

Efecto antihemorrágico del etamsilato comparado con placebo en gastroenteritis hemorrágica canina

Víctor M. Molina Díaz¹

■ Resumen

El objetivo del estudio fue evaluar el efecto antihemorrágico del etamsilato comparado con un placebo en pacientes caninos con gastroenteritis hemorrágica. Fueron sometidos 19 perros con un cuadro de disentería, que recibieron una terapia convencional para gastroenteritis hemorrágica con metronidazol, trimetoprim sulfadiazina, ranitidina y dipirona. 9 caninos recibieron etamsilato a razón de 12,5 mg/Kg endovenoso cada 8 horas durante 7 días y 10 un placebo de solución salina 1ml/Kg endovenoso cada 8 horas por 7 días. Los datos fueron analizados por STATA; se encontró diferencia en los días de hematoquexia, $P \leq 0.05$, siendo menor en pacientes tratados con etamsilato (\bar{X} : 3.3 días), comparado con el placebo (\bar{X} : 5.5 días); días de recuperación para etamsilato (\bar{X} : 6.44 días) y placebo (\bar{X} : 10.7 días) también mostraron diferencia $P \leq 0.05$. En la evaluación de las heces, se encontró diferencia estadística entre etamsilato y placebo en las variables aspecto, fibras, eritrocitos y leucocitos ($P \leq 0.05$) y en la comparación del hemoleucograma solo se encontró diferencia en neutrófilos, linfocitos y monocitos, ($P \leq 0.05$) entre etamsilato y placebo. Los pacientes sometidos al tratamiento con etamsilato demostraron mejoría y mayor recuperación que el placebo; el tejido intestinal se recuperó mejor de la inflamación, al mostrar menor número de células pro inflamatorias en el tratamiento que en el placebo. No se pudo determinar el efecto antihemorrágico del etamsilato pues las variables relacionadas con la pérdida de sangre como hematocrito, hemoglobina, eritrocitos, volumen corpuscular medio y hemoglobina corpuscular media no mostraron diferencia, pero sí las proteínas plasmáticas con $P \leq 0.05$.

Palabras clave: Antihemorrágico, canino, disentería, etamsilato, gastroenteritis, hemorrágica.

¹ Magister medicina veterinaria de pequeños animales, Universidad CES. Docente Corporación de Altos Estudios Equinos de Colombia CAEQUINOS. Victor.molina@caequinos.edu.co



Effect of ethamsylate anti-hemorrhagic compared with placebo in canine hemorrhagic gastroenteritis

■ Abstract

The objective of this research study was to evaluate the anti hemorrhagic effect of ethamsylate compared to a placebo in canine patients with hemorrhagic gastroenteritis. 19 dogs with dysentery were subjected to a conventional therapy for hemorrhagic gastroenteritis, with metronidazole, trimethoprim, sulfadiazine, ranitidine and dipyrone. Nine dogs were treated with 12,5 mg/Kg of intravenous ethamsylate every 8 hours during 7 days and 10 were given an intravenous saline solution placebo -1 ml/Kg every 8 hours during 7 days. The data were analyzed by the use of STATA. A difference was detected in the days of aematochezia, $P \leq 0.05$, with a lower rate in patients treated with ethamsylate (\bar{X} : 3.3 days), compared to the placebo (\bar{X} : 5.5 days). The days of recovery with ethamsylate (\bar{X} : 6.44 days) and with the placebo (\bar{X} : 10.7 days) also had a $P \leq 0.05$ difference. In the evaluation of the feces, a statistical difference between the ethamsylate and the placebo was found in the variables appearance, fibers, erythrocytes and leukocytes ($P \leq 0.05$) and in the comparison of the full blood count, the only difference found between the ethamsylate and the placebo was in the neutrophils, lymphocytes and the monocytes, ($P \leq 0.05$). The patients subjected to the treatment with ethamsylate had an improvement and a better recovery than those treated with the placebo. The intestinal tissue had a better recovery from the inflammation having a lower number of pro inflammatory cells in the treatment than those of the placebo. The anti hemorrhagic effect of ethamsylate could not be determined because the variables related

to blood loss, such as hematocrit, hemoglobin, erythrocyte mean corpuscular volume and mean corpuscular hemoglobin had no difference, but the plasma proteins with $P \leq 0.05$ did.

Key words: Anti-hemorrhagic, canine, dysentery, ethamsylate, gastroenteritis, hemorrhagic.

Efeito anti-hemorrágico do etamsilato comparado com placebo em gastroenterite hemorrágica canina

■ Resumo

O objetivo do estudo foi avaliar o efeito anti-hemorrágico do etamsilato comparado com um placebo em pacientes caninos com gastroenterite hemorrágica. Foram submetidos 19 cachorros com um quadro de disenteria, que receberam uma terapia convencional para gastroenterite hemorrágica com metronidazol, trimetoprim sulfadiazina, ranitidina e dipirona. 9 caninos receberam etamsilato a razão de 12,5 mg/Kg endovenoso cada 8 horas durante 7 dias e 10 um placebo de solução salina 1ml/Kg endovenoso cada 8 horas por 7 dias. Os dados foram analisados por STATA; encontrou-se diferença nos dias de hematoquexia, $P \leq 0.05$, sendo menor em pacientes tratados com etamsilato (\bar{X} : 3 dias), comparado com o placebo (\bar{X} : 5.5 dias); dias de recuperação para etamsilato (\bar{X} : 6.44 dias) e placebo (\bar{X} : 10.7 dias) também mostraram diferença $P \leq 0.05$. Na avaliação das fezes, encontrou-se diferença estatística entre etamsilato e placebo nas variáveis aspecto, fibras, eritrócitos e leucócitos ($P \leq 0.05$) e na comparação do hemoleucograma só se encontrou diferença em neutrófilos, linfócitos e monócitos, ($P \leq 0.05$) entre etamsilato e placebo. Os pacientes

