciones, las alteraciones específicas de la función genética pueden activar genes que regulan la síntesis de sustancias, particularmente en el contexto de un proceso neoplásico subyacente (Elliot, 2014).

Las células dentro de la misma neoplasia son heterogéneas con respecto a sus propiedades genotípicas y fenotípicas. Mientras que cada neoplasia maligna se deriva de un precursor único, la adquisición de mutaciones adicionales y fenotipos adicionales por parte de las células individuales dentro de una neoplasia puede ocurrir independientemente de los cambios que ocurren en otras células de la misma neoplasia. Si un cambio adquirido confiere una ventaja de crecimiento o de supervivencia, entonces esta subclona incrementará su número dentro de la masa

tumoral. Algunos de estos cambios adquiridos también confieren una capacidad incrementada para la invasión y metástasis (Duarte, 2015).

2.1.2 - Ciclo celular y neoplasias malignas

Las neoplasias malignas son enfermedades caracterizadas por el crecimiento celular incontrolado, disminución de la apoptosis y estimulación de los procesos de migración celular, invasión y angiogénesis. Los mecanismos moleculares responsables de este comportamiento biológico son diversos y complejos (Lara, 2015).

El ciclo de replicación celular normal se divide en 5 fases discretas. Comenzando con la finalización de la mitosis (M), las células pueden ingresar en una fase pre-sintética G1 de duración variable. Luego de esto, las células ingresan en una fase de síntesis de ADN (S). Una vez que las células dejan de sintetizar ADN ingresan en la fase G2 previa a la reiniciación de la mitosis. G1 y G2 son brechas entre 2 eventos de mitosis y síntesis identificables a nivel morfológico. El termino G0 fue introducido para las células que no ciclan pero que pueden ser reclutadas e ingresar en periodos G1 (García, 2015).

El rol crítico de la familia de las ciclinas en la regulación del ciclo celular está bien establecido. Las ciclinas son proteínas especializadas que activan las distintas fases del ciclo celular. La mayoría de las células son capaces de proliferar en base a estímulos externos tales como factores de crecimiento y hormonas que actúan a través de receptores de superficie celular. Estos receptores transducen la señal, con la división celular como resultado final. Las tirosinquinazas son una parte esencial de la cascada de señales proliferativas. Las ciclinas se combinan, activan y dirigen la acción de unas proteínas especializadas llamadas “tirosin kinasas dependientes de ciclinas” (CDK) (Bird, *et al.*, 2002). Las ciclinas son categorizadas dentro de 3 grupos: Tipo A, Tipo B y Ciclinas G1 (ciclinas C, D, E).

En el ciclo celular hay varios puntos de control. Estos puntos de control son moléculas llamadas ciclinas y kinasas dependientes de ciclinas (CDK), los cuales forman complejos. Los CDK como su nombre lo indica, son kinasas que fosforilan diversos sustratos involucrados en la progresión del ciclo celular. Son las unidades catalíticas del complejo. Las ciclinas son las unidades regulatorias, y su nombre se debe a que varían a lo largo del ciclo celular. Los CDK solos no tienen acción, dependen totalmente de las ciclinas (Lara, 2015).

2.1.3-Angiogénesis tumoral

En las neoplasias, la proliferación de vasos de neoformación es un proceso necesario para el crecimiento de las neoplasias. Los nuevos grupos de células neoformadas necesitan el aporte vascular para continuar su crecimiento. La angiogénesis tumoral involucra múltiples pasos y vías dependientes del balance local entre factores regulatorios positivos y negativos. Existen interacciones entre la neoplasia, su vasculatura, y la matriz extracelular circundante. Mientras está ausente el fenotipo angiogénico, una neoplasia permanece en estado latente, con el ritmo de proliferación celular balanceado por el ritmo apoptótico, incapaz de crecer en tamaño más allá de unos pocos milímetros. Al establecer un aporte sanguíneo, se reduce la tasa de muerte celular y la neoplasia crece con rapidez (Lara, 2015).

Varias sustancias son necesarias para promover la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis), en tejidos normales. De todas formas, casi todas las neoplasias medibles se limitan a producir solo uno de estos factores, llamado factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), que induce la formación de vasos sanguíneos (Lara, 2015).

Las neoplasias también elaboran inhibidores de la angiogénesis, que pueden disminuir el crecimiento de la neoplasia en lugares distantes. En muchas circunstancias, la remoción quirúrgica de la neoplasia primaria es seguida por un rápido desarrollo de metástasis. Se ha demostrado que ciertas neoplasias experimentales elaboran un inhibidor endógeno de la angiogénesis, denominado angiostatina. Este factor es liberado al torrente sanguíneo e inhibe a distancia la vascularización de focos metastásicos y por ende su crecimiento. La extirpación de la neoplasia primario produce una caída brusca en los niveles circulantes de angiostatina, que facilita el crecimiento rápido de las metástasis (García, 2015).

2.1.4- Fracaso de la inmunidad frente a las células tumorales

Normalmente el sistema inmune tiene cierta capacidad para reconocer la transformación tumoral y eliminarla, pero estos mecanismos pueden fallar y dar origen al desarrollo la neoplasia; esto se debe a que este último posee mecanismos de escape a la destrucción inmunológica. Muchos de estos están controlados por la propia neoplasia y otros, están relacionados con el huésped. Dentro de los mecanismos relacionados con la neoplasia, estos pueden deberse a que la neoplasia no es una diana idónea y no puede ser reconocido por las células citotóxicas (inmunosensibilidad defectiva) o ser incapaz de inducir una respuesta inmune efectiva (immunogenicidad defectiva) (Fragoso, 2002).

El hecho de que las neoplasias sean inducidas tan fácil y que sean tan relativamente habituales muestra la escasa eficiencia de los mecanismos inmunológicos protectores. Los estudios en los animales con neoplasias han indicado varios motivos por los cuales el sistema inmune fracasa en el rechazo de las neoplasia (Tizard, 2009).



Figura 1. Interacción entre huésped y neoplasia (Tizard, 2009).

2.1.4.1 -Inmunosupresión

Es frecuente observar que los animales con neoplasias están inmunosuprimidos. Esta supresión se ve más claramente en animales con neoplasias linfoides, ya que afectan a las células implicadas en la respuesta inmune: las neoplasias de linfocitos B tienden a suprimir la formación de anticuerpos, mientras que las neoplasias de linfocitos T suprimen las respuestas inmunes mediadas por células y la actividad de las células NK. En animales con neoplasias inducidos químicamente, la inmunosupresión parece ser debida en parte a la producción de moléculas inmunosupresoras, como las prostaglandinas, por las células de neoplasias o por los macrófagos asociados al mismo (Tizard, 2009). La presencia de células neoplásicas multiplicándose activamente representa un importante consumo de proteínas en el animal, lo cual puede también tener consecuencias inmunosupresoras (Tizard, 2009).

Algunas moléculas derivadas de neoplasias pueden redirigir las actividades de los macrófagos, especialmente los macrófagos M1 secretan moléculas de citoquinas, así aumentan la producción de IL-1 y TNF- α , y la posterior actividad de las células NK. Ambas citoquinas tienen efecto antitumorales. IL-1 tiene efecto

cistático sobre algunas neoplasias, y el TNF- α puede ejercer actividad antitumoral, pero las neoplasias malignas pueden inhibir la actividad de los macrófagos, de modo que promueven el desarrollo de la neoplasia. Así, las citoquinas sintetizadas en respuesta a neoplasias, como las IL-4, IL-6, IL-10, el factor transformante del crecimiento, la prostaglandina E₂, y el factor estimulante de colonias de macrófagos pueden desactivar o suprimir la activación de los macrófagos e inhibir las respuestas de tipo T cooperadores¹, estos intervienen en la respuesta inmunes de base molecular, como las reacciones de hipersensibilidad retardada y la actividad de macrófagos, siendo altamente efectivos en la eliminación de patógenos intracelulares. Las células tumorales pueden suprimir la síntesis de citoquinas por los macrófagos y evitar la citotoxicidad macrofágica. Las neoplasias también pueden evadir las respuestas de los linfocitos T al inhibir el desencadenamiento de la inflamación y otras respuestas innatas (Tizard, 2009).

2.2- Síndromes paraneoplásicos endocrinológicos

Los síndromes paraneoplásicos endocrinológico fueron los primeros en ser descritos, en la primera mitad del siglo XX, y por tanto, son los mejor caracterizados de este conjunto de complicaciones raras de las neoplasias malignas (Fragoso, 2002).

Los síndromes endocrinos paraneoplásicos se deben principalmente a la producción de sustancias bioactivas a partir de células neoplásicas, de origen endocrino o neuroendocrino, que están ampliamente distribuidas en los pulmones, tracto gastrointestinal, páncreas, glándula tiroides, médula suprarrenal, piel y próstata (Elliot, 2014).

Una característica distintiva del SPN endocrino es que los signos relacionados no pueden atribuirse a la presencia de una lesión neoplásica secretora relacionada con el sitio anatómico de origen debido a la producción ectópica de hormonas causadas por neoplasias de tejido no endocrino (Ettinger, 2007). Esto es particularmente relevante ya que las neoplasias sin diferenciación endocrina

también pueden adquirir la capacidad de sintetizar y secretar estas sustancias bioactivas, lo que lleva a una SPN derivada de una neoplasia endocrina clínicamente similar (MacEwen's, 2013).

Las neoplasias que causan SPN endocrina muestran un amplio rango de potencial maligno, que va desde ser esencialmente de potencial benigno o maligno bajo hasta neoplasias altamente malignas. Sin embargo, el desarrollo de la SPN no siempre se correlaciona con el estadio de la neoplasia, el potencial maligno y / o el pronóstico general (MacEwen's, 2013).

2.2.1-Hipercalcemia.

Más del 98% del calcio (Ca) del organismo se encuentra en el hueso, donde actúa como soporte mecánico y como reservorio endógeno. El 1% del Ca óseo es intercambiable con el líquido extracelular, para mantener un equilibrio estable del mismo. El Ca del líquido extracelular, que supone el 1% del Ca total, se encuentra en varias formas: como iones libres (forma activa), iones unidos a proteínas plasmáticas (predominantemente la albúmina) y formando complejos (fosfato, sulfato) (Figura 2) (Riomalo, 2018).

Numerosos trastornos pueden asociarse a incrementos de concentraciones de calcio sérico. Las neoplasias malignas son la causa más común de hipercalcemia en perros y gatos, resultando en depresión, falla renal, encefalopatía, coma y muerte (Fragoso, 2002). La causa más frecuente de hipercalcemia en los perros es la hipercalcemia maligna, la cual suponen el 57% y el 67% de todos los casos. En contraste solo se asocia al diagnóstico de una neoplasia en el 30% de los gatos (Ettinger, 2007).

La hipercalcemia humoral de las neoplasias malignas ocurre cuando las células neoplásicas liberan un péptido que es estructuralmente similar a la Parathormona

(PTH) endógena, llamado péptido relacionado con la PTH (PTH-rp) (Tiothy, 2007).

Se pueden involucrar diferentes mecanismos:

1. Hipercalcemia maligna, la neoplasia produce factores humorales que tienen un efecto sobre los huesos, riñones y tracto gastrointestinal. Un ejemplo importante de esto es el péptido relacionado con la PTH (PTH-rP). PTH-rP se asemeja a la PTH, comparte varias características, pero difiere inmunológicamente de ella, está presente en bajas concentraciones especialmente en los tejidos epiteliales, pero se produce en grandes cantidades por algunos linfomas malignos y carcinomas del saco anal. En los carcinomas del saco anal hay una correlación lineal entre la PTH-rP y la hipercalcemia. En linfomas en el perro la correlación es menor, sugiriendo un segundo factor hormonal (Teske, 2018).

2. Metástasis de neoplasias sólidas a hueso. La destrucción ósea por metástasis puede causar hipercalcemia, especialmente metástasis óseas de carcinomas mamarios. En el perro y el gato, sin embargo, este tipo de hipercalcemia es menos frecuente (Teske, 2018).

3. Neoplasias malignas hematológicas, excluyendo linfoma maligno. En estos casos la hipercalcemia es causada por factores activadores de osteoclastos como la IL-1, TNF&, y linfocinas, producidas por las células neoplásicas. Uno de los tipos más comunes de neoplasias hematológicas que producen tales activadores de osteoclastos los factores en la neoplasia de células plasmáticas (Teske, 2018).



Figura 2 Control fisiológico de la calcemia (Garia, 2013).

Es interesante indicar que existe una variedad de neoplasias que se originan fuera de las glándulas paratiroides que cursan con incrementos de las concentraciones de calcio sérico. El mecanismo que se ha documentado más extensamente de la hipercalcemia asociada a neoplasias es la hipercalcemia hormonal debido a la síntesis de péptido relacionado con la parathormona (PrPTH) producida por las células neoplásicas. El PrPTH es estructuralmente homólogo a la PTH en los 13 primeros aminoácidos de su porción N-terminal, la cual se une a los receptores de PTH con la misma afinidad que la propia hormona, lo que conlleva a efectos biológicos similares (Ettinger, 2007).

La hipercalcemia relacionada con la PTHrP se considera actualmente como el mecanismo más común de la hipercalcemia, siendo la causa más frecuente relacionada a neoplasias en pacientes de medicina veterinaria (linfoma T, adenocarcinomas apocrinos de los sacos anales) (Ettinger, 2007).

Los efectos más importantes de la hipercalcemia maligna son los que ejerce sobre riñones. Además, los perros con hipercalcemia son azotémicos con más

frecuencia si se comparan con los que presentan hipercalcemias dependientes de la paratiroides. Los hallazgos iniciales en los perros con hipercalcemia son un descenso en la respuesta de los túbulos distales a la hormona antidiurética y la consiguiente poliuria y polidipsia. Una hipercalcemia moderada o intensa puede provocar un descenso del flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular, lo que significa un descenso de la función renal además, el depósito de las sales de calcio en el parénquima conduce a nefrocalcinosis que puede agravar la azotemia. (Ettinger, 2007).

2.2.1.1- Manifestaciones clínicas en pacientes con hipercalcemia maligna (HM).

Los signos clínicos observados en los perros con hipercalcemia maligna son relativamente inespecíficos e incluyen constipación, hipertensión, debilidad, temores musculares, depresión, vómito, bradicardia, anorexia, estupor, posible coma y en casos, estremos muerte (Elliot, 2014). En los gatos, la hipercalcemia también provoca anorexia y letargo, pero la frecuencia de aparición de poliuria y polidipsia y de signos gastrointestinales es notablemente inferior a la que aparece en los perros (Ettinger, 2007).

La gravedad de los signos clínicos depende tanto de la severidad de la hipercalcemia como de la velocidad con la que se deterioren tanto la función renal como neurológica (Dimitriadis, 2017).

2.2.1.2- Manejo terapéutico de la hipercalcemia maligna (HM).

Antes de instaurar un tratamiento sintomático es importante identificar la causa de la hipercalcemia ya que la inapropiada administración de algunos fármacos puede

interferir la identificación exacta de este trastorno metabólico y agravar el proceso (Duda, 2017).

Además de la resolución de la neoplasia causantes de HM, el tratamiento debe incluir la administración de terapia de líquidos con solución salina y agentes farmacológicos que eviten la resorción ósea del calcio (calcitonina y fosfatos) (Koutrompakis, 2016).

El tratamiento de la hipercalcemia depende de su severidad y de su relación con signos clínicos. En elevaciones ligeras con signos clínicos mínimos solo requieren de la hidratación del paciente. En elevaciones moderadas con signos clínicos: se debe expandir el volumen vascular con 100-130ml/kg de solución salina para incrementar la tasa de filtración glomerular, con la consecuente disminución de la absorción renal de calcio e incremento en la excreción de sodio y calcio. En pacientes bien hidratados se puede administrar furosemida a dosis de 2-4mg/kg endovenoso o por vía oral (Fragoso, 2002).

La furosemida inhibe la resorción de calcio a nivel de asa de Henle. Se puede utilizar también prednisona a dosis de 0.5-1mg/kg oral ya que inhibe el factor activador de osteoclastos, prostaglandinas, y la absorción de calcio a nivel intestinal (Fragoso, 2002). Además, la prednisolona, tiene acción citotóxica sobre los linfocitos tumorales y forma parte de la mayoría de los protocolos de quimioterapias para el tratamiento de linfoma (Garia, 2013) no se deben administrar antes de confirmar el diagnóstico de linfoma, porque puede dificultar aún más el diagnóstico. Otros medicamentos utilizados son la calcitonina (disminuye la actividad de osteoclastos) subcutáneo, la mitramicina endovenoso 1-2 veces por semana, los bifosfonatos que se unen a la hidroxapatita en hueso e inhiben la disolución de cristales (Fragoso, 2002).

2.2.2 -Hipoglucemia

La hipoglucemia es una manifestación común del síndrome paraneoplásico en perros y gatos. La concentración normal de glucosa en plasma varía de 70-120 mg/dl, un paciente es considerado hipoglucémico cuando su glucosa sanguínea es de 50mg/dl o menos: los mecanismos propuestos de hipoglucemia en neoplasias malignas son: secreción de insulina o un factor similar a insulina por la neoplasia, falla de la gluconeogénesis y/o glucogenólisis y metástasis hepática (Fragoso, 2002).