submetidos ao tratamento com etamsilato demonstraram melhoria e maior recuperação do que o placebo; o tecido intestinal se recuperou melhor da inflamação, ao mostrar menor número de células pró inflamatórias no tratamento que no placebo. Não se pôde determinar o efeito anti-hemorrágico do etamsilato pois as variáveis relacionadas com a perda de sangue como hematócrito, hemoglobina, eritrócitos, volume corpuscular meio e hemoglobina corpuscular média não mostraram diferença, mas sim as proteínas plasmáticas com $P \leq 0.05$.

Palavras importantes: Anti-hemorrágico, canino, disenteria, etamsilato, gastroenterite, hemorrágica.

■ Introducción

La gastroenteritis hemorrágica canina es una de las afecciones intestinales que con más frecuencia se presentan en la consulta médico veterinaria en nuestro medio, representando un 80% de consulta en pequeños animales con etiología muy variada (Henao, Tojancí, Yépes & Usuga, 2010). Se incluyen dentro de las principales causas: las de origen viral (parvovirus y coronavirus), las parasitarias (giardiasis y coccidiosis) y las bacterianas (salmonelosis y colibacilosis), siendo la disentería el signo clínico característico del cuadro gastroentérico en caninos (Greene, 2012); su morbilidad es alta, superando el 80% (Ettinger & Feldman, 2007), con un cuadro agresivo que en ocasiones puede ser mortal (Nelson & Couto, 2007). Los pacientes con gastroenteritis hemorrágica tienen un cuadro caracterizado por hemoconcentración, hipoproteinemia y la ausencia de leucopenia lo que permite diferenciarla como etiología viral (Ettinger & Feldman, 2007).

Se ha insinuado el uso de estrategias farmacológicas, que buscan solucionar el problema hemorrágico intestinal, el cual es

responsable de los desequilibrios en la volemia, en los electrolitos y en las proteínas plasmáticas del paciente, que conllevan al deterioro físico y la muerte (Schaer, 2006), pero la escasa información de tratamientos para el manejo de las hemorragias intestinales ofrece una ventana para el uso de moléculas coagulantes como el etamsilato, el cual ha demostrado efectividad terapéutica en el manejo de hemorragias capilares en el tracto urogenital (Molina-Polo, Aragón, Castillo, & Galicia, 2008).

El uso del etamsilato como agregante plaquetario, ocasiona un cambio en la polaridad de la membrana celular de los trombocitos, es utilizado en el manejo de lesiones capilares en tejidos como el urinario, genital, cardiaco y nervioso; este mecanismo de acción y efecto farmacológico, es bien documentado, en pacientes humanos (Molina-Polo et al., 2008), pero los datos en especies como los caninos, son escasos y anecdóticos, encontrándose reportes solo en bovinos (Homedes Beguer, 2002). Esto genera una pregunta sobre la eficiencia de este medicamento para el control de las hemorragias capilares del tracto digestivo, en especial en caninos con diagnóstico de disentería mixta. Otros autores han demostrado la efectividad del medicamento como estrategia para el manejo de la pancreatitis necrotizante en caninos, donde los pacientes manifiestan pérdidas continuas de sangre. En un estudio realizado en estos pacientes se encontró diferencia estadística en las pérdidas hematológicas de pacientes tratados con etamsilato comparado con un control (Wells & Schenk, 1984).

La molécula de etamsilato (2-5 dihidroxi-benceno-sulfonato dietilamonio) fue descubierta en 1959 por Esteve y cols y su uso clínico como agente hemostático no trombogénico fue descubierto en 1964. En 1980, Vinazzer demostró la actividad del etamsilato en los mecanismos de adhesividad plaquetaria disminuyendo el sangrado capilar, factor que marcó un avance notable en el manejo



posquirúrgico. (Lyth & Booth, 1990; Okuma, Takayama, Sugiyama, Sensaki, & Uchino, 1982; Towler & Valerio, 1978)

Investigaciones posteriores realizadas en modelos animales dilucidaron su farmacocinética y farmacodinamia, lo cual permitió su aplicación en modelos humanos. (Lyth & Booth, 1990; Towler & Valerio, 1978) El etamsilato ha demostrado eficacia para disminuir el flujo sanguíneo en modelos animales en la región cerebral, incrementando la resistencia capilar, reduciendo la biosíntesis de tromboxano A₂ y prostaciclina; además posee actividad antioxidante y antiinflamatoria, ya que inhibe la secreción de ciclooxigenasa y la generación de radicales libres (Symes, Offen, Lyttle, & Blandy, 1975).

El efecto antiinflamatorio se debe a la contribución en la adhesión de leucocitos a la superficie endotelial. Concomitantemente permite la agregación y secreción plaquetaria, debido a la reducción en las cargas negativas de la membrana permitiendo la formación de puentes entre plaquetas adyacentes. (Dipiro et al., 2008; Goodman Gilman, Hardman, & Limbird, 2001) Sin embargo, el etamsilato ha demostrado ser incapaz de prevenir el bloqueo que provoca la aspirina sobre la agregación plaquetaria (Arevalo Acevedo & Espinosa Cabrales, 2004).