La hipoglucemia asociada con neoplasias puede dividirse en tres grupos:

1. Hipoglucemia condicionada por neoplasias que, a su vez, condicionan exceso de insulina, como: insulinomas pancreáticos y neoplasias con producción ectópica de insulina.
2. Hipoglucemia condicionada por factores relacionados con la neoplasia, como: destrucción hepática o de glándulas suprarrenales por infiltración de la neoplasia.
3. Hipoglucemia producida por factores que interfieren con el metabolismo de la glucosa, como: anticuerpos contra receptores de insulina, varias citocinas con factor de necrosis tumoral alfa, interleucinas 1 y 6, catecolaminas, factor de crecimiento similar a insulina tipo I y las neoplasias que secretan precursores del factor de crecimiento similar a insulina tipo II, parcialmente procesado (Teske, 2018).

La hipoglucemia se diagnostica con frecuencia en los perros y raramente en los gatos. Las causas más común de hipoglucemia son las neoplasias de células islotes pancreáticos productoras de insulina (Ettinger, 2007).

Las causas de hipoglucemia en pacientes oncológicos son variables y dependen del tipo de neoplasia, en pacientes con diagnóstico de insulina, las causas principales son la producción exacerbada de insulina por parte de la neoplasia, lo que hace un consumo celular de glucosa se incrementa y por lo tanto se genera una disminución en la circulación sanguínea (Riomalo, 2018).

La hipoglucemia de neoplasias extrapancreáticas se ha asociado de manera interesante con niveles bajos de insulina, mientras que las neoplasias de células de los islotes beta pancreáticos (insulinomas) induce hipoglucemia por niveles excesivos de insulina circulante (MacEwen's, 2013).

Las neoplasias de células no insulares pueden inducir hipoglucemia por aumento de la neoplasia utilizando la glucosa, disminución de la glucogenólisis hepática o gluconeogénesis o la secreción de insulina o IGF-1 e IGF-2 (MacEwen's, 2013). Algunas de las neoplasias asociadas a hipoglucemia son hepatomas, carcinomas hepatocelulares, leiomiomas intraabdominales y hemangiosarcomas hepáticos o esplénicos (Ettinger, 2007).

2.2.2.1- Manifestaciones clínicas en pacientes con hipoglucemia

Los signos clínicos varían dependiendo del grado y duración de la hipoglucemia, así como de la tasa de disminución de la glucosa, generalmente predominan los signos neurológicos como son: debilidad, ataxia, ceguera, convulsiones, coma. En adición a los signos nerviosos una caída rápida de la glucosa sanguínea activa el sistema adrenérgico mostrando los pacientes temblores, taquicardia, vómito, hambre y varios grados de ansiedad (Fragoso, 2002).

La severidad de los signos dependerá de la severidad de la hipoglucemia, que pueden evidenciarse a partir de 1.1 mol/L lo que implica atención de urgencias (Dimitriadis, 2017).

2.2.2.2 -Manejo terapéutico de hipoglucemia

El tratamiento óptimo de la hipoglucemia provocada por células cancerígenas distintas de los islotes consiste en la resección quirúrgica de la neoplasia. (Ettinger, 2007). Sin embargo, el tratamiento de la hipoglucemia en si misma también es esencial. Si existen signos de neuroglucopenia, el tratamiento incluye la administración inmediata de infusiones de glucosa y glucagón, sí no es posible retirar la neoplasia primaria o su metástasis, entonces se puede considerar el manejo paliativo de la hipoglucemia con alimentaciones frecuentes con una dieta alta en proteína y carbohidratos complejos, seguida de una alimentación con dietas con hidratos de carbono complejo. (Fragoso, 2002).

2.2.3- Hipoglobulinemia

Las inmunoglobulinas (anticuerpos) son moléculas proteicas producidas por las células plasmáticas como resultado de una interacción entre los linfocitos B previamente sensibilizados por el antígeno, este es específico propiamente dicho. Estos anticuerpos se encuentran por todo el organismos, pero su mayor concentración la vamos a encontrar en el suero sanguíneo (Durall, 2012).

Es bien conocida la capacidad de un animal de producir una reacción inmunitaria ante un antígeno, sin embargo debemos diferenciar dos tipos de respuestas: la producción de anticuerpos a través de los linfocitos B y la inmunidad celular mediada por los linfocitos T (Durall, 2012).

Las neoplasias que producen inmunoglobulinas en el perro normalmente están asociados a trastornos linfoproliferativos, estos procesos con líneas clonales malignas de células B incluyen los siguientes procesos: mieloma múltiples, leucemia linfocítica crónica, macroglobulina (Durall, 2012).

Si la neoplasia no se diagnostica oportunamente el paciente podrá llegar a presentar un estado de hiperviscosidad sanguínea (por el incremento de inmunoglobulinas en circulación) con lo cual generara una hipoxia tisular generalizada, cardiopatía hipertensión y daño renal (Elliot, 2014).

2.3- Síndrome paraneoplásico hematológico

En los pacientes con cáncer es frecuente encontrar alteraciones hematológicas manifestadas como defectos en el número de las células sanguíneas y de la hemostasia. Es común que los hemogramas de rutina y la química analítica, resulten completamente normales en pacientes; sin embargo, hay casos en que estos análisis y específicamente de la línea linfocitaria pueden presentar tendencias que facilitan la conclusión diagnóstica de neoplasia (Teske, 2018).

Las alteraciones paraneoplásicas pueden presentarse en todas las líneas celulares de medula ósea: eritrocitos (anemia o policitemia), leucocitos (leucocitosis, leucopenia, eosinofilia) o plaquetás(trombocitopenia o trómbocitosis) (Fragoso, 2002). Esos efectos se debe a la infiltración de la medula ósea, los mecanismos implicados en el SPN en ocasiones tienen efecto más importante sobre la hematopoyesis normal (Ettinger, 2007). Los parámetros hematológicos, bioquímicos y hemostáticos en pacientes con neoplasias deben investigarse con el objetivo de identificar anomalías, establecer el pronóstico y tratar el síndrome

antes de otros procedimientos terapéuticos, ya que estos cambios pueden tener una mayor morbilidad que la de la propia neoplasia(Duda, 2017).

Estas afecciones generalmente se detectan después de un diagnóstico de neoplasia maligna, generalmente se observan en asociación con enfermedad avanzada, rara vez requieren terapia específica y pueden mejorar con un tratamiento exitoso de la enfermedad maligna subyacente (Elliot, 2014).

2.3.1- Anemia

Las manifestaciones clínicas de las enfermedades de la serie roja se deben a la disminución de la capacidad de transporte de oxígeno (anemia), al exceso de hemoglobina libre en la circulación sanguínea (hemólisis intravascular) o al aumento de la viscosidad sanguínea (eritrocitosis o policitemia) (Gopegui, 2016). Es una de las alteraciones analíticas más frecuentes en el paciente, pero su detección no indica un diagnóstico sino un signo clínico detrás del cual subyace algún tipo de alteración o patología (Torrente, 2011)

Se presenta en cerca del 50% de estos pacientes en algún momento de la evolución de la enfermedad o del tratamiento. Cuando se valora un paciente con anemia y neoplasia maligna hay que considerar que, en general, la anemia relacionada es problema multifactorial en el que están implicados componentes inmunes, nutricionales y metabólicos que pueden afectar a la gravedad de la anemia (Duda, 2017).

La signología clínica de anemia se caracteriza por palidez de mucosas y debilidad. En ocasiones, se añade un soplo sistólico sobre la base del corazón auscultable

sobre el hemitórax izquierdo. Los cambios en el laboratorio supone la reducción del valor hematocrito y las concentraciones sanguíneas de eritrocitos y hemoglobina (Gopegui, 2016). Los mecanismos compensadores suponen la reducción de afinidad de la hemoglobina por el O₂, aumento del metabolismo del ácido láctico, aumento de 2,3-DPG, vasoconstricción selectiva (redistribución del flujo sanguíneo), aumento del gasto cardiaco y aumento de la síntesis y liberación de eritropoyetina. Como consecuencia se desarrolla una signología adicional dependiente de la gravedad y tipo de anemia (Gopegui, 2016).

La anemia es uno de los SPN más frecuentes en perros y gatos, participan distintos mecanismos: anemia de enfermedad crónica, anemia hemolítica inmunológica y anemia hemolítica microangiopática (Ettinger, 2007). La anemia de enfermedad crónica se ha asociado con una gran variedad de neoplasias, la anemia hemolítica por microangiopatía se ha asociado principalmente con hemangiosarcoma, neoplasias hepáticas y la anemia hemolítica inmunomediada con neoplasias hemolinfáticas (Cuadro 2) (Fragoso, 2002).

Cuadro 2. Frecuencia de anemia en el diagnóstico de diferentes neoplasias en pequeñas especies (Elliot, 2014).

Tipo de neoplasia	Frecuencia de anemia
Linfoma canino	30-43 %
Linfoma felino	43-58%
Leucemias	75-100 %
Mastocitomas	5-9 %
hemangiosarcoma canino	28-70%
Hemangiosarcoma felino	35-82%

2.3.1.1- Anemia de trastornos crónicos.

Este tipo de anemia es causada por una vida útil reducida de los eritrocitos y se caracteriza por una anemia leve, normocítica-normocrómica, no regenerativa. La vida útil de los eritrocitos se reduce de 120 días a 60-90 días (Teske, 2018). La fisiopatología es similar a la observada en la infección e inflamación crónica. En respuesta a la neoplasia se producen hepcidina y citoquinas (interferón- α , interferón- β , interferón- γ , TNF- α , TGF- β , IL-1 e IL-6) que producen anemia mediante el bloqueo de la utilización del hierro, inhibiendo la síntesis de eritropoyetina (EPO) y suprimiendo la eritropoyesis. La IL-1, IL-6 y el interferón-alfa inducen un aumento de hepcidina (hormona reguladora del hierro), secuestrando el hierro en los macrófagos, no estando disponible para su uso en la eritropoyesis (Duarte, 2015). La anemia es leve y desaparece después del tratamiento de la neoplasia (Ettinger, 2007).

2.3.1.2-Anemia hemolítica mediada por inmunidad (AHAI).

En la AHAI se produce la destrucción de hematíes por células del sistema inmune (fagocitos u otras células citotóxicas) mediada por anticuerpos dirigidos contra antígenos de los hematíes del paciente (Rodríguez ,*et al.* 2015). El organismo fabrica anticuerpos contra la pared del eritrocito, el cual puede ser eliminado mediante hemólisis intravascular o extravascular. Los eritrocitos dañados dan lugar a la forma característica conocida como esferocito. Debido a la presencia de inmunoglobulinas (Ig) tienden a agruparse en algunos animales, aglutinándose o formando agregados (Torrente, 2011).

La anemia puede ser aguda, crónica, leve o grave y, en la mayoría de los casos, regenerativa (Ettinger, 2007). Los signos clínicos más frecuentes son debilidad,

colapso, mucosas pálidas o ictericas, taquicardia, fiebre, hepatoesplenomegalia y posible soplo cardiaco (Torrente, 2011). La anemia hemolítica mediada por el sistema inmunitario generalmente se asocia en perros y gatos en neoplasias hematopoyéticas (Teske, 2018).

Los tratamientos con corticoesteroides, con o sin inmunosupresores, han sido evaluados principalmente en los perros con AHÍM idiopática primaria, pero no en pacientes con neoplasias malignas (Ettinger, 2007). En líneas generales debemos recordar que el tratamiento de una AHIM debe ser lo menos invasivo posible y debe ajustarse al estado del paciente (Torrente, 2011). La eliminación primaria constituye el factor más importante para el control de este proceso (Ettinger, 2007).

2.3.1.3-Anemia hemolítica microangiopática.

La anemia hemolítica microangiopática se caracteriza por la fragmentación de los hematíes y aparece en enfermedades que cursan con lesión a nivel de los pequeños vasos. Este tipo de anemia generalmente se asocia con neoplasias microvasculares. La fragmentación de los eritrocitos puede ocurrir. Tanto los eritrocitos anormales, que resultan en anemia, como las plaquetas fragmentadas, son el resultado del daño intravascular por los hilos de fibrina formados en el curso de CID, o por estructuras vasculares anormales con depósitos de fibrina, o por la proliferación de la íntima en los vasos pulmonares después de una embolia tumoral (Teske, 2018).

Solo se considera SPN a esta anemia es una condición rara que suele implicar un pronóstico reservado pese a la terapia administrada, debido a que ha sido reportada en pacientes con estadios avanzados en neoplasias de glándula mamaria, próstata, estómago y pulmones. La anemia hemolítica de origen

paraneoplásico, debe ser diferenciada de otras anemias microangiopática, como es el caso de CID, síndrome urémico hemolítico o daño mecánico en el caso de neoplasias altamente vascularizados, como es el caso de hemangiosarcoma (Elliot, 2014).

El hemangiosarcoma es la neoplasia más frecuente en el perro asociado con este tipo de anemia (Teske, 2018). El tratamiento de la anemia es corregir el problema primario que, en la mayoría de los casos implica la remoción de la neoplasia, sin embargo, el paciente llegará a presentar un hematocrito en valores críticos se deberá considerar la transfusión sanguínea de emergencia (Chalasan, 20016).

2.3.2-Eritrocitosis (Policitemia)

La eritrocitosis (policitemia) se puede clasificar en tres grandes grupos: 1) relativa, 2) transitoria y 3) absoluta, esta se clasifica en primaria y secundaria, y la secundaria a su vez puede clasificarse en adecuada e inadecuada (Figura 3) (Ortuño, 2015).

Eritrocitosis absoluta secundaria inadecuada: Esta se presenta en neoplasias principalmente carcinomas renales (Ortuño, 2015). Aunque también se asocia a la presencia de neoplasias cerebrales, hepáticos, uterinos, adrenales ováricos, pulmonares e intestinales, en donde hay una hiperproducción ectópica de eritropoyetina (EPO). Se han descrito tres mecanismos dentro de la fisiopatología: 1) la producción excesiva y autónoma de eritropoyetina por parte de las células neoplásicas, 2) la síntesis de una proteína mutada o anormal que aunque no sea eritropoyetina pueda cumplir con la misma función. 3) que las células neoplásicas estén obstruyendo parte de la vasculatura renal y provoquen hipoxia localizada en

el tejido renal e incremento en la síntesis de eritropoyetina por células normales (Ortuño, 2015). La eritrocitosis (policitemia) es un SPN relativamente infrecuente (MacEwen's, 2013).

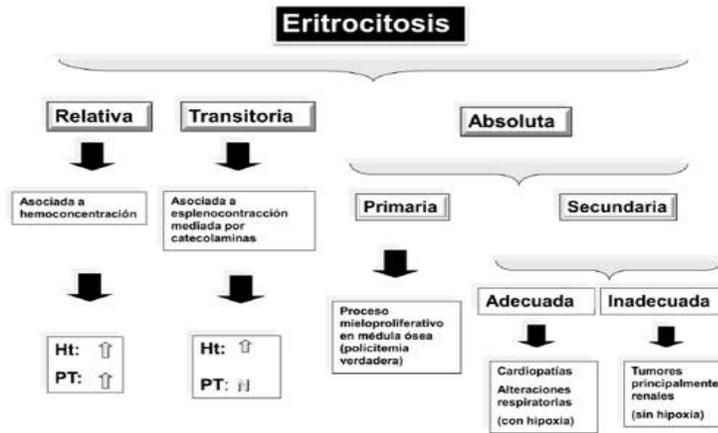


Figura 3. Clasificación de Eritrocitosis (policitemia) (Ortuño, 2015).

2.3.2.1- Manifestaciones clínicas en pacientes con eritrocitosis (policitemia)

Asociados a la eritrocitosis (policitemia) puede ser eritema en mucosas, polidipsia, ataxia, desorientación y náusea (Guadarrama, 2018). Los signos se deben a la hiperviscosidad de la sangre y a la dilatación y disminución de la perfusión de los pequeños vasos sanguíneos, lo cual provoca hipoxia tisular, hemorragia, poliuria y trombosis (Ettinger, 2007).

2.3.2.2-Manejo terapéutico de eritrocitosis (policitemia)

Además de la escisión quirúrgica de la masa, puede ser la flebotomía terapéutica para reducir la viscosidad sanguínea, reemplazando con solución salina (Elliot, 2014).

2.3.3-Leucocitosis

Con menor frecuencia se ha descrito en el perro y gato un incremento de los granulocitos periféricos sin evidencia de infección o leucemia asociado a muchas neoplasias (Ettinger, 2007).

La leucocitosis en los pacientes oncológicos puede estar influenciada por distintos factores, tales como la administración de factores de crecimiento hematopoyéticos durante la quimioterapia, combate de infecciones oportunistas en pacientes inmunodeprimidos, efecto de glucocorticoides, pacientes con leucemia o como SPN cuando se trata de neoplasias pulmonares, esofágicos, nasofaríngeos, gástricos, hepáticos renales y prostáticos (Guadarrama, 2018).

En el perro se ha descrito una leucocitosis neutrófila como SPN en el carcinoma renal, linfoma maligno, fibrosarcoma metastásico, los pólipos adenomatosos rectales y carcinoma pulmonar. Se ha documentado en gato con adenocarcinoma tubular dérmico (Ettinger, 2007).