El etamsilato es un agente hemostático y antihemorrágico de síntesis no hormonal, el cual actúa en la primera fase de la hemostasia estimulando el cambio de las descargas electrostáticas en las plaquetas, incrementando la disponibilidad del factor plaquetario 3 (PF3) circulante (Symes et al., 1975) y aumentando la captación del factor plaquetario 4 (PF4). Debido a su mecanismo de acción anterior permite: obtener una hemostasia rápida sin el riesgo de un efecto hipercoagulante, alcanzar la formación de un "tapón plaquetario" sin riesgo de "trombosis" (Hernandez et al., 2004; Lewis,

1984; Lyth & Booth, 1990), reducir la cantidad del sangrado entre 30 y 40%, y la disolución del "tapón plaquetario" por medios fisiológicos, ya que no altera la estructura interna ni la membrana plasmática de las plaquetas (Alvarez-Guerra et al., 2002; Garay, Chiavaroli, & Hannaert, 2006).

Una vez administrados 500 mg de etamsilato por la vía venosa, en 10 minutos se obtiene su máxima concentración plasmática que oscila alrededor de los 50 ngr/mL. Su vida plasmática oscila alrededor de 1.9 horas. Cerca de 85% de la dosis administrada se elimina por orina transcurridas las primeras 24 horas. El etamsilato administrado por vía oral se absorbe lentamente a través del tracto gastrointestinal; se une a las proteínas plasmáticas en 95% y su vida media es de 3.7 horas. El 72% de la dosis administrada por vía oral se elimina en forma inalterada por la orina durante las primeras 24 horas. (Alvarez-Guerra et al., 2002)

En diversos estudios sobre perros y gatos, se ha demostrado que dosis de etamsilato tan altas como de 200 mg/Kg es bien tolerada. En ratas la dosis letal fue de 1,350 mg/Kg. (Arevalo Acevedo & Espinosa Cabrales, 2004; Wells & Schenk, 1984) Muchos investigadores han confirmado la buena tolerancia del etamsilato, aunque en algunas ocasiones puede producir náuseas, cefalea y rash cutáneo. Hasta el momento no se ha encontrado ninguna asociación entre etamsilato y trombosis venosa profunda. (Hutton, Wickham, Reed, & Tuddenham, 1986) Existen reportes de diferentes especialidades médicas donde se utiliza el etamsilato en diversos padecimientos y procedimientos tales como la metrorragia o sangrado uterino disfuncional, (Hernandez et al., 2004; Homedes Beguer, 2002; Lyth & Booth, 1990) en otorrinolaringología para disminución de la hemorragia transoperatoria en amigdalectomía, en neurología para disminuir la hemorragia periventricular en prematuros, en oftalmología para cirugía de catarata y en urología aplicada antes de una prostatectomía (Elbourne et al., 2001).

Symes y cols., en 1975 reporta un resultado con relación a la hemorragia durante y después de la resección transuretral de próstata en un grupo de 76 pacientes, aunque las cifras de sangrado que reportan no fueron confirmadas por Lyth y Booth en 1990. (Lyth & Booth, 1990; Symes et al., 1975) De ahí el interés de realizar este estudio para observar la utilidad del etamsilato en el manejo de la disentería canina, la cual produce masivas hemorragias capilares, similares a las presentadas en en la metrorragia y a la resección transuretral de próstata. (Arnot, Rashid, Evans, & Pollock, 1975; Lewis, 1984; Okuma et al., 1982).

■ Materiales y Métodos

Método: El estudio fue realizado en la Clínica Veterinaria de Antioquia, en Medellín Colombia, desde octubre 2011 a junio 2012; los pacientes seleccionados presentaron como diagnóstico preliminar gastroenteritis hemorrágica canina. No se determinó la etiología del cuadro, pero se estableció que la causa no es de origen viral, por el análisis del hemoleucograma preliminar. Todos los pacientes se encontraban en el servicio de hospitalización del centro veterinario durante todo el tratamiento que fue de 7 días. Los propietarios firmaron descargo de responsabilidad autorizando la terapia recomendada y la medicación del estudio, además consintieron la toma de muestras en el inicio y al final del estudio con la posible publicación de los datos. La información y manipulación de los animales siguió los reglamentos impuestos en la ley 84 del 1989, capítulo 3, artículo 6 y capítulo 6, artículo 23, además de la ley 576 del 2000, capítulo 6, artículo 83 del congreso nacional de Colombia para el manejo de animales en experimentación científica.

Criterio de selección: Fueron seleccionados 19 pacientes caninos con cuadro de disentería aguda, con una evolución de 24 horas, las

edades entre 4 meses hasta 6 años, los pesos desde 2 Kg hasta 30 Kg (con un promedio 12.5 Kg). Todos los pacientes tenían vacunación vigente contra parvovirus, coronavirus, distemper, leptospirosis y hepatitis. No se excluyeron animales con enfermedad parasitaria o bacteriana. De los 19 perros seleccionados, 10 machos y 9 hembras, partieron de una clasificación de manera aleatoria numérica en dos grupos. El primer grupo que recibió etamsilato, se denominó como grupo 1 y el segundo con placebo fue el grupo 2. Para el estudio no se tuvieron en cuenta los variables sexo, edad, raza ni peso, debido a que el objetivo era evaluar efectividad y no se consideraron dichas variables como determinantes para el análisis de los resultados.

Examen Inicial: Los caninos fueron evaluados clínicamente por el cuerpo médico del hospital, tomándose para cada paciente los parámetros físicos generales, así como la realización de una ECOP, para cada uno. Para los diagnosticados con gastroenteritis hemorrágica canina, fue determinado el estado de hidratación, la temperatura, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, tiempo de llenado capilar y presencia de dolor abdominal. Todos los pacientes del estudio recibieron el protocolo general para el manejo de disentería en caninos.