El origen de la leucocitosis paraneoplásica es la producción tumoral de factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF) y monocíticas (GM-CSF), así como interleucinas IL-3 Y IL-6. Dependiendo del tipo de neoplasia del que se trate, el predominio de granulocitos puede variar, siendo en la mayoría neutrófilos, sin embargo, ha habido reportes en donde los eosinofilos también pueden ser los que representan el incremento de la línea celular. Es importante no confundir el incremento de leucocitos cuando es producido por una leucemia, por lo que es importante correr marcadores de proliferación en médula ósea (Guadarrama, 2018).

2.3.3.1-Manejo terapéutico en leucocitosis

El tratamiento es la escisión quirúrgica de la neoplasia primario. En los casos en lo que los eosinofilos sean las células predominantes en la leucocitosis paraneoplásico, el uso de hidroxiurea ha sido reportado como resultado favorable. Es importante recordar que una de las complicaciones más importantes durante el incremento de líneas celulares en circulación es el síndrome de hiperviscosidad, por lo que se debe estar atento al desarrollo de necrosis en miembros torácicos y pélvicos (Guadarrama, 2018)

2.3.4-Trombocitopenia.

La trombocitopenia, una causa común de hemorragia superficial en los perros, puede deberse a trombopoyesis alterada, mayor destrucción y consumo de plaquetas y secuestro de plaquetas (esplenomegalia). La reducción en la producción de plaquetas se puede aislar o asociar con una disminución general de la hematopoyesis debido a muchas reacciones a los medicamentos e infecciones (Sheppard, 2006). La destrucción acelerada de las plaquetas se asocia comúnmente con la trombocitopenia mediada por el sistema inmunitario (TIM), pero también puede observarse un aumento del consumo de plaquetas con neoplasia, vasculitis y CID (Sheppard, 2006).

En este caso estamos hablando de trombocitopenia inmunomediada (TIM). La TIM puede clasificarse en dos tipos. 1) Primaria: también se le conoce como trombocitopenia autoinmune o idiopática en donde se producen auto anticuerpos en contra de antígenos (proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad) de las plaquetas. 2) Secundaria: En este caso la producción de anticuerpos es secundaria a otra alteración subyacente, como lupus eritematoso sistémico,

neoplasias, enfermedades infecciosas o administración de fármacos (Ortuño, 2015).

La trombocitopenia es una de las anomalías más frecuentes en los pacientes con neoplasias malignas. La vida media de las plaquetas puede estar acortada, especialmente en animales con neoplasias metastásicas. Los mecanismos propuestos para explicarlo incluyen fijación de las plaquetas a un endotelio anómalo de los vasos sanguíneos en neoplasias como hemangiosarcomas y la retirada acelerada de la circulación de las plaquetas debido a la estimulación de la microagregación inducida por la neoplasia o por la unión de proteínas tumorales a las mismas. Otra de las causas del incremento de la destrucción plaquetaria es una microangiopatía, que produce la fragmentación de hematíes y las plaquetas. La trombocitopenia también puede ser debida al descenso de la producción provocado por la infiltración masiva de la médula ósea por parte de la neoplasia (Ettinger, 2007).

2.3.5-Coagulación intravascular diseminada (CID)

La coagulación intravascular diseminada (CID) es una afección grave y potencialmente mortal en animales. Una complicación secundaria en una variedad de trastornos (Bruchim, 2008). Es un síndrome complejo que comienza con un estado de hipercoagulación con la formación de trombos en la microcirculación de distintos órganos. Luego, el cuadro de CID puede progresar a un estado hipocoagulable debido al consumo de las proteínas de la coagulación e incremento en la fibrinólisis (Campos, 2016). Produciendo falla consecuyente de múltiples órganos con sangrado paradójico concurrente debido a la inactivación y el consumo excesivo de plaquetas y factores de coagulación (Bruchim, 2008).

La CID no es un desorden específico, sino una ruta común en una variedad de situaciones clínicas. La CID constituye un fenómeno dinámico en el cual ocurren

cambios marcados en el estado del paciente y repetidamente en el curso del tratamiento. Este síndrome es relativamente común en perros y gatos (Couto, 2010).

En animales sanos, los mecanismos normales de formación de coágulos y fibrinólisis están bien equilibrados, de modo que la coagulación y la formación de coágulos se producen solo bajo demanda. En la CID, este equilibrio se ve afectado, lo que conduce a una formación excesiva de coágulos y sangrado simultáneos. Por lo tanto, la CID se puede considerar como un estallido incontenible de la generación y activación de trombina que da como resultado la formación de fibrina sistémica, la activación de la plasmina, la supresión de los mecanismos de anticoagulación fisiológicos y la eliminación retardada de la fibrina como consecuencia de una fibrinólisis alterada. Durante esta fase de coagulación intravascular excesiva, se consumen plaquetas y factores de coagulación, lo que produce trombocitopenia, trombocitopatía y agotamiento e inactivación de los factores de coagulación (Bruchim, 2008).

Existen varios mecanismos que pueden llevar a la activación de la coagulación intravascular. El daño endotelial comúnmente es resultado de electrocución o golpe de calor, además puede jugar su rol en sepsis asociada a CID. La activación plaquetaria puede ocurrir como consecuencia de infecciones virales (ej. peritonitis infecciosa felina – PIF – en gatos). La liberación de procoagulantes tisulares ocurre en varias condiciones clínicas, incluyendo trauma, hemólisis, pancreatitis, infecciones bacterianas, hepatitis aguda, y algunas neoplasias (ej. Hemangiosarcoma – HSA) (Couto, 2010). En un estudio reciente que incluyó 164 perros con neoplasias sólidas, el 12,2% de los perros presentaron CID y los perros con hemangiosarcoma, carcinoma de la glándula mamaria o adenocarcinoma pulmonar tuvieron una incidencia significativamente mayor de CID (Bruchim, 2008).

Las coagulopatías SPN son las más comúnmente asociadas con neoplasias que causan trombocitopenia, trombocitosis, CID, disfunción plaquetaria, cambios en la agregación plaquetaria o hiperheparinemia (MacEwen's, 2013) Las neoplasias malignas en una etapa tardía a menudo resultan en manifestaciones clínicas de trastornos de la coagulación (Teske, 2018).

La coagulación (CID) es la anomalía más frecuente y es más probable que se deba a un complejo de factores. Las sustancias activadoras de la coagulación pueden ser producidas por la neoplasia. El hemangiosarcoma, por ejemplo, puede liberar tromboplastina tisular en la circulación. Además, la neoplasia puede causar un aumento de la agregación plaquetaria. Factor de necrosis tumoral (TNF), producido por macrófagos activados por inflamación, puede cambiar el endotelio de los vasos sanguíneos, lo que lleva a una mayor tendencia a Coagulación intravascular (Figura 4) (Teske, 2018).



Figura 4. Esquema general de la patogénesis de la CID (MacEwen's, 2013)

El agotamiento de los factores de coagulación inducido por CID y las propiedades inhibitorias de los productos de degradación del fibrinógeno pueden causar diátesis hemorrágica. CID es a menudo asociado con hemangiosarcomas, carcinomas de tiroides y glándula mamaria carcinomas, especialmente los carcinomas anaplásicos (Teske, 2018).

2.3.5.1 Manifestaciones clínicas de coagulación intravascular diseminada (CID).

Los signos en los perros con CID a menudo presentan sangrado espontáneo profuso, ya sea primario (petequias, equimosis, hematoquecia, melena, hematemesis, hematuria) o secundario (sangre en cavidades corporales) en conjunto con trastornos hemostáticos, y signos secundarios a anemia y disfunción orgánica parenquimatosa por microtrombosis difusa (Bruchim, 2008). La mayoría de los gatos con CID no muestran evidencia de sangrado espontáneo; sus signos clínicos suelen ser los asociados a la enfermedad primaria (Bruchim, 2008).

El diagnóstico de CID es complejo y se basa en la historia clínica, un examen físico completo, el conocimiento y el reconocimiento de las afecciones principales asociadas con el CID y los resultados de las pruebas de laboratorio (Bruchim, 2008).

2.3.5.1- Manejo terapéutico de coagulación intravascular diseminada (CID).

Se basa en el control de la enfermedad primaria, esta es variada de acuerdo al diagnóstico e incluirá desde antibióticoterapia hasta quimioterapia o cirugía (Lopez, 2007). Así como la suplementación de los factores de coagulación, transfusión sanguínea, de plasma rico en plaquetas, plasma congelado y la infusión de dosis bajas de heparina o antifibrinolíticos (Guadarrama, 2018).

Desafortunadamente en pacientes con CID la cirugía para la remoción de la neoplásica primaria o de metástasis es una decisión difícil por el riesgo de hemorragia que conlleva, por lo que es necesaria la estabilización de los pacientes antes de realizar cualquier procedimiento quirúrgico (Guadarrama, 2018).