Para el estudio, los pacientes recibieron como terapia convencional una hidratación con solución lactato de Ringer, calculada a cada paciente por su estado de hidratación, peso corporal, con un mantenimiento de 60 ml/Kg día, perdidas por vómito 100 ml por episodio y 60 ml por episodio diarreico y 2 ml/Kg día por el ayuno, durante los 7 días de hospitalización; además con metronidazol a 25 mg/Kg endovenosa cada 12 horas por 7 días, Trimetoprim sulfadiazina a razón de 15 mg/Kg intravenoso, diluido en 100 ml de solución salina, cada 12 horas por 7 días, ranitidina a dosis de 2 mg/Kg subcutáneo cada 8 horas por 7 días y dipirona 28 mg/Kg intravenoso cada 12 horas por 48 horas.



Cada paciente fue canalizado en la vena cefálica externa, con catéter de calibre 22 BD®, con depilación de la zona, desinfección preliminar con clorhexidina jabón y luego desinfección con alcohol en torunda de algodón, los catéteres se fijaron con microporo 3M® y se manejó la vía endovenosa con venoclisis microgoteo y adaptadores de terapia intermitente.

Al inicio del estudio se realizó hemograma completo, tomando la muestra de la vena safena externa, en tubos de vacutainer con EDTA; se envían al laboratorio del instituto Colombiano de medicina tropical (ICMT); ubicado en Envigado, Colombia, las muestras fueron procesadas inmediatamente después de la toma, los valores estándar de la publicación se toman de los reportes de Sodikoff, 1996, Campora, 2011 para valores normales del hemoleucograma en caninos. (Campora et al., 2011; Sodikoff, 1996) Las muestras se evaluaron con un equipo Abacus junior vet®. El reporte de la evaluación de materia fecal, tomada por extracción manual, con guante de látex y previa aplicación de lidocaína gel, es realizado por microbiólogos del laboratorio ICMT. El método de reconocimiento y examen fue por flotación y directo. Los valores estándar para la calificación se tomaron de los reportes de Sodikoff, 1996 (Sodikoff, 1996) dicha evaluación fue efectuada en microscopio Nikon® de luz; los parámetros utilizados para estandarizar la evaluación coprológico, en el periodo de seguimiento.

Protocolo experimental: Una vez los pacientes fueron evaluados y canalizados, se inició el tratamiento convencional descrito. Fueron separados los dos grupos; el grupo 1 recibió 12.5 mg/Kg endovenoso de etamsilato cada 8 horas durante 7 días; el grupo 2 recibió una terapia placebo, de solución salina 0.9% endovenosa, a razón de 1 ml/Kg cada 8 horas durante el mismo tiempo.

Periodo de seguimiento: Todos los pacientes fueron sometidos a seguimiento médico cada 8

horas durante los 7 días de la hospitalización, teniendo presente como parámetros a evaluar, la presencia o ausencia de disentería, el tiempo de duración del cuadro disentérico, y la consistencia de las heces en cada uno de los días del tratamiento. Se realizó hemoleucograma al final de la terapia, así como un coprológico; la evaluación de estas se realizó en el laboratorio ya referenciado, con igual protocolo, equipo y personal académico. Los periodos de evaluación del hemoleucograma y de los coprológicos se determinaron en dos: tiempo 1 para el inicio (día cero) y tiempo 2 para el final del tratamiento (séptimo día).

Los datos recolectados fueron entregados en formato de laboratorio estándar del ICMT, la información cuantitativa y cualitativa del estudio se ingresó en formato Excel Microsoft®, por parte del investigador. Los datos ingresados fueron días de presencia de hematoquexia, el aspecto de las heces, días de resolución del cuadro, cambio macroscópico del aspecto de las heces, hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio, hemoglobina corpuscular media, concentración de hemoglobina media, proteínas plasmáticas, trombocitos (plaquetas), número de glóbulos blancos, neutrófilos, eosinófilos, linfocitos, y monocitos; las unidades utilizadas se basaron en estándares internacionales anteriormente enunciados.

El aspecto de las heces fue clasificado según score determinado por el investigador; donde los valores para la apariencia de las heces es: 1-2 (líquida), 2-3 (esteatorreica), 3-4 (pastosa), 4-5 (blanda pero consistente) y >5 (sólida). Las fibras vegetales son categorizan según la escala de cruces, donde 1 cruz equivale a 100 fibras/campo, 2 cruces representa 200 fibras/campo, 3 cruces son 300 fibras/campo y 4 cruces corresponde 400 fibras/campo. La determinación de los parásitos fue presentada por el método de cruces donde: 1 cruz son 100 huevos por campo y 2 cruces son 200 huevos por campo. En cuanto a la sangre en heces se mide en escala de 1 a 3,

donde 3 fue heces totalmente hemorrágicas, 2 heces con estrías de sangre y 1 heces sin sangre.

Fueron medidas las cantidades de bacterias en las heces, se clasifico 1 aquellas con más de 100 individuos por campo, 2 para 200 individuos por campo y 3 que corresponde para 300 individuos por campo. También se evaluaron los eritrocitos en heces, con una escala de cruces, donde 1 significa 100 glóbulos rojos por campo, 2 representa 200 glóbulos rojos por campo y 3 para 300 glóbulos rojos por campo. Los leucocitos también son evaluados en heces con la misma escala de glóbulos rojos ya mencionada. La cantidad de almidón en heces: 1+(100 almidón/campo), 2+(200 almidón/campo), 3+(300

almidón/campo) y 4+(400 almidón/campo). Los días de hematoquexia fueron determinados en el momento en el cual el paciente ya no presentaba heces diarreicas y los días de resolución fueron los días en los que el paciente ya presentaba heces fecales normales sin signos de disentería.