2.4-Síndrome paraneoplásico neurológico

Los SPN neurológicos son infrecuentes en los perros y gatos (Ettinger, 2007). Los efectos remotos de las neoplasias malignas en el sistema nervioso pueden resultar en una variedad de signos clínicos en el paciente, la causa exacta de cómo afectan estas neoplasias al sistema nervioso no es perfectamente conocido los signos pueden referirse al sistema nervioso central en su porción cerebral o en la medula o bien a neuropatías periféricas. En los perros es más común que el desorden paraneoplásico afecte al sistema nervioso periférico (Fragoso, 2002).

Dentro de la neuropatología las neoplasias que afectan el sistema nervioso central se clasifican en primarias y secundarias. Las neoplasias del sistema nervioso denominadas secundarias son debido al carácter metastásico de las neoplasias que tienen una diseminación de tipo hematógeno o linfático, de las cuales se identifican al: Adenocarcinoma mamario, carcinobronquioalveolar, carcinoma prostático, hemangiosarcoma, fibrosarcoma, adenocarcinoma de glándulas salivales y linfoma (Ordoñez, 2015).

En algunos pacientes con neoplasias malignas se observan signos neurológicos que no pueden ser explicados por la invasión de células neoplásicas al sistema nervioso, así como tampoco por la presencia de infecciones, trastornos de coagulación, encefalopatías metabólicas o por efectos tóxicos del tratamiento antineoplásico (Suraniti, 2012).

Estos procesos son denominados “síndromes paraneoplásicos” o “efectos remotos del cáncer en el sistema nervioso”. La manifestación de alteraciones clínicas puede ser el primer signo de la presencia de neoplasias malignas en el paciente. En ciertos pacientes estas alteraciones pueden ser tan severas, que impiden o complican la terapia de la neoplasia primaria (Suraniti, 2012).

Los signos neurológicos paraneoplásicos pueden provenir tanto del sistema nervioso central (cerebro y médula espinal), como de nervios periféricos (neuropatías periféricas). En caninos, el signo paraneoplásico neurológico de frecuente presentación es la neuropatía periférica (Suraniti, 2012).

Si bien la frecuencia de presentación de síndrome paraneoplásico neurológico en caninos es baja, debe tenerse en cuenta que la presentación de signos neurológicos puede ser solo la parte visible de una patología oncológica de base. Por esto es necesario incluirlo dentro del diagnóstico diferencial en pacientes que presenten los signos clínicos (Suraniti, 2012).

2.5-Síndrome paraneoplásicos gastrointestinales

La ulceración gastroduodenal es un problema muy frecuente en pequeños animales, el protocolo diagnóstico de la misma incluye un estudio detallado de posibles neoplasias. Además de neoplasias gastrointestinales primarias, la presencia de un mastocitoma o gastrinoma también debe excluirse. Estos dos últimos estimulan la secreción ácida por parte del estómago mediante la liberación de histamina y la activación de los receptores de gastrina en las células gástricas parietales de la pared basal (Ettinger, 2007).

El mastocitoma es una neoplasia frecuente en el perro y supone encima de una quinta parte de todos los tumores cutáneos y subcutáneos en esta especie. Los gránulos de los mastocitomas contienen sustancias biológicamente activas como histamina, heparina y enzimas proteolíticas, y el mastocitoma canino se ha asociado a diversas complicaciones, de las cuales la ulceración gastrointestinal es, probablemente, la que se encuentra con más frecuencia (Ettinger, 2007).

2.6-Síndromes paraneoplásicos renales

Las enfermedades paraneoplásicas renales pueden presentarse por la deposición de amiloide, paraproteinemias, hipercalcemia y deposición de complejos inmunes asociados a la neoplasia (Fragoso, 2002). En perros es común la glomerulonefritis por neoplasias. También se ha reportado en 33-40% de los perros mastocitomas localizados y en 69% de mastocitomas sistémicos (Fragoso, 2002).

La neoplasia también es un importante diagnóstico diferencial en los perros y gatos con glomerulonefritis debido a que, potencialmente, los inmunocomplejos relacionados con la neoplasia pueden depositarse en los glomérulos renales. Además, la nefropatía hipercalcemia puede afectar a perros y gatos con hipercalcemia paraneoplásica (Ettinger, 2007).

Cerca del 50 % de los perros tienen algún grado de compromiso renal y proporcionalmente incapacidad de función, debido a la infiltración tumoral o a la hipercalcemia que es más alta, por lo que estos animales padecen de polidipsia, poliuria y están usualmente en estado de colapso (Riveros, 2011).

2.6.1-Glomerulonefritis

Las enfermedades glomerulares (EGs) son una de las principales causas de enfermedad renal crónica (ERC) en el perro. Aunque inicialmente afectan tan solo al glomérulo, en muchas ocasiones las lesiones glomerulares son progresivas y terminan afectando al resto de porciones de la nefrona, lo que provoca una reducción de la capacidad funcional del riñón (Cortadellas, 2011)

La mayor parte de las EGs son secundarias a la existencia de una enfermedad extrarrenal y se producen como consecuencia de las lesiones provocadas por el depósito de inmunocomplejos circulantes (o por la formación “*in situ*” de los mismos) en las paredes de los capilares glomerulares (Cortadellas, 2011).

2.6.2- Manifestaciones clínicas de glomefulonefritis

El cuadro clínico que presentan los perros con una EG es muy variable, lo cual dificulta el diagnóstico clínico de estas patologías. Es posible encontrar animales asintomáticos, casos con signos clínicos característicos de la enfermedad primaria (leishmaniosis, piómetra), animales con signos clínicos inespecíficos o con signos asociados con ERC (poliuria/polidipsia, vómitos). En casos que cursan con hipoalbuminemia severa, las manifestaciones más destacables son la presencia de ascitis y/o edema (Cortadellas, 2011).

Tal y como se ha expuesto, muchas EGs son secundarias a una enfermedad extrarrenal, por lo que la identificación y corrección de la misma mejora el pronóstico de estos pacientes. Desgraciadamente, en muchas ocasiones esto no es posible, bien porque no se identifica la causa o bien porque ésta no puede ser eliminada. En un estudio retrospectivo realizado en 106 perros con EGs, no se identificó la causa de la misma en un 43% de ellos, mientras que en el 19% la EGs era secundaria a una neoplasia (Cortadellas, 2011). Se ha reportado la presencia de EGs en mastocitoma localizado y matocitomas sistémicos (Fragoso, 2002).

2.6.3- Manejo terapéutico de glomerulonefritis

El principal objetivo del tratamiento de las EGs es frenar/revertir la progresión de la lesión glomerular con el objeto de evitar que se produzca una ERC irreversible. Para lograrlo, el clínico dispone de diversas herramientas terapéuticas como: tratamiento antiproteinúrico, tratamientos para manejar la hipertensión arterial sistémica, manejo de la dieta y diuréticos (Cortadellas, 2011).

2.7-Síndromes paraneoplásicos dermatológicos

Cuando nos enfrentamos a un proceso que afecta al tejido cutáneo, éste se suele plantear como un problema exclusivamente dermatológico. Ahora bien, es posible que, en contadas ocasiones, algunas dermatopatías se desarrollen de forma secundaria a procesos neoplásicos que afectan a órganos internos. Reconocer en estos casos la lesión cutánea como una dermatopatía paraneoplásica no sólo representa una valiosa herramienta de diagnóstico para detectar la neoplasia cuando todavía se encuentra en una fase incipiente de su desarrollo, sino que evita también plantear un tratamiento para el que no existe solución (Altamira, 2002).

Ahora bien, en algunos casos, los SNP se manifiestan de forma particularmente intensa a nivel del tejido cutáneo en forma de dermatopatías (Altamira, 2002). En ocasiones, los tumores cutáneos en perros y gato son secundarios a lesiones metastásicas, esto es particularmente importante en el gato.

2.7.1- Alopecia en gatos

La alopecia que compromete a una parte importante del cuerpo puede ser un signo de sospecha oncológica en glándulas suprarrenales. Es necesario comprobar el origen de la alopecia, descartando patologías habituales que la producen (Duarte, 2015). Se ha reportado carcinoma pancreático en gatos como la causa de una alopecia PNS progresiva y sin cicatrización. La alopecia paraneoplásica está predominantemente presente en el abdomen ventral y en las extremidades posteriores. Una característica de la alopecia paraneoplásica es la piel lisa y brillante, que es inelástica y delgada, pero no frágil, con pelos adyacentes que pueden ser fácil de retirar (Grandt, 2011).