Análisis estadístico: Los pacientes del presente estudio fueron escogidos en forma aleatoria clasificados en dos protocolos y dos tiempos de evaluación, los datos fueron analizados con el programa STATA, con la prueba de Tukey con un nivel de significancia de 5%, y unos intervalos de confianza del 95%, para las variables cuantitativas y cualitativas.

Tabla 1. Valores de las medias de variable hematológica y variable leucocitaria, para dos protocolos, Etamsilato y placebo, en Gastroenteritis hemorrágica canina en día 0 y día 7.

Definición Variable	Etamsilato		Placebo		P
	Tiempo 0	Tiempo 7	Tiempo 0	Tiempo 7	
HEMATOCRITO %	32,32	33,21	32,31	32,95	0,9457
HEMOGLOBINA gr/dl	10,89 ^a	10,77	10,77	11,09	0,9509
ERITROCITOS millon/ μ l	4.92	5.10	4.91	5.10	0,7126
VCM fI	61,88	63,44	62,90	64,50	0,0120*
HCMC Pg	20,87	21,14	20,97	21,50	0,2041
CHbCM gr/dl	37,02	34,74	36,35	35,52	0,0361
LEUCOCITOS mil/ μ l	14.594,4	13.591,7	14.374,5	14.461,2	0,8952
NEUTRÓFILOS mil/ μ l	11.752,7	10.193,8	13.229,8	10.845,9	0,0307*
EOSINÓFILOS mil/ μ l	1.33	0.55	1.80	1.50	0,4189
LINFOCITOS mil/ μ l	2390,5	163,0	2156,18	173,6	0.000*
MONOCITOS mil/ μ l	404,27	135,91	431,23	144,61	0.000*
PROTEÍNAS PLASMÁTICAS gr/Lt	56,11	63,55	52,40	60,60	0.0025*
PLAQUETAS mil/ μ l	248,55	281,22	263,50	302,30	0,2711

*Valores de probabilidad con diferencia estadística significativa $P < 0.05$.



■ Resultados

Hematológico: 19 caninos con diagnóstico de gastroenteritis hemorrágica, separados en dos grupos, no mostraron diferencia estadística en la evaluación de las variables hematológicas: hematocrito, hemoglobina, hemoglobina corpuscular media ni concentración media de hemoglobina. Se encontró diferencia en el volumen corpuscular medio ($P=0,0120$), tampoco se hallaron diferencias entre tiempos de evaluación (ver tabla 1).

Leucocitario: Los pacientes mostraron diferencia estadística en los neutrófilos entre placebo y etamsilato ($P=0,0307$). Los linfocitos mostraron diferencia entre etamsilato y placebo ($P=0.000$), tanto entre grupo como entre días. Los monocitos también presentaron diferencia estadística tanto entre protocolos como entre tiempos ($P=0.000$): Los demás valores leucocitarios como leucocitos, eosinófilos y plaquetas no mostraron diferencia estadística (ver tabla2).

Las proteínas plasmáticas mostraron diferencia estadística tanto en el placebo como en el etamsilato ($P=0.0025$).

Tabla 2. Valores promedio de evaluación coprológico para etamsilato y placebo, en los días 0 y 7 en la gastroenteritis hemorrágica canina.

Definición Variable	Etamsilato		Placebo		P
	Tiempo 1	Tiempo 2	Tiempo 1	Tiempo 2	
ASPECTO ¹	1,66	4,11	2,20	4,00	0.000*
FIBRAS (NÚMERO DE CRUCES/CAMPO) ²	1,33	0,55	1,00	0,70	0,3976
PARÁSITOS (NÚMERO DE CRUCES/CAMPO) ³	1,44	1,44	1,60	1,70	0,6382
SANGRE (NÚMERO DE CRUCES/CAMPO) ⁴	2,11	2,20	2,20	1,44	0,1526
BACTERIAS (NÚMERO DE COLONIAS/CAMPO) ⁵	2,11	1,55	2,00	1,50	0,1380
ERITROCITOS (NÚMERO DE CRUCES/CAMPO) ⁶	2,66	1,55	2,20	1,30	0.001*
LEUCOCITOS (NÚMERO DE CRUCES/CAMPO) ⁷	2,66	1,33	2,70	1,90	0.000*
ALMIDÓN (NÚMERO DE CRUCES/CAMPO) ⁸	1,66	0,33	0,90	0,50	0.01*

*Valores de probabilidad con diferencia estadística entre protocolos $P<0.05$

¹ **Aspecto de las heces:** 1-2 (líquida), 2-3 (es-teatorreica), 3-4 (pastosa), 4-5 (blanda pero consistente) y >5 (sólida).

² **Fibras:** 1+ (100 fibras/campo), 2+ (200 fibras/campo), 3+ (300 fibras/campo) y 4+(400 fibras/campo).

³ **Parásitos:** 1+ (100 huevo/campo), 2+ (200 huevo/campo) y 3+ (300 huevo/campo).

⁴ **Sangre en heces:** 1+ (Heces sin sangre), 2+ (heces con estrías de sangre) y 3+ (hemorrágicas).

⁵ **Bacterias en heces:** 1+ (100 bacterias/campo), 2+ (200 bacterias/campo) y 3+ (300 bacterias/campo).

⁶ **Eritrocitos en heces:** 1+ (100 glóbulos rojos/campo), 2+ (200 glóbulos rojos/campo) y 3+ (300 glóbulos rojos/campo).

⁷ **Leucocitos en heces:** 1+ (100 glóbulos rojos/campo, 2+ (200 glóbulos rojos/campo) y 3+ (300 glóbulos rojos/campo).

⁸ **Almidón en heces:** 1+ (100 almidón/campo), 2+ (200 almidón/campo), 3+ (300 almidón/campo) y 4+ (400 almidón/campo).

Coprológico: Se encontró diferencia estadística en el aspecto de las heces, entre los grupos y entre los momentos ($P=0.000$). La presencia de eritrocitos en heces también mostró diferencia entre el etamsilato y el placebo ($P=0.001$). Los leucocitos en heces mostraron también diferencia tanto entre los protocolos como entre

los tiempos ($P=0.000$). La variable presencia de almidón mostró diferencia estadística entre el etamsilato y el placebo ($P=0.01$). Las demás variables como: fibras vegetales, sangre en heces, bacterias y parásitos no mostraron diferencia estadística (ver tabla 2).

Evaluación sintomatológica: Los pacientes sometidos al estudio mostraron diferencia estadística significativa en los días de hematoquexia (Figura 1), entre tratamiento con etamsilato y placebo ($P=0.0005$) y días de resolución de los signos entre los dos protocolos ($P=0.0000$), siendo menor en el tratamiento (Figura 2).

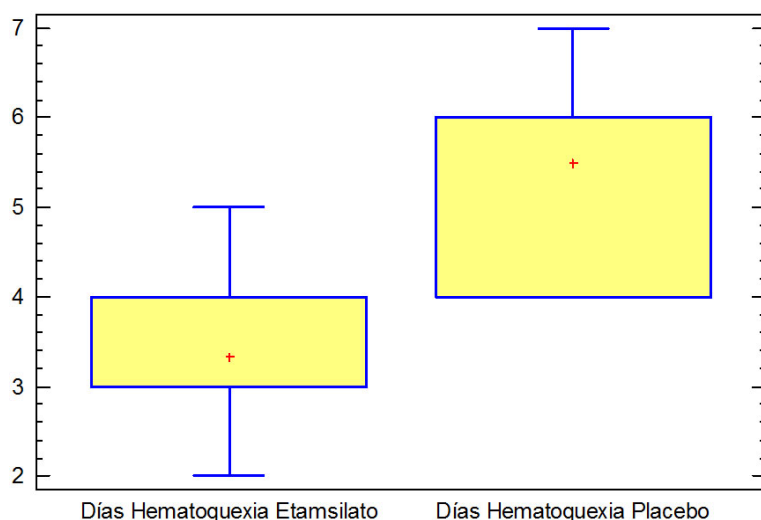
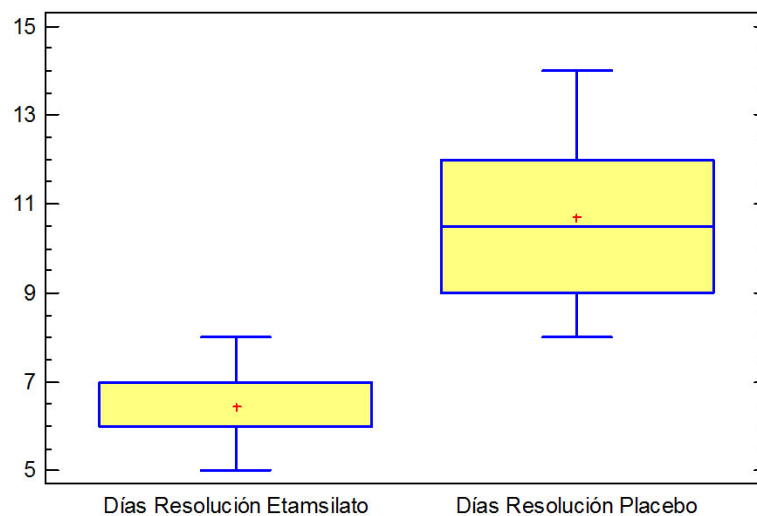


Figura 1. Grafica de cajas y bigotes para los días de hematoquexia entre etamsilato y placebo. ($P=0.0005$).

Figura 2. Grafica de cajas y bigotes para días de resolución (normalidad) entre etamsilato y placebo. ($P= 0.000$).





■ Discusión

Este trabajo muestra el efecto del etamsilato como antihemorrágico en la gastroenteritis hemorrágica canina comparado con un placebo, en caninos machos y hembras, de diferentes edades y sexo, donde no se tuvo consideración la etiología de la afección.

Con respecto a la evaluación hematológica, se pudo demostrar que solo existe diferencia estadística en el volumen corpuscular medio, entre el tratamiento con etamsilato y el placebo, lo cual corresponde con los hallazgos reportados por Homedes 2002; (Homedes Beguer, 2002) mientras que las demás variables hematológicas no mostraron diferencia en el presente estudio; lo cual crea una pregunta sobre el comportamiento antihemorrágico del etamsilato reportado ampliamente, (Arnot et al., 1975; Lewis, 1984) lo cual no pudo ser demostrado en el presente trabajo sobre la gastroenteritis hemorrágica canina.