El prurito es poco frecuente, pero se han notificado infecciones secundarias por prurito con especies de *Malassezia spp.* Histopatológicamente, los principales hallazgos son atrofia de los folículos pilosos, telogenización, miniaturización del bulbo piloso e hiperqueratosis ortoqueratósica. Se ha notificado alopecia paraneoplásica felina asociada con carcinoma pancreático, carcinoma de vías biliares y carcinoma hepatocelular, así como con carcinoma pancreático neuroendocrino y neoplasias de células plasmáticas hepatosplénica (Grandt, 2011).

2.7.2-Eritema

Es el término que se da al "enrojecimiento" de la piel debido a cambios en la vasodilatación cutánea. Este SPN también se ha reportado en un perro con la

neoplasia primaria de pulmón y Mastocitoma, la desgranulación también puede tener enrojecimiento cutáneo importante no neoplásica (MacEwen's, 2013)

Los diagnósticos a descartar para este SPN incluyen reacciones farmacológicas, demodicosis, y lupus eritematoso sistémico (MacEwen's, 2013)

2.7.3-Dermatofibrosis nodular (DN)

Es un síndrome neoplásico poco común limitado a perros pastor alemán adultos (6 años en promedio). Generalmente los perros afectados presentan numerosos nódulos de colágeno que aumentan en número y localización (Vail, 2016). Los perros afectados por DN desarrollan nodulaciones dérmicas múltiples. Las nodulaciones aparecen en la parte distal de las extremidades, pueden extenderse a la cabeza y el tronco, tienen un diámetro variable (Altamira, 2002). Los nódulos pueden ulcerarse provocando claudicación, y en ocasiones, aparecen zonas alopécicas (Vail, 2016).

En casi todos los casos de lesiones cutáneas benignas se asocia a quistes renales bilaterales que progresan a un cistoadenocarcinoma con potencial metástasis (Vail, 2016).

En el momento del diagnóstico se detecta riñones anormales mediante palpación abdominal en el 60% de los perros y mediante radiografía en más del 85%. Además también se pueden encontrar neoplasias uterinas en un alto porcentaje de hembras afectadas (Ettinger, 2007).

El pronóstico es desfavorable debido al trastorno renal (Ettinger, 2007). No existe tratamiento efectivo, y las masas cutáneas solo se extirpan por razones cosméticas o si provocan alteraciones funcionales (Vail, 2016). El síndrome parece heredarse con un rasgo autosómico dominante en algunas familias de esta raza (Ettinger, 2007).

2.7.3- Dermatitis necrótica

La Dermatitis Necrótica Superficial (DNS) afecta a animales adultos y se caracteriza por el desarrollo de placas eritematosas, úlceras y costras distribuidas principalmente en abdomen ventral y almohadillas, extendiéndose en ocasiones a codos, nariz, escroto, zona perianal y aspecto lateral de las extremidades posteriores (Altamira, 2002). Y son frecuentes las infecciones secundarias por bacterias, levaduras o dermatofitos (Ettinger, 2007).

En algunos casos, también se observa un adelgazamiento del espesor cutáneo, particularmente del tercio posterior del tronco. Es característico que algunos de estos animales tengan historias clínicas previas compatibles con una hepatopatía (Altamira, 2002) además de neoplasias pancreáticas productoras de glucagón y diabetes mellitus (Ettinger, 2007).

Los perros con DN a menudo tienen un pronóstico de malo a reservado. El tratamiento debe ir encaminado a la causa primaria, si puede ser identificada. La escisión quirúrgica de las neoplasias pancreáticas y en algunos casos, la administración intravenosa de soluciones de aminoácidos se ha mostrado eficaz para prolongar la supervivencia (Ettinger, 2007).

2.8- Caquexia

La pérdida de peso es un problema frecuente en Oncología y tiene múltiples repercusiones clínicas. La pérdida de peso asociada a neoplasias malignas puede deberse a numerosos factores, entre ellos, la propia neoplasia y el tratamiento antitumoral. Cuando se diagnostica neoplasias malignas a un perro o un gato, el veterinario suele encontrarse con una de estas tres situaciones: neoplasia sin complicaciones nutricionales, neoplasia con anorexia y neoplasia con caquexia (Baciero, 2016).

Ante un paciente oncológico que ha perdido peso, es difícil determinar si la pérdida de peso se debe a una anorexia o a una caquexia tumoral. La anorexia es una falta anormal de apetito que se produce como consecuencia del fallo de las señales habituales del apetito. La caquexia puede definirse como una pérdida progresiva de peso aunque haya una ingesta calórica aparentemente adecuada (Baciero, 2016).

La caquexia tumoral constituye un síndrome paraneoplásico caracterizado por un estado severo de desnutrición con disminución de peso, a pesar de que pueda existir un consumo adecuado de nutrientes (Merlo, 2006).

El síndrome de caquexia tumoral, que según algunos autores llega a afectar a un 50 % de los pacientes oncológicos, constituye un factor de importancia desde el punto de vista del pronóstico, ya que supone una disminución de la calidad de vida del animal y de su tiempo de supervivencia. Por otra parte, puede producir una baja respuesta al tratamiento, ya que conduce a importantes alteraciones en el metabolismo de los fármacos quimioterapéuticos.

Por tanto, el conocimiento de los mecanismos patogénicos que intervienen en el desarrollo de la caquexia tumoral puede permitir establecer unas medidas terapéuticas que mejoren el estado de nutrición del paciente y con ello, facilitar el manejo del proceso tumoral (Merlo, 2006).

Si bien es un diagnóstico clínico es importante este que uno de los principales SPN que presentan los pacientes oncológicos. Se produce por alteraciones metabólicas en el organismo inducidas por la neoplasia, debido a que para su crecimiento la neoplasia utiliza la glucosa existente para sí misma, agotando las reservas energéticas del individuo afectado (Figura 5) (Guadarrama, 2018).

Así mismo se aumenta la lipólisis y se disminuye la actividad lipoproteinlipasa, con lo que se agota la reserva de energía obtenida de tejido adiposo subcutáneo, al alterarse el metabolismo se afecta las concentraciones de lactato sérico y se produce una resistencia a la insulina, con lo que el paciente entra en un balance energético negativo (Guadarrama, 2018).

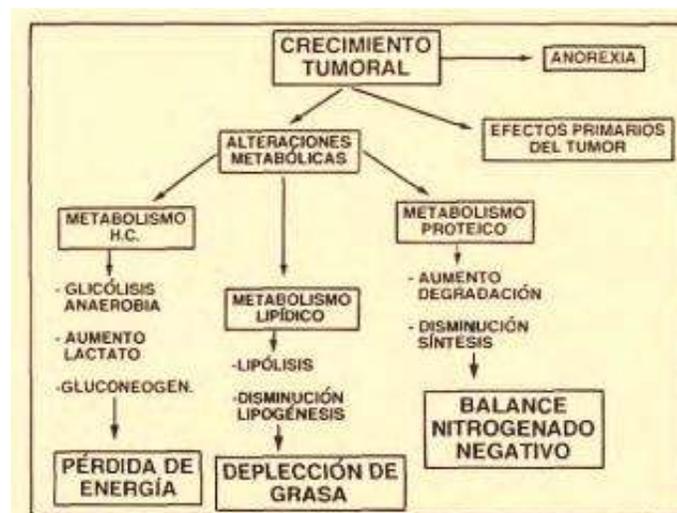


Figura. 5 Mecanismos patogénicos implicados en el desarrollo de caquexia neoplásica (Merlo, 2006)

2.8.1-Efectos primarios ejercidos por la neoplasia.

La propia neoplasia puede favorecer el estado de caquexia tumoral, independientemente de las alteraciones metabólicas que provoca. En este aspecto, pueden distinguirse efectos tumorales directos y efectos tumorales indirectos. El ejemplo más obvio del efecto tumoral directo lo constituyen los tumores gastrointestinales que impiden la absorción y asimilación adecuada de los alimentos consumidos. También pueden incluirse en este grupo los tumores hipotalámico que afectan directamente al centro de apetito e Indirectamente, el crecimiento tumoral favorece el estado de caquexia mediante la liberación de diferentes factores solubles (Merlo, 2006).

Las principales sustancias, liberadas por células monocitarias en respuesta a endotoxinas y neoplasias, pertenecen al grupo de las citoquinas e incluyen al interferón y al factor de necrosis tumoral (FNT). Se ha demostrado que el FNT promueve la movilización lipídica, disminuyendo su capacidad de almacenamiento, además, favorecen la protólisis. Otros factores solubles, liberados por la neoplasia, de carácter hormonal, como sustancias ACTH-like y TSH-like, contribuyen a la resistencia a la insulina, ya que interrumpen las señales normales insulina-receptor, a pesar de existir un número normal de receptores (Merlo, 2006).