Al analizar el recuento leucocitario se pudo observar diferencia estadística en el valor de los neutrófilos entre tratamiento y placebo, lo cual está estrechamente relacionado con la capacidad antiinflamatoria al inhibir la COX2, en cuadros hemorrágicos, similares a los hallados por Wells, Okuma y Arévalo. (Arevalo Acevedo & Espinosa Cabrales, 2004; Okuma et al., 1982; Wells & Schenk, 1984) Además los linfocitos también mostraron diferencia estadística, la explicación puede ser debido al uso de terapias concomitantes y la inhibición de los proceso pro inflamatorias ya descritos por Garay y Molina-Polo, (Garay et al., 2006; Molina-Polo et al., 2008) además está relacionado con la presencia del agente causal, el cual no fue tenido en cuenta y puede tener una significado importante en la disminución o incremento de esta variable; (Ettinger & Feldman, 2007; Greene, 2012) para el autor debe a futuro determinar el agente causal y correlacionar estadísticamente con los

resultados obtenidos. La presencia de diferencia estadística encontrada en este estudio sobre los monocitos confirma la hipótesis establecida por otros autores sobre el poder inhibitor de los factores pro inflamatorio del etamsilato. (Garay et al., 2006; Hernandez et al., 2004; Hutton et al., 1986)

Se pudo determinar el papel importante que juega el etamsilato en la conservación de las proteínas, plasmáticas, ya que se encontró que pacientes sometidos a esta terapia tenían menos pérdidas de proteínas plasmática que el placebo, lo cual se relaciona estrechamente con los hallazgos encontrados en la especie Bovina. (Homedes Beguer, 2002)

Los pacientes tratados con etamsilato mostraron cambios en la consistencia y aspecto de las heces, resolviendo el cuadro más rápido que el placebo, esto para el autor está estrechamente relacionado con el poder antiinflamatorio del medicamento, lo cual disminuye la inflamación en el enterocito y el daño en la criptas duodenales, lo cual se relaciona con terapias reportadas para el manejo de enfermedad inflamatoria intestinal en caninos, (Ettinger & Feldman, 2007; Nelson & Couto, 2007; Tams, 2005) no pude relacionarse este hallazgo con estudios previos del manejo de la disentería con etamsilato. la capacidad antihemorrágica que inicialmente en el hemograma no fue evidente, se pudo determinar que la presencia de eritrocitos en heces es menor en el tratamiento, esto debido a la capacidad que tiene el fármaco de agregación plaquetaria ya reportada, (Arnot et al., 1975; Hutton et al., 1986) El evitar las pérdidas de glóbulos rojos en las hemorragias de pequeños vasos es una de las características que se le atribuyen al etamsilato en la clínica de pacientes humanos, en especial en órganos como el útero, endocardio y cerebro; (Lewis, 1984; Lyth & Booth, 1990; Symes et al., 1975) la presencia de leucocitos que mostro en este trabajo y la diferencia entre los dos tratamientos,

está justificada no solo en la capacidad inhibidor COX2, sino el mismo efecto antihemorrágicos intrínseco. (Towler & Valerio, 1978) Como se ha comentado la capacidad antiprostaglandínica del etamsilato en los tejidos lesionados garantiza que las pérdidas de elementos digestivos por daño en las criptas sean menores.

Los trastornos disintéricos en caninos reportados en el presente trabajo mostro que la recuperación de los pacientes frente a los días de hematoquexia y días de resolución fue diferente, esto confirma los hallazgos encontrados por autores que reportan la capacidad antihemorrágica del etamsilato en hemorragias capilares. (Hernandez et al., 2004; Lewis, 1984; Wells & Schenk, 1984)

La conclusión es que el uso de etamsilato en la gastroenteritis canina, mejora los signos clínico y aunque no pudo comprobarse el verdadero poder antihemorrágico, la causa de que no se haya podido confirmar la hipótesis se puede atribuir a que los parámetros de pérdidas de hematológicas son más evidentes en un periodo de tiempo mayor a 7 días, que no pudo determinarse en este estudio, además las alteraciones en los leucocitos pueden estar relacionados con el agente etiológico, que no se determinó en este trabajo pero que sin duda para futuros trabajos debe tenerse presente, pues el comportamiento de la línea blanca depende si la afección se trata de origen parasitaria o bacteriana, ya descrita por Ettineger, 2007 Nelson, 2000 y Tams, 2005. (Ettinger & Feldman, 2007; Nelson & Couto, 2007; Tams, 2005)

Es importante determinar que el efecto antihemorrágico no fue concluyente en este estudio, lo cual debe evaluarse desde el tamaño de la muestra y las variables que no fueron tomados en cuenta, además de tiempos de análisis superior, para ellos debe instaurarse un estudio aumentando el tiempo de medición y entrar a evaluar otros factores relacionado con la coagulación en caninos como los tiempos de protrombina y tromboplastina.

■ Agradecimientos

Agradecimiento en especial a la compañía California por su aporte institucional en la realización del proyecto y en la búsqueda de nuevas acciones farmacológicas del etamsilato y en especial al Dr. Fredy Gómez quien siempre estuvo dispuesto a la realización de este proyecto, al docente Oscar Sáenz de la facultad de medicina veterinaria y zootecnia de la universidad CES, por su aporte en los cálculos estadísticos.

■ Conflicto de intereses

En ningún momento el investigador recibe honorarios o dádivas por parte del laboratorio para la realización del proyecto, este surge de un interés personal por el desarrollo farmacológico y la búsqueda de nuevas alternativas que mejoren la calidad y la salud animal.

■ Referencias

- Alvarez-Guerra, M., Hernandez, M. R., Escolar, G., Chiavaroli, C., Garay, R. P., & Hannaert, P. (2002). The hemostatic agent ethamsylate enhances P-selectin membrane expression in human platelets and cultured endothelial cells. *Thromb Res*, 107(6), 329–335.
- Arevalo Acevedo, R. E., & Espinosa Cabrales, J. E. (2004). *Estudio determinativo de la potencial efectividad del etamsilato sódico en intoxicaciones por ácido acetil salicílico en CANINOS*. Universidad de la Salle, Bogotá.
- Arnot, R. S., Rashid, A., Evans, M., & Pollock, A. V. (1975). Proceedings: The haemostatic effect of ethamsylate (Dicynene) in general surgery. *Br J Surg*, 62(2), 159–160.
- Campora, C., Freeman, K. P., Lewis, F. I., Gibson, G., Sacchini, F., & Sanchez-Vazquez,



- M. J. (2011). Determination of haematological reference intervals in healthy adult greyhounds. *JSAP*, 52(1), 301–309.
- Dipiro, J. T., Talbert, R. L., Yee, G. C., Matzke, G. R., Well, B., & Posey, M. (2008). *Pharmacotherapy a pathophysiologic approach*. (Vol. séptima). McGraw Hill.
- Elbourne, D., Ayers, S., Dellagrammaticas, H., Johnson, A., Leloup, M., & Lenoir-Piat, S. (2001). Randomised controlled trial of prophylactic etamsylate: follow up at 2 years of age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, 84(1), 183–187.
- Ettinger, S., & Feldman, E. (2007). *Tratado de Medicina Interna Veterinaria* (Vol. sexta). Madrid: Elsevier.
- Garay, R. P., Chiavaroli, C., & Hannaert, P. (2006). Therapeutic efficacy and mechanism of action of etamsylate, a long-standing hemostatic agent. *Am J Ther*, 13(3), 236–247.
- Goddard, A., & Leisewitz, A. (2010). Canine Parvovirus. *Vet Clin Small Anim*, 40(1), 1041–1053.
- Goodman Gilman, A., Hardman, J., & Limbird, L. E. (2001). *Goodman & Gilman's The Pharmacological basis of therapeutics*. (Vol. décima). New York: McGraw Hill.
- Greene, C. (2012). *Infectious diseases of the dog and cat* (Vol. tercera). Missouri: Elsevier.
- Henao Villegas, S., Tojancí Duque, C. P., Yépes Chavarriaga, C. M., & Usuga Suárez, A. (2010). Análisis retrospectivo de los registros clínicos del Centro de Veterinaria y Zootecnia de la Universidad CES 2004-2009. *Rev CES Medicina Veterinaria y Zootecnia*, 5(2), 61–68.
- Hernandez, M. R., Alvarez-Guerra, M., Gine's Escolara, G., Chiavaroli, C., Hannaert, P., & Garay, R. P. (2004). The hemostatic agent etamsylate promotes platelet/leukocyte aggregate formation in a model of vascular injury. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 18(1), 423–430.
- Homedes Beguer, J. M. (2002). *El etamsilato cómo fármaco hemostático en la clínica del bovino*. Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona.
- Hutton, R. A., Wickham, E. A., Reed, J. V., & Tuddenham, E. G. (1986). Studies on the action of etamsylate (Dicyclic) on haemostasis. *Thromb Haemost*, 56(1), 6–8.
- J. F. Evermann, J. R. A. (2005). Canine coronavirus-associated puppy mortality without evidence of concurrent canine parvovirus infection. *J Vet Diagn Invest*, 17(1), 610–614.
- Lewis, G. J. (1984). Does etamsylate increase the incidence of venous thrombosis? *Br Med J*, 288(6421), 899–900.
- Lyth, D. R., & Booth, C. M. (1990). Does etamsylate reduce haemorrhage in transurethral prostatectomy? *Br J Urol*, 6(66), 631–634.
- Molina-Polo, L. D., Aragón, C. M., Castillo, H. J., & Galicia, S. R. (2008). Experiencia de cinco años con etamsilato en la resección transuretral de próstata. *Rev Mex Urol*, 68(4), 199–202.
- Nelson, R., & Couto, G. (2007). *Medicina Interna de Animales Pequeños*. (Vol. primera). Buenos Aires: Interamericana.
- Okuma, M., Takayama, H., Sugiyama, T., Sensaki, S., & Uchino, H. (1982). Effects of etamsylate on platelet functions and arachidonic acid metabolism. *Thromb Haemost*, 48(3), 330–3.
- Schaer, M. (2006). *Medicina clínica del Perro y el Gato* (Vol. primera). Barcelona: Masson Elsevier.



Sodikoff, C. (1996). *Pruebas Diagnósticas y de Laboratorio en Enfermedades de Pequeños Animales* (Vol. segunda). Madrid: Mosby.

Symes, D. M., Offen, D. N., Lyttle, J. A., & Blandy, J. P. (1975). The effect of dicyclic on blood loss during and after transurethral resection of the prostate. *Br J Urol*, 42(2), 203–207.

Tams, T. R. (2005). *Manual de Gastroenterología en animales pequeños* (Vol. 12). Buenos Aires: interamericana.

Towler, J. M., & Valerio, D. (1978). Dicyclic in transurethral resection of the prostate. *Br J Urol*, 50(7), 547–550.

Wells, A. D., & Schenk, W. G. (1984). Beneficial effect of ethamsylate on the relative blood flow of the pancreas in acute canine necrotizing pancreatitis. *Surgery, Gynecology & Obstetrics*, 155(1), 673–678.