2.8.2-Manifestaciones clínicas de caquexia

Las manifestaciones clínicas del síndrome de caquexia tumoral son consecuencia, fundamentalmente, de la pérdida de las reservas protéicas y lipídicas del

organismo provocadas por las graves alteraciones metabólicas inducidas por el desarrollo de la neoplasia (Merlo, 2006).

Estos signos incluyen: Disminución de peso, aún en los casos en que existe un consumo adecuado de nutrientes, atrofia de los músculos esqueléticos, hipoalbuminemia, incremento de las infecciones como consecuencia del deterioro de la función inmune, tanto celular como humoral, alteración de la función gastrointestinal, disminución de la capacidad de cicatrización, fatiga, hiporexia y/o anorexia (Guadarrama, 2018).

2.8.3-Manejo terapéutico de caquexia

La forma ideal de tratar la caquexia tumoral es eliminar el proceso neoplásico, siempre que esto sea posible (Merlo, 2006). La caquexia de malignidad generalmente es un factor de pobre pronóstico para el paciente oncológico (Guadarrama, 2018). No obstante, podemos establecer medidas adicionales que mejoren el estado de destrucción (Merlo, 2006). Como tratamiento se utiliza dietas altas en grasas (ácidos grasos polinsaturados omega-3) y proteínas, en conjunto con una disminución en la concentración de carbohidratos, sin embargo, la dieta utilizada deberá ser única de cada individuo adaptándose a las necesidades fisiológicas que presente en ese momento (Elliot, 2014).

III- Conclusión

La presencia de neoplasias en perros y gatos es importancia dentro de la clínica veterinaria, debido a que representan uno de los principales motivos de consulta pudiendo afectar a todas las edades, raza y sexo. En aquellos pacientes con una neoplasia, es relativamente común la aparición de un síndrome paraneoplásico, que se caracterizan por manifestaciones clínicas y patológicas inducidas por la neoplasia de manera indirecta.

Aunque la etiología es desconocida, por lo general son causados por la liberación local o sistémica de sustancias biológicamente activas (hormonas, enzimas, citoquinas, proteínas) por las células neoplásicas.

Los síndromes paraneoplásicos involucran un amplio espectro de trastornos clínicos y puede ser clasificados como: endócrinos, cutáneos, neurológicos, hematológicos, y otros síndromes.

En pacientes que no han sido diagnosticados con neoplasias malignas, la importancia clínica de los SNP radica en que pueden ser el primer signo de la presencia de una neoplasia. La detección de estos, es de gran utilidad en el diagnóstico, siendo indicadores tempranos de neoplasias malignas, por lo que al detectarse, podrá tratarse de manera inmediata la enfermedad y estos síndromes.

Es importante que el médico veterinario sea capaz de identificar y manejar los síndromes paraneoplásicos, ya que estos pueden llegar a incrementar la mortalidad en paciente con cáncer.

IV-Bibliografía

Altamira, M. 2002. Síndrome paraneoplásico cutáneo y neoplasias cutáneas secundarias. *Canis y Felis: Oncología veterinaria*, (págs) 30- 60.

Baciero, G. 2016. Papel de la nutrición en el tratamiento del cáncer. *Comunicación Científica Royal Canin S.A.*, Volumen 18, (págs). 5-8.

Bird, C., DeInnocentes, P. y Lynn, K. 2002. Focused Expression Profiling of Cyclin Dependent Kinase Integration Complex Components and Regulators in a Spontaneous Model of Canine Mammary Cancer. *International Veterinary Information Service*.

Bruchim, I. A. 2008. Disseminated Intravascular Coagulation. *Israel Institute for Biological Research, Ness Ziona, Israel (Vetfolio)*, 30(10), (págs). 8-16.

Campos, E. S. 2016. Hipercoagulabilidad. Condiciones predisponentes y terapia en caninos. *Revista de medicina y cirugía para animales menores y exóticos*, 8(3-4), (págs) . 90-95.

Cortadellas, O. 2011. *Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad glomerular en perros* . Barcelona, IVIS, (págs). 3-6.

Couto, C. 2010. *Coagulación Intravascular Diseminada en Perros y Gatos*. Guayaquil, Ecuador, IVIS, (págs) 5-18.

Duarte, A. R. 2015. Aspectos generales de la clínica oncológica. En: *Atlas de tumores*. España: Ed. Servet, . (págs) 6-113.

Duda, N. C. 2017. Paraneoplastic hematological, biochemical, and hemostatic abnormalities in female dogs with mammary neoplasms. *scielo*, 37(5), (págs) . 2-6.

Durall. 2012. Tumores productores de inmunoglobulina mieloma múltiple en perro. *Ars Veterinaria*, Volumen 3, (págs) . 2-9.

Elliot, J. 2014. paraneoplastic syndromes in dogs and cats. *in practice*, Volumen 36, (págs). 443-452.

Ettinger. 2007. Síndromes paraneoplásicos. En: *Tratado de medicina interna en perros y gatos*. Ed. ELSIVER. España (págs) . 790-796.

Fragoso. 2002. *Acercamiento al paciente con cáncer y síndrome paraneoplásico*. Cd. de México. Las Asociaciones de Médicos Veterinarios Especialistas.

García, G. 2015. Tumores de mama en la Perra. *Laboratorio de Oncología molecular, departamento de ciencia y tecnología.*, 7(5), (págs) . 2-12.

Garia, C. A. S. 2013. Hipercalcemia asociada a linfoma como causa de insuficiencia renal. *Servicio de medicina interna de pequeños animales*, Volumen 4, (págs) . 2-5.

Gopegui, R. d. 2016. Hematología. *Wsaba(Asociación Mundial de Veterinarios de Pequeños Animales)*, 17(3), (págs) . 2-6.

Grandt, I. 2011. Alopecia paraneoplásica felina asociada con metástasis de carcinoma intestinal. *Biblioteca Nacional de Medicina*, Issue 8, (págs). 1-3.

Guadarrama,C, et al. 2018. Síndrome paraneoplásico en estudios de laboratorio. *Remevet*, Issue 9, (págs). 61-68.

Lara, A. 2015. Uso de los inhibidores kinasa en oncología veterinaria. *The Royal Veterinary College, United Kingdom*, (págs). 2-8.

Lazaro, C. 2018. *Estudio retrospectivo del diagnóstico citológico de lesiones en perros y gatos durante el período de agosto 2012 a agosto de 2017*. Morelia michoacan. (Tesis de licenciatura).Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Morelia, Michoacán, México.

Lopez, A. 2007. Coagulación intravascular diseminada. *Medicina y Tecnología Veterinaria*, Volumen 35, (págs) . 1-5.

Macewen E.G y Withrow S.J. 2013. *Small Animal Clinical Oncology*. Ed. Elsevier.

Merlo, E. M. d. 2006. El síndrome de caquexia. *Clinica de pequeños animales* , (págs) . 1-200.

Ordoñez, V. 2015. Estudio de caso de síndrome neurologico asociado astrocitoma. *REMEVET*, 16(5), (págs) . 2-8.

Ortuño, L. G. 2015. *Toma y envio de muestras al laboratorio*. Michoacan, s.n., (págs)20- 47.

Riomalo. 2018. Parámetros hematológicos y bioquímicos en caninos naturalmente. *REDVET*, 19(6), (págs). 3-5.

Riveros, D. A. 2011. Linfoma difuso extra nodal multicéntrico de celulas grandes y pequeñas en canino. *Facultad de Ciencias Agropecuarias y Recursos Naturales*, 15(2), (págs) . 3-5.

- Sheppard, C. N. 2006. *Trombocitopenia*. Filadelfia , s.n.
- Souza, A. P. 2018. Paraneoplastic Syndromes in Dogs. *Approaches in poultry dairy & veterinary sciences* , (págs)2- 5
- Suraniti, A. P. 2012. Signos neurológicos asociados a pacientes caninos con linfoma. *Rev. Med. Vet. issn 0122-9354: N.º 23* , . (págs)5-8.
- Trigo, F. J.2015. Neoplasias . En: *Patología general veterinaria*. España: s.n., (págs) 413- 463
- Teske, E. 2018. Paraneoplastic Syndromes. *WSAVA (Asociación Mundial de Veterinarios de Pequeños Animales)*, 15(4), (págs) . 2-4.
- Tiothy. 2007. *Hipercalcemia en perros y gatos*. Barcelona, Ivis.
- Tizard, I. R. 2009. Resistencia a tumores . En: *Introducción a la inmunología veterinaria* . Barcelona España: El servier , (págs). 509.
- Torrente, c. 2011. *Medicina de urgencia en pequeños animales*. España: Grupo Asís Biomedica S.L.
- Vail, D. 2016. Tumores de piel y tejido subcutáneo. *neoplasias específicas en pequeños animales*, 15(2), (págs) . 2-10.